

VAI IZĀRSTĒŠANĀS TUVU?

[VIII IAS (Starptautiskās AIDS biedrības) konference un
IV simpozijš "PRETĪ IZĀRSTĒŠANAI NO HIV",
Vankūvera, 2015. VII]

Kafijas pauzes laikā, ēkas ārpusē kāds pus- indiānis ar apaļo, spārnoto "sapņu ķērāju" (*kas savā tīklā aizķer sliktos, bet ielaiž labos sapņus*) rokā, pienācis un atklājis savu HIV statusu, vaicāja, vai izārstēšanās līdzeklis beidzot atrasts.

Mums nācās atbildēt ar vienbalsīgu "Nē".

Tas notika pirms pašas konferences, simpozija "Pretī izārstēšanai no HIV" laikā (*kurā biju vienīgais sponsorētais dalībnieks no t. s. A Eiropas*).

Patiesi, izārstēšanās no HIV nav tik tuvu un pagaidām ir iluzora.

Izārstēšanas no HIV pētījumu galamērķis ir – nelietojot zāles, kontrolēt savu HIV.

Pagaidām izskatās, ka iedarbīgākais veids, kā samazināt latentu (*apslēpto*) vīrusa rezervuāru apmērus, ir antiretrovirālās terapijas (ART) agrīna uzsākšana (*"Journal of Virus Eradication", 2015, lpp.2*).

Nākotnes pētījumiem būtiski ir tas:

- vai šķietami labvēlīgā agrīnā ART uzsākšana padarīs izārstēšanos iespējamāku, un
- vai izārstēšanas centienā pozitīvais rezultāts būs mūžu ilgās terapijas iespējami negatīvo seku vērts

(*ibid, 2015, lpp.211*).

Līdz šim vienīgais no HIV izārstētais ir "Berlīnes patients" (*vēlāk redzams arī konferencē*). Pielietojot to pašu cilmes šūnu pārstādīšanas stratēģiju sešiem citiem vēža slimniekiem, iznākums bija nesekmīgs – viņi visi nomira.

Dr A. Saezs- Sirions simpozijā ziņoja par franču pusaudzes bezprecedenta remisiju [*perinatāli inficēta, ar agri uzsāktu ART, kas 6 g. vecumā tika pārtraukta, un ar sekojošiem 12 gadiem bez terapijas - arvien pie nenosakāmas vīrusa slodzes (VL) un stabiliem CD4 imunitātes rādītājiem*].

Līdzīgi "pēcterapijas kontrolētāji" var kalpot kā modelis "funkcionālai izārstēšanai" (*kad patients vēl arvien ir inficēts, bet slimības progresēšana tiek pārtraukta*).

Tomēr – jāatrod veidi, kā šādus atsevišķus gadījumus mērķtiecīgi pārvērst stratēģijās, kuras varētu pielietot plašākam pacientu lokam.

Lai arī šķiet, ka izārstēšanas iespējas atrašanai latences reversija ir nepieciešama, līdz šim pielietotā "iesper un nogalini" stratēģija (*"pamodinot" vīrusu, tas sāk vairoties, tādējādi nokļūstot imūnsistēmas redzeslokā, un pakļaujas ART*) vēl nav guvusi panākumus.

Taču izārstēšanai nepietiks ar latences reversiju vien.

Pašreizējie latences reversijas aktivētāji uzrāda toksicitāti, kamēr nenovērtētie, taču daudzsoļošie dabiskie produkti (*piem., subsahāras Āfrikas tradicionālie ārstnieciskie augi*) to neuzrāda vai uzrāda mazā mērā (*posteris 36*).

Tieši agrīna ART uzsākšana, nevis ilgstoša terapija sekmē imunitātes CD8 šūnu skaita normalizēšanos. **CD8 šūnu skaita pieaugums** vērojams HIV infekcijas primārajā posmā, un tas ilgstoši nemazinās arī lietojot terapiju. Šo parādību var saistīt ar mirstības un AIDS-nesaistīto saslimšanu palielinātu risku (*pat neskatoties uz CD4 šūnu skaita pieaugšanu*). Lai no šiem riskiem izbēgtu, agrīnā ART uzsākšana (*kuru pavada CD4 šūnu skaita pieaugums un VL samazināšanās*) varētu veicināt CD8 šūnu skaita mazināšanos

(p. 51).

Līdz ar to mani līdzšinējie greizie uzskati, ka daudz CD8 šūnu ir labi (*skat. iepriekšējās skrejlapās*) beidzot ir apgāzti!

Interesanti, ka bez ES un citām bagātākajām valstīm, arī Igaunija un pat Kuba ir investējušas līdzekļus izārstēšanas no HIV pētījumiem.

Nākamajā dienā sekojošā **IAS konference** pulcēja ap 6000 dalībnieku.

Un, līdzīgi kā 1996.gadā (*kad XI Pasaules AIDS konference Vankūverā ieskandēja modernās ART ēru*), arī šī Vankūveras IAS konference ir jauns pavērsiens.

Iemesls ir tas, ka tika izziņoti **galīgie rezultāti START pētījumam** (*“Anti-Retrovirālās Terapijas Ieviešanas Stratēģija”*), kas salīdzināja divas pacientu grupas: ART uzsācējus tūlīt pēc diagnozes un uzsākšanas novilcinātājus. Lūk, galvenie tā secinājumi:

- agrīnajos uzsācējos CD4 šūnu ir par kādām 200 šūnām vairāk (*3 gadu dati*);
- toksicitātē atšķirību nav.

ART uzsākšanai tūlīt pēc diagnozes (*nenogaidot līdz CD4<350*) raksturīgs ievērojami mazāks saslimšanas un nāves risks. Jebkādu ART blakņu iespējamību stipri atsver terapijas ieguvumi dzīvības un veselības saglabāšanas jomā.

Pēc pētījuma rezultātiem spriežot, HIV sabojā imūnsistēmu drīz vien pēc inficēšanās.

Pasaules Veselības organizācija (**PVO**) paziņoja, ka tās **nākamās vadlīnijas** ieteiks terapiju visiem, neatkarīgi no CD4 šūnu skaita (*sesija MOSY03-1*).

Tādējādi, mans (*un daudzu zinātnieku un ārstu*) līdzšinējais viedoklis par labu novilcinātai ART nu ir sasvārstījies.

Lai izdarītu spiedienu uz donoriem un valdībām izvērstākai HIV terapijai un profilaksei, ar UNAIDS, GFATM un PEPFAR atbalstu tika pieņemts arī **“Vankūveras Vienprātības Paziņojums”** (*“Consensus Statement”*).

Prof. S. Beirers (*Dž. Hopkinsa univ.*) savu runu noslēdza ar vārdiem: “Lai šī būtu konference, kurā jautājums “Kad uzsākt terapiju?” no zinātniska pārtop par finansiālu un politiskās gribas jautājumu!” (*s. MOSS01*).

Politiskās saistības un vadība nepieciešamas arī, lai sasniegtu UNAIDS nosprausto **90:90:90 mērķi** (*līdz 2020. gadam: 90% inficēto diagnosticēti, 90% no tiem saņem ārstēšanu, un 90% no šiem ir ar nenosakāmu VL*).

Daudzi runātāji šo saietu nosauca par “90:90:90 konferenci”.

Piemēram, zinātnieki no SEARCH pētījuma paziņoja, ka Kenija un Uganda šim mērķim jau tuvojas.

Bet Botsvanas, Malavi un Ruandas veselības aprūpe nodrošina efektīvu HIV ārstniecību lielākā mērā, nekā ASV un citas bagātās valstis.

Savukārt, Šveicē, Lielbritānijā un Austrālijā vairāk kā 60% no iespējamajiem HIV inficētajiem ir ar nenosakāmu VL iepretī ASV 30 procentiem. (Starp citu, Vašingtonas Fed. Apgabalā 2,4% no iedzīvotājiem ir HIV+!).

Ārstnieciskās aprūpes kaskādes (*proporcija starp HIV diagnosticētajiem, aprūpē esošajiem, ART saņemošajiem un ar nenosakāmu VL*) globālā analīze uzrāda, ka dažas no pasaules bagātākajām valstīm vēl arvien nav ne tuvu 90:90:90 mērķa sasniegšanai.

Visvājākais progress vērojams A Eiropā (*s. MOAD0102*).

Taču, kādas būs **izmaksas** šo mērķu sasniegšanai?

Tā kā līdz ar agrāku uzsākšanu un lielāku dzīvildzi ART tiek pielietota ilgāk, īpaši nozīmīgs kļūst ART pirmās izvēles ilgums (*jo ilgāka 1. izvēle, jo mazāk laika nepieciešams dārgajai*

2. *izvēlei*) (p. WEPEB371).

Piemēram, sākotnēja ART [uz *dolutegravīru (DTG)* bāzēta 3 zāļu kombinācijas 48 nedēļu ievadterapija] ar sekojošu uz **DTG** bāzētu **2 zāļu kombināciju** ir ļoti ekonomiska, pie tam klīnisko rezultātu atšķirības (*iepriekš 3 zāļu turpināšanai*) ir niecīgas, un, piem., ASV tas medikamentu izmaksās ietaupītu ~1 mljr.\$/gadā (p. TULBPE12-1).

Medikamentu izgudrošanas rezultātā to skaits šais 20 gados no četriem pieaudzis līdz **28 šodien pieejamiem medikamentiem**. Tas novedis pie nelabvēlīgo gadījumu skaita samazināšanās un vienkāršotām devām. Tādējādi, VL nenosakāmības īpatsvars pieaudzis no ~40% līdz gandrīz 90%, tuvojoties 90:90:90 mērķim (*plenārsēde TUPL0101*).

Sesijas TUAB0102 dalībnieki tika iepazīstināti ar **jauno tenofovīra (TAF)** paveidu. Salīdzinājumā ar patreizējo TDF, tas sasniedz zemāku koncentrāciju asinīs un mazāk kaitē nierēm, kauliem un citiem orgāniem un audiem.

Pacientiem, kurus piemeklē **ar NRTI medikamentiem saistīta toksicitāte**, tiek piedāvāta terapijas nomaiņa uz kombināciju bez šīs klases zālēm. Pāreja uz rilpivirīnu + darunavīru/r uzrādījusi labu panesamību, drošību un viroloģisko efektu salīdzinājumā ar PI/r + FTC/TDF [*proteāzes inhibitora/r + Emtrivas (emtricitabīna)/ tenofovīra*] vai 3TC/ ABC [*Epiivīra (lamivudīna)/ abakavīra*] kombinācijām (p. TUAB0101).

Vēl arvien nenovērtēts, taču daudzsološs avots jaunu antivirālu savienojumu atklāšanā ir **dabiskie produkti**. Vairāki savienojumi (*subsahāras Āfrikas augu ekstrakti un DA Āzijas jūras produkti*) spēj pārvarēt rezistenci pret zālēm, pie tam darbojoties citos veidos kā licencētie antiretrovirāli (p. TUPE081).

Bet kā ar gēnu terapiju?

Katram indivīdam tā būtu savādāka un, kaut dārga, tā būtu lētāka par ART zāļu lietošanu mūža garumā (*tas gan ir farmas interesēs*).

Pat pacientiem ar sekmīgiem klīniskajiem un viroloģiskiem rezultātiem pēc 10 gadu terapijas vēl var būt **nepilnīga imunoloģiskā atlabšana**. Tās nesasniegšanas pamatā nav vis sākotnējie imunoloģiskie parametri (*kā tika uzskatīts līdz šim*), bet gan pirmā terapijas gada imunoloģiskā reakcija (p. MOPEB149).

Un, kaut vīrusa nomākšana vecākos pacientos ir labāka (*salīdzinot ar gados jaunajiem*), viņu imunoloģiskās reakcijas ir vājākas (p. TUPEB265).

Un nu, **par transmisiju**.

Pusaudži (t.i., 10-19 g. jaunie) ASV var tikt pārbaudīti uz HIV bez piekritības.

Diemžēl, citās valstīs šāda prakse nepastāv (*dr N. Rahmanina, Vašingtonas DC*).

Serodiskordantiem pāriem (*kur HIV statuss abiem pretējs*) labvēlīgās Šveices vadlīnijas nu pastiprinātas ar 4- gadīga pētījuma rezultātiem. Tajos netika atklāts neviens gadījums, kad cilvēks ar nenosakāmu VL būtu inficējis savu partneri (s. MOAC0101LB).

Jauna mode seksuālajā uzvedībā ir **serošķirošana** (*izvēloties savu partneri atkarībā no iedomātā HIV statusa*). Mūsdienās HIV statuss tiek uztverts daudz detalizētāk, un diskusijas par vīrusa slodzi ietekmējušas izšķiršanos par prezervatīva lietojumu. Piemēram, neinficēts cilvēks var pieņemt, ka prezervatīva nelietošana kontaktā ar HIV inficēto ar nenosakāmu VL ir drošāka par seksu ar kādu, kurš sakās būt neinficēts, taču pēdējo reizi ir pārbaudīties tikai pirms gada (s. TUAC03050).

Tūristu uzmanībai!

Dzeltenā drudža vakcīna (YFV) pacientiem terapijā, ar nenosakāmu VL un $CD4 > 350$ ir tikpat droša kā veseliem cilvēkiem. Vai tas tiks apstiprināts ilgākā laika nogrieznī, rādīs šī viengadīgā pētījuma turpinājums. Tā kā YFV ir “dzīvā” vakcīna, tā vēl arvien ir bīstama pacientiem ar $CD4 < 200$ (p. *MOPEB175*).

NB! Taizemes homoseksuāļu, īpaši HIV- inficēto vidū, ļoti izplatītas ir venēriskās slimības (p. *WEPEC635*).

Ja kādu tas spētu mierināt, tad mūsdienās HIV1 inficēto nāves iemesli 97% gadījumos nav ar AIDS saistītās slimības.

Pacienti ar $CD4 < 200$ nedrīkst aizmirst par **acu pārbaudēm!** Šis ieteikums balstīts uz acu slimību plašo izplatību šīs populācijas vidū. Vairums pacientu ar okulārām kaitēm (*arī ar citomegalovīrusu- R*) pat var būt bez jebkādiem simptomiem (p. *TUPEB236-1*)!

Dienviņāfrikas pētījumā atklāts, ka tās **invaliditātes pabalstu sistēma** izraisījusi mērenu, tomēr zīmīgu manipulēšanu ar $CD4$ rādītājiem, lai varētu kvalificēties šim pabalstam, tādējādi veicinot vāju atveseļošanos (s. *TUAC0105*).

IAS stratēģiskās plānošanas diskusijas laikā ārste no Polijas minēja, ka poļu HIV pacientu grāmatīņas apzīmētas ar treknu “HIV”, tādējādi atturot tos no griešanās pie primārās aprūpes ārstiem. Un, kaut realitāte Polijā vēl nav ideāla, viņu vadlīnijas ir tik spīdošas, ka ikviens varētu sagribēt inficēties ar HIV! ::))

Ar sveicienu mūsu poļu draugiem! -

A. Kalniņš,

AGI HAS