

2013/I

Sadržaj:

UVODNIK	3	KOINFEKCIJE	22
DODATAK HIV BILTENU	3	<ul style="list-style-type: none"> Niska učestalost smrtnih ishoda zbog problema sa jetrom kod HIV pozitivnih ljudi bez koinfekcije virusom hepatitisa B ili/i hepatitisa C 	
IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA	4	NAUKA	24
20. Konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI)	4	<ul style="list-style-type: none"> Napad pomagača ubica Fibroza limfnih čvorova, CD4 T-ćelija i imuna reskonstitucija Nova istraživanja o gubitku CD4 T-ćelija u crevima i patogenezu HIV-a 	
<ul style="list-style-type: none"> Uvod ARV istraživanja: dolutegravir, TAF (GS-7340), MK-1439 i cenikrivirok (pipeline report) ARV istraživanja: formulacije rilpivirina sa dugim dejstvom, GSK-744 i nanoformulacije (pipeline report) Dalja istraživanja o tome kako obrezivanje muškaraca smanjuje prenošenje HIV-a 		PREVENCIJA	27
Treća Međunarodna radionica o ženama i HIV-u	11	LOKALNE STRANE	28
<ul style="list-style-type: none"> Uvod Minimalni rizik od seksualnog prenošenja HIV-a kod heteroseksualnih parova kada HIV pozitivni partner ima nedetektabilni broj virusnih kopija ARV terapija koja sadrži nevirapine ne umanjuje efektivnost kombiniranih oralnih kontraceptivnih sredstava Lopinavir/ritonavir tokom trudnoće: rezultati sistematske analize Mogući mehanizmi nepovoljnih ishoda trudnoće kod HIV pozitivnih žena 		<ul style="list-style-type: none"> Preekspoziciona profilaksa HIV infekcije 	
SPOREDNI EFEKTI	17	INTERVJU	30
<ul style="list-style-type: none"> Pušenje najviše doprinosi smanjenom očekivanom životnom veku u Danskoj HIV populaciji Visoke doze multivitamina kod HIV-a u uznapredovaloj fazi ne deluju dobro po broj CD4 ćelija ni broj virusnih kopija a mogu izazvati toksičnost jetre 		<ul style="list-style-type: none"> Profesor doktor Josip Begovac – Andeo čuvar 	
		KNJIGA	33
		<ul style="list-style-type: none"> Loša farmacija- Kako farmaceutske kompanije zavaravaju doktore i štete pacijentima 	
		NAJAVE DOGAĐAJA	35
		VODIČ- UPOZNAJTE SE SA LEKOVIMA ZA HIV	36-37
		NARUDŽBENICA	38
		DONACIJA	39

h-tb

HIV bilten (e)

BIH | CRNA GORA | HRVATSKA | SRBIJA

HIV bilten HTB

za Bosnu i Hercegovinu, Crnu Goru, Hrvatsku i Srbiju

Godina 2013 / broj treći
1000 primeraka

Urednik: Nenad Petković

Tehnički urednik: Rade Kuzmanović

Urednik lokalnih strana: Tomislav Vurušić

Dizajner: Irena Parović

Izdavač: Q-klub

Za izdavača: Nada Mičić

Šafarikova 6, 11000 Beograd, Srbija
T/F: +381 11 3345852
E: info@q-club.org.rs
W: http://q-club.org.rs

Štamparija: Srpski Gutenberg

Uređivački odbor:

Aleksandra Marjanović, Podgorica

Vesna Hadžiosmanović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu

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 teksta 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, Gilead Sciences Europe i Merck Sharp & Dohme. Ova sredstva se ne odnose na finansiranje organizacije HIV i-Base.



UVODNIK

Dragi čitaoci,

Stigli smo i do trećeg broja HIV biltena HTB, prvog u novoj godini. Ova 2013. godina donosi nam neke novine u vezi sa skorim pristupanjem Hrvatske Evropskoj uniji što će imati svoje posledice (nadamo se samo pozitivne) i na lečenje HIV-a u ovoj zemlji. Sa čestitkama Hrvatskoj i najboljim željama da ceo region uskoro krene ovim stopama evropskog razvoja, mi vam ovoga puta predstavljamo izveštaj sa CROI konferencije, održane u Atlanti, koja nam donosi nova saznanja o nekoliko obećavajućih ARV lekova. Tome pridodajemo interesantan tekst o obrzivanju muškaraca iz studije objavljene na ovoj konferenciji. U istoj rubrici jedan deo posebno posvećujemo zdravlju žena i predstavljamo nekoliko izveštaja sa Treće međunarodne radionice o ženama i HIV-u.

Slede uobičajene rubrike o sporednim efektima i koinfekcijama gde izlažemo rezultate studije koja potvrđuje da je pušenje jedan od najčešćih činilaca koji skraćuju životni vek, navode o (zlo) upotrebi vitamina i istraživanje o bolestima jetre. Sadržaj smo osvežili novom rubrikom za stručniji deo publike u kojoj predstavljamo specifična naučna istraživanja i dileme koje muče naučnike.

U rubrici o prevenciji objavljujemo preporuke Svetske zdravstvene organizacije za prevenciju i terapiju HIV-a za seksualne radnice/radnike i njihove klijente.

Na lokalnim stranama predstavljamo još jednu interesantnu studiju domaćeg autora, G. Dragović Lukić, o preekspozicionoj profilaksi HIV infekcije, sa stalno otvorenim pozivom svima koji imaju rezultate proistekle iz rada na lokalnim istraživanjima da nam dozvole da ih objavimo.

Posebnu zahvalnost dugujemo cenjenom profesoru dr. Josipu Begovcu. Zadovoljstvo nam je što smo imali priliku da razgovaramo sa profesorom Begovcem, šefom HIV/AIDS klinike u Zagrebu, i objavimo intervju u kome on odgovara na brojna pitanja u vezi sa lečenjem HIV-a i situaciji vezanoj za HIV u regionu.

Na kraju predstavljamo knjigu koju je napisao doktor Ben Goldacre na osnovu svojih kolumni u Guardian-u i koja je izazvala veliku pažnju u svetu, kontroverznog naslova Bad Pharma.

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. Očekujte nove brojeve koji slede.

Uz sve poštovanje,
Nenad Petković

DODATAK HIV BILTENU HTB

Kao dodatak ovom broju HIV Biltena HTB poklanjamo kratak ilustrirani vodič kroz postojeće ARV lekove. Vodič je pripremljen i prilagođen na osnovu izdanja vodiča organizacije i-Base. Napravljen je kao poster sa spiskom na kome je naziv, slika, sastav, vrsta leka, standardne doze, preporučeni način uzimanja i potrebe u prilagođavanju načina ishrane tokom uzimanju leka.

Vodič je namenjen osobama koje žive sa HIV-om, kako bi im olakšao razumevanje terapije, ali i doktorima i medicinskim radnicama/ima koji ga mogu koristiti u radu sa pacijentima, na primer, mogu ga okačiti na zid svoje ordinacije ili sobe. Istraživači ga mogu koristiti kao podmetač za kafu ili slično, a uvek se može pokloniti nekom.

IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA

20. Konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI)

3-6. 3. 2013. Atlanta, SAD

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 predstavljeno obilje drugih studija koje su pokrivala terapiju za HIV i prevenciju, uključujući studije novih lekova,

novih strategija (naročito terapije tokom ranih stadijuma infekcije, pedijatriju, TB i ostale oportunističke infekcije – uglavnom u okruženjima sa ograničenim resursima (siromašnim zemljama) – i uzbudljivim rezultatima za infekciju hepatitisom C.

Izveštaji u ovom broju HIV-Biltena HTB su:

- ARV istraživanja: dolutegravir, TAF (GS-7340), MK-1439 i cenikrivirok (pipeline report)
- ARV istraživanja: formulacije rilpivirina sa dugim dejstvom, GSK-744 i nanoformulacije (pipeline report)
- Dalja istraživanja o tome kako obrezivanje muškaraca smanjuje prenošenje

ARV istraživanja: dolutegravir, TAF (GS-7340), MK-1439 i cenikrivirok (pipeline report)

Simon Collins, HIV i-Base

Tokom CROI-a se diskutovalo o jedinjenjima koja obećavaju kao nove terapije a među njima su bili inhibitor integraze dolutegravir, nova verzija tenofovira, novi NNRTI, novi inhibitor CCR5 i nekoliko dugotrajnih formulacija.

Dolutegravir

Pošto su za dolutegravir okončane dve studije u trećoj fazi, on je predat za regulatorno odobrenje i u Evropi i u SAD-u. Kao lek koji se uzima jednom dnevno u nisko-miligramskoj dozi i bez potrebe za pojačivačima, dolutegravir može imati prednosti u odnosu na ostale inhibitore integraze (INSTI),

uključujući i raltegravir, kao i nedavno odobreni elvitegravir (koji je komponenta Quada/Stribida). Predstavljani su i fazni rezultati, dobijeni nakon 24 nedelje, dugoročne međunarodne SAILING studije u trećoj fazi, sa 715 pacijenata koji su iskusni u korišćenju terapije (integrazno naivnih), koji nasumičnim odabirom dobijaju terapiju 50 mg dolutegravira jednom dnevno ili 400 mg raltegravira dva puta dnevno, kao i odgovarajući placebo. Pacijenti su mogli da koriste dodatne dve ARV terapije koje bi odabrali istraživači, od kojih je bar jedna morala biti potpuno osjetljiva. Osnovne kombinacije su obično bile robusne (PI/r plus tenofovir 40%,

lopinavir/r samo 10%, darunavir/r plus etravirin 10%).

Na početku su srednja vrednost broja CD4 ćelija i broja virusnih kopija bili približno 200 ćelija/mm³ odnosno 15 000 kopija/ml, gde je približno polovina pacijenata imala rezistentnost na tri ili više klasa i u proseku šest godina prethodnog korišćenja ART-a. Približno 30% učesnika su bile žene, 50% belaca i 40% afro-amerikanca, dok je 15% njih imalo koinfekciju HIV-a i HCV-a.

U 24. nedelji, grupa koja je koristila dolutegravir imala je veću virusnu supresiju u poređenju sa grupom koja je koristila raltegravir (79% prema 70%, sa brojem virusnih kopija <50 kopija/mL; razlika od 9,7% [95%CI: +3.4, +15.9], p=0.003). Međutim, ovo je bila analiza prilagođena za početni broj virusnih kopija, fenotipsku osetljivost i korišćenje darunavira bez PI mutacija. Razlike su bile zasnovane na manje prekida u grupi koja je koristila dolutegravir (14% prema 17%) i niže nivoe virološkog neuspeha (4% prema 7%). Prateći efekti su bili naširoko slični sa prekidima terapije u obe grupe.

Kod pacijenata sa koinfekcijom hepatitisa B i C, komplikacije sa jetrom vezane za IRIS su bile češće prijavljene kod pacijenata koji su koristili dolutegravir (6 u odnosu na 3 pacijenta).

Primarna krajnja tačka za ovu studiju će biti rezultati dobijeni u 48. nedelji.

Druga poster prezentacija koja je kasnije postavljena je izveštavala o tome da su nivoi dolutegravira u likvoru slični nevezanom udelu u plazmi, te da je ovaj nivo iznad IC₅₀ za virus divljeg tipa (0,2 ng/mL), što je indiciralo verovatne terapijske nivoe. Ovo je bila otvorena intenzivna farmakokinetička studija sa jednom grupom od 13 muškaraca koji su uzimali dolutegravir sa abakavirom/3TC.

Početni brojevi virusnih kopija u likvoru i plazmi su bili 3,64 i 4,73 log kopija/mL, gde je 12 od 13 muškaraca dostiglo nedetektabilne nivoe u 16. nedelji (koristeći <2 c/mL i <50 c/mL cut-off testove za likvor, odnosno plazmu). Nivoi kod pacijenata kod kojih ih je bilo moguće detektovati su bili 5 c/mL odnosno 77 c/mL.

Nedostatak interakcije između dolutegravira i metadona kao i kombinovanih oralnih kontraceptiva (etinil estradiol 0,035 mg i norgestimat 0,25 mg) je bio prijavljen na posteru koji je izveštavao o studiji o interakciji ovih lekova kod HIV negativnih dobrovoljaca.

Tenofovir alafenamid (TAF, GS-7340)

Predstavljeno je nekoliko studija o novom proto-leku tenofovir, koji je prethodno razvijan kao GS-7340 a sada nosi naziv generičkog jedinjenja tenofovir alafenamid (skraćeno TAF). Pri dozi od 25 mg, TAF daje sedmostruko veće međučelijske nivoe tenofovira sa 90% nižim nivoima plazme, u poređenju sa formulacijom od 300 mg tenofovir disoproksil fumarata (TDF).

Rani klinički podaci o TAF-u u poređenju sa TDF-om kod terapijski naivnih pacijenata su predstavljene na oralnoj prezentaciji. Obe formulacije su bile uključene u jednoj tableti, kombinaciji četiri leka sa elvitegravinom, kobicistatom i FTC-om).

Radi se o dugoročnoj, dvostruko-slepoj studiji u drugoj fazi sa 170 pacijenata nasumično grupisanih u odnosu 2:1 za uzimanje TAF-a odnosno TDF-a. Kombinacija četiri leka koristi dozu TAF-a od 10 mg budući da kobicistat pojačava TAF 2,4 puta.

U ovoj grupi su uglavnom bili muškarci (97%), belci (67%), koji su u ranom stadijumu infekcije. Početni broj CD4 ćelija i broj virusnih kopija su bili približno 400 ćelija/mm³ (15% je imalo <200) odnosno 40.000 kopija/mL (17-28% je imalo >100,000 kopija/mL), kao i u prethodnim studijama koje su koristile kobicistat i tenofovir, ulazni kriterijumi su uključivali eGFR>70 mL/min, sa srednjim početnim nivoima od 115 mL/min.

U primarnoj krajnjoj tački virološke supresije u 24. Nedelji, 87% pacijenata iz TAF grupe i 90% iz TDF grupe su imali broj virusnih kopija manji od 50 kopija/mL (ponderisana razlika: -4,9%, 95%CI -15.7, +5.9, p=0.36). Povećanja u broju CD4 ćelija su bila slična (+163, odnosno +177 ćelija/mm³)

Pošto se očekivalo da će efikasnost biti visoka, fokus je bio na strani pratećih efekata i kratkoročni rezultati su bili slični. Pet pratećih efekata koji su se javljali kod ≥10% pacijenata bili su: mučnina (18% odnosno 12%), diareja (12% odnosno 12%), zamor (12% odnosno 9%), glavobolja (10% odnosno 10%), i infekcija gornjeg disajnog trakta (7% odnosno 12%) u grupama koje su koristile TAF odnosno TDF.

U obe grupe se javilo povećanje u lučenju kreatinina i redukcija eGFR-a, koje je bilo u vezi sa korišćenjem kobicistata. Ovi efekti su se javili već u drugoj nedelji, ali su se stabilizovali do 24. nedelje i bili su veći u grupi koja je koristila TDF (-4,9 mL/min odnosno -11,8 mL/min, p = 0,032).

Srednja gustina (+/-SD) minerala u kostima (BMD) je imala manje umanjeње u TAF grupi i u kičmi

$[-0,8 (+/-3,4)$ prema $-2,5 (2,5)$], $p = 0,002$ i u kukovima $[-0,3 (+/-1,8)$ prema $-2,0 (+/-2,7)$], $p < 0,001$. Nisu zapaženi slučajevi proksimalne renalne tubulopatije niti prekidi zbog promena u bubrezima.

MK-1439 – novi NNRTI

Predstavljeni su prvi podaci o efikasnosti i bezbednoj upotrebi kod HIV pozitivnih osoba za novi NNRTI koji nosi razvojno ime MK-1439 (razvija ga Merck) i koji je pokazao in vitro aktivnost protiv uobičajenih mutacija usled rezistentnosti na NNRTI (K103N, Y181C i G190A). [5]

Ovo je bila dvostruko slepa studija u Ib fazi, koja je u kontrolnoj grupi koristila placebo, i u kojoj je učestvovalo 18 terapijski naivnih muškaraca. Oni su po nasumičnom izboru (1:1:1), kao monoterapiju tokom sedam dana, jednom dnevno, dobijali 25 mg ($n=6$), 200 mg ($n=6$) ili placebo ($n=3$ za svaki placebo). Svi učesnici su počeli standardnu ARV terapiju od osmog dana narednih 10 dana kako bi se rizik od rezistentnosti na lek tokom prekida sveo na minimum. Srednje smanjenje broja virusnih kopija (90% CI) u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo od $-1,37 (-1,60, -1,14)$ odnosno $-1,26 (-1,51, -1,02)$ log kopija/mL u grupama koje su dobijale 25, odnosno 200 mg, sa neznatnim razlikama u aktivnim dozama tokom celog perioda.

Prijavljeno je ukupno 21 ne-značajnih pratećih efekata kod 13/18 učesnika, koji su uključivali glavobolju ($n=5$), mučninu ($n=2$), običnu prehladu ($n=2$) i upalu grla ($n=2$). Smatra se da su znojenje tokom noći, glavobolja (za 200 mg) i gubitak apetita (za 25 mg) možda povezani sa MK-1439. Jedini značajan efekat je bio povećanje u testovima rada jetre LFT kod jednog pacijenta sedmog dana, za koji je procenjeno da je u vezi sa akutnom infekcijom HCV-om od dana pregleda do početka studije.

Farmakokinetički rezultati su bili slični rezultatima kakvi su viđeni u studijama sa HIV negativnim učesnicima, gde su srednje koncentracije 24 sata nakon doze 14-struko (doza od 25 mg) i 87-struko (doza od 200 mg) veće od prilagođenog IC95 za virus divljeg tipa (19 nM, u 50% serumu).

Rezultati faze Ia studije bezbednog korišćenja kod HIV negativnih osoba, uključujući i višestruke doze do 750 mg tokom deset dana, bili su predstavljeni na odvojenom posteru, i u njima je prijavljen nedostatak značajnih interakcija sa hranom ili bez hrane, kao i da je u stabilnom stanju, doza od 12 mg proizvela nivo leka nakon 24 časa koji su ostali iznad

prilagođenog IC95 za virus divljeg tipa. [6] Ostale studije I faze kod 140 HIV negativnih pojedinaca su uključivale 14 mladih žena i 12 starijih žena, bez prijavljenih klinički značajnih pratećih efekata, koji su uključivali osipe i reakcije na centralnom nervnom sistemu.

Studije Iib faze se nastavljaju korišćenjem doza od 25, 50, 100 i 200 mg.

Cenikrivirok

Na kasnoj usmenoj prezentaciji, Joseph Gathe je predstavio primarne krajnje rezultate 24-nedeljne randomizovane, dvostruko slepe studije u Iib fazi, inhibitora CCR5/CCR2 cenikriviroka, koja je sa dve placebo grupe sprovedena sa 143 terapijski naivna pacijenta. [7]

Ovaj lek je nekoliko godina u različitim formulacijama razvijala kompanija Tobira (prethodno kao TBR-652). Predstavljena studija je koristila formulaciju od 50 mg i nasumično odabrane pacijente u odnosu 2:2:1 za 100 ili 200 mg cenikriviroka u poređenju sa efavirencom (efavirenc) od 600 mg, zajedno sa odgovarajućim placebo i uz to još i open-label tenofovirom/FTC. Ovo je bila kombinacija koja se uzimala dva puta dnevno, gde je uslov bio da se cenikrivirok /placebo uzima kao jutarnja doza nakon doručka, a da se efavirenc/placebo uzima uveče.

Početne karakteristike su uključivale približan osnovni broj CD4 ćelija i broj virusnih kopija od 400 ćelija/mm³ (u opsegu 77-1090) odnosno 25-40 000 kopija/mL (14-25% >100 000). U studiji je učestvovalo 94% muškaraca; 62% belaca, 32% afro-amerikanaca; 24% latino-amerikanaca, srednje starosti 36 godina (u opsegu 19-63).

U 24. nedelji je postignuta virusna supresija na <50 kopija/mL (ITT analiza, Chandy-Lamport algoritam) kod 75% i 73% u odnosu na 71% kod pacijenata u grupama od 100 mg i 200 mg u odnosu na efavirenc. Virološki ne-odgovor je bio viši u grupama koje su uzimale cenikrivirok (12% i 14% spram 4% za efavirenc). Cenikrivirok je delovao manje efikasno u poređenju sa efavirencom kod malog broja pacijenata kod kojih je početni broj virusnih kopija bio veći od 100 000 kopija/mL (50% i 60% spram 75%) iako su prekidi usled ne-odgovora bili slični (20% i 29% spram 25%). Rezultati su bili stratifikovani prema osnovnom broju virusnih kopija, ali su usled ne-odgovora kod određenog broja pacijenata nedostajali virološki podaci u 24. nedelji usled ranog prekida (od 0% sa efavirencom za >100 000 do 29%

sa efavirencom za <100 000), što je zakomplikovalo tumačenje ovih rezultata.

Bolji viralni odgovori su prijavljeni sa najvišim kvartilom (141-400 ng/mL) modeliranog Cmina kroz koncentracije cenikriviroka (100%) sa 12%, 9% i 17% ne-odgovora za Q3 (70-141 ng/mL), Q2 (40-71 ng/mL), odnosno Q1 (13-40 ng/mL), što je pokazalo širok opseg varijacija među pacijentima.

Promene u broju CD4 ćelija u odnosu na početno stanje su bile slične (+147 i +170 prema +135 ćelija/mm³). Prekidi zbog sporednih efekata su bili značajno češći sa efavirencom (0% i 2% prema 18%) kao i prekidi zbog trećestepenih problema (2% i 4% prema 11%). Tokom sprovođenja studije nije bilo problema četvrtog stepena, ozbiljnih problema niti fatalnih ishoda. Laboratorijske abnormalnosti su bile više u grupi koja je dobijala 200 mg, i je u principu bilo povećanje kreatinske fosfokinaze, ali su se u principu rešavale bez prekida terapije.

Mutacije usled rezistentnosti kod pacijenata čiji se broj virusnih kopija vraćao na >400 kopija/mL su bile dominantno M814V/I kod 5 pacijenata koji su uzimali cenikrivirok (u odnosu na 0% pacijenata u efavirnc grupi). Uočeni uticaj blokiranja CCR2 na tokove aktivacije monocita je bio primećen sa povećanjima vezanim za dozu CCR2 liganda MCP-1 za približno 450 ng/L u grupi koja je dobijala 100 mg, i 750 ng/L u grupi koja je dobijala 200 mg. Obe grupe koje su uzimale cenikrivirok su prijavile smanjenje nivoa aktivacionih markera monocita za rastvorivi CD14 od -0,2 spram +1,3 x 10⁽⁶⁾ pg/mL u grupi koja je dobijala efavirenc. U zaključku je istaknuto da je rastvorivi CD14 povezan sa povećanim rizikom smrti iz raznih razloga, nezavisno od broja CD4 ćelija, broja virusnih kopija i ovog potencijala, što je bilo svojstvo cenikriviroka koje je zahtevalo dalja istraživanja. Tableta koja je kombinacija sa fiksnom dozom je razvijena za dalja istraživanja.

Reference:

Ukoliko nije drugačije navedeno, reference se odnose na program i rezimee sa 20. Konferencije o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI)

<http://www.retroconference.org>

1. Pozniak A et al. Dolutegravir vs raltegravir in ART-experienced, integrase-naïve subjects: 24-Week interim results from SAILING (ING111762). 20th CROI, 2013, Atlanta. Late breaker poster 179LB.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47950.htm>

2. Letendre S et al. Distribution and antiviral activity in cerebrospinal fluid of the integrase inhibitor, dolutegravir: ING116070 week 16 results. 20th CROI, 2013, Atlanta. Late breaker poster 178LB.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47954.htm>

3. Song I et al. Dolutegravir has no effect on pharmacokinetics of methadone or Oral Contraceptives with Norgestimate and Ethinyl Estradiol. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 535.

Ostale studije... novosti o inhibitorima sazrevanja

Studije o dugoročnim roditeljskim i nanoformulacijama su izložene u izdvojenom članku, [8], ali je usmena prezentacija obuhvatila in vitro podatke o inhibitoru sazrevanja, i pokazala da ova potencijalna klasa lekova ostaje u žiži interesovanja tekućih istraživanja [9]. Inhibitori sazrevanja utiču na krajnji stadijum razvoja HIV-a koji inhibira oslobađanje potpuno formiranog kapsida, gde su se rane studije fokusirale na jedinjenje beviramat (kao što je PA-457). Ovo je bio najinteresantnije za slučaj HIV-a otpornog na lekove, sa smanjenjem broja virusnih kopija od približno -1,2 log u odgovoru na terapiju, ali sa uobičajenim polimorfizmima na početku, u principu V370A, što se odigralo kod 50% pacijenata, u skladu sa ne-odgovorom. Iako rane studije u I/II fazi nisu incirale bezbednosne probleme, razvoj beviramata je prekinut u junu 2012. (prekinuo ga je Myriad koji je otkupio ovo jedinjenje od Panacosa). Studija predstavljena na CROI-u je prikazala in vitro podatke o molekulima inhibitorima sazrevanja druge generacije koji su razvijeni da prevaziđu V370A, a predstavio ju je Carl Wild iz kompanije DFH Pharma (on je ranije bio u timu Panacosa), i ta studija je bila saradnja sa istraživačima iz Nacionalnog instituta za rak SAD.

IC₅₀ za DFK-055 je imao sličnu aktivnost od (0,032 μM) za divlji tip i V370A (u poređenju sa <0.08 i >32.0 μM za divlji tip odnosno V370 za beviramat). Trenutno najbolja jedinjenja (DFH-068 i DFH-070) su još više poboljšala aktivnost protiv V370A sa petostruko većom osetljivošću u poređenju sa DFH-055 na 30,1 odnosno 38.3 μM. Iako su ovi rezultati ohrabrujući, prezentator je bio pažljiv da ne najavi da li je bilo koji od ovih molekula odabran kao vodeće jedinjenje za dalji razvoj.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45873.htm>

4. Zolopa A et al. Comparative study of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate, each with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for HIV treatment. 20th CROI, 2013, Atlanta. Late breaker oral abstract 99LB.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47979.htm>

5. Anderson M et al. Safety and antiviral activity of MK-1439, a novel NNRTI, in treatment-naïve HIV+ patients. 20th CROI, 2013, Atlanta. Oral abstract 100.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46698.htm>

6. Anderson M et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single and multiple doses of MK-1439, a novel HIV NNRTI, in healthy subjects. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 527.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46661.htm>

7. Gathe J et al. Week-24 primary analysis of cenicriviroc vs efavirenz, in combination with emtricitabine/tenofovir, in treatment-naïve HIV-1+ adults with CCR5-tropic virus. 20th CROI, 2013, Atlanta. Late breaker oral abstract 106LB.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/48023.htm>

8. Collins S. ARV pipeline: long-acting formulations of rilpivirine, GSK-744 and nanoformulations. HTB March/April 2013.

<http://i-base.info/htb/21069>

9. Urano E et al. Potent antiviral activity of 2nd generation maturation inhibitors against bevirimat-resistant polymorphic HIV-1 isolates. 20th CROI, 2013, Atlanta. Oral poster 105.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45827.htm>

ARV istraživanja: formulacije rilpivirina sa dugim dejstvom, GSK-744 i nanoformulacije (pipeline report)

Simon Collins, HIV i-Base

Korisna poster diskusija se fokusirala na formulacije sa produženim dejstvom koje su u ranim fazama razvoja, od kojih su neke izgleda dobile veći prioritet u prevenciji nego u terapiji. [1] Ova sesija je sadržala i uvodno izlaganje Marte Boffito iz Bolnice Čelsija i Vestminstera iz Londona. [2]

U trenutne ARV terapije sa formulacijama sa produženim dejstvom spadaju mesečna intramuskularna injekcija rilpivirina i formulacije injekcija inhibitora integraza GSK744 (i intramuskularne i potkožne) gde se nivoi leka održavaju i duže od mesec dana. Monoklonalno antitelo ibalizumab koje se razvija već više godina je potencijalni inhibitor ulaza koji bi savladao HIV otporan na lekove, i baziran je na intravenskom doziranju svake 2-4 nedelje.

Razumevanje farmakokinetike ovih formulacija u plazmi i tkivima i variranje među pacijentima su ključni kada se ovi lekovi pripremaju za PrEP. Kada se koriste u terapiji, potencijalne prednosti uključuju poboljšanu adherenciju (od dramatično nižih doza koje su povezane sa dugim poluživotima), smanjeni potencijal za interakcije lekova povezanim sa metabolizmom prvog prolaza, smanjenu toksičnost GI, smanjenu toksičnost u renalnim, hepatičnim i ostalim sistemima usled smanjene doze. Mnoge

nanoformulacije takođe zahtevaju niže doze formulacija, koje imaju za posledicu povećanu koncentraciju ćelija i mogućnost smanjenja troškova u okruženjima sa ograničenim resursima, gde aktivna farmakološka jedinjenja utiču na značajno veći udeo ukupnih proizvodnih troškova. [3]

Farmakokinetički profili jedinjenja sa produženim dejstvom u poređenju sa oralnim formulacijama često uključuju duže vreme do postizanja maksimalne koncentracije (Tmax može biti nekoliko dana pre nego nekoliko sati) i duže vreme sa koncentracijama bliskim Tmax (dani ili nedelje pre nego sati). Ovo pokreće razne probleme vezane za toksičnost kod oralnih doza, ali takođe nagoveštava da je efikasnost ciljeva možda u vezi sa nivoima Cmax pre nego Cmin. Nivoi leka su stabilniji, sa manje maksimalnih i minimalnih vrednosti vezanih za većinu oralnih lekova, što može izmeniti ciljne nivoe lekova, kao i to da li su u plazmi ili tkivima.

Ukoliko ne postoji protivotrov koji bi omogućio brzo eliminisanje, verovatno će veću važnost imati oralne varijante i strategije za prekid davanja leka. Dok god ARV terapija zavisi od kombinovane terapije, individualni lekovi sa produženim dejstvom imaju najveći potencijal u sklopu kombinacija sa produženim dejstvom, idealno u ko-formulaciji u jednoj injekciji.

Pavan Puliguiji sa univerziteta u Nebraski je na prvom posteru u ovoj sesiji predstavio rezultate nanoformulacije atazanavira/ritonavira koji je u studiji na miševima rezultovao većim koncentracijama u plazmi i tkivima (pluća, jetra, bubrezi, slezina, limfni čvorovi i mozak) koji su bili desetostruko viši i održali su se dve nedelje nakon samo jedne intramuskularne injekcije. [4]

Na drugom posteru iste grupe istraživača predstavljena su svojstva naprednijeg „malog magnetita“ (super-SMART) nanoformulacije atazanavira/ritonavira koja je razvijena da deluje na monocitne i mikrofagne ćelije. [5]

Rane in vitro rezultate i one dobijene na pacovima korišćenjem čvrste nanoformulacije leka efavirenca koji je razvijen korišćenjem tehnike suvog zamrzavanja na Univerzitetu u Liverpulu predstavio je Neill Liptrott. [6] Ova formulacija je proizvela četverostruko viši nivo apsorpcije, sa nižim C_{max} i sličnim C_{min} vrednostima, ali je koristila upola manju dozu u poređenju sa standardnom oralnom formulacijom. Grupa iz Liverpula je takođe imala nanoformulaciju lopinavira/ritonavira i oba molekula su predstavljala potencijalne kandidate za parenteralne formulacije. Troškovi proizvodnje za ovu tehniku suvog zamrzavanja iznose najmanje 4-16 dolara po kilogramu, a očekuje se da će farmakokinetičke studije i studije bezbednosti kod HIV negativnih osoba-dobrovoljaca početi kasnije tokom 2013.

Usklađivanje farmakokinetičke izloženosti za ARV terapije produženog dejstva je kompleksnije nego studije bioekvivalentnosti koje se obično koriste za nove formulacije, čime je ovu sesiju zaključila Kimberly Strumble iz Agencije za hranu i lekove SAD-a, dajući rezime o nanoformulacijama iz regulatorne perspektive.

Dodatni podaci o veoma dugotrajnim formulacijama preparata koji je analogan inhibitoru integraze dolutegraviru (naziv jedinjenja GSK744) su predstavljani na kasnoj oralnoj prezentaciji. [7] Iako je ovo bilo u kontekstu PrEP-a, jedinjenje se razvija i za terapiju. Smanjenje broja virusnih kopija od 0,2-2,5 log kopija/mL je zabeleženo nakon deset dana monoterapije u kojoj su korišćene doze oralnih formulacija od 5 mg i 30 mg. Parenteralne formulacije su suspenzije naonočestica (i potkožne i intramuskularne injekcije) koje podržavaju mesečne ili moguće tromesečne injekcije.

Važno za PrEP je da su dve intramuskularne doze, u razmaku od mesec dana, zaštitile svih 8/8 rezus makakija od višestruke rektalne izloženosti SIV-u u poređenju sa 0/8 životinja koje su primale placebo injekcije. Ovi rani rezultati bi trebalo da podstaknu ubrzano istraživanje o tome da li lek daje sličnu zaštitu kod ljudi, sa potencijalom da se prevaziđu mnoge praktične poteškoće povezane sa dnevnim oralnim doziranjem PrEP-a.

Reference:

<http://www.retroconference.org>

1. New Approaches to ARV Drug Delivery. Themed Poster Discussion. Monday 4 March 2013 1:30-2:30 pm. <http://webcasts.retroconference.org/m/2013/4>
2. Boffito M. Challenges and Opportunities for the Development of Long-acting ARVs. Webcast. <http://webcasts.retroconference.org/m/2013/4>
3. Siccardi M et al. Nanomedicines for HIV therapy. Future Science. February 2013, Vol. 4, No. 2, Pages 153-156, DOI 10.4155/tde.12.156. Full free access online. <http://www.future-science.com/doi/pdfplus/10.4155/tde.12.156>
4. Puliguiji P et al. Improved biodistribution, pharmacokinetics, and ARV responses for folate-targeted nanoformulated ART. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 513. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47710.htm>
5. Guo D et al. Development of Small Magnetite ARV Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Viral Reservoirs. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 512b. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46586.htm>
6. Liptrott N et al. Enhanced pharmacological properties of efavirenz formulated as solid drug nanoparticles. 20th CROI, 2013, Atlanta. Poster abstract 512a. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45894.htm>
7. Andrews C et al. Long-acting Parenteral Formulation of GSK1265744 Protects Macaques against Repeated Intrarectal Challenges with SHIV. Oral late breaker abstract 24LB. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/48044.htm>
8. Collins S. Sustained protection from rectal exposure by monthly injection: results in macaques should fast-track human studies for advanced PrEP options. HTB March/April 2013. <http://i-base.info/htb/21072>

Daljnja istraživanja o tome kako obrezivanje muškaraca smanjuje prenošenje HIV-a

Simon Collins, HIV i-Base

Dvije poster prezentacije na CROI-u prikazale su različite potencijalne mehanizme koji objašnjavaju zašto obrezivanje smanjuje rizik dobijanja HIV-a heteroseksualnim odnosom u poređenju sa neobrezanim muškarcima. Razumijevanje ovog mehanizma može otvoriti alternative obrezivanju koje podržavaju aktivne okolnosti i obezbjeđuju sličnu zaštitu.

Minh Dinh, sa saradnicima sa Northwestern univerziteta iz Čikaga, već nekoliko godina predstavlja istraživanja iz ove oblasti. Inicijalna istraživanja su ukazala da je to povezano sa kombinacijom većih brojeva ciljnih imunih ćelija i tanjim slojem keratina sa unutrašnje strane prepucijuma, ali je ovo bilo prevaziđeno prošle godine novim podacima koji su pokazali da glavić penisa (prije nego unutrašnja strana prepucijuma) kod neobrezanih muškaraca sadrži veće koncentracije CD4 ćelija koje se također nalaze bliže površinskoj membrani.

Ove godine je ista grupa predstavila novu studiju koja je proučavala koliko utječu razlike vezane za vlažnost kože nakon obrezivanja, mjerenjem ćelijskog kapaciteta (u odnosu na sadržaj vlage) i gubitka vode preko epitela (trans epithelial water loss) koji je srazmjeran umanjenoj funkciji kože kao barijere.

Pomenuta studija je uključivala neinvazivna uporedna mjerenja kod desetorice muškaraca koji su bili obrezani u djetinjstvu, desetorice koji su nedavno odabrali obrezivanje i desetorice neobrezanih muškaraca. U srodnoj studiji na životinjama, uzete su biopsije tkiva deset mužjaka rezus makakija koji su bili obrezani, i praćeni narednih 12 meseci.

U ovoj grupi je otkriveno da je funkcija kože kao barijere značajno umanjena kod neobrezanih glavića i unutrašnje strane prepucijuma u poređenju sa obrezanim glavićima i tkivom tijela penisa (srednje vrijednosti neobrezanih glavića u odnosu na obrezane bile su 100,34 prema 43,60 g/m²h, p <0,001, za unutrašnju stranu prepucijuma je 97,05, za tkivo tijela penisa je 43,05).

U tkivima uklonjenog prepucijuma, unutrašnja strana je pokazivala veću permeabilnost za tricijumsku vodu u odnosu na spoljašnju stranu. Kod makakija

se nakon obrezivanja gubitak vode preko epitela smanjio, a kapacitet kože vremenom povećao. Ovo je u skladu sa kvalitativnim promjenama u lučenju filagrina i E-kadherina utvrđenih tokom serijske biopsije.

Druga poster prezentacija koju su predstavili Cindy Lui i njeni saradnici, bavila se proučavanjem različitih mikroba na glavi penisa prema statusu obreznosti. Ovo je bila prospektivna studija sa 156 nasumično odabranih muškaraca iz Rakaiia u Ugandi, koji su bili obrezani rano (odmah po rođenju) ili naknadno (u 24 mjeseca).

U brisevima uzetim sa spužvastog tkiva (donje strane prevoja gdje se glavić penisa spaja sa tijelom) na početku i nakon 12 mjeseci mjerena je bakteriološka aktivnost korištenjem 16S rRNK genetski zasnovane kvantitativne PCR u realnom vremenu i pirosekvencijalne analize.

Na početku su muškarci u svim grupama imali uporediv broj bakterioloških kopija i mikrobiotički sastav, međutim 12 mjeseci nakon obrezivanja ove vrijednosti su bile značajno drugačije, ali bez primjetnih promjena u naknadno obrezanoj kontrolnoj grupi.

Obrezivanje je značajno smanjilo prevalencu 15 bakterija u spužvastom tkivu, od kojih je 12 anaerobnih, i povećano prevalencu aerobnih i fakultativnih anaerobnih bakterija. Obrezivanje je također umanjilo biodiverzitet, i proizvelo mikrobiotu koja je također sadržala manje grupa dominantnih bakterija. Umanjenja u broju kopija anaerobnih bakterija (-1157 na -25,327 16S rRNA genetskih kopija) su bila veća od odgovarajućih povećanja aerobnih i fakultativnih anaerobnih bakterija (+8 na +2857 16S rRNA genetskih kopija).

Iako obje vrste anaerobnih bakterija nisu dobro proučene u muškom uro-genitalnom traktu, za njih se zna da posjeduju pro-inflamatorna svojstva i to je razlog za daljnju analizu. Međutim, iako su ove promjene bile značajne, one nisu univerzalne, što pokazuje da faktori okruženja ili navika domaćina mogu imati utjecaja na mikrobiotičke efekte obrezivanja kod muškaraca.

Reference:

1. Dinh M et al. Enhanced Penile Skin Barrier Function in Circumcised Men and Implications of HIV Transmission. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Poster abstract 345.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts8888/47790.htm>

2. Lui C et al. The impact of male circumcision on the penis microbiome: analyses from Rakai, Uganda. 20th CROI, 3-6 March 2013, Atlanta. Poster abstract 344.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts8888/45950.htm>

Treća Međunarodna radionica o ženama i HIV-u 14-15. 1. 2013., Toronto, Kanada

Međunarodna radionica o ženama i HIV-u se održava tokom prvog meseca svake godine, a ovo je bila treća godina održavanja.

Ovogodišnji sastanak je imao nekoliko korisnih pregleda, najviše o kontracepciji i riziku prenosa i dobijanja, interakcija lekova i kontracepcije, ženama i hepatitisu C i starenja kod žena sa HIV-om.

Materijali sa radionica – zbornik rezimea i prezentacije su dostupni na Internetu na stranicama:

- <http://www.virology-education.com/>
- <http://preview.tinyurl.com/a5n9mfn>

Izveštaji sa radionice u ovom broju su:

- Minimalni rizik od seksualnog prenošenja HIV-a kod heteroseksualnih parova kada HIV pozitivni partner ima nedetektabilni broj virusnih kopija
- ARV terapija koja sadrži nevirapine ne umanjuje efektivnost kombiniranih oralnih kontraceptivnih sredstava
- Lopinavir/ritonavir tokom trudnoće: rezultati sistematske analize
- Mogući mehanizmi nepovoljnih ishoda trudnoće kod HIV pozitivnih žena

Minimalni rizik od seksualnog prenošenja HIV-a kod heteroseksualnih parova kada HIV pozitivni partner ima nedetektabilni broj virusnih kopija

Polly Clayden, HIV i-Base

Sistematski pregled publikacija koje prikazuju stopu prenošenja HIV-a među heteroseksualnim parovima, gde je HIV pozitivan partner na ARV terapiji i ima nedetektabilni broj virusnih kopija, prikazuje da je rizik od prenošenja minimalan.

Michelle Letchumanan je, u ime istraživača iz Kanade i Ugande, predstavila ove rezultate na Trećoj međunarodnoj radionici o ženama i HIV-u.

Istraživači su pretraživali elektronske baze podataka za sve relevantne observacione studije i kontrolisana istraživanja sa slučajnim uzorkom od 1950. do januara 2012. godine. Zarad povećanja osetljivosti, proveravali su liste referenci identifikovanih studija i preglednih članaka i sprovedli ručnu pretragu probranih časopisa kako bi identifikovali nedavno objavljene članke koje je pretraga literature možda propustila. Uključili su studije koje su izveštavale o sto-

pama prenošenja HIV-a, istoriji korišćenja ARV terapije i broja virusnih kopija HIV pozitivnog partnera. Svega tri studije su ispunile kriterijume uključenja sa potvrđenom potpunom virusnom supresijom kod HIV pozitivnog partnera. U dalje dve studije na grupama, i jednoj RCT (HPTN 052) dati su podaci o ARV terapiji i broju virusnih kopija, ali virusna supresija nije bila potvrđena, i one su bile uključene u sekundarnu analizu. Tri studije koje su potvrdile nedetektabilnost virusa su izveštavale o 991 heteroseksualnom paru i za njih su raspolagale sa 2064 osoba/godina praćenja. Granica detekcije u studijama uključenim u ovu analizu je bila 50 kopija/ml u jednoj, 500 odnosno 50 kopija/ml u drugoj za raniji odnosno kasniji period praćenja i 400 kopija/ml u trećoj. U druge tri studije, kod kojih nije bila potvrđena virusna supresija, predstavljeno je 8180 osoba/godina praćenja u dve observacione studije koje su izveštavale o 3470 parova zajedno sa RCT studijom koja je izveštavala o 1763 para. Istraživači su prijavili stopu prenošenja od 0 od 100 osoba/godina (95% CI: 0-0,5) za pacijente koji su

bili na ARV terapiji kada je potvrđena virusna supresija. Kombinovana stopa prenosa i kada je broj virusnih kopija bio potvrđen i kada je bio nepotvrđen je bila 0,14 od 100-osoba/godina (95% CI: 0.4-0.31). Desila su se četiri prenošenja u roku od 6 meseci od početka korišćenja ARV terapije kada virusna supresija nije bila potvrđena. Uklanjanje ovih prenošenja za analizu osetljivosti u skladu sa kriterijumima švajcarskog izveštaja je dalje smanjilo gornju granicu od 95%CI i za posledicu imalo stopu prenošenja od 0 od 100 osoba/godina (95% CI: 0-0.1). Dr Letchumanan je naglasila da su ograničenja studije bila nedostatak podataka o istopolnim parovima, vrsti seksualnog odnosa (vaginalni ili analni), učestalosti seksualne izloženosti, smeru transmisije, broju virusnih kopija u vreme prenošenja, stopi seksualno prenosivih infekcija i stepenu korišćenja kondoma. Međutim implikacije kod heteroseksualnih parova su takve da se dramatično smanjuje najmanji rizik kada se kod HIV pozitivnog partnera postigne potpuna virusna supresija kada je na ARV terapiji, sa upozorenjima o ograničenosti informacija o vrsti seksualnog odnosa, STI i korišćenju kondoma.

Komentar

Studija je bila prihvaćena za objavljivanje u časopisu PLOS One i daje dodatnu sigurnost parovima koji biraju ovakav pristup i zdravstvenim radnicima koji o njima brinu.

Reference:

Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV positive partner is fully suppressed on ART. 3rd International Workshop on HIV & Women, 14 – 15 January 2013, Toronto, Canada. Oral abstract O_04. http://regist2.virology-education.com/2013/3HW/docs/08_Letchumanan.pdf

ARV terapija koja sadrži nevirapine ne umanjuje efektivnost kombiniranih oralnih kontraceptivnih sredstava

Polly Clayden, HIV i-Base

Nevirapin se u farmakokinetičkim studijama (PK) povezuje sa smanjenjem nivoa hormona u kontraceptivima od 30%. Ranije nisu bile sprovedene adekvatne studije za procjenu kliničkih rezultata, kao što je ovulacija kod žena koje uzimaju prateću oralnu kontracepciju i nevirapin.

Na 3. međunarodnoj radionici o HIV-u i Ženama, Kavita Nanda iz organizacije FHI 360 je predstavila rezultate studije koja je poredila cikluse ovulacije kod žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive i ARV terapiju sa onima koje uzimaju samo kombinirane oralne kontraceptive. Ovo je bilo kliničko istraživanje bez slučajnog uzorka, sa HIV pozitivnim ženama godišta u opsegu 18-35 godina sa redovnom menstruacijom, koje su seksualno aktivne i koje nisu imale medicinskih kontra-indikacija usljed korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva. Izvedeno je u Južnoj Africi i Ugandi od juna 2009. do maja 2011. godine.

Studija je obuhvatila 196 žena koje su uzimale ARV terapiju koja sadrži nevirapin i 207 žena koje ne uzimaju terapiju (imaju više od 350 ćelija/mm³), koje su činile kontrolnu grupu koja koristi samo kombinirane oralne kontraceptive. Sve žene su uzimale kombinirane oralne kontraceptive koji su sadržali 30 mg etinil estradiola i 300 mg norgestrela. Istraživači su pratili ovulaciju na osnovu sedmičnog lučenja progesterona (>10 nmol/L se smatralo dokazom ovulacije) tokom prvih dva ciklusa terapije. Učesnice su uzimale kombinirane oralne kontraceptive bar jedan ciklus prije provjere njihove ovulacije. Tokom 24 sedmice su svakog mjeseca bile testirane na trudnoću.

Žene su bile srednjeg godišta od 29 godina; većina žena je bila u okviru normalnog odnosa indeksa tje-

lesne mase, i prethodno su bile trudne.

Istraživači nisu našli statistički značajne razlike u dinamici ovulacije između ove dvije grupe: 26% grupe koja je uzimala ARV i 16% grupe koja je uzimala samo kombinirane oralne kontraceptive su imale ovulaciju u prvom ciklusu; 18% grupe koja je uzimala ARV i 19% grupe koja je uzimala samo kombinirane oralne kontraceptive su imale ovulaciju u drugom, a 11% grupe koja je uzimala ARV i 12% grupe koja je uzimala samo kombinirane oralne kontraceptive su imale ovulaciju u oba ciklusa. Neprilagođeni odnos za ovulaciju u grupi koja je koristila ARV u poređenju sa grupom koja je koristila samo kombinirane oralne kontraceptive je bio 1,4 (95% CI 0,85 – 2,18), p=0,2.

Žene koje su uzimale kombinirane oralne kontraceptive su imale 62% manju šansu da imaju ovulaciju tokom praćenja nakon istraživanja OR 0,38 (0,2 – 0,7), p=0,002. Kod žena sa više godina (29 – 32 godina) je vjerovatnoća ovulacije bila prepolovljena, OR 0,51 (0,27 – 0,98), p=0,04.

U svakoj grupi se desilo devet trudnoća, što je vjerovatnoći trudnoće dalo 10 od 100 ženskih godina (95% CI 5-19) u svakoj grupi. Žene koje su propustile uzimanje tri ili više pilula za redom su imale 17 puta veću vjerovatnoću da zatrudne; OR 16,76 (3,15 – 89,24), p=0,001. Samostalno prijavljena adherencija i korištenje kondoma se nisu razlikovali među grupama.

Neželjeni efekti se nisu razlikovali između grupa; zabilježena su tri ozbiljna efekta koji nisu bili povezani sa praćenim lijekovima (malarija, celulitis i prelom), i svi su bili u grupi koja je uzimala kombinirane oralne kontraceptive.

Komentar

Dr Nanda je na ovom sastanku dala dobar pregled stvari koje su bitne u vezi sa interakcijom lijekova sa kontraceptivima.

Reference:

Nanda K et al. Nevirapine-containing ART does not reduce combined oral contraceptive effectiveness: results from South Africa and Uganda. 3rd International Workshop on HIV & Women, 14 – 15 January 2013, Toronto, Canada. Oral abstract O_03. http://regist2.virology-education.com/2013/3HW/docs/07_Nanda.pdf

Lopinavir/ritonavir tokom trudnoće: rezultati sistematske analize

Polly Clayden, HIV i-Base

Farmakokinetičke studije koje govore o tome da je smanjivanje nivoa lopinavira/ritonavira kod trudnica u trećem tromesečju dovelo do promena smernica za doziranje.

Farmakokinetičke studije koje govore o tome da je smanjivanje nivoa lopinavira/ritonavira kod trudnica u trećem tromesečju dovelo do promjena smjernica za doziranje.

BHIVA iz Britanije ne preporučuje povećanje standardne doze od 400/100 mg dva puta dnevno u trećem tromesečju, dok smjernice DHSS iz SAD-a preporučuju povećanje doze.

Marisol Martinez iz firme Abbvie (farmaceutska kompanija ranije zvana Abbott) je predstavila nalaze sistematske analize koju je obavila ova kompanija kako bi procijenila rezultate kliničkih i bezbjednosnih istraživanja za majke i djecu kod trudnica čija terapija sadrži lopinavir/ritonavir. Istraživači su pretraživali studije objavljene na PubMed, EMBASE i HIV konferencijama do 31. maja 2012. Studije su birane ukoliko su uključivale HIV pozitivne trudnice čije su terapije sadržale ovaj pojačani inhibitor proteaze (bez obzira na dozu) i ako su u njima rezultati po majke i djecu bili primarni cilj.

Identifikovano je 13 publikacija/prezentacija koje opisuju devet studija. Studije su uključivale 2675 žena na terapiji koja je uključivala lopinavir/ritona-

vir: 1618 od njih je dobijalo doze od 400/100 mg dva puta dnevno, 70 od njih je uzimalo doze >800/200 mg/day sa nedefinisanim intervalom doziranja, a 987 je primilo nepoznatu dozu lopinavir/ritonavira.

Ukupno, više od 80% žena (64-97%) su postigle supresiju virusa koja je bila postavljena kao granica studije u kojoj su učestvovala (200 – 1000 kopija/ml). Nije bilo značajne razlike u proporciji žena sa brojem virusnih kopija većim od 1000 kopija/ml u jednoj studiji koja je posmatrala i standardne i visoke doze lopinavira/ritonavira.

U četiri studije je došlo do povećanja CD4 ćelija kod majki kod kojih su mjerene na početku i na porođaju ili blizu porođaja.

Stopa vertikalne transmisije bila je u opsegu od 0 – 2,8%. Stope su bile 0,6% (1/164) odnosno 0,0% (0/70) u jednom ispitivanju koje je poredilo efekte standardne i povećane doze.

Stopa prevremenih porođaja, prije 37. nedelje je bila u opsegu od 8,7-22,6%, stopa male težine beba je bila u opsegu 11,5-20,3%, stopa mrtvorodne djece od 0,3-3%, a smrtnost beba od 0-5,8%.

Nije bilo slučajeva smrti majki koje su bile vezane za lopinavir/ritonavir. Ozbiljni neželjeni efekti kod majki su uključivali opstetričke i post-porođajne komplikacije koje su zabilježene u 4 studije (n=1011) i javile su se kod 0-36,1% žena.

Komentar

Za ovu analizu važno je primijetiti veliku varijaciju u uslovima izvođenja studije. Izgleda da analiza ne podržava rutinsko povećanje doze lopinavira/ritonavira u trećem tromesečju trudnoće.

Reference:

Pasley M et al. Systematic review of the safety and efficacy of Lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in pregnant women. 3rd International Workshop on HIV & Women, 14-15 January 2013, Toronto, Canada. Oral abstract O_15.
http://regist2.virology-education.com/2013/3hw/docs/24_Martinez.pdf

Mogući mehanizmi nepovoljnih ishoda trudnoće kod HIV pozitivnih žena

Polly Clayden, HIV i-Base

Kod HIV pozitivnih žena dolazi do većeg nivoa nepovoljnih ishoda u trudnoći nego u opštoj populaciji. Mehanizmi koji su odgovorni za ovo su još uvek nepoznati.

Na 3. međunarodnoj radionici o Ženama i HIV-u su predstavljene dve studije koje su sproveli istraživači iz Toronta, u kojima su proučavali moguće hipoteze koje bi objasnile ove nepovoljne ishode. [1, 2]

Za optimalno formiranje placente je neophodna odgovarajuća angiogeneza (formiranje krvnih sudova). Potrebna je ravnoteža između pro- i anti-angiogenih faktora. Antiangiogeno stanje se povezuje sa malom težinom novorođenčeta, prevremenim porođajem i preeklampsijom. HIV i antiretrovirusni lekovi – pogotovu inhibitori proteaze – se povezuju sa izmenjenim nivoima pojedinih angiogenih faktora. Međutim, ovaj fenomen nije bio proučen kod HIV pozitivnih trudnica.

Lena Serghides je, ispred studijske grupe o Angiogenezi i neželjenih ishoda u trudnoći kod žena sa HIV-om, opisala njihovu tekuću studiju. Hipoteza ove studije je da infekcija HIV-om i/ili ARV terapija remeti angiogenu ravnotežu koja je potrebna za uspešnu trudnoću pa tako doprinosi neželjenim ishodima trudnoće kod HIV pozitivnih žena.

U studiji trenutno učestvuje 100 HIV pozitivnih trudnica na pet lokacija u Torontu. Žene se uključuju tokom prvog tromesečja ili u početnom delu drugog, a u toku trudnoće se od njih prikuplja 4-9 uzoraka krvi. Angažovana je i kontrolna grupa od 100 HIV negativnih žena sa odgovarajućim statusom trudnoće, godištem, etničkim poreklom i nivoom obrazovanja.

Prikuplja se krv majke, placentalna krv i krv iz pupčane vrpce, kao i tkivo placente prilikom porođaja. Žene su podeljene u tri grupe: žene koje su iznele punu trudnoću bez komplikacija, žene koje

su rodile novorođenčad malu za gestacijski uzrast, i žene koje se prevremeno porode.

Do sada je uključeno 50 HIV pozitivnih žena i 36 njih je završilo tok istraživanja. Uključeno je i 11 žena u kontrolnu grupu, od kojih je njih tri završilo tok istraživanja. Oko 70% žena su crne, srednjih godina od 31,5, i prolaze kroz prvu ili drugu trudnoću. Više od trećine je prethodno imalo pobačaj.

Većina HIV pozitivnih žena dobija terapiju koja sadrži pojačani inhibitor proteaze.

Od 36 HIV pozitivnih žena koje su završile tok istraživanja, njih 6 je imalo prevremeni porođaj (u 28., 32., 33., 2x34. i 36. nedelji), što je stopa od 16,7% u odnosu na osnovnu stopu od 8,1% u Ontariju. Dalje, 7 novorođenčadi je bilo premalo za gestacijski uzrast (manje od 10tog percentila), 19,4% u poređenju sa osnovnom stopom od 9,3%. Samo jedan fetus je umro u 12. nedelji.

Istraživači su otkrili, u poređenju sa 50tim percentilom gestacijskog uzrasta, da kod HIV pozitivnih žena dolazi do značajno niže težine na rođenju (približno 400g manje, $p=0,01$) i niže placentalne težine (približno 40g manje, $p=0,036$). Primitili su značajnu korelaciju između placentalne i fetalne težine ($R^2=0,37$, $p=0,0005$).

Uočeno je nekoliko placentalnih abnormalnosti kod HIV pozitivnih žena, što je uključivalo fibrotičke lezije, i trombe u prostoru između horionskih resica, upale resica, kao i povišene stope pomoćnih režnjeva (12%, gde je normalna stopa 1-5%), i membranskih umetaka (20%, gde je normalna stopa 1-2%).

Iako je ova studija nezavršena, do sada dobijeni rezultati daju indicaciju da ovih neželjenih rezultata ima više u grupi HIV pozitivnih žena, što uključuje i veću pojavu manje težine na porođaju i placentalnih abnormalnosti.

Srodnu prezentaciju je održala Eszter Papp iz iste

istraživačke grupe. Na njoj je prikazala rezultate studije koja je proučavala in vitro i in vivo koliko ARV terapija koja sadrži inhibitore proteaze može uticati na proizvodnju progesterona u ćelijama placente, i kako izloženost ARV terapiji utiče na nivoe progesterona i ishode porođaja na modelu miševa.

Poznato je da inhibitori proteaze inhibiraju enzime koji su uključeni u sintezu steroidnih hormona (kontraceptivni lekovi) koji uključuju i progesteron. Progesteron je potreban za održavanje trudnoće i smanjeni nivoi se povezuju sa smanjenom težinom novorođenčadi i prevremenim porođajem kod ljudi. Istraživači su izložili placentalne citotrofoblastne ćelije (BeWo) koncentracijama NRTI-a, AZT-a i 3TC-a, kao i inhibitorima proteaza atazanavir-u, darunavir-u, lopinavir-u i ritonavir-u, koji su ekvivalentni onima koje se mogu naći u ljudskoj plazmi, bilo pojedinačno ili u klinički relevantnim kombinacijama sa regulacijom hipoksije. Nivoi progesterona su mereni immunoassay testom.

Dodatno, trudni miševi su bili izloženi ekvivalentnim dozama ARV terapije, AZT/3TC plus pojačani lopinavir ili voda za kontrolnu grupu tokom gestacije (od 0 do 18 dana). Praćene su neuspešne trudnoće, broj implantacija fetusa, održivost i težina fetusa. Praćena je i placentalna težina, a nivoi progesterona su kvantifikovani iz plazme majki. Istraživači su

otkrili da su placentalne citotrofoblastne ćelije koje su izložene inhibitorima proteaze imale značajno nižu proizvodnju progesterona, dok NRTI nisu imali nikakvog efekta na lučenje progesterona. Izloženost pojačanom inhibitoru proteaze, plus kombinacija od dva NRTI je u svim slučajevima dovela do nižih nivoa progesterona.

Trudni miševi koji su bili izloženi lopinaviru/ritonaviru i dva NRTI su pokazivali slične obrasce. Miševi koji su bili izloženi tokom gestacije su imali više gubitka fetusa (povećanje od približno 30%), manje održivo potomstvo po nakotu, kao i značajno manje fetalne i placentalne težine. Nivoi progesterona su bili značajno niži nakon izloženosti ARV terapiji, što je bilo pozitivno povezano sa težinom fetusa (r^2 , 0,4595, $p < 0,05$). Rana izloženost (pre implantacije) je izgleda imala ozbiljnije efekte na ishode porođaja nego odložena izloženost (posle implantacije), ali se čak i sa održanim nivoima progesterona održivost fetusa smanjivala.

Ova grupa istraživača planira da prouči sudbinu implantiranih trudnoća sa izloženošću samo pre implantacije, benefite progesteronskih suplemenata i poređenje različitih antiretrovirusnih kombinacija. Takođe će proučiti korelacije između nivoa progesterona i ishoda porođaja kod ljudi.

Reference:

1. Papp E et al. Angiogenesis and Adverse Pregnancy Outcomes in Women with HIV: the AAPH study. 3rd International Workshop on HIV & Women. 14 – 15 January 2013, Toronto, Canada. Oral abstract O_012. http://regist2.virology-education.com/2013/3hw/docs/21_Serghides.pdf
2. Papp E et al. Progesterone level changes after cART exposure in vitro and in vivo are possibly linked to adverse birth outcomes. 3rd International Workshop on HIV & Women. 14 – 15 January 2013, Toronto, Canada. Oral abstract O_013. http://regist2.virology-education.com/2013/3hw/docs/22_Papp.pdf

SPOREDNI EFEKTI

Pušenje najviše doprinosi smanjenom očekivanom životnom veku u Danskoj HIV populaciji

Nathan Geffen, CSSR

Nedavna analiza studije Danske HIV grupacije, koja je objavljena u pristupnom članku u časopisu Kliničke infektivne bolesti, izvestila je o tome da je pušenje najveći uzrok gubitka godina života kod Danaca koji žive sa HIV-om i da je veći uzročnik smrti od bolesti vezanih za HIV. [1]

Ova dugotrajna kohorta daje odlične observacione podatke o proceni očekivanog životnog veka i razlike u mortalitetu kod HIV pozitivnih osoba u odnosu na HIV negativne osobe u kontrolnoj grupi. Danska obezbeđuje besplatnu ARV terapiju, visok kvalitet nege u specijalističkim centrima, sa niskim gubitkom tokom praćenja, pa nedostaci u zdravstvenom sistemu mogu manje da utiču na rezultate. Na primer, učesnici se rutinski prate svakih nekoliko meseci (od 2004. godine), a konzumiranje duvana i alkohola se prati na godišnjem nivou.

Ova analiza je uključila sve pacijente koji su dobijali negu od 1996. do 2010. godine, koji su bili stariji od 16 godina, kada im je dijagnosticiran HIV i za koje su postojali podaci o pušenju. Vreme je računato od prvog poznatog datuma pušačkog statusa, napunjenih 35 godina ili jednog dana nakon dijagnoziranja HIV-a, šta god da je došlo poslednje, pa sve do smrti, emigracije ili 1. septembra 2010. godine.

Kao trenutni pušači su na početku bile određene osobe koje su pušile bilo koju vrstu duvana barem nedelju dana unazad. Kao prethodni pušači su bile određene osobe koje su bile pušači, ali koje su ostavile pušenje pre početka studije. Svi ostali su bili određeni kao nepušači. Pušački status se nije menjao tokom studije.

Od 5300 ljudi sa HIV-om u kohorti, više od 2400 je bilo isključeno zbog injekcionog korišćenja droge (576), nepotpunih podataka o pušenju (1497) ili zato što su bili mlađi od 35 godina na kraju studije (363). Ovo je ostavilo tek nešto ispod 3000 učesnika u studiji.

Za učesnike je prema polu i godini rođenja nađeno

više od 10 600 HIV negativnih parnjaka u kontrolnoj grupi. Obavljena je i zasebna analiza koja je uključivala i intravenske korisnike droga (IDU). Korisnici droga su isključeni iz glavne analize zato što bi i ekstremno visoka stopa pušača (svega 7 od 567 njih nije pušilo) i kraći očekivani životni vek od opšte HIV pozitivne populacije, uticali na rezultate. Početno stanje je pokazivalo da je pušenje češće i kod HIV pozitivnih ljudi i kod ljudi koji povremeno puše. Između HIV grupe i kontrolne grupe stope su bile 47% prema 21% za trenutne i 18% prema 33% za prethodne pušače, odnosno 35% prema 47% za one koji nikada nisu pušili. Srednji broj popušanih cigareta dnevno je bio 20 (IRQ: 10-20) odnosno 15 (IRQ: 10-20) u HIV pozitivnoj i kontrolnoj grupi.

U HIV pozitivnoj grupi su broj virusnih kopija, dijagnoza AIDS-a na početku, godine korišćenja ARV terapije i godine od dijagnosticiranja bili slični po svim kategorijama, ali je status hepatitisa C bio 9,8%, 5,4%, odnosno 4,8%. HIV pozitivna populacija je bila etnički raznovrsna, dok je kontrolna grupa bila u potpunosti danska. Međutim analiza osetljivosti je pokazala da ni ovo, ni pol nisu imali uticaj na rezultate.

Pomenute dve grupe su bile praćene tokom 14 000, odnosno 45 000 pacijent/godina. Srednje vreme praćenja je bilo 4,3 godine (IQR: 3,1-5,5) za HIV pozitivnu grupu i 4,1 godinu (IQR: 2,9-5,8) za kontrolnu grupu.

Faktori u multivariabilnoj analizi su uključivali godine, broj godina od dijagnosticiranja HIV-a, značajno konzumiranje alkohola, indeks telesne mase, broj CD4 ćelija i broj virusnih kopija na početku. Pušenje je bilo faktor povezan sa najvišim rizikom od smrti, i nije se mešalo sa ostalim varijablama.

Povećani mortalitet koji se povezivao sa pušenjem je bio mnogo viši među HIV pozitivnim učesnicima u poređenju sa kontrolnom grupom, ali se relativni

rizik od smrti koji se povezivao sa pušenjem nije razlikovao. Ovo je bilo zato što je stopa pušača bila znatno veća u HIV pozitivnoj kohorti.

Najznačajniji rezultati ove studije su:

- Očekivani životni vek za osobu od 35 godina koja živi sa HIV-om je proračunat na 62,6 godina (95% CI: 59,9-64,6) za pušače, 69,1 godina (95% CI, 67,5-71,2) za prethodne pušače i 78,4 godina (95% CI: 70,8-84,0) za one koji nisu nikada pušili. Gubitak godina života koji se povezivao sa pušenjem je bio dva puta veći od uzroka smrti vezanih za HIV.
- HIV pozitivni pušači su imali veći mortalitet usled svih uzročnika (stopa mortaliteta [MRR] 4,4; 95% CI: 3,0-6,7).
- HIV pozitivni pušači su imali veći mortalitet usled uzroka nevezanih za AIDS (MRR: 5,3; 95% CI: 3,2-8,8).
- HIV pozitivni pušači koji su pušili više od 30 cigareta dnevno su imali veći mortalitet od onih koji su pušili manje od 30 (MRR 4.2; 95% CI: 2.6-6.9).
- Povećanje stope mortaliteta na 1000 osoba/godina među HIV pozitivnim trenutnim pušačima u odnosu na HIV pozitivne osobe koje nikad nisu pušile je bilo 17,6 (95%CI: 13,3-21,9). Za kontrolnu grupu ovo povećanje je za pušače u odnosu na one koji nikada nisu pušili bilo 4,8 (95% CI: 3,2-6,4).

- Rizik od smrti koji se može pripisati populaciji a vezan je za pušenje je bio 61,5% među HIV pacijentima a 34,2% u kontrolnoj grupi.
- Smrt vezana za AIDS je bila verovatnija među pušačima i prethodnim pušačima nego među onima koji nikada nisu pušili: 5,2 (95%CI: 3,7-7,3) prema 6,0 (95%CI: 4,0-10) odnosno 1,4 (95%CI: 0,7-3,0).
- Više od 60% slučajeva smrti u HIV pozitivnoj kohorti je bilo povezano sa faktorima vezanim za pušenje.

Stopa mortaliteta usled oboljenja od raka je bila 5,1 (95%CI: 3,6-7,2) prema 5,1 (95%CI: 3,0-8,6) odnosno 1,7 (95%CI 0,8-3,3). Autori su objasnili da, iako se rizik od kardiovaskularnih bolesti kod prethodnih pušača smanjuje brzo do nivoa nepušača, visok rizik od raka ostaje. Ukupni mortalitet se prepolovio kod prethodnih pušača u poređenju sa trenutnim pušačima, i naglašena je važnost uspešnih intervencija prekida pušenja.

Zabeležen je trend veće stope nasilnih smrti kod trenutnih pušača i prethodnih pušača u odnosu na one koji nisu nikada pušili, što je pokazalo da je konzumiranje alkohola bilo veće kod pušača, ali iako ovo nije bilo statistički značajno, pokazuje da u najvažnijim rezultatima ove studije postoje i određeni zbunjujući faktori (koji su povezani sa socijalno-ekonomskim statusom). Autori su takođe spekulirali da mnogo veći doprinos mortalitetu pušača koji su HIV pozitivni u odnosu na opštu populaciju može biti posledica toga što nikotin izaziva upale.

Komentar

Glavna veza pušenja sa mortalitetom je toliko velika da je skoro sigurno značajni uzrok gubitka života kod osoba koje žive sa HIV-om, čak i sa zbunjujućim faktorima koji su mogući u svakoj observacionoj studiji.

Nejasno je koliko je povećano povezivanje smrti sa pušenjem kod HIV pozitivnih osoba spram HIV negativne kontrolne grupe, kako autori spekuliraju, posledica faktora vezanih za HIV, ili toga što HIV pozitivni pušači često imaju i druge rizike.

Svejedno, ova studija je jasan dokaz da centri za negu HIV pozitivnih osoba, koji imaju dobar pristup resursima, i sa kohortama koje imaju dobar pristup ARV terapiji, treba da kao prioritet postavljaju smanjenje pušenja. Ovo je ipak mnogo teže izvesti. Nikotin stvara veću zavisnost od alkohola, heroina, meta-amfetamina, kokaina i marihuane. [2]

Potrebna su dalja istraživanja o efektivnim intervencijama prekida pušenja, jer Cochrane-ov izveštaj pokazuje da iako intervencije prekida pomažu, njihovi efekti su skromni i imaju neželjene efekte. [3]

Reference:

1. Helleberg M et al. 2012. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases Advance Access*, published December 18, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254417>
<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/12/15/cid.cis933>
2. Widmaier E et al. 2008. *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill. p. 245.
3. Cahill K et al. 2012. Can nicotine receptor partial agonists, including cytisine, dianicline and varenicline, help people to stop smoking? *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4*. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub6
<http://summaries.cochrane.org/CD006103/can-nicotine-receptor-partial-agonists-including-cytisine-dianicline-and-varenicline-help-people-to-stop-smoking>

Visoke doze multivitamina kod HIV-a u uznapredovaloj fazi ne deluju dobro po broj CD4 ćelija ni broj virusnih kopija a mogu izazvati toksičnost jetre.

Nathan Geffen, CSSR, Univerzitet u Cape Town-u

Koliko dnevni mikronutritivni suplementi utiču pozitivno na zdravlje, decenijama predstavlja goruće, pitanje i temu diskusija. U poslednjih nekoliko godina, više velikih studija je objavljeno i izazvale su veliko interesovanje. Rezultati, bilo u ispitivanjima kod HIV pozitivnih ili HIV negativnih učesnika, su kontradiktorni.

U izdanju Jame od 17. 10. 2012. godine, Fawzi je sa saradnicima objavio rezultate nasumičnog dvostruko-slepog istraživanja kojim su ispitivali efekte visokih doza u odnosu na standardne doze vitaminskih suplemenata kod ljudi sa HIV-om koji su na antiretrovirusnoj terapiji. Ovo je prva velika studija kod ljudi koji su na antiretrovirusnoj terapiji i dejstvu visokih doza mikronutritivnih suplemenata na njih. [1]

Primarni ishod merenja je razvoj bolesti ili smrt. Preko 3 400 pacijenata je bilo podeljeno nasumično u grupe, nešto preko 1 700 po grupi, i dato im je da svakodnevno uzimaju oralne suplemente kompleksa vitamina B, C i E u visokim odnosno standardnim dozama. Standardne doze su određivane na osnovu dnevno preporučenih doza (RDA) a visoke doze su davane od 2 do 21 puta veće od dnevno preporučene doze vitamina B, 2 puta veće od preporuke za vitamin E i 6 puta veće za vitamin C (videti Tabelu1.). Oba suplementa su bila istovetna po izgledu i po ukusu.

Preko 65% učesnika su bile žene. Približan osnovni

demografski prosek uključuje starost od 38 godina (+8,6), broj CD4 ćelija u količini od 130 (+100) ćelija/mm³ i indeks telesne mase od 21 (+4,1), bez značajnih razlika između jedne i druge grupe ispitanika. Samo 20% pacijenata je imalo broj CD4 ćelija >200 ćelija/mm³ a 40% je imalo manje od 100 ćelija/mm³ i broj virusnih kopija im je bio 5,2 log (+0,7) log kopija/ml. Svim pacijentima je na početku davana ARV terapija u vidu 3TC plus ili na nevirapin ili efavirenc, dok je 70% pacijenata koristilo d4T (stavudin) a 30% AZT.

Okupljanje ispitanika počelo je u novembru 2006. godine i planirano je da traje dve godine. Međuročna analiza u 2007. godini je pokazala povećanje smrtnosti kod grupe sa visokim dozama, tako da je DSMB preporučila svim pacijentima uzimanje standardnih doza suplemenata između 11. meseca 2007. i 3. meseca 2008. godine. Međutim, dalja analiza je pokazala da se povećani rizik od visokih doza suplemenata pokazao kod ozbiljno neuhranjenih pacijenata, pa je studija nastavljena bez pacijenata čiji je indeks telesne težine bio manji od 16.

Studija je prekinuta po drugi put od strane DSMB početkom 3. meseca 2009., ovog puta konačno, zbog povećanog nivoa alaninskih transaminaza (ALT) u grupi koja je uzimala visoke doze. Srednje vreme praćenja je ovog puta trajalo 15 meseci (IQR 6-19 meseci).

Apsolutni rizik od progresije HIV-a ili smrti bio je

72% u grupi sa visokim dozama u odnosu na 72% u grupi sa standardnim dozama (nivo rizika (RR),1,00, 95% CI,0,96-1,04). Progresiju HIV-a je iskusilo približno 1 230 pacijenata u obe grupe, uz 450 smrtnih ishoda podeljenih gotovo ravnomerno u obe grupe.

Visoke doze suplemenata, nisu imale uticaja na broj CD4 ćelija broj, broj virusnih kopija u plazmi, indeks telesne mase ili koncentraciju nivoa hemoglobina ali su povećale rizik od rasta ALT-a (1 239 slučajeva

na 1 215 osoba/godina u odnosu na 879 slučajeva na 1236 osoba/godina; RR,1,44;95% CI, 1,11-1,87, p=0,006) prema standardnim dozama suplemenata. Međutim u grupi sa visokim dozama je primećen značajno smanjen rizik od periferne neuropatije koja je i dalje široko rasprostranjena i veoma prisutna u grupi visokih doza (1 213 slučajeva na 1 503 osobe/godina prema 1 365 slučajeva na 1 450 osoba/godina). Ipak, uočena je značajna razlika (RR 0,81 (u opsegu od 0,70 do 0,94), p=0,004).

Komentar

Ovo istraživanje je korak unazad za zagovornike visokih doza suplemenata. U najboljem slučaju, nema benefita (ili možda može biti smanjen nivo neuropatije, iako javljanje neuropatije u obe grupe ostaje alarmantno visoko) i u najgorem slučaju potencijalno negativan uticaj na enzime jetre (mada ne značajno u klinički relevantnom nivou).

U medicinskom žurnalu Nove Engleske je 2004. godine objavljena ubedljivija studija o benefitima mikronutritivnih suplemenata autora Wafaile Fawzi sa saradnicima sa Medicinskog fakulteta u Harvardu. [2] U tom nasumičnom istraživanju sa kontrolnom grupom koja je koristila placebo, kod 67 od 271 trudnica koje su dobijale suplemente u kojima je bilo vitamina B, C i E je došlo do progresije HIV-a do četvrtog stadijuma (kako ga definiše SZO), u odnosu na 83 od 267 trudnica koje su uzimale placebo (24,7% u odnosu na 31,1%; RR:0,71; 95%CI: 0,51-0,98; p=0,04).

Grupa koja je uzimala multivitamine, je takođe imala značajno viši broj CD4 i CD8 ćelija i značajno niži broj virusnih kopija. Interesantno je da je studija pokazala da dodavanje vitamina A režimu ishrane smanjuje dobre efekte. Kvalitet ove studije je visok ali ciljna populacija je bila veoma specifična, odnosno bile su to trudnice u veoma siromašnoj zemlji. Preporučiti mikronutritivne suplemente za ljude sa HIV-om ili samo za trudnice sa HIV-om, ne može se generalizovati samo na osnovu ove jedne studije.

Međutim, Cochrane Review, objavljen u 3. mesecu 2012. godine, govori o 78 kliničkih ispitivanja uticaja antioksidanasa koji uključuju skoro 300 000 pacijenata. [3] Autori zaključuju da „*postojeći dokazi ne podržavaju upotrebu antioksidantnih suplemenata u opštoj populaciji ili kod pacijenata sa različitim oboljenjima*“. Oni takođe navode kako „*izgleda da beta-karotin i vitamin E povećavaju mortalitet, kao i veće doze vitamina A. Antioksidantni suplementi se moraju uzimati kao medicinski proizvodi i moraju biti podvrgnuti opsežnim proverama pre plasiranja na tržište.*“

Četiri relevantna Cochrane izveštaja su bili posvećena vitaminima i HIV-u.

- Sinclair i saradnici (11. mesec 2011.) su analizirali 23 ispitivanja sa preko 6 800 pacijenata u kojima se istraživao uticaj nutritivnih suplemenata kod ljudi sa TB-om. Zaključili su da nema dovoljno dokaza kako bi se procenilo koliko multivitamini redukuju mortalitet kod HIV negativnih ljudi sa TB-om ali nalaze skromne dokaze da imaju malo ili nemaju uopšte efekta kod ljudi koinficiranih, sa HIV-om. [4]
- Van der Broek je sa saradnicima analizirao uticaj suplemenata vitamina A tokom trudnoće i analizirao 31 ispitivanje, od kojih je 14 bilo uvršteno u njihove analize. Objavljeni su rezultati u 3. mesecu 2011. godine. Sve u svemu, suplementacija vitamina A, nije redukovala mortalitet majki, prenatalni mortalitet i mortalitet novorođenčadi, mrtvorodne, prevremeno rođene dece, novorođenih sa malom težinom ili anemije kod novorođenčadi. Ali su takođe pronašli dobre dokaze, da je nedostat-

ak vitamina A uobičajen. Dokazi takođe pokazuju redukcije infekcija kod majki ali autori kažu da ovi podaci nisu visokog kvaliteta. [5]

- Sigfried je sa saradnicima, ranije ove godine, objavio prikaz koji uključuje četiri ispitivanja kod trudnica i njihovih beba. Oni su takođe zaključili kako nema značajnih štetnih efekata. Međutim, suplementi cinka se nisu pokazali od nikakve značajne koristi. Otkrili su da selen nije povoljno uticao na progresiju HIV-a kod majki niti na njihovu trudnoću ali mogu povećati ali da je poboljšao izgled preživljavanja dece i da je možda smanjio javljanje dijareje kod majki. Nisu pronašli dovoljno dokaza o efektima suplemenata kod trudnica sa HIV-om koje su koristile antiretrovirusnu terapiju. [6]
- Isti autori su objavili još jedan prikaz u prvom mesecu 2012. godine, koji je upotpunjavao raniji izveštaj objavljen 2005. godine, pod naslovom – „*Mikronutritivni suplementi kod dece i odraslih sa HIV infekcijom.*“ Njihovi nalazi su bili vrlo iznjenjansirani. Analizirali su 30 ispitivanja u kojima je bilo uključeno preko 22 000 učesnika. 20 od svih analiziranih ispitivanja je proučavalo efekat ispituju jednog suplementa (vitamin A, vitamin D, cink, selen) a njih 10 je proučavalo kombinovane mikronutrijente. Osam ispitivanja je bilo na deci. [7]

Vitamin A nije imao željenih efekta kod odraslih ali je prepolovio uzroke mortaliteta svih vrsta u meta analizama u tri ispitivanja na Afričkoj deci.

Suplementi cinka su uticali na smanjenje dijareje u jednom ispitivanju kod Južnoafričke dece ali nisu pokazali koristi kod odraslih u jednom ispitivanju sa Tanzanijskim ženama i u jednom ispitivanju sa odraslima u Peruu koji su imali upornu dijareju.

Autori su otkrili da je selen uticao na smanjenje dijareje kod trudnica u Tanzaniji i na smanjenje broja virusnih kopija u dva odvojena mala ispitivanja kod odraslih u Americi.

Vitamin D nije pokazao nikakve koristi ako se uzima sam. Autori napominju i da je Tanzanijsko istraživanje izvan dokaza o benefitu kod trudnica i njihove dece. Takodje su objavili još jedno Tanzanijsko ispitivanje u kome suplementi redukuju recidiv plućne TB i povećavaju gojaznost kod koinficiranih pacijenata.

Reference:

1. Isanaka S et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Multivitamin Supplementation at the Initiation of HAART on HIV Disease Progression and Mortality in Tanzania: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;308(15):1535-1544. doi:10.1001/jama.2012.13083. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1383231>
2. Fawzi W et al. A Randomized Trial of Multivitamin Supplements and HIV Disease Progression and Mortality. *N Engl J Med* 2004; 351:23-32 July 1, 2004. DOI: 10.1056/NEJMoa040541 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040541>
3. Bjelakovic G et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Review* March 2012. <http://summaries.cochrane.org/CD007176/antioxidant-supplements-for-prevention-of-mortality-in-healthy-participants-and-patients-with-various-diseases>
4. Sinclair D et al. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Review* November 2011. <http://summaries.cochrane.org/CD006086/nutritional-supplements-for-people-being-treated-for-active-tuberculosis>
5. Van den Broek N et al. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn health outcomes. *Cochrane Review* March 2011. <http://summaries.cochrane.org/CD008666/vitamin-a-supplementation-during-pregnancy-for-maternal-and-newborn-health-outcomes>
6. Siegfried N et al. Micronutrient supplementation interventions to reduce harm in pregnant and lactating women living with HIV. *Cochrane Review* March 2012. http://summaries.cochrane.org/CD009755/micronutrient-supplementation-interventions-to-reduce-harm-in-pregnant-and-lactating-women-living-with-hiv_
7. Irlam JH et al. Micronutrient supplementation for children and adults with HIV infection. *Cochrane Review* January 2012. <http://summaries.cochrane.org/CD003650/micronutrient-supplementation-for-children-and-adults-with-hiv-infection>

KOINFEKCIJE

Niska učestalost smrtnih ishoda zbog problema sa jetrom kod HIV pozitivnih ljudi bez koinfekcije virusom hepatitisa B ili/i hepatitisa C

Muirgen Stack, HIV i-Base

U ovoj D:A:D analizi je naglašeno da su rizici od otkazivanja jetre kod HIV pozitivnih pacijenata gotovo uvijek izazvani koinfekcijom virusom hepatitisa B (HBV) ili/i virusom hepatitisa C (HCV), prije nego toksičnošću ARV terapije kod HIV monoinfekcije.

Kovari i saradnici Data Collection on Adverse Events of Anti – HIV Drugs (D:A:D) su u objavili rezultate opsežne i obimne studiju koja prikazuje nisku učestalost toksičnosti uzrokovane ARV terapijom, kao i rijedak mortalitet. [1]

Prethodno, ova grupa je objavila da je približno 16% slučajeva smrti u D:A:D su u vezi sa otkazivanjem jetre.[2] Efekti ARV terapije, bez koinfekcije HBV/HCV ili upotreba alkohola su mnogo manje evidentni. Međutim, pojedini slučajevi korišćenja ARV terapije ispoljavaju specifične probleme jetre u vidu povezanosti didanosina sa nekrotičnom portalnom hipertenzijom, i nevirapina sa hipersenzitivnim reakcijama.

U ovu D:A:D studiju su bili uključeni učesnici sa negativnim HCV i HBV statusom. Hronične i prethodne infekcije HCV-om odnosno i prethodne HBV-om, su bile kriterijum za isključenje iz studije, kao i nepoznat HBV ili HCV status. Ozbiljna upotreba alkohola je definisana na osnovu preporuka SZO (Svetske Zdravstvene Organizacije) kao konzumiranje alkohola od >60 grama/na dan za muškarce i > 40 grama/na dan za žene. Kad god je neki oblik otkazivanja jetre naveden kao uzrok smrti, a HCV i HBV status su bili negativni, lokalni istraživači su retrospektivno analizirali kliničke kartone pacijenata. Ovo je, zajedno sa laboratorijskim i histološkim uzorcima – ako su postojali, pružalo dodatne informacije o etiologiji bolesti.

Od 49 737 učesnika praćenih između 1.12. 1999.

i 1.2. 2010., približno 40% (n=19 618) njih je bilo HCV i HBV pozitivno ili od početka ili kasnije tokom praćenja a njih 2 506 (5%) je imalo nepoznat HCV i HBV status. Oko 9% (n=4 703) učesnika je bilo isključeno zato što su pripadali grupi onih koji nisu pružili odgovore na tražene informacije potrebne za ovu studiju. Tako da je 22 910 (46%) HCV i HBV negativnih pacijenata bilo uključeno u analize i praćeno tokom 114 478 pacijent/godina.

U konačnoj studijskoj grupi, prosjek godina je bio 38 (IQR 32-46) i 73,1% su bili muškarci. Po etničkoj strukturi bijelci 47%, afro-amerikanci 7%, ostali 2% i nepoznati 43%. Prosječna godina prvog dijagnoziranja HIV-a je bila 1999 (IQR 1994-2004), prosječno trajanje grupnog praćenja je bilo 4,9 (IQR 2,2-8,3 godine) i kumulativna izloženost ARV terapiji je bila 0,9 (IQR 0-3,5 godina). Prosječni broj ćelija CD4 je bio 410 ćelija/mm³ (IQR 250-595), procenat sa prethodnom dijagnozom AIDS-a je bio 23% i tretman liječenja je: terapijski naivnih 38%, na ARV terapiji 57%, na prekinutoj terapiji 5%. Indeks tjelesne mase, pušački status i dijagnoze dijabetes melitusa su takodje uzete u obzir.

Od ukupnog broja smrtnih ishoda, od njih 1059 (,6%), samo 12 (0,05%) je bilo uzrokovano bolestima jetre. Dok je učestalost smrti zbog jetre kod ljudi bez koinfekcija HCV i HBV bila 0,1 od 1000 osoba/godina (95% CI: 0,05 do 0,18). Sedmo od dvanaest pacijenata je umrlo zbog pretjeranog korišćenja alkohola, kao i usljed dodatne dijagnoze hemohromatoze. Pet od dvanaest pacijenata je umrlo usljed toksičnosti ARV terapije, što znači da su smrti uzrokovane ARV terapijom, u liječenju kod pojedinih slučajeva bile 0,04 (95% CI:0.01 do 0.1), uz pet slučaja na 1000 osoba/godina. Kod dva od

pet pacijenata je došlo do akutnog otkazivanja jetre uz laktičku acidozu na režimima koji uključuju didanosine i stavudine. Još dvoje je umrlo od necirotične portalne hipertenzije, gdje su oboje bili izloženi didanosinu. Još jedan pacijent je preminuo od fatalnog otkazivanja jetre usled hipersenzitivne reakcije na nevirapine.

1047 pacijanata je umrlo usled drugih uzroka, od toga njih 376 (35,9%) od AIDS-a, njih 116(11,1%) od CVD-a, njih 149 (14,2%) od maligniteta nevezanih

za AIDS, njih 315 (30,1%) zbog ostalih uzroka i njih 91 (8,7%) zbog nepoznatih uzroka. Jedina značajna razlika između pacijenata sa smrtnim ishodom zbog problema sa jetrom i pacijenata koji su umrli zbog drugih uzroka, bila je dužina izloženosti ARV terapiji u startu: 5,5 (IQR 4,1-6,6 godina) na prema 2,8 (IQR 0,1-5,2 godine) $p=0,008$. Autori zaključuju da je duža izloženost ARV terapiji možda uključivala starije lijekove poput didanosina i stavudina.

Komentar

Iako je mali broj zaključaka u ovoj studiji onemogućio izvodljivim višeznačne analize, npr. uloga karakteristika pacijenata za rizik od mortaliteta uzrokovanih jetrom i ostalih uzroka je i dalje značajna u objašnjavanju nivoa učestalosti.

U ovom slučaju, treba razuvjeriti HIV pozitivne ljude, da osim didanosine-a i stavudine-a, koji se sada rijetko upotrebljavaju u bogatijim zemljama, ili hipersenzitivne reakcije na nevirapine, ART se ne povezuje sa jetrom uzrokovanog mortaliteta, kod HCV i HBV negativnih.

Reference:

1. Kovari H et al. Antiretroviral drug-related liver mortality among HIV-positive persons in the absence of HBV or HCV co-infection. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. Clin Infect Dis (22 October 2012 Advance access) <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/10/22/cid.cis919.abstract>
2. Weber R et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med (2006) 166:1632-1641. <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=410778>
3. Young J et al. Noncirrhotic Portal Hypertension and Didanosine: A Re-Analysis. Clin Infect Dis (2011) 52 (1): 154-155.
4. <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/1/154.full>

NAUKA

Napad pomagača ubica

Richard Jefferys, TAG

Među mnogim zadacima imunog sistema, odgovornost za prepoznavanje i ubijanje ćelija inficiranih virusom uglavnom spada u domen grupe citotoksičnih T-limfocita, koje određuju CD8 T-ćelije.

Pitanje da li CD4 T-ćelije (koje se tradicionalno zovu „pomoćne ćelije“) mogu da obavljaju citotoksične funkcije je nekada bilo kontroverzno. Međutim, tokom prethodne decenije, studije su ubedljivo dokumentovale postojanje citotoksičnog odgovora CD4 T-ćelija u mnogim različitim okruženjima, između ostalog HIV i SIV infekcijama. [1]

Novi rad istraživačke grupe Johana Sacha sa Zdravstveno-naučnog univerziteta u Oregonu objavljen je u otvorenom časopisu Retrovirologija i govori o tome da citotoksički odgovori CD4 T-ćelija ne samo da su detektibilni kod makakija u kontroli izolata patogena SIV-a, već mogu pokretati određene mutacije imunog izbegavanja. Prema rečima autora, ovo predstavlja ubedljiv dokaz da CD4 T-ćelije mogu direktno da suzbijaju replikaciju virusa. [2]

Iako u vreme objavljivanja nije bilo naglašeno u blogu, ispitivanje na ljudima obavljeno u laboratoriji Hendrick Streeck takođe tvrdi da je citotoksična uloga CD4 T-ćelija ključna u suzbijanju HIV-a. [3] Ova studija je bila objavljena u časopisu Science Translational Medicine u februaru ove godine, i pokazala je da je aktivnost CD4 T-ćelija specifična za HIV prethodila suzbijanju broja virusnih kopija i sporijoj progresiji bolesti (kako je procenjeno do perioda kada broj CD4 T-ćelija padne na <350, što je početak uvođenja ARV terapije, ili vreme kada broj virusnih kopija bude >100 000 kopija) u grupi osoba inficiranih HIV-om.

Uzeti zajedno, ovi rezultati dalje podvlače važnost razmatranja odgovora CD4 T-ćelija specifičnih za virus, kako u proučavanju prirodnog suzbijanja replikacije HIV-a tako i u pokušajima nalaženja efektivnih terapija koje se zasnivaju na imunitetu.

Izvor: TAG-ov osnovni naučni blog. Napad pomagača ubica (Drugi deo). (27. novembar 2012).

Reference:

1. Killer helpers. Basic Science Blog (June 2009). http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2009/06/killer-helpers.html
2. Burwitz BJ et al. Retrovirology. 2012 Nov 6;9:91. doi: 10.1186/1742-4690-9-91. CD8+ and CD4+ cytotoxic T cell escape mutations precede breakthrough SIVmac239 viremia in an elite controller. Retrovirology. 2012 Nov 6;9:91. doi: 10.1186/1742-4690-9-91. <http://www.retrovirology.com/content/9/1/91>
3. Soghoian DZ et al. HIV-specific cytolytic CD4 T cell responses during acute HIV infection predict disease outcome. Sci Transl Med. 2012 Feb 29;4(123):123ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3003165. <http://stm.sciencemag.org/content/4/123/123ra25.short>

Fibroza limfnih čvorova, CD4 T-ćelija i imuna reskonstitucija

Richard Jefferys, TAG

Jedna od manje objavljivanih posljedica trajne aktivacije imunog sistema koju izaziva HIV infekcija je određena vrsta oštećenja koja ostavlja ožiljke na limfnim tkivima, koja se opisuje kao fibroza.

Neke od ranih studija limfnih čvorova kod ljudi inficiranih HIV-om su prijavile dokaze o ovom problemu, ali se veza između obima javljanja fibroze (mjerene depozicijom kolagena) i održavanja broja CD4 T-ćelija nije napravila do objavljivanja studije koju je obavila Ashley Haase sa saradnicima 2002. godine. [1]

Haase je sa svojim saradnicima pokazala da postoji inverzna korelacija između fibroze limfnih čvorova i broja CD4 T-ćelija u istom čvoru. Što je važno, oni su takođe otkrili da je obim fibroze značajno povezan sa magnitudom povećanja CD4 T-ćelija nakon početka uzimanja antiretrovirusne terapije, gde je obimnija fibroza bila povezana sa slabijim oporavkom CD4 T-ćelija.

U poslednjim godinama istraživačka grupa Haaseove je zaronila dublje u mehanizme iza ovih rezultata. 2011. godine su objavili da fibroza ometa mrežu fibroblastičkih regulacionih ćelija, koje formiraju puteve kojima T-ćelije putuju kroz limfna tkiva. [2] Mreža fibroblastičkih regulacionih ćelija obezbjeđuje gorivo za održavanje zdravlja T-ćelija u formi citokina IL-7, i fibrotičkog oštećenja fibroblastičkih regulacionih ćelija za koje se pokazalo da inhibira mogućnost T-ćelija da dopru do IL-7, što dalje vodi do smrti ćelija. Studija je takođe identifikovala citokin limfotoksin beta kao kritičan za održavanje fibroblastičkih regulacionih ćelija, i navodi da je gubitak CD4 T-ćelija bio povezan sa smanjenjem proizvodnje limfotoksina beta, što dalje pogoršava problem koji stvara fibroza.

U važnom radu koji je bio objavljen prošlog ljeta, istraživači su potvrdili da su CD4 T-ćelije glavni izvor limfotoksina beta, čime se pokazuje da fibroza stvara začarani krug trošeći faktore koji su neophodni za preživljavanje CD4 T-ćelija, što dalje uklanja kritičan izvor faktora neophodnih za održavanje

mreže fibroblastičkih regulacionih ćelija, koje omogućavaju ishranu CD4 T-ćelijama. [3] Studija predstavlja dokaze da ovaj problem nije relevantan samo za infekciju HIV-om već i za gubitak CD4 ćelija nakon hemoterapije i terapije zračenja kod osoba sa rakom.

U pratećem editorijalu, Steve Deeks, iz UCSF-a je napomenuo da istraživanja pokazuju određene intervencije koje bi se mogle evaulirati u kontekstu trajne imunološke aktivacije i gubitka CD4 T-ćelija iduciranih HIV-om: „*Ove eksperimentalne intervencije uključuju lijekove koji uklanjaju pro-inflamatorne patogene i mikrobne proizvode (npr. valaniciklovir za CMV, rifaksimim za crijevne mikrobe, sevelamer za lipolisaharide), lijekovi koji direktno sprečavaju fibrozu (npr. angiotezin II antagonisti receptora i ACE inhibitori), a lijekovi sa širim efektima u smanjivanju upala (npr. statini, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, metotreksat i mezalamin).*“ Deeks takođe ističe da je najbolji način izbjegavanja fibrotičkog oštećenja limfnih čvorova supresija replikacije HIV-a što prije je moguće. [4]

Skorija studija, koja je objavljena u Žurnalu infektivnih bolesti prethodnog oktobra, dalje podržava zaključke Haaseove. [5]

Istraživači pod vođstvom Briana Tabba iz laboratorije Jacob Estates je govorio tome da blokiranje citokina TNF alfa koji izaziva upale kod ranih infekcija SIV-om smanjuje fibrozu limfoidnog tkiva i povezano je sa boljim održanjem broja CD4 T-ćelija kod makakija (a da ne utiče na broj virusnih kopija SIV-a). Autori zaključuju da: „*Ova incijalna studija ističe važnost ranih odgovora na upale kod lentiviralnih infekcija i podvlači da je potrebno dodatno proučavanje za određivanje potencijala kliničkih benefita povezanih terapija da bi se ovakvi odgovori smanjili ne bi li poboljšali rezultate kod pacijenata.*“

Izvor: TAG-ov osnovni naučni blog, Fibroza limfnih čvorova, ćelije CD4 T i imuna reskonstitucija <http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

Reference:

1. Schaker TW et al. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J Clin Invest.* 2002;110(8):1133-1139. doi:10.1172/JCI16413. <http://www.jci.org/articles/view/16413>
2. Zeng M et al. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *J Clin Invest.* 2011;121(3):998-1008. doi:10.1172/JCI45157. <http://www.jci.org/articles/view/45157>
3. Zeng M et al. Critical role of CD4 T cells in maintaining lymphoid tissue structure for immune cell homeostasis and reconstitution. *Blood*, 30 August 2012: 120:1856-1867. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/9/1856>
4. Deeks SG. Blood August 30, 2012 vol. 120 no. 9 1753-1754 HIV infection, lymphoid fibrosis, and disease. *Blood* 30 August 2012 vol. 120 no. 9 1753-1754. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/9/1753>
5. Tabb B et al. Reduced inflammation and lymphoid tissue immunopathology in rhesus macaques receiving anti-TNF treatment during primary SIV infection. *J Infect Dis.* (2012). doi: 10.1093/infdis/jis643. First published online: 19 October 2012. <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2012/10/19/infdis.jis643>
6. TAG. Micardis Sign-on Letter to Boehringer Ingelheim. (03 December 2012). <http://www.treatmentactiongroup.org/hiv/micardis-letter-boehringer-ingelheim>

Nova istraživanja o gubitku CD4 T-ćelija u crevima i patogenezi HIV-a

Richard Jefferys, TAG

Primećeno je da se i kod infekcija HIV-om i SIV-om najbrži gubitak CD4 T-ćelija dešava u crevima.

Kao posledica ove opservacije, nastala je teorija koja kaže da gubitak CD4 T-ćelija u crevima igra centralnu uzročnu ulogu u pokretanju patogeneze HIV-a; predložen je mehanizam po kome integritet crevnih zidova biva kompromitovan, što vodi do curenja normalno dobrih bakterija iz digestivnog trakta u sistemsku cirkulaciju, što dalje doprinosi trajnoj aktivnosti imunog sistema, pa konačno progresira do AIDS-a.

Međutim, pojedini naučnici ostaju skeptični po pitanju ove teorije, već tvrde da iako je gubitak CD4 T ćelija posledica infekcije HIV-om, nije neophodno primarni uzrok progresije bolesti. Skeptici su do-

bili određenu podršku u vidu studija koje pokazuju da dolazi do ozbiljnog gubitka CD4 T-ćelija tokom akutne infekcije SIV-om kod vrsta majmuna koji ne doživljavaju očigledne loše efekte virusa (čadavi mangabi i afrički zeleni majmuni). [1]

Rad koji je nedavno objavljen u Žurnalu virologije pokazuje da je moguć i suprotni fenomen: modifikovani SIV ne izaziva gubitak CD4 T-ćelija u crevima, iako izaziva trajnu aktivnost imunog sistema i progresiju ka majmunskom AIDS-u kod rezus makakija. [2]

Izvor: TAG Basic Science Blog, New research on gut CD4 T-cell depletion and HIV pathogenesis. (31 December 2013).

<http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

Reference:

1. Jefferys R. Gut CD4 T cell Depletion: Mucosal Catastrophe or Minor Disruption? TAG Basic Science Blog. (22 August 2007). http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2007/08/gut-cd4-t-cell-.html
2. Breed M et al. Loss of a Tyrosine-Dependent Trafficking Motif in the SIV Envelope Cytoplasmic Tail Spares Mucosal CD4 Cells but Does Not Prevent Disease Progression. Published ahead of print, 14 November 2012, doi: 10.1128/JVI.01928-12. <http://jvi.asm.org/content/early/2012/11/08/JVI.01928-12>

PREVENCIJA

Preporuke Svetske zdravstvene organizacije za prevenciju i terapiju za HIV za seksualne radnice/radnike i njihove klijente

Odsek Svetske zdravstvene organizacije za HIV/AIDS

SZO je objavila preporuke za prevenciju i terapiju za HIV među seksualnim radnicama/radnicima u zemljama sa niskim i srednjim primanjima i za njihove klijente. Cilj ovog dokumenta je da obezbedi tehničke preporuke za efektivne intervencije prevencije i tretmana za HIV i ostale seksualno prenosive infekcije (SPI) među seksualnim radnicama/radnicima i njihovim klijentima. Uključene su preporuke koje prate GRADE metodologiju i koje su zasnovane na dokazima, kao i preporuke dobre prakse. Preporuke dobre prakse su sveobuhvatni principi, koji nisu izvedeni iz naučnih dokaza, već iz zdravog

razuma, etike, i principa ljudskih prava. Ove preporuke nisu prošle formalni GRADE proces, ali ih treba jako promovisati među seksualnim radnicama/radnicima.

Tehničke preporuke su podržane naučnim dokazima ali se zasnivaju i na životnom iskustvu seksualnih radnica/radnika širom sveta izraženom kroz rezultate istraživanja o društvenim vrednostima i preferencama, predstavljenim na sastanku o definisanju vodiča.

Reference:

WHO Department of HIV/AIDS. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries. December 2012.

LOKALNE STRANE

Preekspoziciona profilaksa HIV infekcije

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

Transmisija virusa humane imunodeficijencije (HIV) širi se zapanjujućim tempom u mnogim oblastima sveta. Ovakva stopa HIV transmisije zahteva razvoj novih preventivnih metoda kao i primenu svih postojećih strategija, uključujući upotrebu kondoma, obrezivanje muškaraca i lečenje partnera inficiranih HIV-om.

Upotreba antiretrovirusnih lekova kod osoba koje nisu zaražene HIV-om pre potencijalnog seksualnog kontakta sa HIV inficiranim partnerima, poznato kao preekspoziciona profilaksa, novi je pristup u prevenciji HIV-a [1, 2]. Trilogija terenskih istraživanja u Africi [The Preeposure Prophylaxis Trial for HIV Prevention among African Women (FEM-PrEP), TDF2 study i studija pod nazivom Partners Preexposure Prophylaxis (PrEP)] utvrđivale su mogućnost primene tenofovir disoproksil fumarata (TDF) ili kombinacije tenofovir-emtricitabina (TDF-FTC) u cilju prevencije transmisije HIV-a kod nekoliko visokorizičnih populacija seksualno aktivnih žena, muškaraca, uključujući i HIV diskordantne parove (jedan partner ima, a drugi nema HIV-infekciju) [3, 4, 5, 6]. Ovi rezultati stigli su u pravo vreme, jer je na osnovu njih i nekih ranijih zaključaka, Američko udruženje za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA) nedavno odobrilo primenu antiretrovirusne kombinacije TDF-FTC kao preekspozicionu profilaksu [7].

Međutim, treba imati na umu da navedene studije imaju kompleksne rezultate, koji nisu u skladu jedni sa drugima. U TDF2 i Partners PrEP studijama, stopa efikasnosti iznosila je oko 62 do 75% za prevenciju HIV-a, dok je FEM-PrEP studija bila rano prekinuta zbog nedostatka zaštite od HIV-infekcije primenom pomenute kombinacije. Nesaglasnost u ovoj oblasti istraživanja nije neobična. Tenofovir gel koje su koristile žene tokom polnog odnosa u okviru studije Centra za AIDS Istraživačkog programa u Južnoj Africi (CAPRISA) 004, pokazao je efikasnost, ali

rezultati nisu potvrđeni u okviru studije „Vaginalna i oralna intervencije u kontroli epidemije (VOICE)“, u kojoj je svakodnevna upotreba tenofovir gela prekinuta na početku studije, kao neefikasna [8, 9]. Partners PrEP studija je pokazala efikasnost oralnog uzimanja samog TDF-a, ali se u VOICE studiji, samo korišćenje TDF-a pokazalo kao neefikasno [10].

Uočljiva neslaganja između ovih studija, ističu potrebu za dodatnim istraživanjima/studijama koje bi omogućile pravilno razumevanje potencijalne efikasnosti preekspozicione profilakse i njenih neželjenih efekata, i za identifikovanjem ostalih faktora koji mogu uticati na efikasnost. Različiti rezultati takođe naglašavaju centralnu ulogu DSMBs (Data safety and monitoring boards) zaduženih za nadzor sprovođenja studije i rezultata u realnom vremenu, izveštavanju o napretku testiranja, i garantovanju bezbednosti učesnika. Različiti DSMBs za tri studije o kojima je ovde pisano bili su suočeni sa teškim i važnim odlukama.

Zašto se rezultati razlikuju među različitim studijama, i dalje nije jasno. Svejedno, do važnih zapažanja došlo je kod populacija koje su bile predmet studije, izglednijim putevima HIV transmisije (vaginalna vs. analna skluzokoža), uključivanjem diskordantnih parova u Partners PrEP studiju, i pridržavanjem primene intervencijskog protokola učesnika studija. Sve tri studije su određivale koncentraciju antiretrovirusnih lekova u krvnoj plazmi, čime su kontinuirano pratile adherenciju ispitanika, odnosno potvrdile redovno uzimanje propisanog protokola [1]. Kontrola adherencije, odnosno redovnog uzimanja terapije po sopstvenom priznanju ispitanika predstavlja nepozdanu meru pridržavanja, te da je smanjena efikasnost prevencije u vezi s nedostatkom adherencije, tj. smanjenom koncentracijom antiretrovirusnih lekova u plazmi. Ovi podaci ističu značaj objektivnog merenja privrženosti, koji predstavlja svakodnevno uzimanje antiretrovirusnih lekova u

prevenciji HIV-a u zdravoj populaciji [1, 5]. Kako su TDF i TDF-FTC već dostupni za kliničku upotrebu, postavlja se pitanje kako tumačiti ove podatke u praksi. Kako sporovoditi preekspozicionu praksu? Većina antiinfektivnih profilaktičkih lekova koristi se kao most kroz ekspozicioni prozor, slično kao što se antimikrobni lekovi koriste u vreme hirurške intervencije da bi sprečili infekciju rane. Ukoliko se započne preekspoziciona profilaksa, kada i kako je treba prekinuti? Koje poruke medicinski radnik treba da prenese pacijentu? Kako nadzirati preekspozicionu profilaksu u pogledu adherencije i bezbednosti? Svakodnevno davanje lekova zdravim osobama zahteva izuzetno visok stepen bezbednosti. Postoji značajno kliničko iskustvo sa kombinacijom TDF-FTC u lečenju ljudi sa HIV-infekcijom. Ovi lekovi, ipak, imaju štetni potencijal za bubrege i funkciju jetre, pored toga smanjuju i gustinu kostiju [1, 2, 5]. Aktuelne studije su bile vremenski ograničene (oko 1 do 2 godine), tako da se dugoročna bezbednost TDF-FTC-a kod zdravih ljudi mora nadzirati, budući da se implicira više godišnje uzimanje. Iako u ovim studijama nema podataka o učestalom rizičnom seksualnom ponašanju, ili smanjenoj upotrebi kondoma, moramo biti sigurni da preekspoziciona profilaksa neće indirektno podstaći takve navike. HIV dobijen tokom preekspozicione profilakse ima

potencijal da razvije rezistenciju na antiretrovirusne lekove (TDF-FTC), što ugrožava terapijsku primenu ovih lekova kod pacijenata. Rizik je najviši ukoliko se preekspoziciona profilaksa započne tokom neprepoznate akutne HIV, ali takođe može doći do rizika i ukoliko kasnije dođe do HIV infekcije [11]. Pošto ovi antiretrovirusni lekovi deluju istovremeno i protiv hepatitis B virusa (HBV), treba imati u vidu i ovu vrstu infekcije; jer je prekid primene antivirusnih lekova kod HBV infekcije povezan sa ozbiljnom reaktivacijom virusa [12].

Briga o sprovođenju preekspozicione profilakse HIV infekcije, ne treba da umanjuje potencijalni značaj intervencije. Potrebna su dalja istraživanja da bi se identifikovale najrizičnije populacije i vremenski periodi željenih strategija doziranja (svakodnevno ili ređe). Takođe treba bolje definisati medicinske rizike od dugoročne upotrebe ovih lekova u zdravoj populaciji, odrediti troškove i razumeti efekte razvoja rezistencije [13, 14].

Prevenција HIV infekcije važan je prioritet javnog zdravlja na globalnom nivou. Preekspoziciona profilaksa postaje deo integrisane strategije HIV prevencije. Zdravstvenom radnikom koji preporučuje preekspozicionu profilaksu potreban je plan sprovođenja koji obuhvata pacijentove seksualne navike, bezbednost i opšte blagostanje, kao i posledice intervencije na javno zdravlje.

Literatura:

1. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1202614.
2. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1110711.
3. Padian NS, McCoy SI, Karim SS, et al. HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. *Lancet* 2011;378:269-78.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1108524.
5. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
6. Peterson L, Taylor D, Roddy R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007;2(5):e27.
7. Grady D. F.D.A. advisory panel backs preventive use of H.I.V. drug. *New York Times*. May 10, 2012:D5.
8. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329:1168-74.
9. MTN statement on decision to discontinue use of tenofovir gel in VOICE, major HIV prevention study in women. Pittsburgh: Microbicide Trials Network, November 25, 2011 (<http://www.mtnstopshiv.org/node/3909>).
10. NIH modifies 'VOICE' HIV prevention study in women: oral tenofovir discontinued in clinical trial. Bethesda, MD: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, September 28, 2011 (<http://www.nih.gov/news/health/sep2011/niaid-28.htm>).
11. Hurt CB, Eron JJ Jr, Cohen MS. Pre-exposure prophylaxis and antiretroviral resistance: HIV prevention at a cost? *Clin Infect Dis* 2011; 53:1265-70.
12. Nüesch R, Anaworanih J, Strasuebku P, et al. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS* 2008;22:152-4.
13. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R, et al. Optimal uses of antiretrovirals for prevention in HIV-1 serodiscordant heterosexual couples in South Africa: a modeling study. *PLoS Med* 2011;8(11):e1001123.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.

INTERVJU

Profesor doktor Josip Begovac – Andeo čuvar

Profesor Josip Begovac jedan je od vodećih stručnjaka u našoj regiji na području HIV/AIDS-a. Redoviti je profesor na Katedri za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te specijalist infektolog u Klinici za infektivne bolesti “*dr. Fran Mihaljević*” u Zagrebu. Voditelj je također i Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje zaraze HIV-om Ministarstva zdravlja RH.

Tijekom svoje duge karijere, prof. Begovac je bio autor mnogih istraživanja, knjiga, znanstvenih članaka ali je spasio i mnoge živote tako da ga bolesnici zovu svojim anđelom čuvarom. Međutim, kako nam profesor kaže jedan od većih uspjeha mu je sretan brak, to što je otac dvoje djece te ponosan djed troje unučadi.

Imali smo priliku razgovarati s njim, zamolili smo ga da podijeli svoja iskustva s našim čitateljima te imali mogućnost da ga pitamo kako vidi situaciju u Hrvatskoj i našoj regiji.

Kada ste se u svojoj liječničkoj karijeri počeli baviti HIV-om?

Još kao specijalizant, prve oboljele od AIDS-a susreo sam na odjelu gdje se oni i danas liječe. Voditelj odjela je tada bio Prim. dr. Babić koji je spreman pristao da se oboljeli od HIV/AIDS-a liječe na njegovom odjelu.

Tada to i nije bilo područje medicine za koje su se liječnici trgali da bi se bavili njime?

U pravu ste, no mene nitko nije morao posebno nagovarati na to. Bila je to neka vrsta izazova za mene, ocijenio sam da rad s oboljelima od HIV/AIDS-a odgovara mom temperamentu i mojim profesionalnim stremljenima. Nažalost u početku je odnos s oboljelima bio gotovo karantenski, odlučio sam da je to potrebno postupno promijeniti.

Jeste li imali neugodnosti kada ste se počeli baviti tim područjem?

Uvijek je bilo problema. HIV/AIDS je u ono vrijeme bio neizlječiva i smrtonosna infekcija bilo je puno straha. Mnogi ljudi su tada izbjegavali bilo kakav doticaj s HIV-pozitivnim osobama. Bilo je tada govora o izolaciji obvezatnim i prisilnim testiranjima na HIV i.t.d. Uz to sam se morao vrlo brzo suočiti s interesom medija za HIV/AIDS.

Kako je izgledala dijagnostika i liječenje u vrijeme kada ste se počeli baviti liječenjem osoba koje žive s HIV-om?

U tim počecima nismo mnogo znali o virusu i kako on uzrokuje slabljenje imunosti. Tehnologija mjerenja količine virusa u krvi još nije bila otkrivena. Mislili smo tada da je virus dulje vrijeme pritajen u organizmu, te ga nešto aktivira; danas znamo da je virus stalno aktivan. Određivanje limfocita CD4 nije bilo precizno. Susreo sam se i s pomalo nihilističkim stavom prema oboljelima, tako da se oboljeli nisu liječili u jedinici intenzivnog liječenja, rijetko su davani i lijekovi za prevenciju oportunističkih infekcija. Dijagnostika oportunističkih infekcija bila je tada vrlo ograničena. Tada nije bilo ultrazvuka, kompjutorizirana tomografija se tek uvodila i nije bila lako dostupna.

Situacija od tada do danas se promijenila, koliko? S kojim problemima se danas susrećete?

Danas imamo uspješno antiretrovirusno liječenje koje je posve promijenilo bolesti. Bolesnici koji redovito uzimaju lijekove imaju danas posve druge kliničke probleme. Danas je izazov kako organizirati multidisciplinarnu skrb za zaražene HIV-om. Kako uključiti liječnike obiteljske medicine, smatram da se bez njih ne može organizirati odgovarajuća multidisciplinarna skrb. Naime danas su problem kardiovaskularne bolesti, skrining, dijagnostika i

liječenja malignih bolesti, praćenje i sprječavanje oštećenja bubrega, dijabetes, osteoporoza... Od konkretnih problema još uvijek nije riješena prijem HIV-pozitivnih osoba u socijalne ustanove i još uvijek ima problema sa stomatološkom zaštitom. Iako ima pozitivnih pomaka potrebno je unaprijediti skrb povezanu s ginekološkim bolestima kao i skrb za trudnice. Skrb za spolno prenosive infekcije u gej populaciji nije dobro organizirana.

Izbor antiretrovirusnih lijekova je ograničen, pogotovo nedostaju novi lijekovi i koformulirani pripravci. Financiranje antiretrovirusnog liječenja nije sustavno riješeno, naime ono je uključeno u proračun Klinike. Kako se proračun Klinike smanjuje a broj bolesnika koji treba antiretrovirusnu terapiju povećava, to stvara nepotrebne napetosti kako u samoj Klinici tako i u odnosu Klinike s nadležnim institucijama. Srećom, navedeno pitanje nije imalo utjecaja na samo antiretrovirusno liječenje HIV-pozitivnih osoba. Nažalost, došlo je do velikog zastoja u određivanju viremije na HIV, tako većina nalaza HIV1 RNA trenutno kasni mjesecima. U posljednje vrijeme i sve više osoba ima HIV koji je rezistentan na pojedine antiretrovirusne lijekove što je potrebno dalje pratiti.

No koji je po Vama najveći problem?

Istaknuo bih još uvijek stigmom kao vrlo značajan problem. Nažalost u našem društvu još uvijek postoji previše netolerancije prema osobama i skupinama koje su različite od većine. Međutim, istaknuo bih i pozitivne primjere. Tako je na primjer 02.12.2012.g. izvršena prva transplantacija bubrega u osobe zaražene HIV-om u RH. Transplantacija je obavljena u Klinici za urologiju KBC Zagreb, operaciju je vodio prof. dr. sc. Josip Pasini.

Hrvatska kao i zemlje regije imaju nisku stopu zaraze HIV-om, čemu to možemo zahvaliti?

Odgovor nije jednostavan. Vjerojatno je to kombinacija više čimbenika. Prvo epidemije je u nas kasnila, već u počecima su poduzete određene javnozdravstvene akcije. Potom u nas nije bilo ponašanja koja doprinose brzom širenju HIV-infekcije (na primjer ritualno miješanje krvi s drogom; pomorci koji su se zarazili HIV-om u RH prenijeli su HIV jedino na svoje stalne partnere u Hrvatskoj; relativno manji broj usputnih spolnih partnera kod osoba koje se „rizično“ ponašaju). Rano su uvedeni programi zamjene igala i štrcaljki u korisnika droga, uvedeni

su i supstitucijski programi (metadon) za liječenje ovisnosti. Također smatram da je i uspješno antiretrovirusno liječenje doprinijelo smanjivanju širenju epidemije.

Hoće li se i može li se ta tendencija nastaviti s postojećim programima? Ili nam nešto nedostaje?

Vjerujem da ćemo uspjeti održati sadašnji trend. No naglasio bih da je epidemija u RH još uvijek ima blagi porast. Pravi je izazov promijeniti smjer epidemije tako da se ona počne smanjivati. U nas je problem kasnog otkrivanja zaraze HIV-om, u 30-40% zaraženih se zaraza otkriva kasno. Što se može učiniti? Potrebno je organizirati testiranja izvan zdravstvenih ustanova za vulnerabilne populacije. Moguće je i više ciljanih testiranja u samim zdravstvenim ustanovama.

Dolazak novijih lijekova u našu regiju uvijek kasni, da li je stvaran razlog uistinu taj da smo malo tržište?

Mi jesmo malo tržište, ali to nije jedini razlog. HIV se ne smatra problemom, teško se shvaća da je za jednu bolest potrebno toliko antiretrovirusnih lijekova. Nažalost trenutno se gleda samo na cijenu lijeka iz ljekarne, a ne na isplativost ukupnog liječenja. Sigurno je skuplje davati jeftiniji lijek kod kojeg je kasnije potrebno skupo liječiti niz nuspojave. Katkad se i lijekovi koji imaju potencijal za jeftinije liječenje u odnosu na postojeće lijekove ne uvrštavaju u Listu lijekova jer se gleda samo cijena novog lijeka a ne uspoređuje se s cijenama već postojećih. Naša regija je, barem kada se radi o Hrvatskoj i Srbiji, posebna i po tomu što smo jedini u Europi odobrili tenofovir samo za liječenje hepatitisa B a ne i istovremeno za liječenje HIV-infekcije. Tenofovir je u kombinaciji s lamivudinom danas značajno jeftiniji od koformuliranog pripravka tenofovir/emtricitabin.

Postoje mnoga klinička istraživanja koja nas također mimoilaze.

Nažalost to je točno, ja ne znam točno razloge za to. Međutim, imamo relativno mali broj bolesnika, tako da ne bi bili u stanju u kratko vrijeme uključiti veliki broj ispitanika. Uz to se novi lijek često uspoređuje s postojećim svjetskim standardom. Nažalost mi u regiji ne raspolažemo s koformuliranim pripravkom tenofovir/emtricitabin/efavirenz koji je sada usporedna kombinacija u mnogim istraživanjima. Na-

dalje, stiće se i dojam nedovoljne zainteresiranosti farmaceutskih kuća za istraživanja u regiji. Možda je potrebna i veća upornost domaćih stručnjaka za dobivanje istraživanja.

Radite li trenutno na nekom istraživanju? Kakva su očekivanja?

Mi imamo jednu dobro elektronsku bazu podataka iz koje možemo dobiti podatke o uspješnosti liječenja, nuspojavama lijekova, laboratorijskim nalazima itd. Upravo završavamo rad o učestalosti promjena anti-retrovirusnih lijekova u naših bolesnika. U posljednje vrijeme smo se bavili pitanjem učinka mediteranske prehrane na komplikacije i tijek liječenja HIV-infekcije. Dio smo i istraživanja EUROSIDA.

Kako vidite HIV aktivizam u Hrvatskoj i u našoj regiji? Što biste poručili HIV aktivistima? Gdje je potreban njihov dodatan input?

Smatram da je uloga nevladinih udruga jako važna i značajna. Nevladine udruge su ravnopravni partneri u svim aspektima HIV/AIDS-a. Sigurno je niz mogućih područja rada: suzbijanje stigme i diskriminacije, unaprjeđenje skrbi za oboljele, organizacija testiranja u zajednici, uvođenje i provedba programa razmjene igala, promicanje ljudskih prava osoba zaraženih HIV-om, psihosocijalna pomoć, potpora suradljivosti uzimanja antiretrovirusnih lijekova, edukacija i.t.d.

Da li je, po Vašem mišljenju, potrebna veća povezanost između Klinika u regiji i još bolja suradnja? Možda u nabavci lijekova?

U stručnom i znanstvenog pogledu svakako. Što se tiče nabavke lijekova mislim da Klinike teško mogu

međusobno bolje surađivati. To je ipak u nadležnosti drugih institucija i službi i stvar međudržavnih dogovora. Međutim, problem je što se relativno mali broj liječnika u regiji bavi HIV/AIDS-om. Jednoj osobi je teško baviti se intenzivno bolesnicima, studentima, kreiranjem i održavanjem baze podataka i istraživanjima ako ne postoje timovi koji su potpora.

Kako vidite našu regiju u slijedećih 5-10 godina što se tiče HIV-a?

Ja sam optimista. Iznenadjenja su uvijek moguća, ali ako se održi postojeća razina preventivnih aktivnosti i liječenja mislim da nećemo imati veću epidemiju. Važno je da se sada u eri recesije ne smanjuju sredstva za prevenciju i liječenje HIV-infekcije jer bi to kasnije u slučaju veće epidemije dovelo ne samo do veće ljudske patnje nego i do potrebe za izdvajanjem značajno većih sredstava. Osobito je važno dalje imati programe razmjene igala, jer se u populaciji korisnika droge u kratko vrijeme može HIV naglo proširiti.

Na što ste posebno ponosni u svojoj dosadašnjoj karijeri kao liječnik koji liječi osobe koje žive s HIV-om?

Nadam se da sam uspio izgraditi odnos uzajamnog povjerenja sa osobama koje žive s HIV-om. Drago mi je ako je moje znanje i umijeće pomoglo u konkretnim situacijama. Često puta govorim studentima i specijalizantima da nije uloga liječnika donositi vriednosne sudove o svojim bolesnicima već trebaju prihvatiti realnost u kojem bolesnik živi i učiniti koliko je moguće u tako zadatim okolnostima.

KNJIGA

Loša farmacija – Kako farmaceutske kompanije zavaravaju doktore i štete pacijentima

Prikaz Marcus-a Low-a, TAC (Treatment Action Campaign) i Qackdown

Dr Ben Goldacre je možda najpoznatiji po pisanju zapažene, popularne kolumne razotkrivanja šarlatana, pod nazivom „LOŠA NAUKA”, za list Guardian kao i po kompilaciji svih njegovih članaka, izdatoj u knjizi sa istim naslovom.

Zajedno sa „Neskrivenim Obmanama” Nathana Geffena, „Loša Nauka“ je postala knjiga standarda preporučena za nove stažiste u kampanji Treatment Action, za mlade novinare koji se bave zdravstvenim temama i za svakoga koga interesuje kako šarlatanstvo i pseudo-nauka zaista funkcionišu.

U svojoj novoj knjizi „Loša farmacija – Kako farmaceutske kompanije zavaravaju doktore i štete pacijentima”, Goldacre posvećuje pažnju onome što je možda daleko ozbiljniji problem: ogromno izobličenje našeg znanju o lekovima. Ne dajte se zavarati naslovom knjige. Iako dokazi koji se ovde gomilaju loše prikazuju farmaceutsku industriju, fokus knjige je i loš zakonski okvir koji omogućava farmaceutskoj industriji da uspeju u dokazanim marifetlucima. Ako tražite pojednostavljeno „pljuvanje” po farmaceutskoj industriji, ovo nije knjiga za Vas. Naravno knjiga obrađuje dobro dokumentovane načine, na koje farmaceutske kompanije preplavljaju tržišta svojim lekovima. Međutim, nisu najzanimljiviji delovi knjige oni koji se bavi dosadnim detaljima o kampanjama koje sponzorišu farmaceuti, ili načinima kako „promoteri lekova“ stvaraju veze na klinikama, pa tako manipulišu doktorima, već onaj koji prikazuje načine na koji se važni dokazi skrivaju od javnosti.

Jedan od primera navedenih u knjizi je način na koji je GlaxoSmithKline zanemario objavljivanje studije koje pokazuju da anti-depresiv paroksetin (paroksetin) ne deluje kod dece. I to uprkos činjenici da su znali da se paroksetin prepisuje hiljadama dece. Ne samo da se deci prepisuje lek koji ne deluje, već su ona izložena pratećim efektima paroksetin. Takođe se pokazalo da kod neke dece sa depresijom paroksetin

tin povećava rizik od samoubistva.

No, paroksetin je samo vrh ledenog brega. Veoma je uznemiravajuće to što nije tako neuobičajeno da studije sa negativnim nalazima budu zakopane na ovaj način. Studije koje finansira farmaceutska industrija će mnogo lakše prikazati pozitivne rezultate, nego što će to učiniti javno finansirane studije. Ovo zadire duboko: od odluke da li nešto objaviti ili ne, do manipulisanja studijama tako što se kao reper koriste visoke doze lekova koji se porede ili tako što se menjaju kriterijumi po kojima se lečenje ocenjuje, tek kada se dobije pristup svim informacijama.

Sa druge strane medalje, zakonodavci koji bi trebalo da spreče ovakve stvari, se često odlikuju ili naivnošću ili nepoštovanjem javnog interesa. Zato, na primer, Evropska Medicinska Agencija (EMA), četiri godine odbija da objavi detalje studije rađene na leku za gubljenje težine rimonabantu.

Evropska Medicinska Agencija je iznela smešan argument, da su istraživački podaci za rimonabant tajni, odnosno da su to komercijalne informacije, bez objašnjenja šta zahteva toliku tajnost. Na kraju je izašlo na videlo da su ljudi koji uzimaju rimonabant izloženi povećanom riziku od niza ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava i lek je povučen. Ukratko, odbijanje EMA-e da objavi informacije je značilo da saznanje o povećanom riziku ostane sakriveno, iz neobjašnjivih razloga.

Mnogi čitaoci su čuli za ovakve slučajeve i ranije ali Goldacre ih iznosi sve zajedno, na jednom mestu i objašnjava veze između njih. Naravno, odlomak iz knjige je bio hit na Internetu. Knjiga je već pozitivno ocenjena u Economistu i The New Statesmanu.

Međutim, čitanje zaključaka ili izvoda iz knjiga kao što je ovaj, nije dovoljno. Upravo zato što je mašinerija koja proizvodi medicinske dokaze tako glomazna i njene nesavršenosti su tako široko rasprostranjene unutar sistema, da nas ni jedan izolovani zaključak niti detalj neće približiti celokupnoj i

sveobuhvatnoj slici.

U intervjuu za Nature magazine, Goldacra su pitali o složenosti ovog problema. Njegov odgovor je bio da stvari nisu komplikovane nego ogromne. I najbolji način da se suočiš sa velikim problemom kao sto je ovaj, je da sve prikažeš u knjizi, što je Goldacre i učinio.

Iako ima naučnih spisatelja koji su nekoliko relativno jednostavne ideje pretočili u bestselere „*Loša farmacija*” je neverovatno pitka za knjigu od preko 300 strana. Nema digresija i povlađivanja čitaocu, koje se često mogu naći kod dela popularne nauke. Takođe nije bilo potrebe za preterivanjima i dramatičnim dokazima koji podržavaju priču, jer tema govori samo za sebe.

Bilo bi lako Goldacru da detaljnije pokaže kako se upliću ekonomski interesi u zdravstveni sistem i da opiše šta se događa u širem socijalno-političkom kontekstu. Ali mudro je izabrao da ostane van politike pa da umesto toga iznese tematske, fokusirane argumente potkrepljene dokazima.

Goldacre za sebe primenjuje iste rigorozne standarde kada su u pitanju dokazi, kakve očekuje i od drugih. Gde god je to moguće navodi primere sistematičnih izveštaja o temama koje obrađuje. Kada nedostaju dokazi, on to jasno i ističe. U ovome i u svom pokusaju da izbegne senzacionalistički podtekst ove knjige, čak i više nego u svojoj prethodnoj knjizi, suštinski je bilo važno imati ozbiljne dokaze i to nije samo stvar cepidlačenja, već osnova moralnosti u informatičkom dobu.

Kao sto dobro znamo iz Južne Afrike, loše razumevanje funkcionisanja naučnih dokaza može koštati stotine hiljada života. Negiranje problema vezanih za AIDS je očigledno tipičan primer politike nepotkrepljene dokazima. Ono sto Goldacre iznosi u „*Lošoj farmaciji*” je skoro monstruozno. Možda nije toliko očigledno, naizgled hitno ili sa lošom namerom, ali čitanje „*Loše farmacije*“ pokazuje da farmaceutske kompanije koje izbegavaju da objave negativne rezultate, kao i zakonodavci koji odbijaju da puste u javnost detaljne informacije o pratećim

efektima leka mogu često biti podjednako štetni kao i oni koji negiraju AIDS ili šarlatani koji se protive vakcinisanju. U slučaju da vam ovo zvuči neuverljivo, knjiga pruža brojne uznemiravajuće primere ozbiljno nanete štete i ugroženih i izgubljenih života. Šteta učinjena skrivanjem podataka i objavljivanjem samo najpozitivnijih studija, doprinosi letargiji istraživača, zakonodavaca i industrije i sprečava ih da stvari dovedu u red što navodno nije očigledan problem, kao na primer šarlatanski bazirana zdravstvena politika. Na kraju krajeva, koliko god da je to jadan izgovor, mi negde možemo razumeti da će se uvek radije objavljivati pozitivni rezultati nego negativni. Goldacre je primereno uporedio probleme koje opisuje u knjizi sa zaverom mediokriteta u skandalu oko prisluškivanja telefona u Ujedinjenom Kraljevstvu ili skandalom oko troškova premijera. Kao i u tim slučajevima, koliko god rasprostranjena praksa marifetluka bila neće dugo izbegavati sud morala.

Uzgređ, ova knjiga je izdata u vreme kada je Savet za Medicinsku Kontrolu Južne Afrike (MCC) bio zamenjen Regulatornim Telom Zdravstvenih Proizvoda Južne Afrike (SAHPRA). Ova promena nudi mogućnosti da novi zakonodavci za oblast medicine budu mnogo otvoreniji i efikasniji od spore i netransparentne zveri, u kakvu se MCC bila pretvorila tokom proteklih 14 godina. Možemo samo da se nadamo da će oni koji su učesnici ove promene, pročitati ovu knjigu i ozbiljno razmotriti iznete probleme pa postati otvoreniji i iskreniji.

„*Loša farmacija*” nije štivo isključivo namenjeno zakonodavcima, lekarima i istraživačima. Jasno je pisana sa razumljivim dijagnozama problema koji ima uticaj na sve nas, jer neslaganja u medicinskim dokazima dovode do pogrešne predstave kod lekara i tako štete svim pacijentima. Ovo se tiče svih.

Kada se medicinska nauka ovako iskrivljuje i zloupotrebljava, to ruši poverenje u medicinu. Kao prvi korak ka usmeravanju pažnje ljudi na značaj ovog problema „*Loša farmacija*” je knjiga jedinstvene važnosti.

Marcus Low je aktivista u Južnoj Africi i izdavač je pisma „*Treatment Action Campaign's Equal Treatment*“.

Ovaj prikaz je originalno publikovan na Quackdown.info (19.10. 2012. godine)

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.

48. međunarodna konferencija o stanjima jetre (EASL 2013)

24 – 28. 4. 2013., Amsterdam, Holandija
<http://www.easl.eu>

9. međunarodna radionica o koinfekciji HIV-a i hepatitisa

30 – 31. 5. 2013., Rim, Italija
http://www.virology-education.com/index.cfm/t/9th_International_Workshop_on_HIV___Hepatitis_Co_infection/vid/7ACC69D0-C308-F909-A481520BDB87DFFA

Intl radionica o rezistenciji na lekove za HIV i hepatitis i strategije u lečenju

4 – 8. 6. 2013. Toronto, Kanada
<http://www.informedhorizons.com/resistance2013>

5. međunarodna radionica o pedijatrijskom tretmanu HIV-a

28 – 29. 6. 2013., Kuala Lumpur, Malezija
http://www.virology-education.com/index.cfm/t/5th_International_Workshop_on_HIV_Pediatrics/vid/7CF02D3F-E1ED-1AEE-376BEDD531A5-B7EA

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

30. 6. – 30. 7. 2013., Kuala Lumpur, Malezija
<http://www.ias2013.org>

53. ICAAC konferencija

10 – 13. 9. 2013., Denver, SAD.
<http://www.icaac.org>

8. međunarodna radionica o transmisiji HIV-a – principi intervencija

4 – 5. 10. 2013, Barselona, Španija
http://www.virology-education.com/index.cfm/t/8th_International_Workshop_on_HIV_Transmission___Principles_of_Intervention/vid/152A0B0E-F3CE-F172-4C7BA25EC39EF139

14. evropska konferencija o AIDS-u (EACS)

16 – 19. 10. 2013., Brisel, Belgija
<http://www.europeanidsclinicalociety.org>

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
 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>

VODIČ- UPOZNAJTE SE SA LEKOVIMA ZA HIV

Generičko ime (Aktivna/e supstanca/e)	Imena lekova	Vrsta leka	Preporučena doza za odrasle	Ukupan broj pilula dnevno	Potrebe u izmeni načina ishrane
3TC (lamivudine)	Epivir	Jedan NRTI	1x300 mg ili 2x150 mg jednom dnevno	1 od 300 mg ili 2 od 150 mg	Nikakve
Abacavir	Ziagen, Epzicom	Jedan NRTI	2x300 mg tablete, jednom dnevno	2	Nikakve
AZT (zidovudine)	Retrovir	Jedan NRTI	1x250 mg kapsule, dva puta dnevno	2	Nikakve
ddI (didanosine)	Videx	Jedan NRTI	1 kapsula, jednom dnevno (200, 250 ili 400 mg)	1	Ne jesti dva sata pre i 1 sat posle
Tenofovir DF	Viread	Jedan NRTI	1x300 mg tableta, jednom dnevno	1	Nikakve
FTC (emtricitabine)	Emtriva	Jedan NRTI	1x250 mg kaspule, jednom dnevno	1	Nikakve
Atazanavir	Reyataz	Inhibitor proteaze (PI)	1x300mg ili 2x150 mg kapsule +100 mg RTV, jednom dnevno	1 ili 2+1 kapsula ritonavira	Uzimati uz obrok
Darunavir	Prezista	Inhibitor proteaze (PI)	2x300 mg kapsule + 100 mg ritonavira, dva puta dnevno	4+2 kapsule ritonavira	Uzimati uz obrok
Fosamprenavir	Telzir, Levixa	Inhibitor proteaze (PI)	1x700 mg tablete +100 mg ritonavira, dva puta dnevno	2+2 kapsule ritonavira	Uzimati uz obrok
Indinavir	Crixivan	Inhibitor proteaze (PI)	2x400 mg kapsule + 100 mg ritonavira, dva puta dnevno	4+2 kapsule ritonavira	Nikakve
Nelfinavir	Viracept	Inhibitor proteaze (PI)	5x250 mg kapsule, dva puta dnevno	10	Uzimati uz obrok
Ritonavir	Norvir	Inhibitor proteaze (PI)	100 mg kapsule, doza se podešava da bi se pojačalo dejstvo PI	Zavisi od PI	Nikakve
Saquinavir	Invirase	Inhibitor proteaze (PI)	2x500 mg kapsule + 100 mg ritonavira, dva puta dnevno	4+2 kapsule ritonavira	Uzimati uz obrok
Tipranavir	Aptivus	Inhibitor proteaze (PI)	2x250 mg kapsule + 200 mg ritonavira, dva puta dnevno	4+4 kapsule ritonavira	Uzimati uz obrok
Efavirenz	Sustiva, Stocrin	nenukleozidni inhibitori revertne transkriptaze (NNRTI)	1x600 mg tableta, jednom dnevno, uveče	1	Ne uzimati sa masnom hranom

Generičko ime (Aktivna/e supstanca/e)	Imena lekova	Vrsta leka	Preporučena doza za odrasle	Ukupan broj pilula dnevno	Potrebe u izmeni načina ishrane
Etravirine	Intelence, TMC-125	nenukleozidni inhibitori revertno transkriptaze (NNRTI)	2x100 mg tablete, dva puta dnevno ili 1x200 mg tablete dva puta dnevno	2 ili 1	Uzimati uz obrok
Nevirapine	Viramune	nenukleozidni inhibitori revertno transkriptaze (NNRTI)	1x200 mg tablete, dva puta dnevno (2 tablete jednom dnevno moguće kasnije)	2	Uzimati uz obrok
Rilpivirine	Edurant, TMC-278	nenukleozidni inhibitori revertno transkriptaze (NNRTI)	1x25 mg tableta, jednom dnevno u isto vreme	1	Uzimati uz kaloričan obrok
Raltegravir	Isentress	Inhibitor Integraze (INI)	1x400 mg tablete, dva puta dnevno	2	Uzimati sa ili bez hrane
T-20 (enfuvirtide)	Fuzeon	Inhibitor ulaska	90 mg potkožne injekcije, dva puta dnevno	2 injekcije	Nikakve
Maraviroc	Celsentri, Selzentry	CCR5 inhibitor	1x300 mg, dva puta dnevno (zbog interakcija u kombinaciji sa nekim ARV potrebna doza 150 mg ili 600 mg)	2	Nikakve
efavirenz + tenofovir + FTC	Atripla	kombinacija fiksnih doza	Jedna tableta jednom dnevno - opcija nakon supresije virusa	1	Nikakve
AZT + 3TC	Combivir	kombinacija fiksnih doza	Jedna tableta, jednom dnevno	1	Nikakve
rilpivirine + tenofovir + FTC	Eviplera	kombinacija fiksnih doza	Jedna tableta jednom dnevno	1	Uzimati uz kaloričan obrok
lopinavir + ritonavir	Kaletra, Aluvia	kombinacija fiksnih doza	2x250 mg tablete, dva puta dnevno	4	Uzimati sa ili bez hrane
3TC + abacavir	Kivexa	kombinacija fiksnih doza	Jedna tableta, jednom dnevno	1	Nikakve
3TC + abacavir + AZT	Trizivir	kombinacija fiksnih doza	Jedna tableta, dva puta dnevno	2	Nikakve
tenofovir +FTC	Truvada	kombinacija fiksnih doza	Jedna tableta, jednom dnevno	1	Nikakve
tenofovir + FTC + elvitegravir + cobicistat	Quad	kombinacija fiksnih doza	Jedna tableta, jednom dnevno	1	Nikakve

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:

digitalno izdanje putem elektronske pošte

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

Primalac: Q-klub
Šafarikova 6, Beograd

Svrha:
Donacija za HTB časopis

Račun:
330-4004827-28

Donacije iz ostalih zemalja:

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 pružaoocima zdravstvene nege.

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

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

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

Urednik: Simon Collins

Tehnički urednik: Polly Clayden

Medicinski savetnici:

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

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

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

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

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

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

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

Dr Saye Khoo, *University of Liverpool Hospital.*

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

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

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

Dr Stefan Mauss, *Düsseldorf.*

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

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

Dr Stephen Taylor, *Birmingham Heartlands Hospital.*

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

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



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

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

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