

h-tb

HIV bilten

BIH / CRNA GORA / HRVATSKA / SRBIJA

2013/II

Sadržaj:

UVODNIK	3	ANTIRETROVIRUSNA TERAPIJA	25
DODATAK HIV BILTENU	3	<ul style="list-style-type: none"> • Stribild, kombinacija četiri leka u jednom, odobren u EU • Promenjeni zahtevi za režim ishrane u Evropi za kombinaciju fiksnih doza rilpivirina/tenofovira/FTC-a (Evilepra) 	
IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA	4	DOSTUPNOST TERAPIJE	26
7. konferencija Međunarodnog udruženja za AIDS (IAS) o patogenezi, tretmanu i prevenciji HIV-a	4	<ul style="list-style-type: none"> • Okončanje korišćenja d4T-a na globalnom nivou: UNITAID će uticati na tržište u korist bezbednijih alternativa 	
<ul style="list-style-type: none"> • Uvod • Vodiči SZO za 2013. godinu: kada odnos rizika i koristi ne ide u korist početka uzimanja terapije ako je broj CD4 ćelija 500 • Vodiči SZO za 2013. godinu: Šta je sa formulacijama koje nedostaju? • Antiretrovirusna terapija i zdravlje kostiju: uloga NIRT u drugoj liniji terapije 		VODIČI	27
20. konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI)	16	<ul style="list-style-type: none"> • Traganje za HIV-om kod Timothy Brown-a, berlinskog pacijenta • Tužne vesti vezane za ponavljanje izlečenja postignutog kod Timothy Brown-a 	
<ul style="list-style-type: none"> • Uvod • Izveštaj o funkcionalnom leku od deteta inficiranog HIV-om • Kardiovaskularne bolesti i druge bitne promene nevezane za AIDS 		NAUKA	35
		<ul style="list-style-type: none"> • Prevencija kardiovaskularne bolesti kod pacijenata sa HIV infekcijom 	
		LOKALNE STRANE	37
		NAJAVE DOGAĐAJA	45
		NARUDŽBENICA	46
		DONACIJA	47

h-tb

HIV bilten

BIH | CRNA GORA | HRVATSKA | SRBIJA

HIV bilten HTB

za Bosnu i Hercegovinu, Crnu Goru, Hrvatsku i Srbiju

Godina 2013 / broj četvrti
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

Štampanje: Srpski Gutenberg

Uređivački odbor:

Aleksandra Marjanović, Podgorica

Vesna Hadžiosmanović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu

Gordana Dragović Lukić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

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 GlaxoSmithKline kao predstavnik ViiV Healthcare i Gilead Sciences Europe. Ova sredstva se ne odnose na finansiranje organizacije HIV i-Base.



UVODNIK

Dragi čitaoci,

Predstavljamo vam četvrti broj HIV biltena HTB. Ovaj broj donosi izveštaje sa dve veoma značajne globalne konferencije o HIV-u i terapiji. Nastavljamo sa izveštajima sa CROI konferencije, održane u Atlanti ove godine, sa koje smo u trećem broju već predstavili nekoliko izveštaja. Sada je tu interesantna priča o funkcionalnom izlečenju devojčice u Americi i implikacijama ovih rezultata na pedijatrijsku negu i dalja istraživanja. Pored toga, prenosimo nalaze vezane za kardiovaskularne bolesti. Budući da je sredinom ove godina održana sedma po redu IAS konferencija, najveći broj članaka odnosi se na izveštaje sa ovog događaja. Tu možete pronaći tekstove o novim smernicama Svetske zdravstvene organizacije za 2013. godinu, koje, pored ostalog, donose novi pristup pitanju kada treba započeti sa terapijom, kao i najnovija otkrića u vezi sa antiretrovirusnom terapijom i zdravljem kostiju. Slede vesti iz oblasti ARV terapije, o dozvoli za uvođenje novog leka na tržište Evropske unije, potpunom izbaci-

vanju iz upotrebe d4T-a i novom režimu ishrane kod Eviplere. Objavili smo zanimljiv članak Simon Collins-a u kome elaborira dokaze o tome kada je zapravo najbolje započeti sa terapijom i zasigurno podstiče otvorenu raspravu na temu koja će, sasvim izvesno, u budućnosti okupirati mnoge istraživače. Imamo i nove vesti o slučaju „berlinskog pacijenta” – jedine odrasle osobe koja se smatra izlečenom od infekcije HIV-om. I na kraju, u delu koji zovemo lokalne strane, sa posebnim zadovoljstvom predstavljamo generalne preporuke za redukciju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata na HAART-u koje je izradila dr Gordana Dragović Lukić.

Nadamo se da će vam se dopasti i ovo izdanje HIV biltena HTB, da ćete u njemu uživati i pronaći korisne informacije. Pozivamo vas da nam i dalje pišete, naručujete svoje primerke i doprinosite sadržaju magazina. Očekujete nove brojeve koji slede.

Uz sve poštovanje,
Nenad Petković

DODATAK HIV BILTENU HTB

Kao dodatak ovom broju HIV Biltena HTB predstavljamo pregled poruka pripremljenih za Evropsku sedmicu testiranja na HIV 2013. godine. Ove poruke su namenjene svima koji žele da se uključe u Evropsku sedmicu testiranja zarad povećanja svesti o prednostima testiranja na HIV, tako da što više ljudi bude svesno svog statusa i može da pristupi terapiji.

Ove poruke upućene su donosiocima odluka i političkim organizacijama, zatim ljudima koji bi trebalo da se testi-

raju na HIV, ali i osobama koje treba da predlažu i nude testiranje na HIV. Cilj sedmice testiranja je smanjenje stigme vezane za HIV kroz normalizaciju testiranja, povećanje svesti i prihvatanje evropskih vodiča za testiranje na HIV.

Evropska sedmica testiranja održaće se od 22. do 29. 11. 2013. godine.

Više podataka o Evropskoj sedmici testiranja možete naći na stranici <http://hivtestingweek.eu/>

IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA

7. konferencija Međunarodnog udruženja za borbu protiv AIDS (IAS) o patogenezi, tretmanu i prevenciji HIV-a

30. 6. – 30. 7. 2013., Kuala Lumpur, Malezija
Simon Collins, HIV i-Base

Uvod

Glavna vest na ovogodišnjoj konferenciji IAS-a bila je da je Svetska zdravstvena organizacija u 2013. godini objavila nove vodiče za terapiju za lečenje HIV-a.

Interesovanje za ove vodiče je bilo toliko da du organizatori morali sesiju predstavljanja da presele u najveću salu, gde je i dalje bila gužva, iako su svi u publici stajali. Naši prvi izveštaji sa konferencije govore upravo o ovim vodičima i njihovom uticaju.

Neka od predavanja sa konferencije se mogu naći na internetu (webcast), ali nažalost ne baš sva. Isto važi i za slajdove sa prezentacija, mnogi se mogu naći na Internetu, ali neki ne. Međutim, svi rezimeji,

kao i kontakti mnogih istraživača, su dostupni u bazi podataka *Programme At a Glance*.
<http://pag.ias2013.org/PAGHome.aspx>

Pojedine prezentacije se mogu naći i na YouTube kanalu IAS-ove konferencije

<http://www.youtube.com/user/iasconference>

Za ovaj broj HIV Biltena HTB za vas smo izabrali sledeće članke.

Linkovi prema drugim sajtovima su bili aktuelni na dan postavljanja. Ne možemo garantovati da će ostati dugoročno aktuelni.

Vodiči SZO za 2013. godinu: kada odnos rizika i koristi ne opravdava početak uzimanja terapije ako je broj CD4 ćelija 500

Simon Collins, HIV i-Base

Novi i konsolidovani vodiči Svetske zdravstvene organizacije za 2013. godinu izazvali su ogromno interesovanje kada su predstavljeni na pratećem sastanku SZO održanom pre otvaranja 7. konferencije IAS-a – iako su mnoge ključne promene bile očekivane. [1]

Jedan od razloga zbog kojih su pomenuti vodiči izazvali toliko dinamičnu diskusiju bila je odluka da se kao indikator za početak uzimanja terapije protiv HIV-a preporučuje viša vrednost broja CD4 ćelija. Ovo skromno povećanje na papiru - sa 350 na 500

ćelija/mm³ – zasnovano je na očekivanim združenim kliničkim, preventivnim i operativnim prednostima koje pruža raniji početak uzimanja terapije.

Ovo je privuklo više pažnje i od pratećeg sastanka na kome su predstavljene procene SZO i nove informacije o globalnom pristupu terapiji koje su sadržale daleko važniju novost o tome kako blizu 10 miliona ljudi u zemljama u razvoju sada koristi terapiju protiv HIV-a. [2] Ove dve teme su ipak blisko povezane, budući da povećanje granice broja CD4 ćelija povećava broj ljudi kojima je terapija potrebna sa 16 na 25 miliona.

Preporuka da se granica nivoa broja CD4 ćelija

pomeri na 500 je predstavljena kao „jaka” a podržana je „srednjim” nivoom dokaza, za koje pak mnogi smatraju da im nedostaje velikodušnosti. Kao relevantni i pogodni izvori podataka za ovu promenu su se pokazale samo dve randomizirane studije (SMART i HPTN052) budući da su ispunjavale uslove PIPR principa ispitivanja (Populacija Intervencija Poređenje Rezultat - eng. PICO - *Population Intervention Comparison Outcome*) i sistematskog procenjivanja za razvoj vodiča zasnovanih na dokazima. Ono što je važno navesti je da su obe studije koristile rezultate podanaliza a ne konačne rezultate kliničkih istraživanja, zatim, da su uglavnom poredile raniji početak uzimanja terapije sa početkom kada je broj CD4 ćelija 250 (a ne 350), kao i da ni jedna od ovih studija nije bila primarno projektovana da proučava vreme početka uzimanja terapije. [3] To znači da su podaci dobijeni od ovih kohorti i korišćeni da pomognu u davanju odgovora na pitanje granice početka uzimanja terapije, snizili nivo kvaliteta dokaza, umesto da ga povećaju. [4]

Ova preporuka u vodičima stoga može biti zasnovana na kvalitetnijim dokazima (iz randomiziranih studija) da ARV terapija smanjuje transmisiju HIV-a. U ovoj mešavini prednosti za pojedince i za javno zdravlje, dokazi vezani za prednosti po javno zdravlje su jači, pa su i pokrenuli promenu. Još jedan, možda čak i važniji, faktor je da ovakva promena može imati operativne prednosti u tome da ljudi odmah posle testiranja dobiju medicinsku negu.

Ovaj princip daje vodičima ambiciozni karakter. Oni su i politički, a i jedno i drugo su dobre stvari. Vodiči pokazuju tendenciju da usmeravaju globalno zdravstvo koje je po duhu aktivističko. Želja da se smanji jaz između vodiča SZO i drugih vodiča sa zapada je takođe dobra stvar, iako je važno prepoznati da je epidemija veća u najsiromašnijim zemljama do te mere da je potreban pristup „javnom zdravlju” pre nego „pojedinačnom pacijentu”. Situacija se u domenu globalnog zdravstva menja lagano, pa iako trenutno nema podataka koji dokazuju prednosti početka uzimanja terapije sa 500 u odnosu na 350 ćelija/mm³, postoji solidna šansa da ćemo te podatke dobiti za nekoliko godina. S te strane će barem SZO imati malu prednost, mada će i to biti teško ukoliko prednosti od ranijeg korišćenja ARV terapije ne budu ispunili očekivanja nekih ljudi. Bilo bi lakše kada bi tako i pisalo u vodičima umesto što

se vrlo nedvosmisleno navode da su kliničke prednosti „čvrsto utemeljene na dokazima”.

Detaljni podaci koji se koriste kao osnovna za ove vodiče – koji verovatno imaju nekoliko stotina strana – trebalo bi da su bili objavljeni tokom osmog meseca. To znači da će detaljna analiza dokaza, korišćenog procesa i metodologije pre objavljivanja vodiča biti ograničena, a do tada će vodeći mediji već izgubiti interesovanje.

Kada se resursi smatraju ograničenima, a kada ne? – u vodičima se navodi da bi osobama kod kojih je broj CD4 ćelija manji od 350 trebalo da se da prioritet u pristupu terapiji. Takođe se preporučuje da ARV terapija treba da bude dostupna nezavisno od broja CD4 ćelija (tj. i kada je broj veći od 500) za tri važne grupacije: trudnice, decu mlađu od pet godina i HIV pozitivne osobe koje su u vezi, gde postoji rizik od daljeg prenošenja HIV-a.

Ovim hrabrim potezom, SZO stvara osećaj urgentnosti na globalnom nivou u smislu veće dostupnosti terapije. Preporuke predstavljaju idealnu situaciju, a nisu određene uslovima gde je pristup najviše ograničen. Naslov „SZO preporučuje raniji početak uzimanja terapije protiv HIV-a” koji su objavile globalne novinske agencije uopšte nije bio loš. [4,5] Ova poruka bi trebalo da pomogne u postizanju ranijeg testiranja i ranije dostupnosti terapije. Postavljanjem cilja spram kojeg bi se evaluirali nacionalni programi mogao bi se održati pritisak na države da na HIV gledaju kao na pitanje visokog prioriteta.

O interesantnoj istoriji pomeranja granice broja CD4 ćelija se ne priča često. Sa prihvatanjem AZT-a, 1987. godine, smernice Sekretarijata za zdravstvo i humanitarne usluge SAD-a su kao granicu za početak preporučile broj od 500 ćelija/mm³. Ovaj broj se zadržao na 500 do 2000. godine, kada je prvo pao na 350, pa na 200, zbog neželjenih dejstava koja su se javljala primenom ranih terapija, uključujući i d4T. Kada su novi lekovi postali dostupni, granica je, 2007. godine, opet narasla na 350, a 2009. godine se vratila na 500 ćelija/mm³. Međutim, u američkim vodičima iz 2013. godine je preporučeno da se sa terapijom počne što pre, nezavisno od broja CD4 ćelija, čak i kada je on iznad 500, uz ogradu da se dokazi koji potkrepljuju raniji početak zasnivaju samo na „mišljenju stručnjaka”. Koliko će nešto što je predloženo za SAD funkcionisati i u drugim okruženjima, gde je dostupnost lekova i praćenje

efekata drugačije, biće dugoročni test za ovu metodu. Međutim, vredi podvući da čak i u SAD većina ljudi počne sa terapijom mnogo kasnije od trenutka kad im broj CD4 ćelija padne ispod 500 ćelija/mm³, te je ambiciozni aspekt američkih vodiča i bio da daju doprinos ranijem i rutinskom testiranju i tako ograniče mogućnost kasnog dijagnostifikovanja.

Ovo ukazuje na ozbiljniji problem sa vodičima SZO. Koristi od širokog pristupa i ranijeg uzimanja ARV terapije zavise od kvaliteta i opsega lekova koji se koriste i srodnih problema, kao što su nabavka lekova i dijagnostičko praćenje. Međutim, iako vodiči jasno i nedvosmisleno zahtevaju bolju negu – na primer postepeno izbacivanje d4T iz upotrebe – ne zalaze u detalje o tome kako ovo utiče na odluku o početku terapije. Nedostaje i jednako pažljivo izvedena analiza podataka o uticaju faktora koji se sreću u praksi – kao što je i dalje korišćenje d4T-a (ili moguće nestašice lekova) na procenu odnosa rizika i prednosti. Ovi podaci su već dostupni, pošto su

korišćeni u pisanju ranijih vodiča u zapadnim zemljama kada je d4T bio prihvatljiv standard nege.

Važne su i operativne prednosti proširenja kriterijuma za pristup terapiji. Nakon dobijanja dijagnoze, osobe koje počnu da uzimaju terapiju će verovatno i dalje biti uključene u negu/lečenje – dok trenutna situacija sa osobama koje prestanu da koriste terapiju (a treba da je koriste) predstavlja veliku brigu. Međutim iz ove perspektive, SZO je mogao u potpunosti da odbaci broj CD4 ćelija kao kriterijum. Granica od 500 je jednako proizvoljna koliko i 350, a studije koje se sada izvode proučavaju početak terapije odmah (nevezano za broj CD4 ćelija) u odnosu na čekanje da broj CD4 ćelija padne na 350. Ovo bi ipak bio hrabriji potez, međutim, to bi nas suočilo da teškom situacijom nedostatka dokaza. Gubitak ljudi koji treba da uzimaju terapiju, a ne uzimaju je, može se direktno smanjiti decentralizacijom zdravstva, što je deo izazova za zemlje koje prelaze na Opciju B+ za trudnice.

Tabela 1: Situacije kada granica broja CD4 ćelija od 500 ćelija/mm³ ne bi imala prednost u odnosu na 350 u analizi rizika i prednosti

Faktor	Mogući nepovoljni efekti	Komentar
d4T se koristi kao lek prve linije	Mitohondrijska toksičnost: periferna neuropatija, lipodistrofija lica, mlečna acidoza, pankreatitis.	Granica broja CD4 ćelija za početak korišćenja terapije u zapadnim zemljama dok je d4T bio standard za negu je bila 200-350. Za osobu koja ima manje od 500 ali više od 200, a svakako više od 350, rizik od komplikacija vezanih za HIV je daleko niži od iscrpljujućih neželjenih dejstava d4T-a koje traju tokom čitavog života. Globalna tendencija da se d4T zameni tenofovirom će verovatno promeniti situaciju vezanu za pristup terapiji na lokalnim nivoima tokom naredne dve godine. Dugoročno gledano za kvalitetniji život je odlaganje terapije dok terapijske opcije koje ne koriste d4T ne postanu dostupne preporučljivo i smatra se hitnim.
Ukoliko je AZT jedina mogućnost	Anemija, mlečna acidoza, lipodistrofija na licu	Iako se AZT naširoko koristi u okruženjima sa ograničenim resursima, ukoliko je ovo jedina opcija prve linije terapije, postoje iste značajne brige kao i sa korišćenjem d4T-a. Lipodistrofija na licu (gubitak masnog tkiva na licu) je jedno od neželjenih dejstava, iako se javlja nešto ređe. Postoje slične brige u vezi sa odnosom rizika i prednosti za ljude kod kojih je broj CD4 ćelija iznad 350. Takođe, AZT je trenutno skuplji od tenofovira.
Neželjena dejstva efavirenca	Ograničena alternativna rešenja za ljude sa ozbiljnom netolerancijom.	Profil neželjenih dejstava efavirenca je detaljno opisan na zapadu, gde približno 30% ljudi prelazi na alternativne lekove. Čak i ako se ozbiljne psihijatrijske reakcije javljaju kod manje od 5% ljudi, ovo može biti značajno na nivou populacije. U pojedinim okruženjima (gde se koristi Opcija B+) nema alternativnih lekova za efavirenc.

Faktor	Mogući nepovoljni efekti	Komentar
Nestašice i ARV terapije zasnovane na NNIRT sa nekim NIRT	Rezistencija na lek koja se javlja nakon prekida sa terapijom.	Kod pojedinih kombinacija postoji viši rizik od razvoja rezistencije ukoliko se prekine terapija svih lekova istovremeno. Ovo je naročito važno za kombinacije zasnovane na NNIRT (uključujući i kombinacije fiksne doze), sa NIRT-ima koji imaju kraće poluvreme eliminacije (tj. doziraju se dva puta dnevno). Prestankom korišćenja ovih kombinacija dovodi se u rizik javljanje perioda kada se NNIRT koristi kao monoterapija, a tada se lako može razviti rezistencija. U analizi rizika i prednosti za raniji početak terapije u okruženju gde se nestašice često javljaju, a tenofovir nije dostupan, može se pokazati da su rizici od javljanja rezistencije na lekove veći od prednosti korišćenja terapije. Ovo će dalje zavistiti od verovatnoće javljanja nestašice (mogućnosti od 5%, 10%, 20% godišnje itd.), uobičajenog trajanja nestašice (duže od nekoliko do nedelju dana bilo bi dovoljno vremena za javljanje rezistencije), i od toga da li postoje alternativne opcije za nestašice (na primer krizna rezerva NIRT lekova za periode neizvesnosti ili dostupnost PI lekovima kako bi se pokrio farmakološki „rep” NNIRT lekova, itd).
Ograničene opcije za terapiju druge i treće linije	Potreba za terapijom ukoliko prva linija ne bude uspešna.	Raspoloživost terapije druge linije će imati implikacije na planiranje terapije. Terapije prve linije možda neće biti uspešne za oko 5-10% ljudi, čak i sa dobrom posvećenošću (adherencijom). To nije razlog za nekorišćenje terapije na individualnom nivou, ali na nivou populacije treba ga uključiti kao nedostatak kod ranijeg početka korišćenja terapije. U okruženju gde se izostanak dejstva lekova ne može rano otkriti, usled ograničene dostupnosti PCR testova, može se javiti jaka rezistencija na terapiju prve linije, uz malo ili nimalo kliničkih prednosti.
Terapija kao prevencija: smanjenje infektivnosti	Da li je prenošenje HIV-a zabrinjavajuće?	Preporuka za početak terapije pri broju od 500 ćelija/mm ³ je zasnovana na smanjenju rizika od prenošenja. Ukoliko ovo ne utiče na vas, promeniće težinu dokaza kojima se preporučuje raniji početak terapije. Na primer: ukoliko trenutno stalno koristite kondome, ukoliko je vaš partner, ili su vaši partneri HIV pozitivni (a rezistencija na lekove ne predstavlja brigu), ukoliko trenutno niste seksualno aktivni, itd. Možda će u toj situaciji postojati kliničke prednosti ranijeg početka terapije, ali je to zasnovano na mišljenju stručnjaka, a ne na dokazima kliničkih istraživanja. Ukoliko se terapija koristi za smanjenje infektivnosti, u vodičima (uključujući SZO, američke, britanske i EACS) preporučuje se da se ARV terapija koristi nezavisno od broja CD4 ćelija.
Stabilnost trenutnog broja CD4 ćelija iznad 350 i „normalnih” nivoa	Individualni imunološki odgovori na HIV znače da 350-500 može biti normalno za neke osobe.	Ovo je previše kompleksno pitanje da bi se integrisalo u vodiče za javno zdravlje, ali je važan detalj. Referentni opseg „normalnog” broja CD4 ćelija je približno 420 – 1600 ćelija/mm ³ kod više od 95% osoba, ali zavisi od vrste testa, laboratorije i populacije iz koje osoba potiče. To znači da bi značajna manjina ljudi ispunila kriterijume pre nego što se oštećenje imunog sistema izazvanog HIV-om pokaže. Ovo naglašava važnost praćenja broja CD4 ćelija. Budući da je nekoliko istraživačkih grupa nedavno predložilo da se kao novi cilj za „normalan” broj koristi 900, ovo pitanje će dobiti na važnosti. Za nekoga kome je „normalan” broj CD4 ćelija ispod 500, teško je videti kako će ARV terapija povećati ovaj broj.

Konačno, dve indikacije efektivnosti ARV terapije za graničnu vrednost broja CD4 ćelija od 350 ćelija/mm³ možda mogu smanjiti urgentnost ovog pitanja. Prvo, studije koje izveštavaju o tome da ARV terapija normalizuje očekivani životni vek za nekog ko je sveže inficiran, iako govorimo o slučajevima koji nisu komplikovani, su zasnovane na granici od 350. [7]

Drugo, dva klinička istraživanja, START i TEMPRANO, od kojih se očekuju dokazi, kao iz dobro odmerenih randomiziranih studija, o rizicima i prednostima neposrednog početka uzimanja terapije u odnosu na čekanje do 350, su ogromne studije i

zahtevaju mnogo godina praćenja. [8, 9] Na primer, kroz START treba pratiti više od 4000 ljudi u periodu od 3 do 6 godina kako bi se uvidela razlika između efekata početka terapije iznad 500 i efekata čekanja dok broj CD4 ćelija ne padne na 350. Vodiči eksplicitno govore o važnosti obeju studija koje će dati ključne informacije za pravilnu odluku o tome kada početi sa terapijom.

U okruženjima gde se trenutni standard nege ne poklapa sa onim u SAD, predložen je dodatak za slučajeve kada granica od 500 ćelija/mm³ možda nije prikladna za početak terapije, koji je predstavljen u Tabeli 1.

Komentar

Gledajući širu sliku, potez sa proširenim pristupom ARV terapiji je dobra stvar, a profil vodiča SZO za 2013. godinu je pomogao u ovome. Vodeća uloga koju oni preuzimaju za globalno zdravstvo je realna i važna.

Dostupnost terapije na globalnom nivou je verovatno važnija nego pitanje da li početi sa 350 ili 500 – ili čak da li uopšte treba da postoji granična vrednost broja CD4 ćelija.

Takođe, vodiči bi trebalo da uzmu u obzir razlike između okruženja koje raspolazu potrebnim resursima i okruženja sa ograničenim resursima, kao i da je epidemija HIV-a daleko veća u ovim drugim, gde je potreban pristup baziran na javnom zdravlju, a ne individualni pristup.

Detaljno gledano, ljudi koji odlučuju da počnu sa uzimanjem terapije ranije, trebalo bi da to mogu da urade na osnovu procene odnosa rizika i prednosti terapijskih opcija koje su njima na raspolaganju. U suprotnom, neće se ništa naučiti iz prethodnih grešaka u vodičima sa zapada.

Reference:

- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. June 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
- World Health Organization. Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities. June 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/index.html>
- Easterbrook P. Deriving public health recommendations from a systematic review of evidence. WHO satellite meeting: Launch of the 2013 WHO Consolidated ARV Guidelines – What's the Evidence? Session link includes slides and webcast. <http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=88>
- BMJ series 2008: Five articles introducing the GRADE system and explaining how it works. <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>
- Dreaper J. HIV/Aids drugs: WHO to recommend earlier treatment. BBC news. (30 June 2013). <http://www.bbc.co.uk/news/health-23053218>
- Castillo M. World Health Organization: Start treatment for HIV earlier. CBS News. (1 July 2013). http://www.cbsnews.com/8301-204_162-57591779/world-health-organization-start-treatment-for-hiv-earlier/
- US Department for Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 1998-2013. Online and archived guidelines. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/archive/adult-and-adolescent-guidelines>
- The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. The Lancet, Volume 372:293-299. (26 July 2008). <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608611137/abstract>

- Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. <http://insight.cabr.umn.edu/start/>
- Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults (ANRS 12136 TEMPRANO). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495651>

Vodiči SZO za 2013. godinu: šta je sa formulacijama koje nedostaju?

Polly Clayden, HIV i-Base

Objavljivanje “Konsolidovanih vodiča za korišćenje antiretrovirusnih lekova u terapiji i prevenciji infekcije HIV-a” Svetske zdravstvene organizacije na IAS-ovoj konferenciji 2013. godine proizvelo je dosta buke. [1] Nagoveštaji preporuka pre njihovog objavljivanja izazvali su brojne diskusije – naročito o tome kada početi sa terapijom – što se nastavilo i tokom konferencije.

Za razliku od prethodnih izdanja vodiča, konsolidovani vodiči obuhvataju preporuke za odrasle i adolescente, trudnice i decu. Takođe, uključuju i preporuke za način rada i pružanje usluga. Svim zemljama preporučuje se da sa terapijom počne kod svih HIV pozitivnih odraslih kada im je broj CD4 bude 500 ćelija/mm³ ili niži, a da se za neke populacije počne nezavisno od broja CD4 ćelija. Preporuka da se počne ranije, zajedno sa proširenjem drugih kriterijuma, momentalno povećava broj ljudi kojima je terapija potrebna sa 16,7 na 25,9 miliona. Preporuke su zasnovane na mešavini dokaza koji govore u prilog prednostima za zdravlje pojedinaca, smanjenje rizika prenošenja i uslove rada.

„Ranija, bezbednija i jednostavnija antiretrovirusna terapija može epidemiju HIV-a gurnuti u nepovratan pad”, bilo je najavljeno u izjavi za štampu. Ovaj pregled u HTB-u samo ukratko sumira „ranije” preporuke, koje su detaljno razmatrane na drugim mestima (iako bilo kakvo davanje terapije zdravoj osobi bez simptoma nema puno smisla bez modernih ARV lekova), i koncentriše se na „bezbednije i jednostavnije” aspekte preporučenih antiretrovirusnih opcija.

Povremeno vodiči lutaju od ambicioznih, jer su opcije za decu uglavnom zasnovane na formulacijama

koje još uvek nisu komercijalno dostupne, i neambicioznih, u slučaju propuštanja opšte popularnih PI lekova za odrasle, zato što odgovarajuća formulacija trenutno nije dostupna, ali nam uglavnom daju dosta materijala za raspravu, što se odnosi i na lekove i formulacije koje još uvek nisu dostupne.

Terapija i regulacija kod odraslih i adolescenata u vodičima za 2013. godinu

Kada početi?

- Prioriteti su dati za situacije kada je broj CD4 ćelija 500 ćelija/mm³ ili niži, za osobe sa 350 ćelija/mm³ ili niže i/ili one koji su u 3. i 4. kliničkoj fazi SZO
- Za bilo koju vrednost broja CD4 ćelija kod osoba kod kojih je aktivna ko-infekcija TB ili HBV sa dokazima ozbiljnog hroničnog oštećenja jetre.
- Za bilo koju vrednost broja CD4 ćelija kod ljudi koji imaju HIV negativne partnere.
- Kod svih trudnica i dojlja – one koje ispunjavaju uslove za terapiju treba da ostanu na ARV terapiji do kraja života. Tamo gde je u opštoj populaciji izražena epidemija, terapija do kraja života se preporučuje za sve trudnice. U pojedinim zemljama se može razmatrati prestanak ARV terapije kada nestane rizik od vertikalne transmisije.

Čime početi?

Preporuke za prvu liniju terapije za odrasle su jednostavne, sa smanjenim brojem preferiranih režima. Na raspolaganju su sledeće trostruke kombinacije fiksni doza (KFD): preferirani režim sa efavirencom (EFV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) i 3TC, kao i druge alternativne kombinacije.

Videti Tabelu 1.

Tabela 1. Vodiči SZO za 2013.godinu: preporuke režima ARV terapije

Prva linija	TDF + 3TC (ili FTC) + EFV kao preferirana kombinacija i za trudnice AZT kao alternativna za TDF i NVP kao alternativa za EFV
Druga linija	ATV/r ili LPV/r kao preferirani + TDF + 3TC kao preferirana osnova, ako je AZT ili d4T u prvoj liniji + AZT + 3TC preferirano ako je TDF u prvoj liniji
Treća linija	Nema određenih preporuka: pominju se INI ili PI druge generacije ili NNIRT

Jako se preporučuje da „bi u svim zemljama trebalo isključiti d4T iz upotrebe u režimima prve linije zbog njegove velike metaboličke toksičnosti”. Vodič za osobe koje upravljaju programima takođe uključuje i paket sa ključnim implementacionim alatima za postepeno izbacivanje d4T. Tema o kojoj se ne diskutuje je „kada početi” u okruženjima gde se nije odigrala brza tranzicija sa d4T-a, i ni ne dešava se – procenjuje se da milion ljudi u zemljama u razvoju i dalje prima ovaj lek – videti članak Simona Collinsa.

UNITAID je nedavno objavio inicijativu za obezbeđivanje boljeg pristupa kombinacijama baziranim na TDF-u tako što će stimulisati konkurenciju na tržištu i tako što će smanjiti cene za bar 30%. [2] Trenutni godišnji troškovi za kombinaciju baziranu na TDF-u su za preko 30% veći nego za kombinaciju baziranu na d4T-u, odnosno 130 spram 79 američkih dolara po osobi godišnje. Ova inicijativa bi trebalo da pomogne brže isključivanje d4T-a. Preporuka da se počne sa EFV-om se odnosi i na trudnice, a neki ljudi su već primetili da je ovo komplikovano objašnjavati zdravstvenim radnicima, budući da na pakovanju za EFV i dalje piše kako ima kontraindikacija tokom trudnoće.

Šire korišćenje EFV-a može izazvati zabrinutost određenih zajednica, naročito ljudi koji su doživeli ili videli neželjene prateće efekte na CNS-u. Na konferenciji su predstavljeni rezultati studije ENCORE1 koji govore da doza od 400 mg nije inferiorna u odnosu na standardnu dozu od 600 mg, ali takođe da je i značajno manje ljudi prekinulo terapiju usled neželjenih pratećih efekata EFV-a, a manje ih je prijavilo u grupi koja je koristila nižu dozu. [4, 5] Ovaj pristup obećava, a doza od 400 mg bi mogla biti bolja komponenta budućih kombinacija, ali je potrebno više informacija o trajanju niže doze u prisustvu pratećeg rifampicina.

Za pojačane PI-e druge linije u vodičima se

preporučuje lopinavir/ritonavir (LPV/r) i atazanavir/ritonavir (ATV/r). Uobičajeno preferirani pojačani PI, darunavir/ritonavir (DRV/r) je samo pomenut u fusnoti (i što je čudno, u istoj rečenici kao i kombinacija sakinavira/ritonavira (SQV/r) koja se nije pokazala kao optimalna) u kojoj se navodi: „DRV/r se može koristiti kao alternativni PI a SQV/r u posebnim situacijama; ni jedan od njih trenutno nije dostupan kao termostabilna kombinacija fiksne doze, ali se trenutno radi na razvoju termostabilne kombinacije fiksne doze zasnovane na DRV + RTV”.

Nasuprot tome, u vodiču Američkog sekretarijata za zdravstvo i humanitarne usluge (DHHS) i u vodiču Britanskog udruženja za borbu protiv HIV-a (BHIVA) preporučuje se da preferirani PI budu ATV/r i DRV/r, a da LPV/r bude alternativa. [6, 7]

Zaključak sopstvene sistematske analize SZO, koja je uključila šest kliničkih istraživanja u kojima su se poredila tri pojačana PI korišćena u drugoj liniji terapije, bio je da nisu nađeni dokazi u korist promene preporuka vodiča iz 2010. godine. Ovakav zaključak je donet uprkos tome što su dve od ovih studija pokazale bolji virološki odgovor i zadržavanje u sistemu nege za ljude koji dobijaju DRV/r u odnosu na LPV/r, i njihovo korišćenje u okruženjima sa visokim prihodima.

Pomenuta odluka nije bila zasnovana na efikasnosti, bezbednosti, tolerabilnosti niti sekvenciranju, već na pristupačnosti generičkih i termostabilnih lekova FDC ili DRV/r po sličnim cenama.

Nekoliko kompanija koje proizvode generičke lekove imaju termostabilan, koformulisani DRV/r u razvoju, ali verovatno neće rado investirati bez potencijalnog tržišta. Kombinacije fiksne doze sa termostabilnim RTV-om se ne proizvode lako. U slučaju LPV/r-a i ATV/r-a, potrebno je nekoliko pokušaja kako bi se dobila odgovarajuća formulacija koja je u okviru zakonskih granica bioekvivalentnosti, pa kompanije te pokušaje smatraju skupim rizikom. Da bi kombi-

nacija fiksne doze mogla biti uključena u tendersku dokumentaciju prekvalifikacija SZO, mora se naći u vodičima – mada je verovatno da će kasnije tokom ove godine biti organizovan tender uprkos pomenu-tom bojažljivom pominjanju u fusnoti.

Ukoliko bude zemalja koje su spremne da prihvate DRV/r, UNITAID bi mogao razmotriti da interveniše slično kao što je CHAI prethodno učinio sa ATV/r-om – čime je bio srušen monopol LPV/r i otvoreno konkurentno tržište za ATV/r, te je dramatično povećan pristup terapiji druge linije. [8] Treba pomenuti da se, nasuprot pristupu iz 2013. godine, za DRV/r, u vodičima iz 2010. godine ATV/r preporučivao pre nego što je termostabilna kombinacija fiksne doze bila dostupna – tender SZO i provizorno odobrenje Američkog sekretarijata za hranu i lekove (FDA) za prve testove kombinacije fiksne doze ATV/r su se desili u 11. mesecu 2011. godine.

Takođe, postoji potencijal da se smanji trenutni godišnji trošak po pacijentu za DRV/r sa 900 američkih dolara sa ispod 350 dolara – ukoliko bi se koristio u količinama uporedivim sa LPV/r-om – optimizacijom i reformulacijom hemijskog procesa i doze. [9] Snažniji izrazi u vodičima u vezi sa DRV/r bi pospešili investicije u ovaj posao, kao i generičku proizvodnju, usvajanje u konkretnim zemljama i investicije donatora kojima bi se povećala mogućnost terapije druge linije.

SQV/r je uključen na sasvim jasan način. Nije preferirana, niti alternativna opcija u vodičima DHHS i BHIVA zbog težine uzimanja tableta i povećanja potrebne početne doze, kao i praćenja EKG-a zbog veze sa produženjem QT intervala.

Pominje se u kontekstu predanosti terapiji protiv HIV-a i TB-a na 400/400 mg dva puta dnevno. SQV/r ima kontraindikacija u korišćenju sa rifampicinom u dozi od 100/100 mg dva puta dnevno zbog hepatitisa izazvanog lekovima sa naznačenom transeminazom u studiji sa HIV negativnim dobrovoljcima. [10] Za dozu od 400/400 mg, jedine dostupne informacije su u rezimeu konferencije. U toj studiji rađenoj u Brazilu, 15/20 naivnih pacijenata koji su dobijali SQV/r 400/400 mg dva puta dnevno sa terapijom protiv TB-a je odustalo od učešća u istraživanju; 14/15 zbog neželjenih efekata (uglavnom u vezi sa jetrom i gastrointestinalnim traktom). Autori studije nisu preporučili primenu ovog režima.

Iako je relevantnost ove inkluzije vrlo niska, budući da nabavka SQV/r bukvalno ne postoji, sa povremenim izuzecima u Zapadnoj Africi za HIV-2, nije prigodno pominjati ga u istoj rečenici sa DRV/r – om.

Upravljanje terapijama za decu u vodičima za 2013. godinu

Kada početi?

Kod dece i odojčadi treba početi sa antiretrovirusnom terapijom:

- Kada imaju manje od pet godina bez obzira na broj CD4 ćelija ili kliničkog stadijuma prema SZO. Intenzivno se preporučuje za decu mlađu od godinu dana, a uslovno za decu od jedne do pet godina.
- Kada im je broj CD4 ćelija 500 ćelija/mm³. Intenzivno se preporučuje za 350 ćelija/mm³ i niže, a uslovno za između 350 i 500 ćelija/mm³.
- Kada imaju ozbiljne ili uznapredovale simptome bolesti (3. ili 4. stadijum prema SZO) bez obzira na uzrast ili broj CD4 ćelija
- Ako im se pretpostavlja dijagnoza HIV-a kada su mlađi od 18 meseci.
- Kada im je aktivna TB. Što je pre moguće, u roku od osam nedelja nakon početka terapije protiv TB, bez obzira na broj CD4 ćelija ili kliničkog stadijuma prema SZO.

Čime početi?

Prva linija terapije za decu i odojčad mlađu od tri godine:

- LPV/r režim bez obzira na prethodnu izloženost NNIRT-ima. Ukoliko LPV/r nije izvodljiv, opcija zasnovana na NVP-u.
- Razmotriti zamenu LPV/r-a nekim NNIRT lekom nakon održane virološke supresije (koja se definiše kao broj virusnih kopija manji od 400 kopija/mL nakon šest meseci, i koji je potvrđen 12 meseci od početka terapije). Uslovna preporuka.
- Kod dece koja razviju aktivnu TB dok su na LPV/r-u ili režimu zasnovanom na NVP-u, terapiju bi trebalo promeniti na ABC + 3TC + AZT tokom terapije protiv TB. Treba ih vratiti na originalni režim po okončanju terapije protiv TB. Osnova bi trebalo da bude jedna od sledećih (prefer-

irani redosled): ABC ili AZT + 3TC; d4T + 3TC.
Terapija prve linije za decu od tri godine ili starije:

- EFV kao preferirani i NVP kao alternativa.
- Za mlade od 12 godina (ili sa manje od 35 kg) osnova bi trebalo da bude (preferirani redosled): ABC + 3TC; AZT ili TDF + 3TC ili FTC.
- Adolescente starije od 12 godina (ili sa više od 35 kg) treba lečiti kao i odrasle, pa osnova treba da bude: TDF + 3TC ili FTC; ABC ili AZT + 3TC.

Šta koristiti kao drugu liniju?

- Nakon neuspeha prve linije NNIRT, preferiran je režim sa LPV/r-om.
- Nakon neuspeha prve linije LPV/r-a, deca

mlađa od tri godin treba da ostanu na režimu, sa poboljšanom adherencijom.

- Nakon neuspeha režima prve linije koji sadrži ABC ili TDF + 3TC ili FTC, preferirana osnova je AZT + 3TC.
- Nakon neuspeha režima prve linije koji sadrži AZT ili D4T + 3TC ili FTC, preferirana osnova je ABC ili TDF + 3TC ili FTC.

Kombinacije trostrukih doza koje nedostaju

Preporuke za decu nisu jednostavne, niti veoma ambiciozne. Da bi uprošćene preporuke za decu za prvu ili drugu liniju terapije bile izvodljive za sve uzraste, potrebno je devet mogućih režima, koji bi se lakše izveli pomoću šest trostrukih kombinacija fiksni doza. Trenutno je dostupna samo jedna (AZT/3TC/NVP). [12] Videti tabelu 2.

Tabela 2. Trostruke kombinacije fiksni doza ARV terapije potrebne za preporuke za decu SZO za 2013.

Kombinacija	Doze	Status i komentari
AZT/3TC/NVP	60/30/50 mg	Dostupan
ABC/3TC/NVP	60/30/50 mg	Alternativa u prvoj liniji
ABC/3TC/EFV	120/60/100 mg	Preferirana prva linija za uzrast 3 do 10 godina
TDF/3TC/EFV	75/75/150 mg	Preferirana prva linija za starije od 10 godina
AZT/3TC/LPV/r	30/15/40/10 mg	Preferirana prva linija za mlade od 3 godine Preferirana druga linija za starije od 3 godine
ABC/3TC/LPV/r	30/15/40/10 mg	Preferirana prva linija za mlade od 3 godine

Izvori: Hitno potrebne formulacije prema preporukama SZO, Tabela 6, Prilog 7: Doze preporučenih antiretrovirusnih lekova. Juneja S. Tehnologija licenciranja i intelektualnog vlasništva za razvoj pedijatrijskih formulacija.

ABC/3TC/NVP je još na dalekom štapu, ali ABC/3TC/EFV možda neće biti moguć zbog veličine tableta. Kombinacija EFV/3TC/TDF bi trebalo da bude moguća u vidu smanjene ili usitnjene verzije tableta za odrasle.

Kombinacije zasnovane na LPV/r-u se takođe razvijaju.

Za drugu liniju kod starije dece, termostabilan ATV/r koji bi bio isti kao i za odrasle bio bi preferiran u odnosu na LPV/r.

Izazovi sa postojećim formulacijama, pogotovu sa sirupom LPV/r koji je trenutno dostupan za odojčad

i mladu decu, i pedijatrijske antiretrovirusne formulacije koje se trenutno razvijaju su opisani u tekstu Tokovi antiretrovirusnih istraživanja 2013. - Pipeline report (biće objavljen u sledećem broju HIV biltena HTB). [13]

Satelitski sastanak koji su sponzorovali Inicijativa za lekove za zapostavljene bolesti (Drugs for Neglected Diseases initiative – DNDi) – koja trenutno u saradnji sa kompanijom Cipla razvija granuliranu formulaciju LPV/r – Grupa pacijenti za lekove (The Medicines Patient Pool) i UNITAID je bio fokusiran na nedostatke trenutnih formulacija. [14]

Reference:

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. June 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
2. UNITAID press release. UNITAID to provide USD 77 MILLION for better HIV medicines. 11 June 2013. <http://www.unitaid.eu/en/resources/press-centre/releases/1226-unitaid-to-provide-usd-77-million-for-better-hiv-medicines>
3. Clinton Health Access Initiative. ARV Ceiling Price List. May 2013. <http://www.clintonhealthaccess.org/news-and-information/ARV-Ceiling-Price-List-May-2013>
<http://www.clintonhealthaccess.org/files/CHAI%20ARV%20Ceiling%20Price%20August%202013.pdf> (PDF)
4. Puls R et al. A daily dose of 400mg efavirenz (EFV) is non-inferior to the standard 600mg dose: week 48 data from the ENCORE1 study, a randomised, double-blind, placebo controlled, non-inferiority trial. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 30 June – 3 July 2013, Kuala Lumpur. Oral late breaker abstract WELBB01. <http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=74&AID=3137>
5. Collins S. Efavirenz at 400 mg compared to standard 600 mg dose has similar efficacy with fewer side effects. HTB. 5 July 2013. <http://i-base.info/htb/21760>
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (PDF)
7. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf (PDF)
8. UNITAID second line project. <http://www.unitaid.eu/en/secondline>
9. Ripin D. CHAI. What have we got to play with: What is in the ARV Pipeline? Conference on Antiretroviral Dose Optimization II (CADO2) April 16–18, 2013 Cape Town, South Africa. (Report forthcoming)
10. US Food and Drug Administration. Drug Interaction Warning: Saquinavir/ritonavir and Rifampin. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm124918.htm>
11. Rolla et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400 mg- saquinavir 400 mg and rifampicin combined therapy in HIV naïve patients with tuberculosis. 3rd IAS, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abstract WePe33C03. <http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=11&abstractId=2176641>
12. Juneja S. Licensing technology and intellectual property for the development of paediatric formulations. Closing the treatment gap for children. IAS, Kuala Lumpur, Malaysia, 2013. Non-commercial satellite MOSA03. <http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=50>
13. Clayden P. The paediatric antiretroviral pipeline. HTB supplement. June 2013. <http://i-base.info/htb/21498>
14. Closing the treatment gap for children. IAS, Kuala Lumpur, Malaysia, 2013. Non-commercial satellite MOSA03. <http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=50>

Antiretrovirusna terapija i zdravlje kostiju: uloga NIRT u drugoj liniji terapije

Simon Collins, HIV i-Base

Poslednje kliničko predavanje o najnovijim otkrićima na IAS-ovoj konferenciji 2013. godine prikazalo je u randomiziranoj studiji značajno smanjenje mineralne koštane gustine nakon godinu dana korišćenja kombinacije dva udružena NIRT leka u poređenju sa standardnom terapijom baziranom na NIRT. [1]

Zdravlje kostiju je nerešena komplikacija HIV infekcije i upotrebe ARV terapije, koja ne prati trend opšteg pozitivnog uticaja terapije na smanjenje komplikacija kako onih vezanih za HIV, tako i ozbiljnih komplikacija koje nisu vezane za AIDS, a koje se ogledaju u smanjenju upala i imunoloških aktivacija. Iako je nekoliko pojedinačnih lekova povezano sa većim smanjenjem mineralne koštane gustine, sama ARV terapija, nezvezano za pojedinačne lekove, ima negativan uticaj na mineralnu koštanu gustinu u poređenju sa osobama koje ne uzimaju antiretrovirusne lekove. [2]

Studija koja je u toku, i koju je predstavila Jennifer Hoy sa Univerziteta Monash u Melburnu, je podstudija istraživanja vezanog za drugu liniju terapije na randomiziranim odraslim pacijentima (starijim od 16 godina) kod kojih nije bila uspešna prva linija terapije zasnovane na NNIRT ni kombinacija NIRT-a, lopinavira/r i raltegravira (n=108), kao ni na standardna kombinacija lopinavira/r plus dva NIRT-a (n=102).

Ovo je bilo međunarodno istraživanje koje je trajalo 96 nedelja i ispitivalo neinferiornost leka, sa premissom da bi raltegravir imao manji uticaj na mineralnu koštanu gustinu. Primarni krajnji rezultat glavne studije je bio supresija virusa (manje od 200 kopija/ml) u 48. nedelji. Podstudija o kostima je obavljena na 8/37 lokacija sa pristupačnim DEXA skenerima, u Južnoj Africi, Indiji, Maleziji, Argentini i na Tajlandu, čiji je primarni krajnji rezultat bio praćenje promena mineralne koštane gustine od početka do 48. nedelje, ali je bilo sekundarnih krajnjih rezultata vezanih za kosti. Gustina koštane srži merila se standardnim protokolima u gornjem okrajku butne kosti i lumbalnoj kičmi (L2-L4). Kovarijate u mul-

tivarijansnoj analizi su uključivale: godine starosti, pol, nacionalnost, indeks telesne mase, pušački status, krvni pritisak, HIV i markere ARV terapije (randomizirana terapijska grupa, broj CD4 ćelija, broj virusnih kopija, prethodno korišćenja tenofovira, korišćenje tenofovira tokom studije i trajanje korišćenja), parametri telesne građe (masa sala i mišića) i ostali parametri koji utiču na masu kostiju (npr. hipogonadizam, kortikosteroidi).

Dve grupe su bile dobro izbalansirane prema većini demografskih i osnovnih karakteristika, sa 50% žena, mada je u grupi koja je koristila uparene NIRT bilo nešto manje muškaraca (42% spram 54%), i manje aktivnih pušača (13% spram 22%). Osnovni broj CD4 ćelija i broj virusnih kopija za celokupnu populaciju studije je bio 202 (IQR 104 – 307) ćelija/mm³ odnosno 4,1 (IQR 3,5 – 4,7) log kopija/mL, što je ukazivalo na širok opseg kliničkog tretiranja: približno 25% pacijenata su prelazili sa terapije prve linije bilo sa nižim brojem CD4 ćelija od 100 ćelija/mm³ ili sa brojem virusnih kopija većim od 50.000 kopija/mL.

Približno 51% učesnika su bili Azijati, 45% Afrikanci, a 6% belci. Važno je i to da je približno 65% učesnika imalo indeks telesne mase (BMI) manji od 20, a da je svega 10% njih imalo veći od 30kg/m². Pacijenti su koristili terapiju u proseku 3,4 godine (IQR 2,0 – 6,0) a korišćeni NIRT režimi su obuhvatali d4T (48%), AZT (34%) i tenofovir (17%). Približno 45% osoba je koristilo tenofovir u drugoj liniji terapije.

Početni izmereni stepeni osteopenije i osteoporoze bili su 20% odnosno 1,5% u gornjem okrajku butne kosti, i 30% odnosno 5% u lumbalnoj kičmi.

U 48. nedelji su zabeležene značajne razlike u srednjoj mineralnoj koštanoj gustini (95% CI) u grupi koja je koristila uparene NIRT u odnosu na kontrolnu grupu: -2,9% spram -5,2% u gornjem okrajku butne kosti [razlika od -2,9% (-3,5 do -1,2); p=0,0001] i -2,0% spram -4,2% u lumbalnoj kičmi [razlika od -2,1% (-3,3 do -0,6); p=0,0006], prilagođeno za pol, indeks telesne mase i pušački status. Slične i konzis-

tentne razlike su zabeležene za promene T-vrednosti i Z-vrednosti na oba dela tela, iako nije bilo značajnih razlika u odnosu verovatnoće prvog i drugog izbora u pogledu rizika da dođe do razvoja novih slučajeva osteopenije ili osteoporoze.

U multivarijansnoj analizi, niži nadir broj CD4 ćelija (p=0,0173), korišćenje tenofovira (p=0,0001), indeks telesne mase (p=0,0002) i intenzivno vežbanje

u toku prethodnih nedelja (p=0,0157) su značajno povezani sa povećanjem gustine koštane srži i u gornjem okrajku butne kosti i u lumbalnoj kičmi. Rezultat ovog dela rada je bio neočekivan i o njemu se nije više diskutovalo, iako je objašnjenje za ovaj rezultat nejasno. I prethodno (p=0,0303) i tekuće (p=0,0002) korišćenje tenofovira je imalo značajan uticaj.

Komentar

U nezi odraslih, gde se infekcija HIV-om desila nakon što je koštana gustina dosegla maksimum, uticaj ARV terapije će verovatno biti dugoročan problem, kod koga će se preklapati kompleksnost smanjene mineralne koštane gustine i povećane krhkosti kostiju usled starenja, a nekoliko studija je već objavilo rezultate u kojima se HIV povezuje sa povećanim rizikom od preloma. [4]

Kod dece, adolescenata i mladih odraslih, gde pre 30. godine života HIV i terapija mogu da umanje prirodni razvoj kostiju pre konačnog formiranja, možda, zbog ovoga, treba obazrivo počinjati sa ARV terapijom. Dalja istraživanja će možda podržati intervencije kojima se reguliše zdravlje kostiju, čime će se dobiti maksimalni period razvoja kostiju kako bi se pripremile za smanjenje koje će se javiti kasnije u životu.

Podstudija o gustini koštane srži u okviru velikog START istraživanja će pružiti vredne panel podatke kao uvid u uticaj HIV-a, terapiju i godine. [3]

Reference:

- Hoy J et al. Changes in bone mineral density over 48 weeks among participants randomised to either lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2-3N(t)RTI or LPV/r + raltegravir as second-line therapy: a sub-study of the SECONDLINE trial. Late breaker oral abstract WELBB05. <http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=74&AID=2962>
- Grund B et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS. 2009 Jul 31;23(12):1519-29. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832c1792. <http://journals.lww.com/aidsonline/toc/2009/07310> http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2009/07310/Continuous_antiretroviral_therapy_decreases_bone.10.aspx
- Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study: bone mineral density substudy (001F). <http://insight.cabr.umn.edu/start/>
- Dao C et al. Higher and increasing rates of fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study compared to the general US population, 1994 to 2008. 17th CROI 2010. Oral abstract 128. <http://www.retroconference.org/2010/Abstracts/37582.htm>

20. Konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI)

3-6. 3. 2013. Atlanta, SAD

Uvod

Godišnja CROI konferencija je i dalje najvažniji naučni sastanak vezan za HIV koji pokriva razne oblasti osnovne i kliničke nauke.

Glavna konferencija, program predavanja i predstavljanja novih istraživanja pre konferencije mogu se videti na internetu na stani:

<http://www.retroconference.org>

Jedna od posledica ovogodišnjeg sastanka bila je velika medijska praćenost slučaja bebe koja je naizgled funkcionalno izlečena nakon osamnaestomesečne terapije, otpočete dva dana po rođenju. Međutim, na konferenciji je bilo predstav-

ljeno obilje drugih studija koje su pokrivala terapiju za HIV i prevenciju, uključujući studije novih lekova, nove strategije (naročito terapije tokom ranih stadijuma infekcije), pedijatriju, TB i ostale oportunističke infekcije – uglavnom u okruženjima sa ograničenim resursima (siromašnim zemljama) – i uzbudljive rezultata za infekciju hepatitisom C.

Izveštaji u ovom broju HIV-biltena HTB su:

- Izveštaj o funkcionalnom leku kod deteta inficiranog HIV-om
- Kardiovaskularne bolesti i druge ključne promene nevezane za AIDS

Izveštaj o funkcionalnom leku kod deteta inficiranog HIV-om

Richard Jefferys, TAG

Na Konferenciji o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI) održanoj 2013. godine u Atlanti predstavljeni su detalji o slučaju potencijalnog „funkcionalnog leka” HIV infekcije deteta.

Ova priča je već naširoko dospela do medija nakon konferencije za novinare povodom CROI-a, tokom koje je naučnica koja je opisivala slučaj, Deborah Persaud, dala kratak pregled podataka. Snimak ovog predavanja se sada može videti na internetu. [1]

Kontekst izveštavanja o ovom slučaju je neobičan, budući da majka nije imala dijagnozu HIV-a pre porođaja, pa nije bilo prilike da dobije antiretrovirusnu terapiju kako bi se smanjio rizik od vertikalne transmisije. Zato se smatralo da je beba pod velikim rizikom od inficiranja, pa su 30 i 31 sat po rođenju izvedeni testovi na DNK i RNK HIV-a. Test na DNK HIV-a je bio pozitivan, a test na RNK je pokazao broj od 19.812 virusnih kopija. Iako se u trenut-

nim američkim vodičima preporučuje otpočinjanje profilaktičkog režima AZT-a i nevirapina u zavisnosti od rezultata virološkog testiranja, nadležni pedijatar, Hannah Gay, je odabrala da počne sa kombinacijom antiretrovirusne terapije koju su činili AZT, 3TC i nevirapin (gde je za nevirapin korišćena terapijska umesto profilaktičke doze). Nakon sedam dana nevirapin je bio zamenjen Kaletrom. Nadalje su sekvencijalni testovi broja virusnih kopija prikazivali tipično opadanje u odgovoru na terapiju, sa rezultatima od 2.617 kopija, 516 kopija, 265 kopija i manje od 48 kopija (ispod granica detekcije).

ARV terapija je korišćena oko 18 meseci dok se i majka i dete nisu izgubili i više nije bilo moguće pratiti njihovo stanje. Kada je dete vraćeno na negu, pet meseci kasnije, dr Gey je saznala da je terapija bila prekinuta. Razlog za isključenje sa nege i prekid terapije nisu razjašnjeni, a dr Gey je u jednom članku navela da se majka borila sa „određenim životnim izazovima”. [2]

Testiranje deteta nakon povratka na negu je otkrilo vrlo neobičan rezultat: broj virusnih kopija je ostao nedetektabilan uprkos petomesečnom prekidu terapije (bilo je mnogo studija o prekidima pedijatrijske antiretrovirusne terapije koje su skoro bez izuzetaka demonstrirale brzi povratak broja virusnih kopija do vrlo visokih nivoa [3]). Ovo je navelo dr Gey da se konsultuje sa eksternim ekspertima pedijatrijskog tretmana HIV infekcije, Deborah Persaud sa Univerziteta Džon Hopkins i Katherine Luyuriaga iz Centralnoj bolnici u Masačusetsu. Rezultati daljeg istraživanja su doveli do otkrića koje je predstavila dr Persaud na CROI konferenciji: nekoliko nezavisnih laboratorija sa iskustvom u potrazi za tragovima HIV-a su ispitale odabrane uzorke deteta, ali su samo sporadično mogle da detektuju ekstremno niske nivoe virusnog genetskog materijala (nije detektovano ni malo replikacione komponente HIV-a).

Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima pratećih studija jedine odrasle osobe za koju se smatra da je izlečena od HIV infekcije, Timotija Brauna. Među korišćenim metodama testiranja bile su *digitalna kap PCR-a (digital droplet PCR)*, testovi za traženje pojedinačne kopije RNA, i test virusnog izraštaja među 22 miliona CD4 ćelija u mirovanju. Nije bilo detektabilnih imunoloških odgovora na HIV, između ostalih ni antitela ni odgovora CD4 i CD8 T-ćelija. Genetske studije su pokazale da ni majka ni dete nisu imali CCR5-Delta 32 mutaciju niti HLA gene, za koje se zna da su povezani sa regulacijom replikacije HIV-a. Sveobuhvatni nalazi su doveli naučnike do zaključka da je kod deteta izvedeno funkcionalno izlečenje HIV infekcije (esencijalno dečija varijanta Timoti Brauna); virus možda nije potpuno eliminisan, ali je trenutno, već više od 10 meseci bez terapije, virusna aktivnost nedetektabilna.

Ne iznenađuje da je zainteresovanost medija za ovu priču vrlo velika. Nekoliko članaka, uključujući i tekst u New York Times-u, je sadržalo citate naučnika koji su nagoveštavali da dete nije ni bilo inficirano. [4]

Vrlo je teško uskladiti pomenuti scenario sa postepenim opadanjem RNK HIV-a koji je preostao nakon početka ARV terapije (ovo bi uključivalo ne samo četiri uzastopna lažno pozitivna rezultata testa za RNK, već i lažno pozitivne rezultate koji su slučajno pratili očekivani pad broja virusnih

kopija u odgovoru na ARV terapiju – mogućnost koja je krajnje neverovatna). Još jedno skeptično gledište koje je navođeno u pojedinim člancima je da je HIV možda bio pročišćen i u odsustvu ARV terapije. Ovaj predlog je zasnovan na povremenim izveštajima u naučnoj literaturi o naizgled prolaznim HIV infekcijama kod izložene dece [5]; međutim, studija objavljena 1998. godine, koja je detaljno analizirala mnoge od ovih slučajeva, pokazala je da se oni mogu objasniti kontaminacijom PCR testova ili prostim pogrešnim označavanjem uzoraka. [6] Čak se za malobrojne izveštaje, koji se ne mogu objasniti na ove načine, smatralo da im nedostaje neophodnih dokaza za formalno dokazivanje prolazne infekcije.

Neki drugi aspekti ovog slučaja zaslužuju komentar: iako početni broj virusnih kopija od 19.812 kopija možda deluje kao relativno nizak u kontekstu nivoa kod ostalih, treba napomenuti da podaci o broju virusnih kopija kod rano inficirane dece govore da ovaj nivo nije atipičan. Studija objavljena 1998. godine je izvestila da je „svo osamnaestoro dece koja su definisana kao inficirana DNK PCR-a ili kokulturom (ili oboma) *in utero* takođe bilo pozitivno za širok opseg plazme RNK HIV-1 virusa u roku od 48 sati nakon rođenja sa srednjim nivoom od 26.940 kopija/ml RNK HIV-1 virusa (25. i 75. percentili, 1.556 i 469.390).” [7]

Potruga za drugim slučajevima prekida pedijatrijske ARV terapije kod kojih se nije desio povratak broja virusnih kopija nije dala mnogo rezultata. Istraživači iz Centralne bolnice u Masačusetsu su 2006. godine objavili izveštaj o slučaju perinatalno inficiranog deteta koje je prestalo da koristi ARV terapiju kao tinejdžer i kod koga se nedetektabilni broj virusnih kopija održao tokom narednih pet godina praćenja; osoba je bila heterozigotna za CCR5-delta 32 mutacijom i, za razliku od deteta koje je opisala dr Persaud, pokazivala je visok nivo odgovora T-ćelija koji se vezuju za HIV. [8]

Anketa iz 2008. godine sprovedena među decom i adolescentima koji prolaze nestrukturirane prekide korišćenja ARV terapije navodi sledeće: „Kod samo 1 pacijenta (6% [1 od 17]) je RNK HIV-1 virusa ostao nedetektabilan 12 meseci nakon prekida terapije.” Međutim, nisu dati nikakvi dodatni podaci, a korišćeni test za broj virusnih kopija nakon prekida je pokazao manje od 400 kopija. [9]

Na osnovu predstavljenih podataka, izveštaj o slučaju dr Persaud deluje jedinstveno, a dokazi da se infekcija HIV-om zaista desila i da je nakon toga bila regulisana pa čak eliminisana nakon kratkoročne ARV terapije, su ubedljiviji od onoga što tvrde skeptični komentari u medijima. Međutim, nedostaju sačuvani uzorci koji se mogu iskoristiti za ojačanje dokaza povezivanjem genetičkog odnosa između zasebnih uzoraka virusa od deteta i povezivanje virusa sa majkom. Moguće je i to da će se broj virusnih kopija povratiti u nekom budućem trenutku.

Implikacije na pedijatrisku negu za HIV i istraživanje vezano za lek su sada tema trajne diskusije:

- U osnovi, ovaj slučaj postavlja pitanja o pristupačnosti i kvalitetu sistema zdravstvene zaštite u Misisipiju i uopšte u SAD-u (kako je elokventno opisano u tekstu Jim Merrel-a iz Saveza za pravednu preventivu HIV-a (HIV Prevention Justice Alliance). [10]
- Deborah Persaud je navela mogućnost proučavanja trostruke kombinacije ARV terapije umesto normalno preporučenog dvostruko-profilaktičkog režima AZT-a i nevirapina kod dece sa HIV pozitivnim majkama koje nisu dobijale profilaksu, kako bi se utvrdilo da li se mogu dobiti slični rezultati (vodiči Britanskog udruženja za borbu protiv HIV-a već preporučuju terapiju od tri leka kao postekspozicionu profilaksu za decu kod čijih je majki na porođaju broj virusnih kopija bio detektabilan. [11]
- Za ostalu perinatalno inficiranu decu koja su vrlo rano tretirana ARV terapijom predloženo je da sada postoji razlog za pažljivo proučavanje da li se regulacija HIV-a može održati i nakon prekida korišćenja ARV terapije (razlog zbog kog su mnoge studije o prekidu ARV terapije već izvedene među pedijatrijskom populacijom je priznavanje da je pred njima najveći teret doživotnog korišćenja terapije). Dat je i srodan predlog da bi perinatalno inficirana deca koja koriste ARV terapiju trebalo da budu kandidati za studije o pristupima koji mogu povećati mogućnost regulacije HIV-a nakon prestanka korišćenja ARV terapije (kao što su terapijske vakcine). Poster prezentacija Katherine Luzuriaga na CROI konferenciji opisuje petoro dece koja su rano počela da dobijaju terapiju, a kod kojih nije moguće detektovati HIV koji se može replicirati, što ističe

da bi ova deca bila „glavni kandidati za intervencije kojima će se postići funkcionalno izlečenje ili iskorenjivanje virusa”.

- Od šireg značaja za oblast istraživanja vezanih za lek, ovaj slučaj nagoveštava da bi rano uključivanje ARV terapije moglo da predupredi javljanje doživotnog latentnog rezervoara HIV-om inficiranih CD4 T leukocita. Ovaj predlog prati trenutne napore da se u cilju izlečenja isprazne latentni rezervoari HIV-a.
- Na pitanje koliko vrlo rano uključivanje ARV terapije može dovesti do sličnog rezultata kod odraslih bi se potencijalno moglo odgovoriti drugom studijom koja je u toku a koju je na CROI konferenciji predstavila Jintanat Ananworanich sa Tajlanda. Pomenuta studija uključuje obimnu populaciju osoba kod kojih se sa ARV terapijom kreće u najranijem mogućem stadijumu akutne HIV infekcije (Fiebig I). Dr Ananworanich je saopštila da je nakon 24 nedelje od početka korišćenja ARV terapije kod većine osoba koje su tretirane u ovom stadijumu došlo do nedetektabilnih nivoa integrisane DNK HIV-a i u krvi i u debelom crevu; u buduće planove spada analitički prekid terapije da bi se utvrdilo hoće li se povratiti broj virusnih kopija HIV-a. [12]

11. 3. 2013. godine je u Wall Street Journal-u, dr Mark J. Seidner iz Centralne bolnice u Masačusetsu i sa Medicinskog fakulteta na Harvardu objavio tekst u kome tvrdi da ovaj slučaj predstavlja uspešan primer korišćenja postekspozicione profilakse (PEP-a) protiv HIV infekcije, pre nego lek za HIV infekciju koja se odigrala *in utero*, kako tvrde dr Persaud i njeni saradnici. [13]

Objavljen je i izveštaj o slučaju odraslog primaoca transfuzije krvi inficirane HIV-om koji je pokazao jednocifren broj virusnih kopija od 3 kopije/mL (na donjoj granici osetljivosti testa), ali se pokazao kao neinficiran nakon dobijanja PEP-a. Međutim, objavljene su i studije u kojima je određivana vrednost broja virusnih kopija kod dece koja dobijaju PEP kako bi se sprečila vertikalna transmisija, i ni u jednoj od njih se ne nalazi primer u skladu sa idejom da je broj virusnih kopija u ovim situacijama detektabilan, npr. velika francuska studija iz 2012. godine [14] i analiza iz SAD-a iz 2003. godine [15]; u ovom drugom izveštaju se navode dva primera niskih vrednosti kod dece koja dobijaju AZT kao profilak-

su, ali se ona smatraju *lažno pozitivnim (false positive)* slučajevima, zato što su testovi za DNK PCR

obavljeni istog dana bili negativni (nasuprot slučaju o kome je izveštavano na ovogodišnjoj CROI konferenciji).

Reference:

1. Luzuriaga K et al. 171LB Title: Absent HIV-specific Immune Responses and Replication-competent HIV Reservoirs in Perinatally Infected Youth Treated from Infancy: Towards Cure. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Oral late breaker abstract 171LB. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47898.htm>
2. Webcast (7th presentation in the session entitled "Is There Hope for HIV Eradication?"). <http://webcasts.retroconference.org/console/player/19411?mediaType=audio>
3. NPR Health News. Scientists report first cure of HIV in a child, say it's a game-changer. (3 March 2013). <http://www.npr.org/blogs/health/2013/03/04/173258954/scientists-report-first-cure-of-hiv-in-a-child-say-its-a-game-changer>
4. PENTA network. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. AIDS, Volume 24 – Issue 2 – p 231–241. (January 2010) doi: 10.1097/QAD.0b013e32833d343 <http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2010/01030>
5. New York Times. In medical first, a baby with HIV is deemed cured. (3 March 2013). http://www.nytimes.com/2013/03/04/health/for-first-time-baby-cured-of-hiv-doctors-say.html?_r=0
6. Bryson YL et al. Clearance of HIV infection in a perinatally infected infant. N Engl J Med 1995; 332:833-838. (30 March 1995). DOI: 10.1056/NEJM199503303321301. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199503303321301#t=abstract>
7. Genetic evaluation of suspected cases of transient HIV-1 infected infants. Science 15 May 1998: Vol. 280 no. 5366 pp. 1073-1077. DOI:10.1126/science.280.5366.1073. <http://www.sciencemag.org/content/280/5366/1073.full>
8. Dickover RE et al. Early prognostic indicators in primary perinatal HIV type 1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long-term outcome. J Infect Dis. (1998) 178 (2): 375-387. doi: 10.1086/515637. <http://jid.oxfordjournals.org/content/178/2/375.abstract>
9. Feeney ME et al. Absence of detectable viremia in a perinatally HIV-1-infected teenager after discontinuation of antiretroviral therapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 118(2): 324-330, August 2006. [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(06\)01191-2/fulltext](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(06)01191-2/fulltext)
10. Saitoh A et al. Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. Pediatrics, 121;(3) p e513-e521, 1 March 2008. doi: 10.1542/peds.2007-1086. <http://pediatrics.aappublications.org/content/121/3/e513.long>
11. Merrell J. HIV Prevention Justice Alliance. Behind the miracle cure a broken system lurks. 5 March 2013. <http://www.preventionjustice.org/behind-the-miracle-cure-a-broken-system-lurks>
12. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. HIV Medicine (2012), 13 (Suppl. 2), 87–157. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01030.x <http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx>
13. Ananworanich J et al. Early ART intervention restricts the seeding of the HIV reservoir in long-lived central memory CD4 T cells. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Oral abstract 47. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46426.htm>
14. Siedner M. About that baby who was 'cured' of HIV. Wall Street Journal, 11 March 2013. <http://online.wsj.com/article/SB10001424127887323826704578352723050205196.html>
15. Buggart et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J Pediatr. 2012 Jan;160(1):60-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.053. Epub 2011 Aug 24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868029>
16. Nesheim S et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. JAIDS, 32;(2):p 192-195. (1 February 2003). http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2003/02010/Quantitative_RNA_Testing_for_Diagnosis_of.11.aspx

Kardiovaskularne bolesti i druge bitne promene nevezane za AIDS

Satyajit Das, Univerzitetna bolnica u Koventriju, UK

Nekoliko studija predstavljenih na konferenciji CROI 2013 istraživalo je patogenezu i terapiju infarkta miokarda, kao i rezultate terapije kardiovaskularnog oboljenja (CVD) kod pacijenata sa HIV-om. [1]

Nema dokaza o preuranjenom starenju kod HIV pozitivnih pacijenata

Slično nekim dugim stanjima, među kojima su dijabetes, hiperlipidemija i reumatoidni artritis, HIV pozitivne osobe imaju povećani rizik od razvijanja ozbiljnih komobirditeta vezanih za starenje, u koje spadaju infarkt miokarda i bolesti bubrega i jetre. I dalje je nejasno doživljavaju li HIV pozitivni pacijenti ova stanja u sličnim godinama ili ranije u poređenju sa HIV negativnim osobama, a ovo je često tema diskusije u okviru spornih koncepata ubrzanog i preuranjenog starenja.

Keri Althof (Keri Althoff) i saradnici sa Studije starenja kohorte veterana (Veterans Ageing Cohort Study - VACS) poredili su srednje godišta kod koga su dijagnosticirani infarkt miokarda i krajnji stadijum bolesti bubrega i kancera nevezane za AIDS, kao i njihove incidence u odnosu na HIV status. [2]

Preuranjeno starenje je definisano kao razlika u srednjim vrednostima godina starosti pri dijagnozi infarkta, bubrežnih bolesti i kancera. Sve analize su bile prilagođene za rasu, pol i indeks telesne mase, konzumiranje alkohola, pušački status, infekciju hepatitisom C, anemiju i dijabetes. Samo su analize infarkta miokarda i krajnjih stadijuma bubrežnih bolesti bile prilagođene za hiperlipidemiju, lekove za snižavanje nivoa lipida, hipertenziju, korišćenje lekova protiv hipertenzije i statina.

Pomenuta analiza je zasnovana na podacima prikupljenim između 2003. i 2008. godine na više od 100.000 pacijenata sa HIV pozitivnim statusom uparenim po godištu, rasi i nacionalnosti, u odnosu 1:2 spram HIV negativne kontrolne grupe u istoj kohorti. HCV je bio češći kod HIV pozitivnih osoba (35% prema 15%), ali su dijabetes (17% prema 25%), hipertenzija (25% prema 38%) i dislipidemija (36% prema 44%) bili učestaliji kod HIV negativnih osoba.

U HIV pozitivnoj grupi 19% osoba je imalo broj CD4 ćelija ispod 200 ćelija/mm³, 61 je imalo nedetektabilni broj virusnih kopija (manji od 500 kopija/mL), a 25% ih je imalo dijagnozu AIDS-a. Terapije zasnovane na PI i NNIRT lekovima su korišćene kod oko 45% osoba na ARV terapiji. Srednje godine starosti su bile 55 (+/- 8) godina.

Srednje godine starosti za svaki primarni rezultat date su u Tabeli 1, a iako je stepen pojave oboljenja ostao visok za HIV pozitivne u odnosu na HIV negativne osobe, nije bilo razlike u analizama prilagođenim uzrastu, pri dijagnozi infarkta miokarda i krajnjeg stadijuma bubrežnih oboljenja i za razne vrste raka. Zaključak je da se kod HIV pozitivnih osoba češće javljao infarkt miokarda, krajnji stadijum oboljenja bubrega i kancer uzrokovan HIV-om nego kod HIV negativnih osoba.

Nije bilo razlike u odnosu na HIV status u srednjim godinama starosti kod infarkta miokarda i krajnjeg stadijuma bubrežnih oboljenja. Bilo je skromne razlike u godinama starosti kod kancera nevezanih za AIDS kod pacijenata sa HIV-om (u HIV pozitivnim grupama su bili mlađi oko 6 meseci). Javila se veća incidencija Hodžkinsove bolesti, ali u celosti nije bilo razlike u pojavi drugih kancera nevezanih za AIDS ili uzrokovanih HIV-om kod HIV pozitivnih pacijenata.

Tabela 1: Srednje godine starosti pri dijagnozi i prilagođene za HIV status

	HIV pozitivni (god)	HIV negativni (god)	prilagođena srednja razlika u godinama starosti (95% CI)	aIRR prema HIV negativnim (95% CI)
infarkt miokarda	55,3	55,3	-0,04	1,81
krajnji stadijum bolesti bubrega	55,3	58,5	(-0,62, +0,64) -0,23	(1,49, 2,20) 1,43
kanceri uzrokovani HIV-om**	54,9	57,8	(-0,93, -0,23) -0,57	(1,22, 1,66) 1,84
drugi kanceri	58,5	58,7	(-0,78, -0,12)	(0,85, 1,06)

** kanceri vezani za HIV su definisani kao kanceri na anusu, plućima, jetri i na usnoj duplji/ždreću, kao i Hodžkinov limfom.

Čak i kada je utvrđena mala razlika u godinama, ona se verovatno može objasniti različitim faktorima rizika i patogeneza kod HIV pozitivnih osoba, što je vrlo različito od manje naučnog koncepta preuranjenog starenja.

Analiza koju je obavila Kathy Petoumenos iz DAD grupe je takođe otkrila ograničene dokaze o ubrzanom riziku od kardiovaskularnih bolesti kod HIV pozitivnih pacijenata. [3]

Ova studija je postavila hipotezu da bi ubrzano starenje kod HIV pozitivnih pacijenata značilo uvećani rizik od kardiovaskularnih oboljenja u poznijim godinama, kao i da bi rizik po godini starosti bio veći kod učesnika D:A:D studije u odnosu na rezultate proračuna rizika razvijenih za opštu populaciju (Fammingham, CUORE, ASSIGN). Istraživači su uključili 24. 323 muškaraca (prosečna godina starosti 41) koji su prospektivno praćeni tokom D:A:D studije (približno 139. 000 pacijentskih godina praćenja) za koje su prikupljeni podaci o konven-

cionalnim faktorima rizika od kardiovaskularnih oboljenja, ali kod kojih prethodno nije bilo nikakvih kardiovaskularnih dešavanja.

Među primarnim događajima bilo je 474 infarkta miokarda, 683 slučaja koronarnih srčanih oboljenja i 884 slučaja kardiovaskularnih oboljenja. Gruba procena stope dešavanja za svaki konačni rezultat je bila 2,29, 3,11 i 3,65 na 1000 praćenih pacijentskih godina za godine starosti između 40 i 45, te 6,53, 11,91 i 15,89 za godine starosti između 60 i 65. Pokazali su da je postojao lagano ubrzavajući rizik od kardiovaskularnih oboljenja po godini starosti koji je nešto povišen u odnosu na opštu populaciju, prema proračunima za kardiovaskularne bolesti. Relativni rizik vezan za infarkt miokarda se nije razlikovao kod učesnika D:A:D studije spram opšte populacije. Naučnici nisu otkrili dokaze o ubrzavajućem riziku od kardiovaskularnih bolesti do koga dolazi sa povećanjem godina starosti u populaciji koju je obrađivala ova studija.

Komentar

Prilagodavanje za mlade godine u kohorti HIV pozitivnih spram HIV negativnih kontrolnih grupa naizgled objašnjava dosta od razlici koja se nalazi u studijama koje su ranije izveštavale o uzrastu pri kom su se dijagnostifikovala dešavanja nevezana za AIDS kod HIV pozitivnih pacijenata.

Preživljavanje nakon infarkta miokarda kod HIV pozitivnih pacijenata

Na konferenciji je bilo nekoliko postera koji su obrađivali kliničke reakcije HIV pozitivnih pacijenata koji su doživeli infarkt miokarda.

Rezultati D:A:D studije, kao deo ove važne kardiovaskularne studije vezane za HIV, objavili su dramatično poboljšanje kratkoročnih smrtnih ishoda tokom dužeg perioda nakon infarkta miokarda u odnosu na vremensku komponentu, što je naizgled bilo povezano sa učestalijim korišćenjem invazivnih procedura vezanih za kardiovaskularna oboljenja. [8]

U ovu studiju bile su uključene 844 osobe sa infarktom miokarda, od kojih je 84% koristilo ARV terapiju, a kod 61% je broj virusnih kopija bio veći od 50 kopija/mL. 91% učesnika grupe bili su muškarci, srednjih godina starosti do 50, sa srednjim brojem CD4 ćelija od 444 ćelija/mm³ (IQR 297.666), a 66 njih (8%) su ranije doživeli infarkt miokrada.

Srednji period praćenja nakon infarkta je bio 33 meseca, 88 pacijenta (10%) je doživelo ponovni infarkt miokarda, a njih 281 (33%) je umrlo. Tokom prvih pet meseci nakon infarkta miokarda bilo je 172 smrtna slučaja (kratkoročni mortalitet: 20,4%). Barem jedna invazivna kardiovaskularna procedura izvedena je tokom prvog meseca na 419 pacijenata (od kojih je 60% preživelo duže od 1 dana) (izveden je 31 bajpas, 402 angioplastike, i jedna karotidna endarterektomija).

Mortalitet tokom prvih meseci je opao sa 26,4%,

u periodu između 1999. i 2000. godine, na 8,2% u periodu između 2009. i 2011. godine, s tim da se korišćenje ranih invazivnih kardiovaskularnih procedura povećalo sa 43% u ranijem intervalu na 73% u kasnijem.

Američka studija koja je smatrala da bi HIV pozitivne osobe mogle imati slabije dostupne hitne usluge koje su ključne za obezbeđivanje brze reakcije na pojavu infarkta miokarda, u svojim rezultatima je objavila slične pozitivne rezultate nevezano od HIV statusa, iako je broj HIV pozitivnih pacijenata bio relativno nizak. [9]

U ovom registru je 30 od 646 pacijenata (4,5%) bilo HIV pozitivno, gde su HIV pozitivni pacijenti bili mlađi (50 spram 62 godine starosti, $p < 0,01$), sa značajno većom verovatnoćom konzumiranja ilegalne droge (43% prema 13%, $p < 0,01$), i sa trendom ka manjem broju tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika (hipertenzija 34% spram 53%, $p = 0,06$ i dislipidemija, 14% spram. 30%, $p = 0,09$).

Nije bilo razlika između ovih dveju grupa u javljanju angioplastike, postavljanja stentova ili smrtnosti u bolnici, a nakon multivarijanskog prilagođavanja HIV pozitivni pacijenti imali su značajno veću verovatnoću za potrebom korišćenja urgentne službe (OR 3,03, 95% CI: 1,16 – 7,88).

Druga multivarijantna analiza koja je bila deo VACS studije je u svojim rezultatima objavila da su HIV pozitivne osobe imale veći stepen otkazivanja srca u odnosu na HIV negativne pacijente, i da je ovo proizvelo značajno veće stope hazarda, nije bilo razlike u rezultatima vezanih za očuvanje ili smanjenje istisne frakcije. [10]

Komentar

Duži period preživljavanja neposredno nakon infarkta miokarda kod HIV pozitivnih pacijenata pomaže i hrabri kako zdravstvene radnike tako i HIV pozitivne pacijente.

Upotreba aspirina kod HIV pozitivnih pacijenata

Iako postoji povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja kod HIV pozitivnih pacijenata, upotreba aspirina nije bila proučavana u ovoj grupi. Sujit Suchindran i saradnici iz Centralne bolnice u Masačusetsu predstavili su rezultate retrospektivne analize kohorte od oko 3.700 HIV pozitivnih pacijenata i 33.000 HIV negativnih u kontrolnoj grupi, bez poznate početne situacije vezane za oboljenja srca, a ova kohorta bila praćena od 2000. do 2009. godine. [11]

Istraživali su upotrebu aspirina i koliko je ona uticala na smanjenje nastanka kardiovaskularnih oboljenja. Otkrili su da je upotreba aspirina bila niža kod HIV pozitivnih pacijenata, naročito kod muškaraca i onih koji su u najvećem riziku od kardiovaskularnih

oboljenja. Međutim, upotreba aspirina nije imala vidljivih efekata u smanjenju infarkta miokarda kod HIV pozitivnih pacijenata u odnosu na HIV negativne osobe.

Zabeležena upotreba aspirina je bila malo, ali značajno niža među HIV pozitivnim osobama u odnosu na HIV negativnu kontrolnu grupu (12,4% spram 15,3%, $p < 0,001$), iako je ova razlika uzrokovana manjom upotrebom kod HIV pozitivnih muškaraca naspram žena. Razlika je bila skoro 50% niža kod pacijenata pod povišenim rizikom, sa dva ili više rizika od kardiovaskularnih oboljenja (22,1% spram 42,4% $p < 0,001$), a na sličan način se upotreba razlikovala i kod HIV pozitivnih muškaraca i žena. U multivarijantnoj analizi, upotreba aspirina je bila povezana samo sa smanjenim rizikom od infarkta miokarda među HIV negativnim pacijentima bez povezanosti sa zaštitom u HIV pozitivnoj grupi ili bilo kojoj drugoj podgrupi.

Komentar

Upotreba aspirina je bila manja među HIV pozitivnim pacijentima u poređenju sa HIV negativnim pacijentima sa većom relativnom razlikom među onima sa značajnim kardiovaskularnim rizikom. Iako nisu demonstrirane prednosti kod HIV pozitivnih pacijenata, ovo je bila opservaciona studija sa potencijalnim predrasudama vezanim za selekciju, pogotovu kada se radi o podacima koji zavise od registara ležećih i ambulantnih pacijenata u bolnicama.

U nedostatku dokaza sa randomiziranih studija, upotrebu aspirina bi verovatno trebalo uzeti u obzir kod HIV pozitivnih osoba za slične indikacije kao i kod opšte populacije.

Reference:

1. Cardiovascular Disease and Other Non-AIDS Events: Epidemiology and Pathogenesis. Monday 4 March, 4-6pm. Webcast: <http://webcasts.retroconference.org/console/player/19420?mediaType=podiumVideo>
2. Keri Althoff et al. for Veterans Aging Cohort Study HIV+ adults are at greater risk for myocardial infarction, non-AIDS cancer, and end-stage renal disease, but events occur at similar ages compared to HIV- adults. 20th CROI, 2013 Atlanta, USA, Abstract 59. Atlanta, USA. First presentation. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47433.htm>
3. Petoumenos K et al. Increased risk of cardiovascular disease with age in men: a comparison of D:A:D with HIV- cardiovascular disease risk equations. 20th CROI, Atlanta, 2013. Oral abstract 61. Third presentation. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46310.htm>
4. Post W et al. Age and noncalcified coronary plaque in the Multicenter AIDS Cohort Study. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Oral abstract 62. Fourth webcast. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47626.htm>
5. M Zanni et al. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability features on computed tomography angiography among HIV+ subjects vs matched HIV- controls. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Oral abstract 63. Fifth webcast. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47634.htm>
6. Post W et al. Elite controllers and coronary plaque in the Multicenter AIDS Cohort Study. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Poster abstract 758. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47695.htm>
7. Fitch K et al. Non-calcified coronary plaque and macrophage activation markers are increased in HIV+ women. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Late breaker poster abstract 185LB.

- <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/48048.htm>
8. Sabin C et al. Improvements in short-term mortality following myocardial infarction: the Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs Study. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 748.
<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47305.htm>
9. Cruz MD et al. Emergency medical service utilization and reperfusion times among HIV+ individuals presenting with ST-elevation myocardial infarction. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 751.
<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45876.htm>
10. Freiberg M et al. The risk of and survival with preserved vs reduced ejection fraction heart failure by HIV status. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 750.
<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47343.htm>
11. Suchindran SG et al. Comparison of aspirin use and incident myocardial infarction rates in HIV+ and HIV- patients in a large US healthcare system. 20th CROI, Atlanta, 2013. Oral abstract 65. Seventh presentation.
<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45699.htm>

ANTIRETROVIRUSNA TERAPIJA

Stribild, kombinacija četiri leka u jednom, odobren u EU

STOP PRESS: 28. 5. 2013. godine, kompanija Gilead je objavila da je Evropski Savet dao tržišnu dozvolu za Stribild sa indikacijama kod terapijski naivnih pacijenata.

Stribild je kombinacija koja u jednoj tableti sadrži 150 mg elvitegravira, 150 mg kobicistata, 200 mg FTC-a i 245 mg tenofovira DF.

Referenca:

Gilead press statement. European Commission approve Stribild, a new single tablet regimen for the treatment of HIV-1 infection. (28 May 2013).
<http://www.gilead.com/news/press-releases>

Promenjeni zahtevi za režim ishrane u Evropi za kombinaciju fiksnih doza rilpivirina/tenofovira/FTC-a (Eviplera)

20. 3. 2013. godine, Gilead je objavio dopis da je Evropska agencija za lekove (EMA) izmenila rezime karakteristika proizvoda za kombinaciju fiksnih doza rilpivirina/tenofovira/FTC-a (Eviplera). [1]

Prema novim preporukama Evipleru treba uzimati „uz hranu”. Prethodne indikacije su bile „uzimati uz obrok” (videti Poglavlje 4.2 u Rezimeu). [2]
Pomenuta promena je zasnovana na analizi rezultata farmakokinetičke studije koja je bila predstavljena na konferenciji u Glazgovu. Primećen je nešto drugačiji uticaj hrane na apsorpciju rilpivirina kada se uzima kao deo kombinacije fiksnih doza, Eviplere, u odnosu na apsorpciju kada se uzima kao nezavisni lek. [3]
Ova sudija je otkrila da je izloženost rilpivirina i tenofovira povećana nakon konzumiranja standard-

nog (533 kcal, 21 g masnoće) ili laganog obroka (390 kcal, 12 g masnoće) u poređenju sa uzimanjem bez hrane. Kada se uporedi sa uzimanjem bez hrane, površina ispod krive za rilpivirin je bila 9%, odnosno 16% veća kada se uzimao nakon lakog odnosno standardnog obroka. U poređenju sa uzimanjem nakon standardnog obroka, površina ispod krive za RPV je bila 14%, odnosno 6% manja za uzimanje bez hrane, odnosno nakon laganog obroka. Ovi detalji su sada dodati u Poglavlju 5.2 rezimea karakteristika proizvoda u delu o farmakokinetičkim svojstvima.

Pomenute promene su povezane sa načinom prepisivanja u pogledu uzimanja hrane za formulaciju kombinacije fiksnih doza. U rezimeu karakteristika proizvoda za samostalni agens rilpivirin i dalje stoji da ga treba uzimati sa standardnim obrokom (533 kcal).

Reference:

- Gilead letter to treatment educators. Changes to food Eviplera. 20 March 2013. 188/IHQ/13-03/1074.
- Kearney B et al. Effect of food on the pharmacokinetics of emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. 11th International HIV Congress, 11-15 November 2012. Journal of the International AIDS Society 2012, 15(Suppl 4):18333. Poster abstract P68.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18333>
- Eviplera: Summary of Product Characteristics, (updated 13 February 2013).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002312/human_med_001514.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

DOSTUPNOST TRERAPIJE

Okončanje korišćenja d4T-a na globalnom nivou: UNITAID će uticati na tržište u korist bezbednijih alternativa

Simon Collins, HIV i-Base

11. 6. 2013. godine, UNITAID je u izjavi za štampu najavio da će uložiti 77 miliona američkih dolara u okončanje korišćenja zastarelog leka protiv HIV-a, d4T-a (odnosno stavudina) i zameniti ga tenofovirom koji je noviji i efektivniji lek. [1]

Iako je d4T bio u širokoj upotrebi u zapadnim zemljama tokom prvih godina korišćenja kombinovane terapije, u ovom veku se koristio znatno manje, zbog mnogih ozbiljnih neželjenih dejstava. Među primećena neželjena dejstva spadaju periferna neuropatija (bolno oštećenje nerava koje ograničava pokretljivost), periferna lipoatrofija (gubitak masnih ćelija, najuočljivije na licu, u rukama, nogama i butinama), mlečna acidoza (brz razvoj, visoka smrtnost) i pankreatitis.

Procenjuje se da oko milion ljudi u zemljama niskih primanja još uvek koristi d4T zbog njegove niske cene (približno 79 američkih dolara za kombinaciju zasnovanu na d4T-u u poređenju sa 130 dolara za kombinaciju zasnovanu na tenofovirusu). [2]

Ovom inicijativom UNITAID želi da promeni trenutni sistem korišćenja lekova smanjivanjem potražnje za d4T-om, čime će se povećati njegova

cena. Takođe, cena leka kojim se d4T zamenjuje će pasti za oko 30%. Ovaj projekat predstavlja stratešku saradnju sa Globalnim fondom za borbu protiv HIV/AIDS-a, tuberkuloze i malarije. Novi režim zasnovan na tenofovirusu preporučuje i Svetska zdravstvena organizacija.

U izjavi za štampu se navodi da „UNITAID predlaže intervenciju koja će na ovaj izazov odgovoriti pregovorima sa proizvođačima o nižoj ceni i privremenom subvencionisanju razlike između stavudina i terapije zasnovane na tenofovirusu. U implementaciju ove inicijative biće uključene razne zainteresovane strane, među kojima su UNITAID, SZO, Globalni fond i Hitni plan američkog predsednika za prevenciju AIDS-a (PEPFAR).”

UNITAID je međunarodna inicijativa za finansiranje i predstavlja saradnju vlada Brazila, Čilea, Francuske, Norveške i Velike Britanije, kojom se identifikuju novi izvori finansiranja (50% finansija dolazi od naplate avio-takse) koji će se koristiti za inovacije u intervencijama u zdravstvu, saradnju sa partnerima na važnim problemima u javnom zdravlju, među koje spadaju HIV, tuberkuloza i malarija. [3]

Komentar

Ovu inicijativu treba na široko razglasiti. Iako u većini zemalja dostupnošću zdravstvene zaštite upravljaju troškovi, ipak je neprihvatljivo da se d4T i dalje koristi naširoko samo zbog nedostatka političke volje da se prioritet da kvalitetnoj terapiji.

Pred HIV pozitivne osobe u okruženjima sa ograničenim resursima ne treba da bude stavljen izbor između leka koji spašava život i doživotnih komplikacija (neuropatija i lipoatrofija su uglavnom ireverzibilne), naročito kada se u zapadnim zemljama bezbedne alternative koriste barem deset godina unazad.

Reference:

1. UNITAID press release. UNITAID to provide USD 77 million for better HIV medicines. (11 June 2013). <http://www.unitaid.eu/en/resources/press-centre/releases/1226-unitaid-to-provide-usd-77-million-for-better-hiv-medicines>
2. Clinton Health Access Initiative. ARV Ceiling Price List. May 2013. <http://www.clintonhealthaccess.org/files/CHAI%20ARV%20Ceiling%20Price%202013.pdf> (PDF)
3. UNITAID <http://www.unitaid.org>

VODIČI

Zašto je pitanje „kada početi” kompleksno i potkrepljeno ograničenim dokazima: odgovor dr Myronu Cohenu

Simon Collins, HIV i-Base

Uvod

Ovaj članak je izazvan doprinosima učesnika debate o tome „kada početi”, koji izbegavaju kompleksnost pomenutog pitanja i nedostatak dokaza koji govore u prilog početku sa višim brojem CD4 ćelija. Pitanje „kada početi” je od šireg značaja za HIV pozitivne osobe, lekare i zdravstvene radnike, kao i za politiku javnog zdravlja.

Iako je ovo u principu odgovor na intervju sa uvažanim istraživačem, dr Myronom Cohenom [1] objavljenim na internetu, mnoge teze u tom intervjuu su slične tezama u drugim prezentacijama i člancima koje govore o ranijem početku terapije.

U takvim primerima se kao očigledno rešenje koje se zasniva na verodostojnoj koristi nameće dramatična promena politike – pristup javnom zdravlju tako što bi se uključivala univerzalna terapija odmah nakon dijagnoze. Ni nedostatak dokaza na osnovu kojih je moguće proceniti odnos rizika i koristi, niti kontradiktorni dokazi (uglavnom iz studija sa velikim kohortama) se ne razmatraju detaljno. Ovim odgovorom se naglašava potreba za većom transparentnošću dokaza za ovakvu promenu politike, bez kojih HIV pozitivne osobe i oni koji im pružaju terapiju neće moći da donesu odluke na osnovu odgovarajućih informacija.

Intervju dr Cohen-a je sadržao zanimljive ideje o drugim aspektima terapije: uključujući i to da nam je na raspolaganju širok dijapazon delotvornih lekova, da je iskustvo lekara važno za postizanje najboljih rezultata; i da bi traženje leka, kao i druga istraživanja koja su u toku, mogla terapije koje se sada koriste za deset godina načiniti neprepoznatljivim. Međutim, u glavne razloge za zabrinutost u pogledu početka terapije pri visokom broju CD4 ćelija spadaju:

- Prenaglašavanje dokaza u vodičima, potcenjivanje kvaliteta tih dokaza i preterano uproščavanje konačnih preporuka.
- Mešanje zdravstvenih koristi korišćenja terapije sa uticajem na smanjenje transmisije, umesto njihovog razdvajanja.
- Sugerisanje da raniji početak sa terapijom smanjuje smrtnost.
- Ignorisanje širokog opsega pojedinačnih imunoloških odgovora na HIV.
- Stvaranje urgentnosti koja nije podržana veoma niskim rizikom pri visokom broju CD4 ćelija i korišćenje emotivno nabijenog jezika za uterivanje straha u ljude kako bi koristili terapiju.

Vodiči i dokazi koji govore o broju CD4 ćelija pri kome treba početi sa terapijom

Intervju počinje izjavom da se i u vodičima američkog Sekretarijata za zdravlje i ljudske usluge (DHHS) i u vodičima američkog ogranka Međunarodnog društva za borbu protiv AIDS-a (IAS USA) preporučuje da se sa terapijom počne odmah, nezavisno od broja CD4 ćelija. Dr Cohen kaže: „Ovo je prilično velika promena i ona sadrži zbir koristi, koje su veoma, veoma značajne”.

Jasno je da se u ovim vodičima dogodilo nešto od bitnog značaja, i to je tačno. Međutim, tvrdnje da se ova promena dešava zbog neverovatno sigurnih koristi koje nadmašuju rizike je mnogo manje jasna. Akcenat se stavlja na urgentnost da se sa terapijom počne „odmah” nakon dijagnoze. Saznajemo da je „raniji početak terapije bolji” i da je „ovo maltene uklesano u kamenu”.

Kontekst promena u vodičima se potom predstavlja kao jednostavna linearna progresija sa 200 preko 350 na 500 do nivoa da se u SAD prelazi na „uključivanje ljudi na terapiju odmah” i potpuno se prenebregava da je do 2001. godine u američkim vodičima kao granica preporučivan broj CD4 ćelija od 500, čak i sa korišćenjem AZT monoterapije, pri čemu se podvlače opipljive koristi od ranijeg početka. Realnost neželjenih dejstava i rezistencija na lek su dovele do toga se granica broja CD4 ćelija spusti na 200, sa ograničenim korišćenjem između 200 i 350 i da se poboljša bezbednost i efikasnost ili, za novije lekove, da se proceni odnos rizika i koristi za raniji početak terapije. Takođe, iako postoje drugi razlozi za početak terapije (koinfekcija hepatitisom, trudnoća, godišće, itd.) fokus na broju CD4 ćelija je od pomoći za ovu glavnu diskusiju.

Čak i sa najboljim namerama, vodiči koje su razvili stručnjaci mogu da pogreše kada nisu raspoloživi

odgovarajući podaci. Ovu lekciju treba da smo već naučili: još uvek nemamo podatke o rizicima koji se javljaju pri najvišim nivoima CD4 ćelija. Čak i kod jednostavnijih, zdravijih i motivisanih pacijenata koji učestvuju u kliničkim istraživanjima na najnovijim kombinacijama se ne postiže 100% efikasnosti zato što se kod 10-30% razvije rezistencija na lek, ili ima dokaza o oštećenjima.

Iako su u nekoliko studija od 2009. godine dati dokazi o prednostima i rizicima korišćenja ARV terapije pri visokim nivoima CD4 ćelija, u američkim vodičima (tj. u naprednim i bogatim okruženjima) se prešlo sa 350 na 500, a sada i na terapiju odmah po dijagnozi. Primer zašto će razlike između početka terapije pri 350 i 500 verovatno biti tako male je to da se očekuje da velika međunarodna randomizirana START studija prati više od 4000 pacijenata tokom perioda od šest godina kako bi se uvidele razlike. [2] Takođe, modeling istraživanja koje pokazuje normalizaciju očekivanog životnog veka kod HIV pozitivnih osoba u odnosu na životni vek kod HIV negativne populacije, zasniva se na početku terapije pri 350 ćelija/mm³. [3] Neke komplikacije koje ovo stvara u sredinama sa ograničenim resursima će biti razmatrane u daljem tekstu.

U Tabeli 1 su prikazane najznačajnije studije i vodiči koji govore o tome kada početi sa terapijom. Za većinu studija je teško da nađu dokaze o prednostima početka terapije kada je broj CD4 ćelija iznad 500, a u većini vodiča se navodi da su dokazi na kojima su zasnovane preporuke ograničeni, kao i da su niskog kvaliteta. Nisu sve studije iste, a u vodičima se prepoznaje slabost predlaganja terapije pri visokim nivoima CD4 ćelija tako što jačinu preporuke rangiraju kao nisku jer u mnogome zavisi od mišljenja stručnjaka. Svakog puta kada se navede preporuka da se sa terapijom počne pri visokom broju CD 4 ćelija, pogrešno je ne navesti da je nivo dokaza za takvu preporuku nizak.

Tabela 1. Obrazloženje i dokazi za raniji početak terapije

	Studija ili dokument	Kratak komentar	Reference
Randomizirana klinička istraživanja Ova vrsta studije daje najpouzdanije dokaze koji se zasnivaju na rizicima i prednostima intervencije	CIPRA HT-001 (Haiti) (2010.)	Demonstrirane su jasne prednosti po zdravlje i preživljavanje za početak između 200 i 350 u odnosu na početak ispod 200.	[4]
	SMART (sa naivnom podgrupom) (2008.)	Čekanje da se počne kada je broj CD4 ćelija manji od 250 nosi povećan rizik od ozbiljnih efekata u poređenju sa grupom koja počinje ranije (srednji broj CD4 ćelija od 440).	[5]
	HPTN – 052	Umanjen rizik po zdravlje kada se počne između 350 i 500 u poređenju sa čekanjem sa početkom do tačke kada padne ispod 250 (tj. kasni početak). Nije bilo razlike u preživljavanju.	[6]
Studije sa kohortama Ova vrsta studija se koristi kada podaci iz randomiziranih kliničkih istraživanja nisu raspoloživi. Obično uključuju više ljudi od randomiziranih istraživanja, ali su rezultati manje pouzdani. Ovo je s toga što se bez randomizacije nije moguće prilagoditi za ostale faktore zbog kojih neke osobe kreću sa terapijom ranije, a neke kasnije.	ART-CC (2009)	Rezultati ART-CC su pokazali kombinovane prednosti za zdravlje i preživljavanje kada se počne između 350 i 450 u poređenju sa čekanjem da padne između 250 i 350, ali nije bilo značajnih razlika u preživljavanju. Nije bilo razlika u preživljavanju kada se počne između 450 i 550 u odnosu na početak između 350 i 450.	[7]
	NA-ACCORD (2009)	Početak između 350 i 500 smanjuje rizik od smrti u poređenju sa početkom ispod 350. Bilo je prednosti po preživljavanje za početak iznad 500 u poređenju sa ispod 500, ali je bilo vrlo malo smrtnih slučajeva, pa nije moguće proceniti apsolutni uticaj ARV terapije. Metode koje je ova studija koristila za obradu podataka su bile osporene.	[8]
	HIV CAUSAL (2011)	Procenjeno je da početak između 350 i 500 smanjuje rizik od bolesti vezanih za AIDS u poređenju sa početkom ispod 350. Nije utvrđena razlika u preživljavanju.	[9]
	CASCADE (2011)	Nije bilo značajne razlike u bolestima ili smrtnosti kada se počne između 350 i 500 u poređenju sa početkom ispod 350. Nije bilo koristi ni za zdravlje ni za preživljavanje kada se počne između 500 i 800.	[10]
	COHERE (2012.)	Prednosti vezane za zdravlje kao i za smrtnost su se smanjivale sa povećanjem kategorije broja CD4 ćelija. Ovo je uključivalo i osobe koje su počinjale sa terapijom iznad 500, ali u izveštaju se navodi da su prednosti toliko male da bi bile „od male kliničke važnosti za većinu pacijenata”.	[11]
Zabrinutost od javljanja upala	SMART (2008.) ANRS (2009.)	Rastuća svest i zabrinutost u vezi sa periodom detektabilnog broja virusnih kopija. Povezanost sa povećanim rizikom javljanja ozbiljnih stanja nevezanih za AIDS među koje spadaju oboljenja srca, bubrega, jetre, neurološke komplikacije i neke vrste kancera. Videti vodiče DHHS iz 2013. god. naznačene u narednom redu za odličan pregled i diskusiju, ali reference daju osnovu za zabrinutost. Samo dve su iz 2011. godine, dok je većina značajno starija.	[12, 13]
Ključni vodiči Ovi vodiči pomažu u objašnjavanju kompleksnosti ograničenih dokaza. Važno je pročitati tekst, a ne samo rezimiranu tabelu preporuka. Sva tri vodiča dolaze do različitih zaključaka na osnovu istih dokaza	US DHHS (2012)	Osnova dokaza kliničke koristi se smanjuje sa povećanjem broja CD4 ćelija. Najjače se preporučuje početak kada je taj broj ispod 350. Zatim kada je između 350 i 500. Koristi od početka iznad 500 su zasnovane na mišljenju stručnjaka koji su zabrinuti zbog potencijalnih implikacija održanja detektabilnog broja virusnih kopija. Razmatra se prevencija, ali je glavni fokus ovog vodiča na kliničkim koristima.	[14]
	IAS-USA (2012)	Preporučuje se da se terapija ponudi svim pacijentima nezavisno od broja CD4 ćelija. Pod jakim uticajem mogućeg uticaja na smanjenje transmisije. Međutim, najjači dokazi su za početak ispod 500. Početak iznad 500 je imao umerenu podršku, a ona je zasnovana samo na najnižem nivou dokaza.	[15]
	Britansko društvo za borbu protiv HIV-a (BHIVA) (2012)	U britanskim vodičima se preporučuje početak kada je broj CD4 ćelija 350 ili kada padne ispod 350. Preporuke su zasnovane na nedostatku randomiziranih podataka koji govore u korist prednosti ranijeg početka i konfliktnih rezultata opservacionih studija.	[16]
Svetska zdravstvena organizacija (2009. i 2012)	Vodiči svetske zdravstvene organizacije vezani za terapiju preporučuju 350 za kliničke prednosti, a zasnovani su na ograničenim dokazima o kliničkim prednostima. U vodičima za serodiskordantne parove se preporučuje ARV terapija kao prevencija, što je podržano jakim dokazima.	[17, 18]	

Terapija kao prevencija i rizik od združenih koristi

Čak i kad razmatraju dodatne koristi vezane za prevenciju, vodiči za terapiju su ukorenjeni na preporukama koje se primarno fokusiraju na kliničkim potrebama. [14, 15, 16]

Međutim, uticaj terapije na prevenciju je oblast za koju ima dosta novih podataka. Dokazi sadrže rezultate nekoliko velikih i važnih studija, u kojima je pokazan dramatičan uticaj terapije na smanjenje rizika od prenosa seksualnim putem.

Jedna od ovih studija je bila HTPN-052, u kojoj je dr Cohen bio vodeći istraživač. HTPN-052 je jasno dokazala da korišćenje ARV terapije dramatično smanjuje rizik od prenosa kod heteroseksualnih parova, a da je obim zaštite terapijom bio veći od zaštite o kojoj su izveštavale studije koje su radile samo sa kondomima. Zbog toga je ovo bila revolucionarna studija. [5]

Međutim, na nivou cele populacije, to što je neko HIV pozitivan ne mora da znači da će preneti HIV. Što se pojedinaca tiče, možda neko uopšte nije seksualno aktivan. Možda upražnjava isključivo siguran seks, bilo putem izbora seksualnih aktivnosti, ili pažljivim i konzistentnim korišćenjem kondoma. Možda je i partner HIV pozitivan, pa prenos HIV-a može biti problematičan samo u kontekstu rezistencije na lekove.

U kontekstu informisanog izbora, raniji početak terapije zarad smanjenja rizika po seksualnog partnera (ili partnere) može biti važan i može poboljšati kvalitet života i za HIV negativne i za HIV pozitivne osobe. U vodičima Svetske zdravstvene organizacije koji su izrađeni za okruženja sa ograničenim resursima se preporučuje da se za serodiskordantne parove sa ARV terapijom počne nezavisno od broja CD4 ćelija, kako bi se smanjila transmisija. [18] Tako se može smanjiti zaostali strah kod oba partnera, a mnoge ljude je umirio u pogledu poboljšanog reproduktivnog zdravlja. Ovo je posledica saznanja da je čak i sa kontinuiranom upotrebom kondoma, ukoliko dođe do pucanja kondoma, prenos HIV-a malo verovatan.

Ali, treba se odupreti iskušenju da se spoje koristi vezane za terapiju (verovatno opipljive, ali male za broj CD4 ćelija iznad 350) i koristi vezane za pre-

venciju (dramatično smanjen rizik od prenošenja za svakog sa održanom supresijom virusa).

Ovo su važna upozorenja u vezi sa inicijativom u javnom zdravlju da se terapija dâ svakome pod premissom da se dijagnoza HIV-a poistovećuje sa prenosom HIV-a.

Približno 40% tekućih prenosa se možda dešavaju tokom primarne infekcije (kada je infektivnost visoka), iako ovo varira od približno od 10% do 90% u zavisnosti od populacije koja se proučava i modelira. To će verovatno disproporcionalno uticati na epidemije povezane sa većim brojem seksualnih partnera (kao što su MSM u UK), i verovatno će se nivo rizika promeniti i za oralni seks kod gej muškaraca sa niskog na visoki. Još jedan značajan procenat novoinficiranih je vezan za nedijagnostifikovane hronične infekcije. Malo je verovatno da će ranije korišćenje terapije imati uticaj na javno zdravlje u vezi sa ovim ključnim populacijama.

Dr Cohen tvrdi da u kontekstu heteroseksualne transmisije „postaje prilično jasno da od faze terapije prestaju da budu zarazni” ali se ispravlja da je „u skoro 100% slučajeva bila korišćena i zaštitna” čime priznaje da ipak može doći do transmisije. Ovime se ignoriše zabrinutost zbog nivoa lekova u genitalnom traktu, konstantnog osipanja, nedostatka podataka, problema u modeliranju, troškova, stepena pridržavanja terapije, „neprijatne istine” o akutnim transmisijama. Ovo su bili samo neki od razloga zbog kojih je Dr Cohen bio vatreni protivnik „evangelističkog pokreta za testiranje i terapiju” na konferenciji Britanskog društva za borbu protiv HIV-a, u jesen 2010. godine [19]

Iako je na tom predavanju njegov komentar bio previše oprezan i pesimističan, teško je sagledati obim dokaza koji su od 2010. godine do danas izazvali tako brz preokret u njegovim stavovima. Čak je je i NA-ACCORD studija, u kojoj je korišćena kontroverzna metodologija, ali koja se često navodi kao izvor podataka dobijenih opservacijom kohorte, i koja podržava raniji početak terapije, pri broju CD4 ćelija iznad 500 objavljena 18 meseci ranije (4. meseca 2009. godine).

Kao što je podržano u većini vodiča, pristup terapiji zarad smanjenja transmisije bi trebalo da postoji kao mogućnost nevezano za broj CD4 ćelija. Razlog za ovakvo korišćenje terapije treba da bude jasan izbor pacijenta.

Zdravstvene koristi od ranijeg početka sa terapijom: Da li se tako spašavaju životi?

Dr Cohen tvrdi da je studija HTPN- 052 imala „veoma veliki uticaj na zdravlje i preživljavanje“ i povezala veoma različite krajnosti.

Iako raniji početak terapije nije povezan sa štetnim efektima, kliničke prednosti bile su daleko manje evidentne:

- Osobe koje su učestvovala u HTPN-052 bile su podeljene u dve grupe, prvu, koja je sa terapijom počela pri broju CD4 ćelija od 250 i drugu koja je počela sa 350-500 ćelija/mm³. Tako da su uočene prednosti možda bile posledica niske granice početka korišćenja terapije pre nego prednosti terapije iznad 350 ćelija/mm³.
- Nije uočena statistička razlika u broju smrtnih slučajeva između dve grupe (od približno 900 ljudi u obe grupe bilo je 10 smrtnih slučajeva u grupi sa ranijim početkom terapije spram 13 u grupi u kojoj se čekalo da broj CD4 ćelija padne ispod 250), gde p-vrednost od 0,5 ne pokazuje nikakvu razliku niti naznaku trenda.
- Nije uočena razlika u ozbiljnim efektima nepovezanim sa AIDS-om, kao što su ozbiljnije komplikacije na organima ili javljanje kancera, kakvi se mogu očekivati od smanjenja broja virusnih kopija i povezanih imunoloških upala/aktivacija.
- Među ozbiljnije komplikacije je spadala ekstrapulmonarna tuberkuloza, koja se javila na dve lokacije istraživanja u Indiji, ali bez razlike u pulmonarnoj tuberkulozi (važno je napomenuti da, u okruženju gde se tuberkuloza često javlja, raniji početak sa terapijom protiv HIV-a smanjuje rizik od novih infekcija tuberkulozom).

Preživljavanje je pitanje života ili smrti. Vrlo je važno i za lekare i za pacijente. Svako ko tvrdi da terapija za svakoga odmah nakon dijagnoze smanjuje smrtnost, treba da predstavi dokaze kojima ovo potvrđuje. Spajanje kliničkih prednosti (manje bolesti – koje nisu previše ozbiljne i koje se mogu lečiti) i prednosti većeg preživljavanja (manja smrtnost) u zajednički konačni rezultat u ovom kontekstu nije od pomoći.

Kombinovanje preživljavanja i boljeg zdravlja je uobičajeno za studije. Bolje zdravlje je svakako

važno. Međutim ranija terapija je poboljšala zdravlje tako što se nisu pojavili određeni simptomi. Raniji početak terapije u skoro svim studijama iz Tabele 1 nije smanjio smrtnost.

Individualne reakcije na HIV

Dr Cohen prihvata da vrlo različiti nivoi progresije HIV-a naglašavaju lošu stranu univerzalnog korišćenja terapije odmah nakon dijagnoze, ali je spreman da terapiju da i osobama kojima terapija nije potrebna, kada je ovo od interesa za javno zdravlje.

Tako da, iako kod jedne trećine pacijenata HIV brzo napreduje pa broj CD4 ćelija padne ispod 350 u roku od dve godine nakon infekcije, kod 25% pacijenata se broj CD4 ćelija zadrži iznad 500 bar pet godina, dok se kod nekih zadrži i značajno duže. [20] Kod daleko manjeg procenta pacijenata se broj virusnih kopija održava nedektabilnim i bez terapije, i ovo se naziva „elitnom kontrolom”.

Ova velika raznolikost reakcija na HIV ne govori u prilog hitnosti početka terapije odmah posle dijagnoze za svakoga. Najznačajniji udar HIV-a na imuni sistem se najverovatnije dešava tokom prvih nedelja nakon inficiranja. Nagli skok viremije, obično oko 1 milion kopija/mL je visoko infektivan i desetkuje CD4 ćelije u stomaku. Uprkos tome kod mnogih ljudi se zatim stvara imunološki odgovor koji drži HIV pod kontrolom godinama. Iako viremija tokom hronične infekcije nije dobra stvar, i predstavlja validan razlog za zabrinutost u korist ranijeg početka terapije, način kvantifikacije rizika vezanih za nju tek treba da bude definisan.

Raniji početak terapije jasno održava broj CD4 ćelija na visokom nivou. Međutim, poredjenje efekata početka pri 440 sa početkom pri 220 je previše lako. Kontekst terapije odmah nakon dijagnoze mora da ima za cilj više vrednosti i dokazi moraju biti pouzdani. Šta je sa početkom pri 1100 u poređenju sa 900. Ili sa početkom pri 900 u poređenju sa 700. Nakon 15 godina iskustva sa ARV terapijom, najbolje studije koje su radile sa kohortama imaju problem da nađu dokaze za prednosti početka pri 700 u poređenju sa 500.

Na sličan način, koristi od terapije mogu dosegnuti stabilnu granicu nakon pet ili deset godina. U tom slučaju argument da je mala razlika između perioda korišćenja terapije od 35 ili 40 godina postaje man-

jkav. Bez kliničke hitnosti za korišćenje terapije, to može postati razlika između 25 ili 40 godina, što je značajno drugačije.

Neželjena dejstva u poređenju sa nelečenim HIV-om

Efektivno regulisanje neželjenih dejstava se svakako prepoznaje kao upozorenje u odnosu na šire korišćenje terapije, ali nema podataka kojima se meri odnos rizika i koristi. Nisu rađene randomizirane studije, a opservacione studije sa kohortama ne prikupljaju ove podatke. Primer ovakvih rizika je to što sve kombinacije izgleda smanjuju gustinu kostiju, neki ljudi koji koriste efavirenc budu suicidalni, a mehanizam koji utiče na akumulaciju masti je i dalje nepoznat.

Dr Cohen konstatuje da „možda može biti neželjenih efekata (nus-efekata) pri početku sa višim brojem CD4 ćelija”, ali kaže da oni treba da budu izbalansirani „kliničkim prednostima [...] zaštite unutrašnjih organa”.

Ovo pitanje je vrlo važno. SMART studija je pokazala da ljudi koji koriste terapiju imaju manje ozbiljnih komplikacija na unutrašnjim organima (srce, jetra, bubrezi) i pod manjim su rizikom od javljanja pojedinih vrsta raka, ukoliko je terapijom kod njih postignuta supresija broja virusnih kopija, u poređenju s osobama koje su imale prekide u terapiji, čak i kada im je broj CD4 ćelija bio iznad 350. SMART studija je pokazala da je terapija daleko bezbednija nego što se u početku smatralo, a rezultati su pokrenuli čitavo polje istraživanja implikacija vezanih za nelečeni HIV.

Vrlo je moguće, čak verovatno, da nastane šteta usled trajne replikacije virusa bez korišćenja terapije. Pojedine studije su pokazale da se biomarkeri razlikuju čak i kod „elitne kontrole” i kod HIV negativnih osoba. Međutim, ovo je hipoteza koja se trenutno istražuje, a mi govorimo o doživotnom korišćenju terapije i mogućim „suptilnim” razlikama.

Globalno zdravlje

U intervju su se samo nakratko dotakli globalnog zdravlja, ali je ono važno, budući da u većini zemalja pacijenti imaju manji izbor terapija. Uprošćavanje koristi od ranijeg početka terapije nezavisno od okruženja sadrži konkretne rizike.

Zabrinutost da vodiči Svetske zdravstvene organizacije mogu povećati granicu početka uzimanja terapije sa 350 na 500 se ne odnosi na ograničavanje pristupa terapiji: u pomenutim vodičima se već preporučuje terapija za prevenciju kod serodiskordantnih parova nezavisno od broja CD4 ćelija. Ona se tiče smanjenja rizika štete u okruženjima gde su pristup resursima i mogućnosti izbora dramatično smanjeni.

U bogatijim okruženjima postoji više od 20 lekova u svih šest klasa lekova koji su u normalnoj upotrebi. U većini zemalja terapija je zasnovana na manje od šest klasa lekova, odnosno na dve ili na tri. Pristup lekovima druge linije je često ekstremno ograničen, a i skuplji. Druga linija terapije je zato manje delotvorna zbog nedostatka testova za praćenje broja virusnih kopija i testova rezistencije, što znači da se javljaju daleko viši nivoi rezistencije na lekove. U mnogim zemljama je treća linija terapije još ređa.

Možda čak 50% HIV pozitivnih osoba širom sveta još uvek koristi d4T (stavudin). Prednosti korišćenja terapije zasnovane na d4T nikako neće nadmašiti rizike korišćenja kombinacije sa ovim lekom, ni pri 500 ni pri 350 ćelija/mm³. Dok se ovaj lek koristio u zapadnim zemljama, neželjena dejstva su bila toliko ozbiljna da su vodiči preporučivali početak terapije tek sa 200 ćelija/mm³. Kada u kombinacijama u zapadnim zemljama nema d4T-a, najjači dokazi govore u prilog početka sa 350.

Nestašice terapije se i dalje redovno dešavaju, pa će verovatno predstavljati veću brigu za bezbednost od rizika inficiranosti HIV-om kod nekoga kome je broj CD4 ćelija visok. [22, 23, 24]

Kod HIV pozitivnih osoba koje koriste terapiju zbog jasnih kliničkih razloga terapija verovatno neće uspeti ako dođe do prekida u snabdevanju lekovima. Bez obzira koliko neko ima savršenu posvećenost uzimanju lekova, ukoliko dođe do nestašice i lekovi mu nestanu, prisiljen je da prekine terapiju, što dovodi do rizika od razvijanja rezistencije na lekove, budući da nivo leka u krvi opada tokom prvih nedelja nakon prekida sa uzimanjem terapije. Ponovni početak uzimanja terapije kada se snabdevanje normalizuje je od ograničene koristi za osobe kod kojih se rezistencija već javila. Teško je zamisliti garantovanu neprekidnu doživotnu terapiju kada se ni minimalni finansijski ciljevi Globalnog Fonda iz godine u godinu ne dostižu.

U kontekstu prioriteta u javnom zdravlju, spašenim životima i očuvanju zdravlja, početak terapije iznad 350 zarad kliničkih koristi uopšte nije ni dalekosežni cilj u mnogim zemljama sa ograničenim resursima.

Izbor pacijenta i odluka o početku uzimanja terapije

Kako bi dodatno naglasio urgentnost terapije odmah nakon dijagnoze, dr Cohen kaže da koncept osobe koja je „spremna da počne” nagoveštava da bi diskusija između lekara i pacijenta koja vodi do ovog zaključka mogla da da „lažan osećaj bezbednosti” da je „sve u redu”.

Spremnost za početak uzimanja terapije je jedan od centralnih principa vodiča za terapiju, koji su zahtevali i podržali aktivisti, upravo zbog visokog rizika od neuspeha terapije kada pacijent ne razume potrebu za terapijom ili kako se ona koristi. Bilo da neko počinje sa terapijom odmah nakon dijagnoze, ili prateći preporučene granice broja CD4 ćelija od 500, 350 ili 200 – zarad sopstvenog zdravlja ili da smanji rizik za svog partnera – početak terapije mora biti informisana odluka.

Kroz ceo intervju se koristi jezik koji unosi uznemirenost, umesto da daje podatke za informisanu odluku. U ovo spada i „urgentnost” o kojoj je ranije bilo reči, ali se takođe naglašava strah od nepoznatog. Dobijanje dijagnoze HIV-a je još uvek traumatično za mnoge ljude. Za mnoge je to saznanje tačka u kojoj im se menja život. Odluka o početku uzimanja terapije je isto toliko važna.

Zastrašivanje ljudi kako bi doneli neku odluku, bilo da se radi o budućim rizicima po zdravlje, ili programu javnog zdravlja nikome ne pomaže.

Zaključak

Verodostojnost potencijalnih koristi početka terapije odmah po dijagnozi je predmet rasprave još od po-

javljanja AZT monoterapije. Nema dobrog virusa. Međutim, naprosto ima premalo dokaza za visok broj CD4 ćelija da bismo znali da li je doživotna terapija bolja od asimptomatičnog HIV-a.

Trenutno, dokazi (i načini kako stručnjaci u različitim vodičima interpretiraju iste dokaze) i dalje govore u prilog ravnoteže za mnoge ljude po pitanju da li koristi nadmašuju rizike ranijeg početka terapije pri brojevima CD4 ćelija višim od 350 ćelija/mm³. Rezultati START studije koji se očekuju 2016. godine obezbediće najjače realne podatke koji će pomoći da se informisano odgovori na ovo pitanje. [2]

To ne znači da se do tada ništa ne može učiniti, ali nagađanje o rezultatima, ili još gore, pretvaranje da dokazi već postoje, vode u ozbiljan rizik mogućnosti da su netačni.

HIV pozitivne osobe bi trebalo da mogu da počnu sa terapijom pri bilo kom nivou CD4 ćelija, naročito da bi smanjili rizik od transmisije na seksualne partnere. Međutim, da bi se donela informisana odluka, mora se prihvatiti da dokazi za koristi po lično zdravlje vezani za početak pri visokom nivou CD4 ćelija jesu uverljivi, ali zasnovani na ograničenim podacima.

Dok se ne dobiju rezultati u 2016. godini, mnoge do sad obavljene studije govore u prilog kako niskog apsolutnog rizika od ranijeg početka uzimanja terapije ukoliko je to lični izbor pacijenta, tako i u prilog niskog apsolutnog rizika čekanja dok broj CD4 ćelija ne bude 350, ukoliko je to lični izbor pacijenta. Naročito je važno da ovo imamo na umu za ljude koji su uključeni u START studije, koji će na kraju pomoći da se na ovo pitanje odgovori.

Simon Collins je član Savetodavnog odbora zajednice za grupu INSIGHT koja vodi START studiju. Ovaj članak je zasnovan na prethodnom web-blogu. [25]

Reference:

1. Smith M. Interview with Dr Myron Cohen: When to start therapy, a clinical context report. MedPage Today. (5 January 2013). <http://www.medpagetoday.com/clinical-context/HIVAIDS/36634>
2. Strategic Timing of Anti Retroviral Therapy (START). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>
3. 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 343, doi: 10.1136/bmj.d6016, 2011. <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6016>
4. Severe P et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. N Engl J Med 2010;363:257-65.

- <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910370>
<http://www.natap.org/2010/HIV/HAARTHaiti.pdf>
5. Emery S et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* Apr 15 2008;197(8):1133-1144.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476292>
 6. Cohen MS et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1105243>
 7. Sterne JA et al. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009;373(9672):1352-1363.
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60612-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60612-7/abstract)
 8. Kitahata MM et al. NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 30 April 2009;360(18):1815-1826.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0807252>
http://www.natap.org/2009/HIV/051109_04.htm
 9. Cain LE et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS- defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* Apr 19 2011;154(8):509-515.
<http://annals.org/article.aspx?articleid=746932>
 10. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART Initiation and Clinical Outcomes in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Seroconverters *Arch Intern Med.* 2011;171(17):1560-1569
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1105942>
 11. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med.* 2012;9(3):e1001194.
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001194>
 12. Mugavero MJ et al. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* Nov 2011;53(9):927-935.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/9/927.full.pdf>
 13. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* Oct 7 2009;10(12):1152-1159.
[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70282-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70282-7/abstract)
 14. US DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. February 2013.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
 15. IAS-USA. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA.* July 25, 2012-Vol 308, No. 4.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1221704>
 16. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine* (2012), 13 (Suppl. 2), 1–85. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01029_1.x.
<http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx>
http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf
 17. WHO. Rapid advice. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. November 2009.
<http://www.who.int/hiv/pub/arv/advice/en/index.html>
 18. WHO. Guidance on couples HIV testing and couns April 2012. elling – including antiretroviral therapy for treatment and prevention in sero-discordant couples.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html>
 19. Cohen M. The HIV ‘test and treat’ movement: the details really matter, and now. BHIVA Autumn Conference 2010. Web cast online.
http://www.bhiva.org/101007_MyronCohen.aspx
 20. Lodi S. et al. Time from Human Immunodeficiency Virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* (2011) 53 (8): 817-825. doi: 10.1093/cid/cir494.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/8/817.full>
 21. Geffen N. Implications if WHO guidelines increase CD4 threshold for starting ART to 500. *HIV Treatment Bulletin.* January/February 2013.
<http://i-base.info/htb/20823>
 22. Sued O et al. HIV drug and supply stock-outs in Latin America. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 11, Issue 11, Pages 810 – 811, November 2011. doi:10.1016/S1473-3099(11)70301-2.
[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70301-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70301-2/fulltext)
 23. Pasquet A et al. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d’Ivoire. *PLoS One* 5(10): e13414. 15 October 2010. doi:10.1371/journal.pone.0013414.
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0013414>
 24. Bangsberg D. The Achilles’ heel of HIV treatment in resource-limited settings. *JAIDS*, 1 February 2008 – Volume 47 – Issue 2 – pp 266-267. doi: 10.1097/QAI.0b013e31815b2142.
http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2008/02010/The_Achilles_Heel_of_HIV_Treatment_in.24.aspx
 25. Collins S. The importance of evidence for “When to Start”: a response to Dr Myron Cohen. *Web Blog* (12 February 2013).
<http://i-base.info/simoncollins/2013/02/the-importance-of-evidence-for-when-to-start/>

NAUKA

Traganje za HIV-om kod Timothy Brown-a, berlinskog pacijenta

Richard Jefferys, TAG

Prošle godine je Steven Yukl sa Kalifornijskog Univerziteta u San Francisku predstavio rezultate iscrpne potrage za genetskim materijalom HIV-a kod Timothy Brown-a (odnosno „Berlinskog pacijenta”) – jedine odrasle osobe koja se smatra izlečenom od infekcije HIV-om. [1]

Pomenuta studija je izazvala kontroverzu, zato što su u par nezavisnih laboratorija, od mnogih koje su učestvovala u studiji, dobijeni pozitivni rezultati za tragove RNK i DNK HIV-a u uzorcima krvi i tkiva (velika većina testova, uključujući i one koje traže virus sposoban za replikaciju u velikom broju ćelija, bili su negativni). Pogotovu je jedan naučnik, koji nije bio uključen u ovo istraživanje, objavljivao su-lude tvrdnje – i to ništa manje nego putem saopštenja za štampu – kako ovi nalazi znače ili da Brown nije zaista izlečen, ili da se možda ponovo inficirao.

Rezultati ovog istraživanja su bili objavljeni 28. 5. u otvorenom časopisu *PLoS Pathogens*, gde su autori izložili trezvenu diskusiju o prepoznatim implikacijama. [2]

Konkretno, ističu poteškoće u formalnom dokazivanju leka korišćenjem trenutnih viroloških testova

koji rade na granicama potrebne osetljivosti. Umesto toga, ukazuju da opadanje imunološkog odgovora na HIV kod Timothy Brown-a (kako antitela tako i T-ćelija) može predstavljati najjasniju potvrdu da je on zaista izlečen.

Objavljeni rad govori ozbiljnim tonom o izboru metoda, a takođe pruža uvid u veličinu požrtvovane posvećenosti Timothy Brown-a traženju leka protiv HIV-a: „Subjekt je bio uključen u deo kohorte SCOPE istraživanja koji je bio na Kalifornijskom Univerzitetu u San Francisku gde je tokom dve godine dolazio u više studijskih poseta. Pri svakoj poseti su uzimani uzorci plazme, seruma i mononukleusnih ćelija iz uzoraka periferne krvi. Subjekt je takođe prihvatio zasebne postupke na Kalifornijskom univerzitetu u San Francisku, među kojima su bile leukaferaza, lumbalna punkcija i fleksibilna sigmoidoskopija sa rektalnim biopsijama. Bio je primljen i na Univerzitet u Minesoti gde se podvrgao biopsiji limfnih čvorova i kolonoskopiji sa ilealnom i rektalnom biopsijom.”

Bilo koji od ovih zahvata bi lako mogao izazvati strepnju kod mnogih ljudi, čak i kod medicinski indikovanih; zato dobrovoljno podvrgavanje u svrhu istraživanja zaslužuje izuzetnu pohvalu.

Reference:

1. Jefferys R. New Data on the Berlin Patient: Interpret with Caution
http://tagbasicsscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2012/06/
2. Yukl SA et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 9(5): e1003347. doi:10.1371/journal.ppat.1003347.
<http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003347>

Tužne vesti vezane za ponavljanje izlečenja postignutog kod Timothy Brown-a

Richard Jefferys, TAG

Doktori sa Univerziteta u Minesoti su u 4. mesecu najavili da pokušavaju da sa dvanaestogodišnjim dečakom sa HIV-om i leukemijom kojem je bila potrebna transplantacija matičnih ćelija ponove izlečenje postignuto kod Timothy Brown-a. [1]

Usled izazova vezanih za identifikovanje odgovarajućih donora odraslih matičnih ćelija koje su homozigotne za CCR5 delta-32 varijaciju (kao što je učinjeno u slučaju Brown-a), tim iz Minesote, sa dr Johnom Wagner-om na čelu, je pribavio matične ćelije iz krvi pupčane vrpce iz ograničenih dostupnih zaliha uspešno testiranih na ovu mutaciju (trenutni status aktivnosti testiranja opisan je u nedavno objavljenom članku). [2] Za izvođenje ove procedure je dobijena dozvola američkog Sekretarijata za hranu i lekove (FDA) i ona je izvedena 23. 4. 2013. godine.

Sa Univerziteta u Minesoti su 12. 6. 2013. godine javili da je dečak, Eric Blue, preminuo 5. 6. 2013. godine od komplikacija izazvanih transplantacijom. [3] Kod Blue-a se razvilo ozbiljno oboljenje „kalem protiv domaćina” (*graft versus host disease* – GVHD), koje je poznati rizik koji prati presađivanje matičnih ćelija. U vestima su lekari odali počast hrabrosti Erica Blue-a, naglasili obavezu da uče iz njegovog slučaja i naglasili potrebu za proširenjem testiranja uskladištenih jedinica krvi iz pupčanih vrpce za CCR5 delta-32 mutaciju, kako bi se povećala

mogućnost identifikovanja izvora sa odgovarajućim humanim leukocitnim antigenima (HLA) za potencijalne HIV pozitivne primaocce.

Sistem transplantacije matičnih ćelija iz pupčane vrpce je oblast u razvoju, ali je trenutna praksa zasnovana na usklađivanju 6 humanih leukocitnih antigena (manje nego što je neophodno za transplantaciju odraslih matičnih ćelija), gde se podudarnost od 6:6 tipično smatra idealnom, a 4:6 prihvatljivim minimumom (iako pojedini izvori na internetu navode podudarnost od 3:6 kao „malo verovatno, ali moguće”). [4]

Situacija postaje još složenija usled neusklađenosti i količine raspoložive krvi iz pupčane vrpce. Iako izgleda da ovaj problem još uvek nije u potpunosti rešen, zabeleženo je i da u određenim uslovima ograničena neusklađenost može proizvesti superornije anti-kancerogene efekte. Jedan od aspekata procedure Erica Blue-a na koji mediji nisu obratili posebnu pažnju, kao ni izveštaji Univerziteta u Minesoti, bilo je do koje mere su humani leukocitni antigeni CCR5 delta-32 homozigotne krv iz pupčane vrpce bili usklađeni. [5]

Za razvoj uputstava za buduće pokušaje lečenja HIV pozitivnih osoba sa rakom korišćenjem CCR5 delta-32 homozigotne krvi iz pupčane vrpce, biće važno da lekari i istraživači koji na tome rade detaljno izveštavaju o slučajevima.

Reference:

1. University of Minnesota news. Revolutionary treatment begins. (April 2013) http://www1.umn.edu/news/features/2013/UR_CONTENT_440332.html
2. Petz LD et al. Hematopoietic cell transplantation with cord blood for cure of HIV infections. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* Volume 19, Issue 3, pages 393-397, March 2013. [http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(12\)00433-8/abstract](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(12)00433-8/abstract)
3. French R. StarTribune Local. Boy, 12, dies after undergoing historic transplant at U to treat HIV and leukemia. (12 July 2013). <http://www.startribune.com/local/215290391.html>
4. Cord Blood 101. Finding a Match – Knowing the difference between related and non-related stem cells. (02 September 2010). <http://www.blog.viacord.com/finding-a-match-knowing-the-difference-between-related-and-non-related-stem-cells/>
5. University of Minnesota. Pediatric patient dies after undergoing historic transplant at U of M. UM Health Talk. (13 July 2013) <http://www.health.umn.edu/healthtalk/2013/07/13/pediatric-patient-dies-after-undergoing-historic-transplant-at-u-of-m/>

LOKALNE STRANE

Prevenција kardiovaskularne bolesti kod pacijenata sa HIV infekcijom

Doc. dr Gordana Dragović Lukić

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvođenje kombinovane antiretrovirusne terapije (CART) dovelo je do dramatičnog smanjenja morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV). Tako je sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA) postalo hronično infektivno oboljenje koje se dugi niz godina prati, leči i kontroliše.

CART se sastoji od kombinacije dva leka iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NIRT) i jednog leka iz grupe inhibitora proteaze (PI) ili kombinacije dva leka iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze zajedno sa jednim lekom iz grupe nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNIRT).

Primena CART-a kod pacijenata sa HIV infekcijom dovela je do značajnog smanjenja stope mortaliteta i morbiditeta. Uprkos svim svojim prednostima, veoma brzo nakon uvođenja CART je pokazao i neke svoje mane, prevashodno pojavu neželjenih efekata. Među neželjenim efektima vrlo je karakteristična pojava redistribucije masnog tkiva u organizmu praćena metaboličkim faktorima rizika, kao što su hipertrigliceridemija, visok LDL holesterol i insulinska rezistencija. Novija istraživanja su pokazala da je produžena upotreba CART-a povezana sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja, kao posebno važnim neželjenim efektom ove terapije. Kako je terapija HIV infekcije postala sve uspešnija, kardiovaskularna oboljenja bi mogla postati sve veći problem kod pacijenata sa HIV infekcijom.

Kardiovaskularna bolest (CVD) je vodeći uzročnik mortaliteta kod osoba zaraženih HIV-om, nezavisno od same infekcije. Rizik za pojavu CVD kod HIV osoba je posledica uticaja brojnih faktora, uključujući

tradicionalne faktore kardiovaskularnog rizika (nezavisne od HIV infekcije), ali i hroničnu inflamaciju kao posledicu HIV infekcije, kao i neželjene efekte antiretrovirusne terapije. Sama HIV infekcija je takođe faktor rizika za CVD, ali za sada ne postoji dovoljno dokaza da bi se sama HIV infekcija smatrala ekvivalentom rizika od koronarne bolesti srca, kao što je to slučaj sa dijabetesom. Upravo zato HIV-om inficirane osobe treba štiti od kardiovaskularnih faktora rizika prema postojećim nacionalnim vodičima za smanjanje rizika, što podrazumeva uzimanje aspirina kao i lečenje dislipidemije, hipertenzije i metaboličkog sindroma.

Rizik kod osoba zaraženih HIV-om čini se da je odraz delovanja kardiovaskularnih faktora rizika koji nisu u vezi sa HIV infekcijom, hronične inflamacije kao reakcije na HIV infekciju i metabolički štetnih neželjenih efekata antiretrovirusne terapije (naročito insulinska rezistencija, dislipidemija, poremećena distribucija masti i hipertenzija).

Podaci o kardiovaskularnom riziku kod pacijenata sa HIV infekcijom: rezultati opservacionih kliničkih istraživanja

Opservaciona istraživanja povezuju povećan rizik od koronarne bolesti srca (CHD) sa HIV infekcijom i antiretrovirusnom terapijom. Međutim, nisu sva istraživanja dala konzistentne rezultate, jer samo neka istraživanja pokazuju da postoji povećan rizik od CVD, što je najverovatnije rezultat manjkavosti dizajna različitih istraživanja, pa nije uvek moguće izvesti direktan zaključak na osnovu dobijenih nalaza.

U D:A:D studiji, CART je nezavisno doveden u vezu sa relativnim porastom stope akutnog infarkta miokarda (AIM) od 26% po godini uzimanja terapije, tokom prvih četiri do šest godina lečenja. Hiperholosterolemija, starija životna dob, pušenje, DM, muški pol i prethodna istorija CVD-a takođe su povezani sa povećanim rizikom od AIM. Centralno pitanje odnosi se na to da li je ovakav rizik u vezi sa svim klasama antiretrovirusnih lekova ili samo sa određenim antiretrovirusnim lekovima. Dalje analize D:A:D studije su pokazale da posebno kod pacijenata lečenih PI i onih lečenih pojedinim lekovima iz grupe NIRT, kao što su abakavir ili didanozin, imaju povećan rizik od pojave AIM. Za razliku od navedenog, nije pronađena nikakva povezanost između primene NNIRT lekova ili bilo kojih drugih lekova iz grupe NIRT (osim abakavira ili didanozina) sa razvojem AIM. Rizik od AIM i povezanost sa primenom abakavira ili didanozina najvećim delom se svodi na one pacijente koji nisu imali pojavu dislipidemije, a koji su kraći vremenski period pre pojave AIM uzimali CART.

Prerana ateroskleroza zabeležena je kod adolescenata sa HIV infekcijom u periodu pre postojanja CART-a, pa se čini da prekid CART-a ima veze sa povećanim kratkotrajnim rizikom od CVD. Hronična inflamacija prouzrokovana HIV infekcijom, per se, može da doprinese povećanoj pojavi CVD kod HIV pacijenata. Do ubedljivih dokaza da HIV infekcija povećava rizik od CHD došlo se na osnovu SMART istraživanja. Ovo istraživanje je pokazalo da je prekid antiretrovirusne terapije u vezi sa statistički značajnim povećanjem rizika od smrti za 80% (stopa opasnosti/hazarda [HR], HR = 1.8; $P = 0.007$) u poređenju sa neprekinutim lečenjem na uzorku od više od 5.000 pacijenata čiji je broj CD4+ ćelija iznad 350 ćelija/ μ L. Prekid terapije takođe je doveden u vezu sa povećanjem rizika za 70% od većih kardiovaskularnih, renalnih i hepatičkih oboljenja (HR = 1.7; $P = 0.009$). Rizik od same CVD, sa fatalnim ili nefatalnim ishodom, uvećan je za 60% (HR = 1.6; $P = 0.05$), što ukazuje na to da je neadekvatno lečenje virusne infekcije samo po sebi povećalo rizik od CVD. Inflamatorni markeri dovedeni su u čvrstu vezu sa mortalitetom od CVD. U periodu od jednog meseca, povišeni nivoi IL-6 i D-dimera, javili su se kod 30%, odnosno 16% pacijenata, u grupi kojoj je prekinuta terapija, za razliku od povećanja od 0%, odnosno 5%, u grupi kojoj terapija nije bila prekidana ($P < 0.0001$). Takođe, povišeni IL-6 i D-

dimer u grupi kojoj je prekinuta terapija značajno su statistički povezani sa nivoom HIV RNA u plazmi ($P < 0.0001$).

U jednom kontrolisanom istraživanju slučaja kod populacije koja je učestvovala u SMART ispitivanju, povišen nivo IL-6 i D-dimera povezan je sa dramatično povećanim rizikom opšteg mortaliteta. Kod njih je i povišena vrednost C-reaktivnog proteina velike osetljivosti (hs-CRP) takođe poveza sa povišenim rizikom od mortaliteta.

Procena rizika

Framingamska ocena rizika (FRS) koja obuhvata tradicionalne faktore rizika kao što su uzrast, pojava dislipidemija, odnosno promena vrednosti ukupnog holesterola, lipoproteina velike gustine (HDL, kao negativni faktor rizika), pušački status i sistolni krvni pritisak. FRS je u širokoj upotrebi u cilju procene desetogodišnjeg rizika od infarkta miokarda (MI) ili smrtnog ishoda usled CHD. FRS je validan i primenjiv i kod HIV populacije. Postoji velika zainteresovanost da se procena rizika proširi na period duži od 10 godina. Naročito među mlađim osobama i ženama, kod kojih je moždani udar (CVA) mnogo češća inicijalna manifestacija CVD-a. Vodiči za prevenciju CVD Američkog društva za srce (AHA) za žene, visokim rizikom se smatraja rizik od 10%, u periodu od 10 godina, ali ne samo od CHD, već od svih kardiovaskularnih oboljenja. Međutim, desetogodišnji FRS može da potceni rizik od CHD i spreči primenu proverenih, intenzivnih, preventivnih strategija kod HIV-om inficiranih pacijenata.

Dislipidemije

Prirodni tok HIV infekcije karakteriše smanjenje vrednosti HDL i LDL holesterola, kao i povećanje vrednosti triglicerida (TG). Povišene vrednosti TG uzrokovane su kombinacijom prekomerne produkcije hepatičkih lipoproteina veoma niske gustine (*very low-density lipoprotein*, VLDL) i smanjenog klirensa triglicerida. Hipertrigliceridemija je u vezi sa lošim stepenom supresije replikacije HIV-a i povećanim vrednostima TNF- α . TNF- α utiče na metabolizam slobodnih masnih kiselina (free fatty acid, FFA) i oksidaciju lipida, i ublažava supresiju lipolize indukovane insulinom. Pored svega navedenog i sam nutritivni status pacijenta sa HIV infekcijom, uključujući gubitak telesne težine, doprinosi pojavi smanjenim vrednostima HDL i LDL holesterola.

Nakon uvođenja CART-a, primećene su izražene

aterogene promene lipidnog profila, uključujući povišene vrednosti TG i LDL holesterola uz istovremeno smanjenje HDL holesterola. Pored toga, opisani su slučajevi sa povećanim vrednostima apolipoproteina B (apoB), što se često dovodi u vezu sa LDL-holesterolom. U studiji Friis-Møller i saradnika, učestalost hiperholesterolemije ($>6,2$ mmol/L), hipertrigliceridemije ($>2,3$ mmol/L), i niskog HDL holesterola ($<0,9$ mmol/L) iznosila je 10 do 27 procenata, 23 do 40 procenata, odnosno 19 do 27 procenata, u zavisnosti od antiretrovirusnog terapijskog režima.

Patogeneza dislipidemije, kao posledice CART-a, je kompleksna i podrazumeva različite efekte izazvane lekovima. Međutim u patogenezi dislipidemija važan je i hormonski i imunološki status pacijenta. Od svih antiretrovirusnih lakova, od posebnog značaja na pojavu i razvoj dislipidemije imaju lekovi iz grupe PI. Najizraženije promene lipidnog profila primećene su kod pacijenata lečenih PI u kombinaciji sa "booster" dozom ritonavira (100 mg/dan). Amprenavir i nelfinavir imaju posredne efekte na lipide plazme, dok indinavir, sakvinavir i lopinavir imanju manje efekte na lipide plazme, dok atazanavir ne utiče negativno na lipidni profil. Da PI imaju uticaj na promenu lipidnog profila pokazuju rezultati većeg broja kliničkih studija sprovedenih na HIV negativnim volonterima, što je isključilo odgovor domaćina na HIV infekciju ili promene u telesnom sastavu. Kod ovih ispitanika ritonavir je doveo do porasta vrednosti TG, apoB i VLDL holesterola u plazmi već posle 2 nedelje njegove primene. Dok je primena lopinavira/ritonavira kod zdravih HIV negativnih volontera u periodu od 4 nedelje rezultirala je povećanjem vrednosti TG i smanjenja HDL holesterola. Za razliku od navedenog, Noor i saradnicu su pokazali da primena indinavira u periodu od 4 nedelje kod HIV negativnih osoba nije rezultirala značajnim promenama vrednosti lipoproteina, TG ili FFA, ali je dovela do pojave insulinske rezistencije nezavisno od uvećanja visceralnog adipoznog tkiva. Očigledno je da se promene u lipidnom profilu javljaju već posle nekoliko nedelja nakon primene PI, nezavisno od HIV infekcije ili distribucije masti u telu, što ukazuje na direktne efekte koje PI imaju na metabolizam lipida.

Mehanizam nastanka i razvoja dislipidemije uzrokovane primenom PI nije u potpunosti razjašnjen, ali je svakako reč o uticaju većeg broja faktora. CART koji

ne sadrži u svom sastavu lekove iz grupe PI, takođe može uticati na pojavu patološkog lipidnog profila, iako nivo holesterola i TG generalno manje raste u poređenju sa terapijski režimima koji sadrže neki od lekova iz grupe PI. Tako je od lekova iz grupe NNIRT, efavirenz doveden u vezu sa povišenim vrednostima holesterola i TG nego što to čini nevirapine, dok oba povećavaju HDL holesterol. Ozbiljnost i učestalost pojave dislipidemije kod pacijenata sa HIV infekcijom takođe može zavisiti i od stanja same HIV infekcije, stepena već postojeće lipodistrofije i insulinske rezistencije.

Koronarna kalcifikacija

Kalcijum je integralna komponenta arterijskog plaka, pa povećana koronarna kalcifikacija predstavlja faktor rizika od koronarnih oboljenja i ateroskleroze. Ateroskleroza počinje rano da se razvija. Testovi na stres otkrivaju samo stenozе koje ograničavaju protok krvi, dok skenovi koronarnog kalcijuma mogu otkriti rašireniju ateroskleroza, koja još uvek ne ograničava protok krvi. Na taj način, skenovi koronarnog kalcijuma omogućavaju identifikaciju pacijenata kojima je potrebna agresivna primarna prevencija.

MESA (*Multi-ethnic Study of Atherosclerosis*) studija je pokazala da je mera, odnosno skor kalcijuma u koronarnim arterijama predznak CHD kod svake od 4 rasne/etničke grupe, i kod muškaraca i kod žena, nakon što se u obzir uzmu i tradicionalni faktori rizika. Važeće AHA preporuke ukazuju na to da je merenje kalcijuma u koronarnim arterijama (CAC) opravdano za procenu kardiovaskularnog rizika kod asimptomatičnih osoba sa srednjim rizikom (10-20% na desetogodišnjem nivou; preporuka klase IIa), a može biti opravdano i kod osoba sa niskim do srednjim rizikom (6-10% na desetogodišnjem nivou; preporuka klase IIb). Pacijenti sa niskim rizikom (desetogodišnji rizik $<6\%$) ne treba da budu skenirani zbog koronarnog kalcijuma. Kardiovaskularno podistraživanje u okviru MACS-a (Multicenter AIDS Cohort Study) nije pokazalo povišen CAC kod HIV osoba koje su primale antiretrovirusnu terapiju. Ipak, treba ga uzeti u obzir kod pacijenata srednjeg rizika i osloniti se na rezultate u proceni nivoa agresivnosti u primeni terapije kod takvih pacijenata.

C-reaktivni protein (CRP)

Kod opšte populacije, inflamatorni marker CRP čvrsto je povezan sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti u većini, ali ne i u svim, istraživanjima. CRP

je takođe povezan sa ostalim kardiovaskularnim faktorima rizika, posebno sa metaboličkim sindromom. Visok nivo CRP predznak je ukupnog mortaliteta HIV pacijenata. JUPITER (Justification of the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin – Opravdanost upotrebe statina u prevenciji: Intervencijsko istraživanje za ocenu rosuvastatina) istraživanje je pokušalo da ustanovi da li terapija rosuvastatinom u poređenju sa placebo može da spreči kardiovaskularna oboljenja kod pacijenata u opštoj populaciji. U istraživanje su uključeni muškarci starosti 50 i više godina, i žene starosti 60 i više godina, bez prethodnih slučajeva CVD ili dijabetesa, sa normalnim nivoom LDL holesterola (<130 mg/dL, odnosno 3.4 mmol/L) i povišenim visoko-osetljivim CRP-om (≥ 2 mg/L, odnosno 19.1 nmol/L). Terapija rosuvastatinom je povezana sa statistički značajnim smanjenjem rizika od 40% za pojavu MI, moždanog udara, nestabilne angine pektoris, revaskularizacije ili smrtnog ishoda od kardiovaskularnih uzročnika. Ostaje bez odgovora pitanje, da li terapija statinom obezbeđuje značajnu preventivnu dobit čak i kod pacijenata bez povišenog nivoa CRP-a, i sa LDL holesterolom ispod 130 mg/dL (odnosno 3.4 mmol/L).

Elementi nadzora rizika

U daljem tekstu je navedeno šest tačaka nadzora nad rizikom od CVD kod osoba koje žive sa HIV-om i kod osoba bez HIV infekcije:

1. Primena aspirina (kada postoje indikacije)
2. Kontrola krvnog pritiska
3. Kontrola holesterola i triglicerida
4. Prekid pušenja
5. Kontrola dijabetesa i predijabetesnog stanja
6. Ishrana i vežbanje
7. Promena pojedinačnih antiretrovirusnih lekova u sastavu CART-a.

1. Primena aspirina

Podaci o preventivnom dejstvu aspirina nisu usaglašeni. „Physician’s Health” istraživanje sprovedeno na uzorku od 20.000 muškaraca, tokom 5 godina, publikovano 1989. godine, ustanovilo je da uzimanje 325 mg aspirina svaki drugi dan, dramatično snižava rizik od prvog MI, u poređenju sa placebo. Međutim, smanjenje rizika od moždanog udara nije ustanovljeno. Nasuprot tome, „Women’s Health” istraživanje na uzorku od 40.000 žena u periodu od 10 godina, objavljeno 2005. godine, ustanovilo

je da uzimanje 100 mg aspirina svaki drugi dan, u poređenju sa placebo, ne doprinosi prevenciji pojave prve kardiovaskularnih bolesti.

Jedna meta-analiza, koja je uključila više od 50.000 žena i 44.000 muškaraca koji su primali od 100 mg aspirina svaki drugi dan do 500 mg svakodnevno, u trajanju od 3.7 do 10 godina u okviru preventivnih ispitivanja, pokazala je sledeće: 1) žene, ali ne i muškarci, su postigli statistički značajno smanjenje rizika od moždanog udara; 2) muškarci, ali ne i žene, imali su statistički značajno smanjen rizik od MI; 3) i muškarci i žene su imali statistički značajno smanjenje rizika od većih kardiovaskularnih oboljenja; i 4) ni muškarci, ni žene, nisu imali smanjen rizik od opšteg mortaliteta.

U svetlu navedenih podataka, kakve mogu biti preporuke o upotrebi aspirina u primarnoj prevenciji CVD? Važeće AHA preporuke navode da žene izložene riziku starosti 65 godina i više, treba da uzimaju 81 mg dnevno ili 100 mg svaki drugi dan, što je preporuka klase IIa (dobrobit nadmašuje rizik i cenu). Žene izložene riziku mlađe od 65 godina treba da uzimaju aspirin kao preventivu moždanog udara, što je preporuka klase IIb (manje tačni dokazi o dobrobiti, ali je dokazana pomoć kod određenih pacijenata). Međutim, ne preporučuje se ženama izloženim srednjem riziku, mlađim od 65 godina, da uzimaju aspirin – preporuka klase III; (ne preporučuje se uzimanje, jer nema dokaza, ili su ograničeni dokazi o dobrobiti, a može imati štetne efekte). Za primarnu prevenciju CVD kod muškaraca, služi preporuka klase I (tj. dobrobiti uveliko nadmašuju rizike) o uzimanju aspirina u dozi od 75 mg do 162 mg dnevno za osobe sa srednjim rizikom (desetogodišnji rizik od CVD $\geq 10\%$).

2. Kontrola krvnog pritiska

Prehipertenzija, definisana kao sistolini krvni pritisak (SBP) od 120 mmHg do 139 mmHg, ili dijastolini krvni pritisak (DBP) od 80 mmHg do 89 mmHg, opravdava primenu intervencije po tipu promene životnog stila. Za pacijente sa hipertenzijom 1. stepena (SBP, 140-159 mmHg ili DBP 90-99 mmHg) inicijalna terapija za većinu je uzimanje diuretika, kao što su tiazidni diuretici. U obzir dolaze inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-inhibitori), blokatori angiotenzin receptora (ARB), beta blokatori, blokatori kalcijumovih kanala ili kombinacija ovih lekova. Većini pacijenata sa hipertenzijom 2. stepena (SBP ≥ 160 mmHg ili DBP ≥ 100 mmHg) neophodna je kombinacija dva leka.

3. Kontrola holesterola

3a. Sniženje LDL holesterola

Pored značajnih promena životnog stila, što uključuje prilagođenu ishranu i vežbanje, terapija statinima je glavni oslonac u smanjenju rizika od srčanih bolesti. Mnogobrojna istraživanja su poslednjih godina pokazala smanjenje rizika za pojavu AMI za 30% do 40% prilikom primene statina u primarnoj prevenciji, a 20% do 30% u sekundarnoj prevenciji. Važeći NCEP ATP III (Nacionalni program edukacije o holesterolu – Panel o lečenju odraslih) vodiči (tabela 1) preporučuju da je kao cilj postizanje vrednosti LDL holesterol niže od 100 mg/dL (odnosno < 2.6 mmol/L), a optimalni cilj < 70 mg/dL (odnosno < 1.8 mmol/L) za pacijente sa visokim rizikom od CHD ili sa ekvivalentima rizika za razvoj CHD (desetogodišnji rizik od CHD > 20%). Pacijenti umereno visokog rizika (2 ili više faktora rizika; desetogodišnji CHD rizik od 10% do 20%) trebalo

bi da teže vrednostima nižim od 130 mg/dL (odnosno nižim od 3.4 mmol/L), a optimalni cilj < 100 mg/dL (odnosno < 2.6 mmol/L). Pacijentima umerenog rizika (2 ili više faktora rizika, desetogodišnji CHD rizik < 10%) se preporučuje dostizanje nivoa ispod 130 mg/dL (odnosno ispod 3.4 mmol/L), a pacijenti niskog rizika (0 - 1 faktora rizika) treba da održe nivo LDL holesterola ispod 160 mg/dL (odnosno 4.2 mmol/L). Ekvivalenti rizika za razvoj CHD uključuju pojavu dijabetesa, periferne vaskularne bolesti, karotidnu endarterektomiju i aneurizmu aorte. Postoje podaci koji ukazuju da je postizanje nižeg, optimalnog nivoa LDL holesterola povezano sa povećanim preventivnim dobrobitima. Statinska terapija mora se pažljivo nadzirati kod pacijenata koji primaju određene klase antiretrovirusnih lekova, koji mogu da povećaju rizik od miopatije i drugih neželjenih efekata.

Tabela 1. Preporuke o lečenju holesterola kod odraslih

Američki nacionalni program za edukaciju o holesterolu – Preporuke panela za lečenje odraslih o ciljnim nivoima LDL holesterola	
Kategorija pacijenata	Ciljni nivo LDL holesterola
Visokog rizika Koronarna bolest srca (CHD) ili ekvivalenti rizika od CHD (desetogodišnji rizik od CHD > 20%)	< 100 mg/dL, odnosno < 2.6 mmol/L (optimalno < 70 mg/dL, odnosno < 1.8 mmol/L)
Umereno visokog rizika 2 ili više faktora rizika od CHD (desetogodišnji rizik od CHD, 10 - 20%)	<130 mg/dL, odnosno < 3.4 mmol/L (optimalni cilj < 100 mg/dL, odnosno < 1.8 mmol/L)
Umerenog rizika 2 ili više faktora rizika od CHD (desetogodišnji rizik < 10%)	<130 mg/dL, odnosno < 3.4 mmol/L
Niskog rizika 0 ili 1 faktor rizika od CHD	<160 mg/dL, odnosno < 4.2 mmol/L

3b. Sniženje triglicerida

Hipertrigliceridemija je uobičajena pojava kod osoba koje primaju antiretrovirusnu terapiju. U jednoj nedavnoj AHA naučnoj tvrdnji o trigliceridima i CVD, optimalni nivo triglicerida prilikom gladovanja, definisan ispod 100 mg/dL (odnosno ispod 1.20 mmol/L), predstavlja parametar metaboličkog zdravlja. Ova tvrdnja takođe ističe da se nivo triglicerida prilikom uzimanja hrane može koristiti za posmatranje osoba sa niskim nivoom triglicerida prilikom gladovanja, pri čemu je normalan nivo triglicerida

prilikom uzimanja hrane definisan ispod 200 mg/dL, odnosno ispod 2.26 mmol/L.

U poslednjih 25 godina, vrednosti optimalnih i povišenih nivoa triglicerida u preporukama, postavljaju se sve niže i niže. Trenutno se nivoi ispod 150 mg/dL (1.70 mmol/L) smatraju poželjnim, 150 mg/dL – 199 mg/dL (1.70 – 2.25 mmol/L) graničnim, 200 mg/dL – 499 mg/dL (2.26 – 5.63 mmol/L) visokim, a 500 mg/dL (5.64 mmol/L) i više, veoma visokim. U važećim vodičima za snižavanje lipida, snižavanje nivoa LDL holesterola primarni je cilj,

a snižavanje nivoa ne-HDL holesterola sekundarni je cilj, koji se ostvaruje tek kad se postigne željeni nivo LDL holesterola. Cilj za ne-HDL holesterol kod osoba sa visokim serumskim trigliceridima može se postaviti za 30 mg/dL (0.34 mmol/L) više od željenog LDL holesterola. To se može postići ili intenzivnijom statinskom terapijom ili uvođenjem nikotinske kiseline, nekog fibrata ili omega-3 masnih kiselina. Ukoliko je nivo triglicerida viši od 500 mg/dL (5.64 mmol/L), neophodna je primena terapije za snižavanje lipida da bi se umanjio rizik od pankreatitisa. Za niže nivoe triglicerida, preporučuje se promena životnih navika, delimično zato što su istraživanja lekova za snižavanje triglicerida – niacina i fibrata – dala razočaravajuće rezultate.

Jedan nedavni primer takvih istraživanja predstavlja AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health) istraživanje. Ovo istraživanje je uporedilo terapiju simvastatinom i terapiju simvastatinom plus niacinom produženog dejstva, na uzorku od 3.000 muškaraca i žena sa vaskularnom bolešću, niskim nivoom HDL holesterola (< 40 mg/dL [1.03 mmol/L] kod muškaraca, < 50 mg/dL [1.29 mmol/L] kod žena), visokim nivoom triglicerida (150 - 400 mg/dL [1.70 – 4.52 mmol/L]), i nivoom LDL holesterola od 180 mg/dL (4.65 mmol/L) i niže. Primarni ishod bio je kompozitni ishod sastavljen od smrti usled CHD-a, AMI, CVA, ili hospitalizacija usled akutnog koronarnog sindroma. Prosečna starost učesnika istraživanja iznosila je 64 godine. Većina pacijenata imala je CHD (94%), metabolički sindrom (81%) i hipertenziju (71%), a mnogi su imali i dijabetes (34%). Gotovo svi (94%) su bili na statinskoj terapiji na početku istraživanja. U osnovi, prosečan nivo LDL holesterola bio je 71 mg/dL (1.84 mmol/L), prosečan nivo HDL holesterola bio je 34.9 mg/dL (0.91 mmol/L), a srednja vrednost triglicerida bila je 161 mg/dL (1.82 mmol/L). Istraživanje je zaustavljeno rano, nakon što je kontrolna analiza nakon 32 meseca pokazala da nema promene u primarnom ishodu (HR = 1.05; za simvastatin plus niacin nasuprot simvastatinu; beznačajna P vrednost) uprkos sniženju nivoa triglicerida i povećanju HDL holesterola u grupi koja je primala niacin. Povećana pojava moždanog udara primećena je u grupi koja je primala simvastatin I niacin nasuprot grupi koja je primala samo simvastatin (1.6% vs. 1.7%), mada je to mogao biti slučajni zaključak. Iako uključivanje

niacina u ovo istraživanje nije pružilo preventivnu dobrobit, ove rezultate ne treba preneti na ostale populacije s obzirom na početni dobro kontrolisani nivo LDL holesterola u grupi koja je učestvovala u istraživanju. Verovatno je da rezultati ovog istraživanja neće dovesti do preporuka da se prekine davanje niacina pacijentima koji već primaju i dobro podnose ovaj lek. Ipak je moguće da će lekari nerado počinjati terapiju niacinom kod pacijenata kod kojih je dobro kontrolisan nivo LDL holesterola.

4. Prekid pušenja

Kod pacijenata sa HIV infekcijom je zabeležena visoka prevalenca pušenja. Potrebno je preduzeti napore i podstaći prekid pušenja, uključujući i bihevioralnu podršku i farmakoterapiju zamenama za nikotin, bupropionom (Zyban) ili vareniklinom (Champix) kod odgovarajućih pacijenata.

5. Kontrola dijabetesa i predijabetesnog stanja

Prevalenca prekomerne gojaznosti, definisana indeksom telesne mase od 30 kg/m² i više, dramatično je povećana u SAD u poslednje 2 decenije. Epidemija prekomerne gojaznosti praćena je epidemijama metaboličkog sindroma i dijabetesa, od kojih su obe povezane izuzetnim porastom rizika od CVD. Na primer, rizik od MI kod pacijenata sa dijabetesom jednak je riziku od ponovnog MI kod pacijenata bez dijabetesa koji su već imali jedan MI; rizik je dvostruko uvećan u poređenju sa bilo kojom od ovih grupa kod pacijenata koji imaju i dijabetes i prethodni MI.

Pojava metaboličkog sindroma je definisana zastupljenošću bilo koja 3 od 5 sledećih kriterijuma: 1) nivo glukoze nakon gladovanja od 8 sati od 100 mg/dL (5.6 mmol/L) i više; 2) nivo triglicerida od 150 mg/dL (1.70 mmol/L) i više; 3) krvni pritisak (BP) od 130/85 mmHg i viši; 4) nivo HDL holesterola manji od 50 mg/dL (1.30 mmol/L) kod muškaraca i manji od 40 mg/dL (1.10 mmol/L) kod žena; i 5) centralna gojaznost, definisana obimom struka većim od 89 cm kod žena i većim od 102 cm kod muškaraca.

Pored kontrole ostalih specifičnih faktora rizika, tretiranje metaboličkog sindroma prvenstvo daje smanjenju telesne težine izmenama u životnim navikama. Veoma je korisno za pacijente koji imaju metabolički sindrom, a naročito za one koji imaju istovremeno i dijabetes, da kontaktiraju nutricionistu koji može da im pomogne u promenama životnih navika. Ciljevi smanjenja telesne težine su postizanje indeksa tele-

sne mase (BMI) u rasponu od 18.5 kg/m² do 24.9 kg/m², ili obima struka manjim od 89 cm kod žena, odnosno 102 cm kod muškaraca, uz gubitak telesne mase od 10% u prvih godinu dana lečenja.

6. Ishrana i vežbanje

6a. Ishrana

Osnovni pristup smanjenju telesne mase svodi se na smanjenje kalorijskog unosa i veću potrošnju kalorija. Preporuke AHA odbora za ishranu za smanjenje

rizika od CVD prikazani su u tabeli 2. Za većinu ljudi, promene podrazumevaju konzumiranje više voća i povrća (jedan dobar metod je da najmanje polovina porcije za večeru uvek bude sastavljena od povrća), više integralnih žitarica, namirnice sa mnogo dijetalnih vlakana, i više ribe, a smanjeni unos zasićenih masti, i hrane i pića kojima je dodat šećer. Hranu treba spremati sa malo ili bez soli, što posebno važi za pacijente s hipertenzijom.

Tabela 2. Preporuke za ishranu Nutricionističkog odbora američke Asocijacije za Srce u cilju smanjenja rizika od CVD

• Balansiran unos kalorija i fizička aktivnost kako bi se postigla ili održala optimalna telesna težina
• Konzumiranje ishrane bogate voćem i povrćem
• Konzumiranje integralnih žitarica i hrane bogate dijetalnim vlaknima
• Konzumiranje ribe, posebno plave ribe, najmanje dva puta nedeljno
• Ograničiti unos zasićenih masti na manje od 7% ukupnog energetskeg unosa, trans- masti na manje od 1%, a holesterol na manje od 300 mg dnevno, tako što će se birati: a) posno meso i biljne zamene b) obrano mleko sa 1% masnoće, i bezmasni mlečni proizvodi c) i minimizirati unos delimično hidrogenizovanih masti
• Smanjiti unos napitaka i hrane sa dodatim šećerom
• Izbor i prirema hrane sa malo ili bez soli
• Konzumiranje alkohola u umerenim količinama

6b. Vežbanje

Idealni cilj je vežbanja u trajanju od 30 do 60 minuta, 5 puta nedeljno, dok optimalni cilj podrazumeva svakodnevno vežbanje u trajanju od 30 do 60 minuta. Treba podstaći aerobnu aktivnost (hodanje, trčanje, vožnja bicikla, itd) uz povećanje dnevnih aktivnosti (pešačenje, baštovanstvo, kućni poslovi). Medicinski nadziranim programima (npr. kardio-rehabilitacija) treba dati prednost kod pacijenata sa visokim rizikom, kao što su oni koji nedavno imaju akutni koronarni sindrom ili revaskularizaciju, ili srčanu insuficijenciju. Pacijentima treba preporučiti i vežbanje sa opterećenjem (npr. na spravama sa tegovima, itd.) dva puta nedeljno.

7. Promena pojedinačnih antiretrovirusnih lekova u sastavu CART-a

Dislipidemije se mogu poboljšati i promenom pojedinačnih antiretrovirusnih lekova koji ulaze u sastav CART-a. Promena antiretrovirusnih lekova ima potencijalnu prednost u tome što se mogu izbeći

farmakološke intervencije usled povišenih nivoa lipida. Tako promena leka unutar iste klase antiretrovirusnih lekova, kao što je npr. prelazak sa nelfinavira na atazanavir, može da dovede do smanjenja ukupnog holesterola i TG bez izostalog adekvatnog antiretrovirusnog odgovora. Određena istraživanja su pokazala da prelazak sa nekog PI na neki NNRTI ili NRTI, kao što su nevirapin, efavirenz ili abakavir kod pacijenata sa dugoročnom virusnom supresijom ima antiretrovirusnu efikasnost sličnu prethodnim kombinacijama na bazi PI, i može delimično da preokrene aterogene lipoproteinske promene.

Zaključak i preporuke

Osobe sa HIV infekcijom imaju pored tradicionalnih faktora rizika za razvoj CVD, imaju i HIV infekciju, kao dodatni faktor rizika za razvoj CVD (iako još uvek ne postoje dokazi da je HIV infekciju moguće smatrati ekvivalentom rizika za razvoj CHD). Inflamatorni i koagulacijski markeri su povezani sa povećanim mortalitetom, a moguće i sa CVD kod

pacijenata sa HIV infekcijom. Međutim i sama antiretrovirusna terapija donekle povećava rizik od CVD.

U nedostatku specifičnih kliničkih u populaciji pacijenata koji žive sa HIV-om, osobe zaražene HIV-om

treba tretirati zbog faktora rizika od CVD u skladu sa važećim nutricionističkim vodičima za opštu populaciju. Potrebno je obaviti dalja ispitivanja da bi se utvrdila efikasnost određenih zahvata u sprečavanju CHD kod osoba sa HIV infekcijom.

Reference:

1. Ahmed MH, Al-Atta A, Hamad MA. The safety and effectiveness of statins as treatment for HIV-dyslipidemia: the evidence so far and the future challenges. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Sep;13(13):1901-9.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267-1278.
3. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003; 348:702-710.
4. D:A:D Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-1735.
5. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003; 290:891-897.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.
7. Hürlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart*. 2006; 92:110-112.
8. Kiage JN, Heimbürger DC, Nyirenda CK, Wellons MF, Bagchi S, Chi BH, Koethe JR, Arnett DK, Kabagambe EK. Cardiometabolic risk factors among HIV patients on antiretroviral therapy. *Lipids Health Dis*. 2013, 10;12:50.
9. Lundgren J, Reiss P, Worm S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: the D:A:D study. [Abstract 44LB.] 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 8-11, 2009; Montreal, Canada.
10. Petoumenos K, Worm SW. HIV infection, aging and cardiovascular disease: epidemiology and prevention. *Sex Health*. 2011 Dec;8(4):465-73.
11. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008; 13:177-187.
12. Stein JH and McBride PE. 2008 guidelines for the diagnosis and management of dyslipidemia for adults ≥ 18 years of age, May 2008. University of Wisconsin Health Physicians Plus Insurance Corp, Group Health Cooperative, Unity Health Insurance Corp. www.pplusic.com/uploads/media/LIM13973DyslipidemiaCG.pdf. Accessed November 8, 2010.
13. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J*. 2004; 147:E18.
14. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355:2283-2296.
15. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy/INSIGHT, D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008; 22:F17-F24.
16. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:569-576. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201:318-330.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-952.

NAJAVA BUDUĆIH KONFERENCIJA

Dajemo spisak međunarodnih konferencija na temu HIV/AIDS-a koje će se održavati u narednom periodu.

Detaljnije informacije o konferencijama, mogućnostima učestvovanja i prijave su date na zvaničnim prezentacijama ovih dešavanja.

4. međunarodna radionica o HIV-u i starenju
30–31. 10. 2013, Baltimor, SAD
<http://www.virology-education.com>

11. međunarodni kongres o AIDS-u za Aziju i Pacifik (ICAAP11)
18-23. 11. 2013., Bangkok, Tajland
<http://www.icaap11.org>

Međunarodna radionica o perzistentnosti HIV-a, rezervoarima i strategijama istrebljenja virusa
3 – 6. 12. 2013., Majami, SAD

21. konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI)
3–6. 03. 2014., Boston, SAD
<http://www.croi2014.org/>

19. međunarodna AIDS konferencija (AIDS 2014)
20-25. 7. 2014., Melburn, Australija
<http://www.aids2014.org>

12. međunarodni kongres o Lekovima u terapiji za HIV
2-6. 11. 2014., Glasgow, Velika Britanija
<http://www.hiv11.com>

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**

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

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

+381(0)113345852

Hvala što ste postali naš pretplatnik.

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

Donacije iz Srbije	Donacije iz ostalih zemalja:
Primalac: Q-klub Šafarikova 6, Beograd Svrha: Donacija za HTB časopis Račun: 330-4004827-28	Correspondent is: A GRIFRPP- Credit Agricole Paris MEBARS22 CREDIT AGRICOLE SRBIJA AD, Novi Sad IBAN: RS35330047390603323897 Q-Club Djurdjevdanska 7A, Beograd Republic of Serbia

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

Tel: +381(0)11 3345 852
 E-mail: office@q-club.org.rs
 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 pružaocima 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.*

Dr Gareth Hardy, *PhD, 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 Hospital. South Africa.*

Dr Graeme Moyle, *Chelsea & Westminster Hospital, 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.*



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>