

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Η χορήγηση των Cabotegravir και Rilpivirine για
την αντιμετώπιση του HIV

Ειρηναίος Λοΐζου

Λεμεσός 2022

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Η χορήγηση των Cabotegravir και Rilpivirine για
την αντιμετώπιση του HIV

Ειρηναίος Λοΐζου

Επιβλέπουσα καθηγήτρια

Δρ. Παναγιώτα Μιλτιάδους

Λεμεσός 2022

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Ειρηναίος, Λοΐζου , 2022

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ευκαιρία αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Δρ. Παναγιώτα Μιλτιάδους για την πολύτιμη βοήθεια και τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγησή της. Θα ήθελα επίσης να την ευχαριστήσω για την αυθεντική ενθάρρυνση και την υπομονή της. Τέλος, δράττομαι της ευκαιρίας να ευχαριστήσω επίσης την οικογένειά μου και το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου για την έμπνευση και την υποστήριξή τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο HIV ανήκει στην κατηγορία των ρετροϊών όπου στόχος του είναι τα κύτταρα CD4 αποδυναμώνοντας το ανοσοποιητικό σύστημα. Μέχρι και σήμερα οι ασθενείς με HIV για να πετύχουν την καταστολή του ιού λάμβαναν καθημερινά εφόρου ζωής από το στόμα αντιρετροϊκά φάρμακα. Τα τελευταία χρόνια με την εξέλιξη στον τομέα της υγείας μία νέα φαρμακευτική αγωγή έχει ανακαλυφθεί όπου φαίνεται να μειώνει την πολυπλοκότητα της τήρησης της θεραπείας. Το Cabotegravir και το Rilpivirine όπου αποτελούν την νέα θεραπεία, είναι ενέσιμα σχήματα μακράς δράσης όπου λαμβάνονται από τους ασθενείς κάθε τέσσερις ή οκτώ εβδομάδες επιτρέποντας σε αυτά τα άτομα να ζουν μία φυσιολογική ζωή με λιγότερες ευθύνες για τη θεραπεία.

Σκοπός: Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής του Cabotegravir συν Rilpivirine για τη θεραπεία του HIV.

Υλικό και Μέθοδος: Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας για την εύρεση επιστημονικών μελετών έγινε στις βάσεις δεδομένων Cochrane και Pubmed. Μελετήθηκαν συνολικά 6 ποσοτικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 2016 μέχρι το 2021.

Αποτελέσματα: Το ενέσιμο σχήμα μακράς δράσης δεν είναι κατώτερο από τα τρέχον αντιρετροϊκά σχήματα στη διατήρηση της ιολογικής καταστολής του HIV, καθώς έδειξε συγκρίσιμη διατήρηση της ιικής καταστολής με χαμηλά ποσοστά ιολογικής αποτυχίας. Η θεραπεία μακράς δράσης μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά κάθε τέσσερις ή οκτώ εβδομάδες με την ιολογική καταστολή που προκαλεί να συνάδει και με τα δύο ενέσιμα σχήματα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται ταξινομούνται σε βαθμό 1 ή 2 σε ένταση.

Συμπεράσματα: Το Cabotegravir συν Rilpivirine είναι το πρώτο πλήρες ενέσιμο σχήμα μακράς δράσης που παρέχει διατήρησης της ιικής καταστολής. Η ικανοποίηση των ασθενών από τη θεραπεία είναι εμφανής και τα άτομα που παρουσίαζαν δυσκολία στη συμμόρφωση της από του στόματος αγωγής έχουν την ευκαιρία να συνεχίσουν τη θεραπεία τους με ένα λιγότερο περίπλοκο σχήμα. Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας είναι οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ο πυρετός, ο μυοσκελετικός πόνος, η ναυτία, ο πονοκέφαλος και η κόπωση.

Λέξεις-κλειδιά: Cabotegravir, Rilpivirine, HIV

ABSTRACT

Introduction: HIV belongs in the category of retroviruses and aims directly on CD4 cells weakening the immune system. So far, HIV patients have been receiving on a daily basis for the rest of their life, anti-retroviral medicine in order the virus to be suppressed. Considering the development of the health sector in the recent years, new medication has been founded which seems to reduce the complexity of the treatment. The new medication is Cabotegravir and Rilpivirine which are both long-acting injectable regimens, taken by patients every four or eight weeks allowing them to live a normal life and worrying less for their treatment.

Aim: The investigation of Cabotegravir's plus Rilpivirine's effectiveness on HIV treatment.

Material and Method: The literature search for the scientific studies was done with the help of Cochrane and Pubmed databases. A total of 6 quantitative scientific studies, published from 2016 to 2021, were used.

Results: The long-acting injectable regimens are not inferior compared to the current antiretroviral regimens in maintaining HIV repression as it has shown comparable maintenance of viral repression with low rates of virological failure. Long-acting treatment can be administered intramuscularly every four or eight weeks with the virological repression caused to be compatible with both injectable regimens. The side effects caused are classified as grade 1 or 2 in intensity.

Conclusions: CAB-RPV is the first completed long-acting injectable regimen providing maintenance of the virological repression. Patients' satisfaction due to the treatment is clear and obvious and any patients facing difficulties to oral therapy have the opportunity to continue their treatment with a less complicated regimen. The most usual side effects of the treatment are any reactions at the injection point, fever, musculoskeletal pain, nausea, headache and fatigue.

Keywords: Cabotegravir, Rilpivirine, HIV

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iv
ABSTRACT.....	v
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	vi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	viii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	ix
1. Εισαγωγή	1
2. Σκοπός	4
3. Υλικό-Μέθοδος.....	5
4. Αποτελέσματα.....	7
4.1 Χαρακτηριστικά μελετών	7
4.2 Παρουσίαση ποσοτικών μελετών	8
5. Συζήτηση	18
5.1 Περιορισμοί μελέτης.....	20
6. Συμπεράσματα	21
6.1 Εισηγήσεις.....	21
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	22

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1:Χαρακτηριστικά ποσοτικών μελετών που ανασκοπήθηκαν	12
--	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1: Μεθοδολογία αναζήτησης βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	6
--	---

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

CAB: Cabotegravir

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

HIV: Human Immunodeficiency Virus (Ίός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)

NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης)

OLI: Oral lead-in (Από το στόμα)

RPV: Rilpivirine

1. Εισαγωγή

Ο HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ανήκει στην κατηγορία των ρετροϊών. Ο ιός παρεμβαίνει στο ανοσοποιητικό σύστημα και παρεμποδίζει την λειτουργία του. Το τελικό στάδιο της λοίμωξης του HIV είναι το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (acquired immune deficiency syndrome, AIDS). Η νόσος είναι τεράστιο πρόβλημα υγείας σε πολλά μέρη του κόσμου, και θεωρείται πανδημία. Το 2020 περίπου 37,7 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν HIV λοίμωξη παγκοσμίως, 1,5 εκατομμύρια ήταν οι νέες μολύνσεις και οι θάνατοι από AIDS ανέρχονται στους 680.000.

Στόχος του ιού είναι τα λευκά αιμοσφαίρια και συγκεκριμένα τα κύτταρα CD4. Με τη μείωση των κυττάρων CD4 το ανοσοποιητικό σύστημα αποδυναμώνεται και εξασθενεί, έτσι ο οργανισμός γίνεται πιο επιρρεπείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις (φυματίωση και μυκητιάσεις) και ορισμένους καρκίνους (σάρκωμα Kaposi, λέμφωμα Burkitt, το πρωτοπαθές λέμφωμα εγκεφάλου και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας) (Jakob et al., 2007). Η αρχική περίοδος μετά τη μόλυνση με HIV ονομάζεται οξεία HIV λοίμωξη ή πρώιμη HIV λοίμωξη ή οξύ ρετροϊκό σύνδρομο (WHO, 2007). Πολλά άτομα αναπτύσσουν ένα σύνδρομο παρόμοιο με γρίπη ή με λοιμώδη μονοπυρήνωση 2-4 εβδομάδες μετά την έκθεσή τους στον ιό, ενώ άλλα άτομα δεν έχουν κάποια αξιοσημείωτα συμπτώματα (Cavendish, 2008). Η δεύτερη φάση είναι κλινική λανθάνουσα περίοδος ή ασυμπτωματική HIV λοίμωξη ή χρόνια HIV λοίμωξη. Χωρίς αντιρετροϊκή αγωγή το στάδιο αυτό διαρκεί κατά μέσο όρο 8 χρόνια (Elliott, 2012), όμως μπορεί να κυμανθεί από 3 χρόνια έως και περισσότερα από 20 (Evian, 2006). Το τελευταίο στάδιο είναι το AIDS. Μπορούμε να πούμε ότι κάποιος έχει την ασθένεια του AIDS είτε όταν τα CD4 κύτταρά του είναι λιγότερα από 200/μL αίματος, είτε όταν εκδηλωθεί η παρουσία συγκεκριμένων νόσων που συσχετίζονται με την προχωρημένη HIV λοίμωξη (Mandell et al., 2010). Περίπου οι μισοί από τους ανθρώπους που έχουν μολυνθεί με HIV θα αναπτύξουν AIDS σε 10 χρόνια αν δεν λάβουν την κατάλληλη αντιρετροϊκή θεραπεία (Mandell et al., 2010).

Η διάγνωση του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας μπορεί να γίνει με αυτοδιαγνωστικά τεστ ή με απλές και οικονομικά προσιτές διαγνωστικές εξετάσεις (Iweala, 2004). Αφού το άτομο εξεταστεί και διαγνωστεί θετικό για τον ιό θα πρέπει το συντομότερο δυνατό να ξεκινήσει τη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας και συχνή παρακολούθηση με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους όπως τη μέτρηση του ιικού

φορτίου μέσα από εξετάσεις αίματος. Η μέτρηση του ιικού φορτίου του HIV χρησιμοποιείται για τη παρακολούθηση της ποσότητας του επιπέδου αντιγραφής του ιού και της αποτελεσματικότητας της αντιρετροϊκής θεραπείας. Η θεραπεία έχει ως στόχο τη μείωση του επιπέδου του ιικού φορτίου σε λιγότερο από 50 αντίγραφα/ml όπου θα είναι μη ανιχνεύσιμο.

Τους πρώτους μήνες ο ιός HIV είναι πιο μολυσματικός. Ωστόσο μεγάλο ποσοστό των ατόμων που μολύνεται με τον HIV δεν έχουν συμπτώματα τους πρώτους μήνες, ενώ κάποιοι άλλοι μπορεί να αισθάνονται συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη (πονοκέφαλος, πονόλαιμος, πυρετός και εξανθήματα) (Levy, 2006). Με την πάροδο του χρόνου τα συμπτώματα γίνονται πιο έντονα αφού η νόσος εξελίσσεται. Έτσι το άτομο μπορεί να εμφανίσει διάρροια, πρησμένους λεμφαδένες, βήχα, απώλεια βάρους, πυρετό και εάν δεν γίνει χρήση αντιρετροϊκών το άτομο θα γίνει πιο ευαίσθητο σε άλλες σοβαρές ασθένειες και καρκίνους (MMWR, 1993).

Ο HIV ακόμα δεν είναι θεραπεύσιμος αλλά μπορεί να προληφθεί πλήρως και να κατασταλεί με τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας. Η αντιρετροϊκή θεραπεία αποτρέπει την μετάδοση του HIV και μειώνει την αναπαραγωγή του ιού στα κύτταρα, μειώνοντας το ιικό φορτίο σε μη ανιχνεύσιμο επίπεδο δίνοντας τη δυνατότητα στους ανθρώπους με HIV να έχουν μια υγιή και παραγωγική ζωή. Από τότε που το πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο, η zidovudine, έγινε εμπορικά διαθέσιμο το 1987, η θεραπεία εξελίχθηκε γρήγορα και διάφορα αντιρετροϊκά φάρμακα έχουν γίνει διαθέσιμα, οδηγώντας σε συνολικά πάνω από 30 σκευάσματα το 2021. Μέχρι σήμερα η θεραπεία αποτελείται από ένα ή περισσότερα φάρμακα τα οποία έπρεπε να λαμβάνονται καθημερινά εφ' όρου ζωής των ασθενών. Σε περίπτωση που οι ασθενείς δεν τηρούσαν την θεραπεία ή έχαναν την επαφή με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης (για τις απαραίτητες εξετάσεις που έπρεπε να γίνουν) τότε η θεραπεία καθίσταται ως αναποτελεσματική λόγω αντοχής στα φάρμακα και έτσι τα άτομα αναγκαστικά στρέφονται σε άλλα φάρμακα (WHO, 2021).

Παρά την αποτελεσματικότητα της τρέχουσας από του στόματος θεραπείας, η ανάγκη διατήρησης των υψηλών επιπέδων συμμόρφωσης για την επιτυχία της ιολογικής καταστολής προκαλεί την αμφισβήτηση των Zaga et al. (2016). Διάφοροι παράγοντες αυξάνουν την πολυπλοκότητα της τήρησης της θεραπείας, όπως για παράδειγμα η συχνότητα της δοσολογίας, τα διατροφικά ζητήματα, το στίγμα και οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων (UNAIDS, 2019). Για την μείωση των παραγόντων επιβάρυνσης των ασθενών έγινε αναζήτηση για νέα θεραπευτικά σχήματα, με την ενέσιμη θεραπεία

μακράς δράσης να προσφέρει τη δυνατότητα μιας ευκολότερης διαχείριση του ιού. Με την θεραπεία μακράς δράσης οι ασθενείς δεν χρειάζεται να λαμβάνουν καθημερινά τη θεραπεία από το στόμα, ούτε να προμηθεύονται, να αποθηκεύουν και να χειρίζονται καθημερινά φάρμακα (Murray et al., 2019).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία μακράς δράσης είναι το Cabotegravir και η Rilpivirine. Το Cabotegravir (GSK1265744) είναι ένας αναστολέας μεταφοράς κλώνου ιντεγκράσης, δομικά ανάλογος του Dolutegravir που έχει υπονανομοριακή ισχύ και αντική δράση έναντι ενός ευρέος φάσματος στελεχών HIV (Karmon et al., 2015). Η από του στόματος χορήγηση Cabotegravir μια φορά την ημέρα έχει αποδεκτά προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας, λίγες αλληλεπιδράσεις και μακρά ημιζωή (40ώρες) (Ford et al., 2013). Η Rilpivirine (RPV) είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) που έχει εγκριθεί ως από του στόματος φαρμακευτική αγωγή 25 mg μία φορά την ημέρα για τη θεραπεία του HIV (Badowski et al., 2016).

2. Σκοπός

Σκοπός της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ενδομυϊκής χορήγησης των ενέσιμων αντιρετροϊκών σχημάτων Cabotegravir συν Rilpivirine για τη θεραπεία του HIV.

Επιμέρους στόχοι της ανασκόπησης είναι :

1. Να διερευνηθεί εάν η θεραπεία αυτή είναι κατώτερη από την τυπική από του στόματος θεραπεία.
2. Να διερευνηθεί εάν το σχήμα μακράς δράσης 4 εβδομάδων και 8 εβδομάδων είναι προτιμητέο από τους ασθενείς έναντι της προηγούμενης από του στόματος θεραπείας.
3. Να διερευνηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τοπικές αντιδράσεις που πιθανόν να προκαλέσει η θεραπεία.
4. Να διερευνηθεί εάν το φαρμακευτικό σχήμα θεραπείας 8 εβδομάδων είναι το ίδιο αποτελεσματικό με το σχήμα θεραπείας 4 εβδομάδων.

3. Υλικό-Μέθοδος

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η αναζήτηση αγγλικής και διεθνούς βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Cochrane και PubMed όπου χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες λέξεις κλειδιά και με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς μεταξύ τους χρησιμοποιώντας τη λέξη AND. Στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε το φίλτρο για κλινικές δοκιμές.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν Cabotegravir, Rilpivirine, HIV

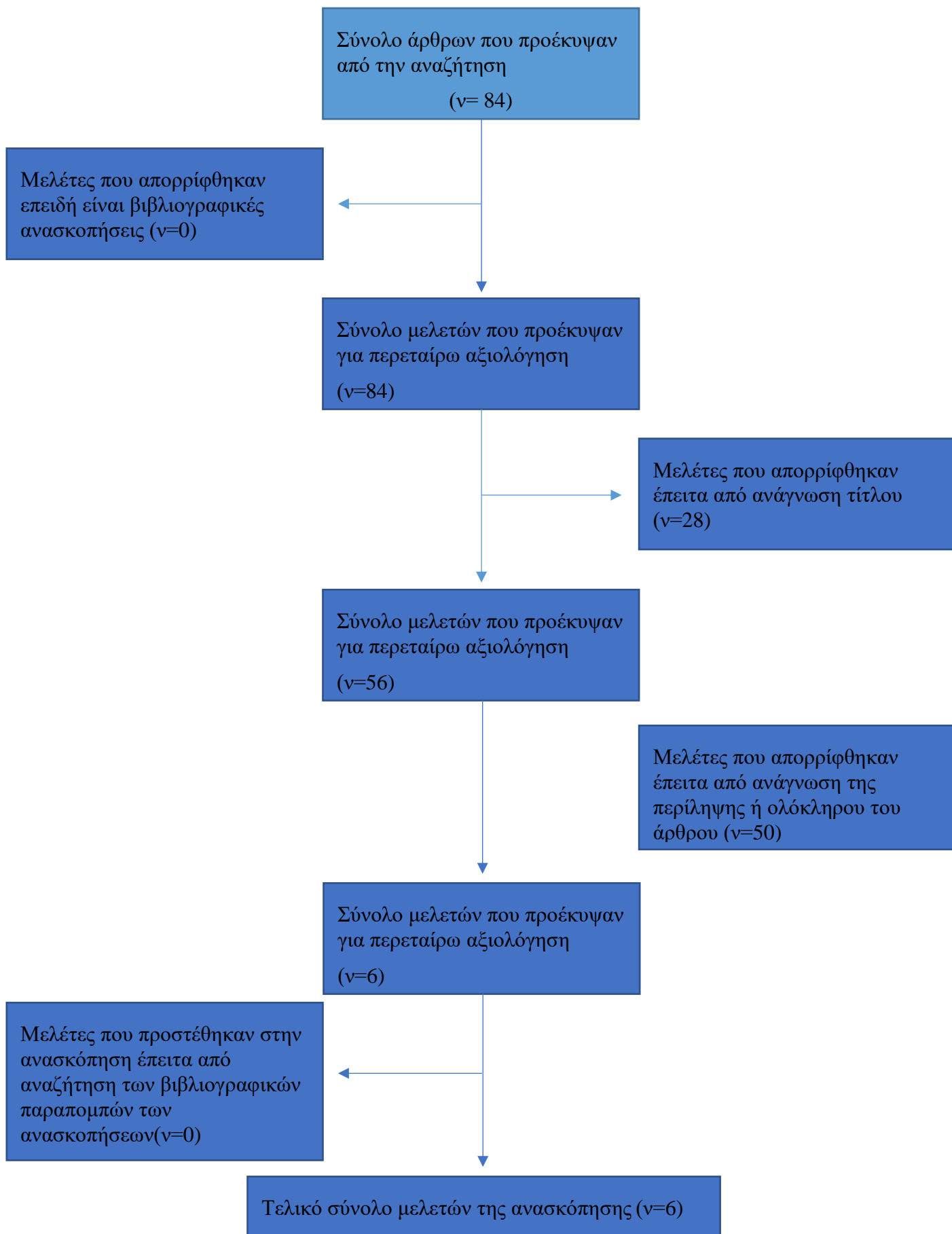
Κριτήρια εισαγωγής :

- 1) Τα άρθρα να είναι δημοσιευμένα στην Αγγλική ή Ελληνική γλώσσα.
- 2) Να δημοσιεύτηκαν τα τελευταία έξι χρόνια.
- 3) Να αφορά μόνο οροθετικά άτομα.
- 4) Τα άρθρα να είναι κλινικές δοκιμές

Κριτήρια αποκλεισμού :

- 1) Μελέτες που εκτός του χρονικού πλαισίου των έξι ετών.
- 2) Μελέτες δημοσιευμένες σε άλλη γλώσσα εκτός Αγγλικά και Ελληνικά.
- 3) Άρθρα που δεν είναι κλινικές δοκιμές

Συνολικά προέκυψαν 84 μελέτες, 14 από το PUBMED και 70 από το COCHRANE. Οι 28 μελέτες απορρίφθηκαν με την ανάγνωση του τίτλου. Έπειτα από ανάγνωση της περίληψης ή ολόκληρων των άρθρων από τις 56 μελέτες, οι 50 δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 6 μελέτες σε αυτή την ανασκόπηση.



Εικόνα 1: Μεθοδολογία αναζήτησης βιβλιογραφικής ανασκόπησης

4. Αποτελέσματα

4.1 Χαρακτηριστικά μελετών

Μέσα από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων 6 μελέτες από το 2015 – 2021 κρίθηκαν κατάλληλες για να χρησιμοποιηθούν στη παρούσα ανασκόπηση. Όλες οι μελέτες είναι ποσοτικές και συγκεκριμένα τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές που βρίσκονται στην αγγλική γλώσσα. Τα εργαλεία μέτρησης που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες που επιλέγηκαν ήταν κοινά στις περισσότερες. Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό τυχαιοποίησης RandAll στις μελέτες των (Margolis et al., 2015; Margolis et al., 2017 και Overton et al., 2020). Δόθηκε ερωτηματολόγιο για αξιολόγηση της ικανοποίησης από τη θεραπεία στις μελέτες των (Margolis et al., 2017; Orkin et al., 2020; Swindells et al., 2020 και Overton et al., 2020). Επίσης στις μελέτες των (Orkin et al., 2020 και Swindells et al., 2020) έγινε χρήση του Cochran–Mantel–Haenszel analysis για την ανάλυση και έλεγχο της θεραπείας σε σχέση με το αποτέλεσμα. Σε όλες τις μελέτες πριν από την έναρξη της χορήγησης Cabotegravir και Rilpivirine ο ασθενής θα πρέπει να καταστέλλεται ιολογικά (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml) με συμβατικά από του στόματος αντιρετροϊκά. Επιπλέον, οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν ανοχή στο φάρμακο ή αντενδείξεις σε κανέναν παράγοντα. Η αλληλουχία έναρξης περιλαμβάνει μια από του στόματος αγωγή (OLI) που προορίζεται για την αξιολόγηση της ανεκτικότητας, ακολουθούμενη από μια ενδομυϊκή δόση φόρτωσης και στη συνέχεια την ενδομυϊκή δόση συντήρησης. Απαιτούνται τουλάχιστον 28 ημέρες θεραπείας με OLI που περιλαμβάνει CAB 30 mg και RPV 25 mg μία φορά την ημέρα με ένα γεύμα. Την τελευταία ημέρα του OLI, απαιτείται μια ενδομυϊκή δόση φόρτωσης που αποτελείται από δύο ενέσεις των 3 ml (600 mg Cabotegravir, 900 mg Rilpivirine). Στη συνέχεια, απαιτείται δόση συντήρησης που αποτελείται από δύο ενδομυϊκές ενέσεις των 2 ml (400 mg CAB και 600 mg RPV) μηνιαίως.

4.2 Παρουσίαση ποσοτικών μελετών

Στη πρώτη μελέτη των (Margolis et al., 2015) 243 ασθενείς με HIV χωρίστηκαν σε ομάδες αναλογίας 1:1:1:1 όπου τους χορηγήθηκε από το στόμα 10mg, 30mg, 60mg Cabotegravir ή 600mg Efavirenz μια φορά την ημέρα μαζί με αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης. Όσα άτομα πέτυχαν ιολογική καταστολή για 24 εβδομάδες συνέχισαν την ίδια αγωγή που τους είχε δοθεί με τη μόνη διαφορά τα άτομα με αγωγή Cabotegravir να λαμβάνουν και 25mg Rilpivirine για 72 εβδομάδες. Την εβδομάδα 96 το 75% των ασθενών στις ομάδες της Cabotegravir και το 63% των ασθενών της ομάδας της Efavirenz διατήρησαν ιολογική καταστολή. Από τις 3 δόσεις της Cabotegravir αυτή με την καλύτερη αποτελεσματικότητα ήταν η δόση των 30mg. Μετά από 5,5 χρόνια (312 εβδομάδες) έγινε ανάλυση των ασθενών και παρατήρησαν ότι το 66% των ασθενών διατήρησαν το ιικό φορτίο <50 αντίγραφα/ml. Άρα η χορήγηση Cabotegravir και Rilpivirine έχει ως αποτέλεσμα ανθεκτική ιική καταστολή 312 εβδομάδες μετά (Margolis et al., 2019).

Στη δεύτερη κλινική δοκιμή των Margolis et al. (2017) για τη διεξαγωγή επιλέχθηκαν 286 συμμετέχοντες (91% άνδρες) όπου δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία και έλαβαν 20 εβδομάδες από του στόματος Cabotegravir μαζί με αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (Abacavir/Lamivudine) ακολουθούμενες από τέσσερις εβδομάδες του ενός ή του άλλου συμπεριλαμβανομένου Rilpivirine. Όλοι οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν ανεκτικότητα της θεραπείας από το στόμα και ιικό φορτίο <50 αντίγραφα/ml. Στη συνέχεια οι 115 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα όπου τους χορηγήθηκε ενδομυϊκή ένεση 600 mg Cabotegravir συν 900 mg Rilpivirine κάθε 8 εβδομάδες, οι 115 στην ομάδα όπου τους χορηγούσαν ενδομυϊκή ένεση 400 mg Cabotegravir συν 600 mg Rilpivirine κάθε 4 εβδομάδες και 56 στην ομάδα θεραπείας από το στόμα όπου λάμβαναν 30 mg Cabotegravir συν Abacavir-Lamivudine μια φορά την μέρα για 96 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης και τα δύο σχήματα μακράς δράσης πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια αποτελεσματικότητας για την απόδειξη συγκρισιμότητας σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης από του στόματος. Η καταστολή του ιού διατηρήθηκε στις 32 εβδομάδες σε 51 (91%) από 56 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας από το στόμα, 108 (94%) από 115 ασθενείς στην ομάδα 4 εβδομάδων και 109 (95%) από 115 ασθενείς στην ομάδα των 8 εβδομάδων. Την εβδομάδα 96, η καταστολή του ιού διατηρήθηκε σε

47 (84%) από τους 56 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία από το στόμα, σε 100 (87%) από 115 ασθενείς στην ομάδα των 4 εβδομάδων και σε 108 (94%) από 115 ασθενείς στην ομάδα των 8 εβδομάδων ομάδα. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς της θεραπείας των 4 εβδομάδων και των 8 εβδομάδων ανέφεραν ήπιες μέχρι μέτριες σε ένταση αντιδράσεις με μέση διάρκεια συμπτωμάτων 3 ημέρες. Ωστόσο και στις τρεις ομάδες θεραπείας αναφέρθηκαν ψηλά επίπεδα ικανοποίησης.

Στη τρίτη μελέτη των Letendre et al. (2019) συμμετείχαν 18 άτομα. Όλοι οι συμμετέχοντες εισήλθαν από τη μελέτη των Margolis et al. (2017) την 96^η εβδομάδα συνεχίζοντας την θεραπεία μακράς δράσης με ενδομυϊκές ενέσεις 400mg Cabotegravir συν 600mg Rilpivirine κάθε 4 εβδομάδες ή 600mg Cabotegravir συν 900mg Rilpivirine κάθε 8 εβδομάδες είτε άλλαξαν το δοσολογικό σχήμα σε από του στόματος Cabotegravir συν Abacavir ή Lamivudine. Παρατηρήθηκαν μέση σταθερά επίπεδα CAB/RPV στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) που υπερβαίνουν το 106- και 127-φορές της μισής-μέγιστης αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC50) για το CAB και επτά και έξι φορές του EC50 για το RPV του HIV στις ομάδες Q8W και Q4W, αντίστοιχα. Μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο ENY (<2 αντίγραφα/ml) επιτεύχθηκε στο 92% και 100% των ασθενών σε κάθε σκέλος, αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με Cabotegravir και Rilpivirine μπορεί να επιτύχει θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ENY και μπορεί να παρέχει αποτελεσματικό έλεγχο της αναπαραγωγής του HIV. Από τους συμμετέχοντες οι 8 είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες με τις περισσότερες να ταξινομούνται ως βαθμού 1 ή βαθμού 2 σε ένταση.

Στη τέταρτη μελέτη των Orkin et al. (2020) συνολικά συμμετείχαν 629 άτομα όπου έλαβαν θεραπεία από το στόμα 50mg Dolutegravir/600mg, Abacavir/300mg, Lamivudine για 20 εβδομάδες. Λόγο της έλλειψης αποτελεσματικότητας αποσύρθηκαν 63 άτομα. Τα 566 άτομα που παρέμειναν χωρίστηκαν σε 283 άτομα στην ομάδα της θεραπείας από το στόμα και 283 στην ομάδα ενέσιμου σχήματος μακράς δράσης. Οι ασθενείς είτε συνέχισαν τη θεραπεία από το στόμα 50mg Dolutegravir/ 600mg Abacavir/300mg Lamivudine (φάση συντήρησης) είτε τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία μακράς δράσης με Cabotegravir συν Rilpivirine για τουλάχιστον 100 εβδομάδες με αρχική δόση 600 mg Cabotegravir, 900 mg Rilpivirine. Οι επόμενες 21-28 ημέρες συνεχίστηκαν με 2η δόση με 400 mg Cabotegravir και 600 mg Rilpivirine και η τρίτη δόση με 400mg Cabotegravir και 600mg Rilpivirine μετά από 21-35 ημέρες. Για να επιβεβαιωθούν οι παρενέργειες και η ασφάλεια της θεραπείας δόθηκε αρχική δόση 30

mg Cabotegravir και 25 mg Rilpivirine από το στόμα για 20 εβδομάδες. Αφού οι ασθενείς ολοκλήρωσαν το θεραπευτικό πλάνο παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία που δόθηκε στην ομάδα μακράς δράσης με Cabotegravir συν Rilpivirine δεν ήταν κατώτερη από την θεραπεία που δόθηκε στην ομάδα από του στόματος θεραπεία. Επιπλέον 86% των ασθενών της ομάδας μακράς δράσης θεραπείας ανέφερε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με διάμεσος διάρκειας 3 ημέρες, με 99% των περιπτώσεων να αναφέρει ήπια ή μέτρια βαρύτητας αντιδράσεις. Με ποσοστό 91% των συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν στην θεραπεία μακράς δράσης φαίνεται να υπάρχει προτίμησή στη θεραπεία μακράς δράσης έναντι της προηγούμενης από του στόματος θεραπείας.

Στην πέμπτη έρευνα των Swindells et al. (2020) με 308 συμμετέχοντες που διαγνώστηκαν με HIV (33% γυναίκες, 32% non-white, μέσος όρος ηλικίας 42 χρονών) οι συμμετέχοντες για να πληρούν τις προϋποθέσεις για εγγραφή στη δοκιμή χρειάζονταν ιικό φορτίο <50 αντίγραφα/ml για τουλάχιστον 6 μήνες με από του στόματος αντιρετροϊκά. Όσοι ασθενείς είχαν ιολογική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν. Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκαν δόσεις 600 mg Cabotegravir και 900 mg Rilpivirine με ένεση στο γλουτιαίο μυ ακολουθούμενη από 400 mg Cabotegravir και 600 mg Rilpivirine κάθε 4 εβδομάδες είτε συνέχισαν την από του στόματος αντιρετροϊκή θεραπεία. Σύμφωνα με τη συλλογή δεδομένων που πάρθηκε το μηνιαίο ενέσιμο σχήμα μακράς δράσης δεν ήταν κατώτερο από την τυπική από του στόματος θεραπεία για τη διατήρηση της καταστολής. Τα άτομα που έλαβαν τη μακροχρόνια θεραπεία ανέφεραν μεγαλύτερη ικανοποίηση και προτίμησαν το σχήμα έναντι της προηγούμενης από του στόματος θεραπεία. Επίσης αναφέρεται ότι παρατηρήθηκαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ήταν πιο συχνές στην ομάδα θεραπείας μακράς δράσης.

Στην έκτη μελέτη των Overton et al. (2020) συμμετείχαν 1045 ασθενείς (27% γυναίκες, 73% λευκής φυλής). Το 37% των ατόμων που επιλέχθηκαν συμμετείχαν στην προηγούμενη κλινική δοκιμή, έτσι είχαν εκτεθεί ξανά σε ενέσιμο σχήμα Cabotegravir συν Rilpivirine. Στα άτομα χωρίς προηγούμενη έκθεση σε Cabotegravir και Rilpivirine δόθηκε για 4 εβδομάδες αγωγή από του στόμα με 30mg Cabotegravir συν 25mg Rilpivirine (μία φορά την ημέρα) για αξιολόγηση της ατομικής ανεκτικότητας πριν από τη χορήγηση μακράς δράσης. Από τους συμμετέχοντες οι 522 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με δόση κάθε 8 εβδομάδες και οι 523 στην ομάδα με δόση κάθε 4 εβδομάδες. Η ενέσιμη ενδομυϊκή δόση κάθε 8 εβδομάδες περιείχε 600 mg Cabotegravir συν 900 mg Rilpivirine και η ενέσιμη δόση κάθε 4 εβδομάδες περιείχε 400 mg Cabotegravir συν 600

mg Rilpivirine. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι η δόση κάθε 8 εβδομάδες δεν ήταν κατώτερη από τη δόση κάθε 4 εβδομάδες, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι παρόμοιες μεταξύ των δύο δοσολογικών σχημάτων (955 από τους 1045 συμμετέχοντες ανέφεραν ανεπιθύμητες παρενέργειες). Οι 865 (91%) από τους 955 ασθενείς που ανέφεραν παρενέργειές είχαν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα ανεπιθύμητες ενέργειες και οι 25 (2%) από τους 1045 διέκοψαν τη θεραπεία λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες προτίμησαν τη δόση κάθε 8 εβδομάδες έναντι τόσο της καθημερινής δόσης από το στόμα όσο και της δόσης κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ποσοτικών μελετών που ανασκοπήθηκαν

Ερευνητές και χρονολογία	Δείγμα και δειγματοληψία	Είδος μελέτης	Στόχοι	Εργαλεία μέτρησης	Παρεμβάσεις	Κύρια ευρήματα
David A Margolis <i>et al.</i> , 2015	243 συμμετέχοντες	Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική κλινική δοκιμή	Η αξιολόγηση του από του στόματος αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος Cabotegravir και Rilpivirine για τη διατήρηση της ιικής καταστολής σε σύγκριση με την αντιρετροϊκή θεραπεία με βάση την Efavirenz.	<ul style="list-style-type: none"> Λογισμικό τυχαιοποίησης RandAll 	Σε αναλογία 1:1:1:1 από το στόμα 10mg, 30mg, 60mg Cabotegravir συν 25mg Rilpivirine ή 600mg Efavirenz μια φορά την ημέρα.	<ul style="list-style-type: none"> Cabotegravir και Rilpivirine παρείχαν αντική δράση παρόμοια με το Efavirenz. Η δόση 30mg Cabotegravir είχε την καλύτερη αποτελεσματικότητα.
David A Margolis <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> 286 συμμετέχοντες (91% άνδρες). 115 τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες κάθε 8 εβδομάδες, 115 στις ομάδες 	Randomised, multicentre, open-label, non-inferiority, parallel-group trial	Σύγκριση της αντιϊκής δράσης, της ανεκτικότητας και της ασφάλειας των δύο ενδομυϊκών δοσολογικών σχημάτων (Cabotegravir και Rilpivirine) σε σχέση με την καθημερινή δόση	<ul style="list-style-type: none"> RandALL Ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από τη θεραπεία 	Ενδομυϊκές ενέσεις 400mg Cabotegravir συν 600mg Rilpivirine κάθε 4 εβδομάδες ή 600mg Cabotegravir συν 900mg Rilpivirine κάθε 8 εβδομάδες ή συνέχεια λήψης από το στόμα 30mg Cabotegravir συν Abacavir-	<ul style="list-style-type: none"> Και τα δύο σχήματα μακράς δράσης πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια αποτελεσματικότητας για την απόδειξη συγκρισιμότητας σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης από του στόματος.

	κάθε 4 εβδομάδες και 56 στην ομάδα θεραπείας από το στόμα.		από του στόματος Cabotegravir συν Abacavir– Lamivudine.		Lamivudine μια φορά την μέρα για 96 εβδομάδες	<ul style="list-style-type: none"> • Οι περισσότερες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν ήπιες ή μέτριες σε ένταση, με μέση διάρκεια συμπτωμάτων 3 ημέρες • Οι ασθενείς ανέφεραν πολύ υψηλά επίπεδα ικανοποίησης και στις τρεις ομάδες
Scott L. Letendre <i>et al.</i> , 2019	18 συμμετέχοντες (οι περισσότεροι ήταν άνδρες και λευκής φυλής)	Randomized, multicentre, open-label, non-inferiority, parallel-group, dose-ranging trial	Προσδιορισμό των συγκεντρώσεων Cabotegravir και Rilpivirine στο πλάσμα και στο ENY, αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ αυτών των παραμέτρων, αξιολόγηση της ασφάλεια και τις δυσμενείς επιπτώσεις για τους συμμετέχοντες	<ul style="list-style-type: none"> • Abbott RealTime HIV-1 assay • HIV-1 SuperLow assay • HPLC-MS/MS analysis 	Ενδομυϊκές ενέσεις 400mg Cabotegravir συν 600mg Rilpivirine κάθε 4 εβδομάδες ή 600mg Cabotegravir συν 900mg Rilpivirine κάθε 8 εβδομάδες ή από του στόματος cabotegravir συν abacavir/lamivudine	<ul style="list-style-type: none"> • Η θεραπεία με Cabotegravir και Rilpivirine μπορεί να επιτύχει θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ENY και μπορεί να παρέχει αποτελεσματικό έλεγχο της αναπαραγωγής του HIV. • 8 συμμετέχοντες είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες με τις περισσότερες να

						ταξινομούνται ως βαθμού 1 (12 από 19) ή βαθμού 2 (6 από 19) σε ένταση
C. Orkin <i>et al.</i> , 2020	566 συμμετέχοντες (22% γυναίκες, 74% λευκοί)	Randomized, multi-center, open-label, non-inferiority trial	Να αξιολογηθεί εάν η μετάβαση σε μηνιαίες ενέσεις Cabotegravir μακράς δράσης συν Rilpivirine δεν θα ήταν κατώτερη από τη συνέχιση της στοματικής θεραπείας σε ασθενείς με HIV τύπου 1 (HIV-1) που είχαν ιική καταστολή ως απόκριση στη θεραπεία επαγωγής από το στόμα.	<ul style="list-style-type: none"> • Cochran–Mantel–Haenszel analysis • Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης από τη θεραπεία 	Θεραπεία επαγωγής από το στόμα 50mg Dolutegravir, 600mg Abacavir και 300mg Lamivudine μια φορά την ημέρα ή ενέσεις μακράς δράσης με αρχική δόση 600mg Cabotegravir, 900mg Rilpivirine, επόμενες δόσεις 400mg Cabotegravir και 600mg Rilpivirine στις επόμενες 21-28 ημέρες και τρίτη δόση μετά από 21-35 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> • Η θεραπεία με Cabotegravir μακράς δράσης συν Rilpivirine δεν ήταν κατώτερη από την από του στόματος θεραπεία. • 86% ανέφερε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (διάμεσος διάρκεια, 3 ημέρες, ήπια ή μέτρια βαρύτητα, 99% των περιπτώσεων) • Το 91% των συμμετεχόντων προτίμησε τη θεραπεία μακράς δράσης έναντι της προηγούμενης από του στόματος θεραπείας

<p>S. Swindells <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>308 συμμετέχοντες (33% γυναίκες, 32% nonwhite)</p>	<p>Randomized, multicenter, parallel-group, open-label trial)</p>	<p>Να εξακριβωθεί εάν η χρήση Cabotegravir συν Rilpivirine (θεραπεία μακράς δράσης) δεν είναι κατώτερη από τη τρέχουσα από του στόματος θεραπεία μεταξύ ενηλίκων με ιολογικά κατασταλαμένη λοίμωξη HIV-1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cochran–Mantel–Haenszel analysis • Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης από τη θεραπεία 	<p>Δόσεις 600mg Cabotegravir και 900 mg Rilpivirine με ένεση στο γλουτιαίο μυ ακολουθούμενη από 400 mg Cabotegravir και 600 mg Rilpivirine κάθε 4 εβδομάδες.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Το μηνιαίο ενέσιμο σχήμα μακράς δράσης δεν ήταν κατώτερο από την τυπική από του στόματος θεραπεία μία φορά την ημέρα για τη διατήρηση της καταστολής του HIV-1. • Οι συμμετέχοντες που έλαβαν τη μακροχρόνια θεραπεία ανέφεραν μεγαλύτερη ικανοποίηση(86%) και προτίμησαν το σχήμα έναντι της προηγούμενης από του στόματος θεραπείας. • Οι συχνότερες των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές στην ομάδα
---	---	---	--	---	--	--

						θεραπείας μακράς δράσης.
Edgar T Overton <i>et al.</i> , 2020	<ul style="list-style-type: none"> • 1045 συμμετέχοντες (27% γυναίκες, 73% white race). • 522 τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες κάθε 8 εβδομάδες και 523 κάθε 4 εβδομάδες. 	Randomised, multicentre, parallel-group, open-label, phase 3b, non-inferiority study	Η σύγκριση της ιολογικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της θεραπείας μακράς δράσης Cabotegravir και Rilpivirine που χορηγείται κάθε 8 εβδομάδες με κάθε 4 εβδομάδες δόση για τη διατήρηση της ιικής καταστολής σε άτομα με HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • RandALL • Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης από τη θεραπεία 	Ενέσιμη ενδομυϊκή δόση 600mg Cabotegravir συν 900mg Rilpivirine κάθε 8 εβδομάδες ή 400mg Cabotegravir συν 600mg Rilpivirine κάθε 4 εβδομάδες	<ul style="list-style-type: none"> • Η δόση κάθε 8 εβδομάδες δεν ήταν κατώτερη από τη δόση κάθε 4 εβδομάδες. • 955 από τους 1045 συμμετέχοντες είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες. • Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο δοσολογικών σχημάτων. • 865 [91%] από 955) των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες ή μέτρια σε σοβαρότητα και 25 (2%) από τους 1045 συμμετέχοντες διέκοψαν τη θεραπεία λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας.

						<ul style="list-style-type: none">• Οι συμμετέχοντες προτίμησαν την δόση κάθε 8 εβδομάδες (94%) έναντι τόσο της καθημερινής δόσης από το στόμα όσο και κάθε 4 εβδομάδων.
--	--	--	--	--	--	--

5. Συζήτηση

Σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε προσπάθεια ανάδειξης της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής του θεραπευτικού σχήματος Cabotegravir συν Rilpivirine για τη θεραπεία του HIV σε οροθετικούς ασθενείς. Εξετάστηκαν άρθρα, τα οποία αναφέρονται σε κλινικές δοκιμές που εφαρμόστηκαν τα τελευταία χρόνια με χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος με ένα πλήρως ενδομυϊκό ενέσιμο σχήμα ως εναλλακτική της καθημερινού από του στόματος θεραπείας.

Όλες οι μελέτες παρουσίασαν ομοιογένεια όσο αφορά την επιτυχία στη θεραπεία της λοίμωξης HIV με θεραπευτικό σχήμα του Cabotegravir και Rilpivirine. Η πρώτη μελέτη των (Margolis et al., 2015) είναι η μόνη μελέτη που χρησιμοποίησε το σχήμα Cabotegravir συν Rilpivirine για από του στόματος θεραπεία με τη δόση 30mg Cabotegravir να πετυχαίνει την καλύτερη αποτελεσματικότητα. Στις μελέτες των (Margolis et al., 2017; Letendre et al., 2019; Orkin et al., 2020 και Swindells et al., 2020) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της δόσης κάθε 4 εβδομάδες σε σχέση με την καθημερινή από του στόματος θεραπεία, αποδείχθηκε ότι το μηνιαίο ενέσιμο σχήμα μακράς δράσης δεν ήταν κατώτερο από την τυπική από του στόματος θεραπεία για τη διατήρηση της καταστολής του HIV. Σχετικά με τη σύγκριση της θεραπείας μακράς δράσης 8 εβδομάδων με τη θεραπεία 4 εβδομάδων ασχολήθηκαν οι μελέτες των Margolis et al. (2017) και Overton et al. (2020) με τα αποτελέσματά τους για ιολογική καταστολή να συνάδουν και τα δύο ενέσιμα σχήματα φάνηκε να είναι παρόμοια.

Η συγκεντρωτική ανάλυση (pooled analysis) που έγινε των Rizzardini et al. (2020) για τις μελέτες των Swindells et al. (2020) και Orkin et al. (2020) καταδεικνύει ότι οι μηνιαίες ενδοφλέβιες ενέσεις Cabotegravir συν Rilpivirine δεν είναι κατώτερες από τα τρέχον αντιρετροϊκά σχήμα στη διατήρηση της ιολογικής καταστολής του HIV σε συμμετέχοντες με εμπειρία στη θεραπεία. Τα αποτελέσματα των πρωτογενών και δευτερογενών τελικών σημείων ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των υποομάδων. Τα ευρήματα συνάδουν με τα μεμονωμένα αποτελέσματα των μελετών Swindells et al. (2020) και Orkin et al. (2020) με αυτή την ανάλυση να αποκτά αυξημένη ισχύ λόγω της συγκέντρωσης των δεδομένων. Το υψηλό ποσοστό των συμμετεχόντων με ιολογική επιτυχία (HIV-1 RNA, 50 αντίγραφα/mL) με θεραπεία με LA την εβδομάδα 48 (93%) σε αυτήν την ανάλυση είναι παρόμοιο με τις προηγούμενες μελέτες που έγιναν.

Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν η πιο αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργεια στη μελέτη των Swindells et al. (2020) και των Orkin et al. (2020) που οδήγησε σε διακοπή στο 1% των ασθενών. Η πλειονότητα των αντιδράσεων είχε σοβαρότητα βαθμού 1 ή 2 όπως και στις υπόλοιπες μελέτες. Η πιο κοινή παρενέργεια στο σημείο ήταν ο πόνος, που εμφανιζόταν στο 77% των ασθενών. Η διάμεση διάρκεια του πόνου ήταν 3 ημέρες. Άλλες τοπικές αντιδράσεις περιλάμβαναν σχηματισμό οζιδίων (14%), σκλήρυνση (12%), οίδημα (8%), ερύθημα (4%) και κνησμό (4%). Η συχνότητα των αντιδράσεων ήταν υψηλότερη με τα αρχικά 3 ml δόση φόρτωσης ένεσης. Επίσης η μελέτη των Overton et al. (2020) ανέφερε συνολικά 5659 αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης από τα οποία 2507 (44%) εμφανίστηκαν σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες. Το ποσοστό των αντιδράσεων σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες ήταν 30% σε σύγκριση με το ποσοστό αντιδράσεων σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία κάθε 4 εβδομάδες που ήταν 20%. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από τον μεγαλύτερο όγκο που δίνεται με κάθε ένεση 8 εβδομάδων. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν τη θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες με προηγούμενη έκθεση σε Cabotegravir συν Rilpivirine ανέφεραν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (34% έναντι 70%). Και για τις δύο ομάδες, η συχνότητα των αντιδράσεων μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου.

Στο πλαίσιο αυτών των δοκιμών έγιναν προσπάθειες να αντιμετωπιστούν οι ανησυχίες σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών στο πλαίσιο της ενέσιμης θεραπείας που απαιτούν συχνότερες επισκέψεις στην κλινική από την από του στόματος θεραπεία. Η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση για τις μελέτες Margolis et al. (2017) και Orkin et al. (2020) για 256 εβδομάδες ανέφερε ότι το 97% των δόσεων πραγματοποιήθηκαν εντός 7 ημερών από το προγραμματισμένο μηνιαίο ραντεβού με το 43% των επισκέψεων να μην απαιτούν προσαρμογή (Teichner et al., 2020). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν επίσης σχετικά με μια συνδυασμένη ανάλυση των δοκιμών Orkin et al. (2020) και Swindells et al. (2020) οι οποίες ανέφεραν ότι μόνο το 1,1% των ενέσεων έγιναν εκτός της περιόδου των ± 7 ημερών. Κανένας από τους ασθενείς με καθυστερημένες ενέσεις δεν πληρούσε τα κριτήρια για επιβεβαιωμένη ιολογική ανεπάρκεια ή είχε ιικό φορτίο >50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 48 (Teichner et al., 2019). Στη δοκιμή των Overton et al. (2020) παρόμοια ποσοστά συμμόρφωσης παρατηρήθηκαν τόσο για την ομάδα θεραπείας 4 εβδομάδων όσο και για την ομάδα θεραπείας 8 εβδομάδων (99% έναντι 98 %) (Overton et al., 2020). Παρά την ουσιαστική παρέμβαση του COVID-19, οι συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές για

Cabotegravir συν Rilpivirine συνέχισαν να αναφέρουν συμμόρφωση στην επίσκεψη ένεσης μεγαλύτερη από το 90%.

Στα 4 από τα 6 άρθρα που δόθηκε το ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από τη θεραπεία φαίνεται οι συμμετέχοντες να προτίμησαν την ενέσιμη θεραπεία έναντι από του στόματος θεραπεία και τη δόση κάθε 8 εβδομάδων έναντι της δόσης κάθε 4 εβδομάδων. Συγκεκριμένα στη μελέτη των Margolis et al. (2017) το μεγαλύτερο ποσοστό (81%) των συμμετεχόντων στις ομάδες ενέσιμης θεραπείας ανέφερε ότι είναι «πολύ ικανοποιημένο» με την τρέχουσα θεραπεία τους σε σύγκριση με εκείνους στην ομάδα θεραπείας από το στόμα (76%). Επίσης η «προθυμία για συνέχιση της θεραπείας» έλαβε τις υψηλότερες βαθμολογίες στις ομάδες ενέσιμης θεραπείας (4 εβδομάδες 88%, 8 εβδομάδες 89%) σε σχέση με την ομάδα θεραπείας από το στόμα (43%) και οι ερωτηθέντες που έλαβαν ενέσιμη θεραπεία 8 εβδομάδων ανέφεραν ότι ήταν «πολύ πιο ικανοποιημένοι» σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν κάθε 4 εβδομάδες. Στη μελέτη των Orkin et al. (2020) το 91% των ερωτηθέντων και στη μελέτη των Swindells et al. (2020) το 86% των ερωτηθέντων προτίμησε τη θεραπεία μακράς δράσης έναντι από τη προηγούμενη από του στόματος θεραπεία. Τέλος στη μελέτη των Overton et al. (2020) 94% των ατόμων παρατηρείται να προτίμησε την ενέσιμη δόση κάθε 8 εβδομάδες παρά το σχήμα κάθε 4 εβδομάδες και από του στόματος θεραπεία.

5.1 Περιορισμοί μελέτης

Βασικός περιορισμός της ανασκόπησης αυτής ήταν η γλώσσα και το χρονολογικό πλαίσιο, αφού τα άρθρα που εντοπίστηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση βρίσκονταν μόνο στα Αγγλικά ή στα Ελληνικά και περιορίζονταν στα τελευταία έξι χρόνια όπου ξεκίνησαν και οι μελέτες για τη θεραπεία μακράς δράσης με την χρήση του σχήματος Cabotegravir συν Rilpivirine. Επιπλέον η ανασκόπηση περιορίστηκε αποκλειστικά σε ποσοτικές μελέτες αποκλείοντας τις μελέτες που είχαν διαφορετικό σχεδιασμό.

6. Συμπεράσματα

Η θεραπεία Cabotegravir συν Rilpivirine είναι η πρώτη θεραπεία μακράς δράσης ενέσιμου σχήματος που παρέχει αποτελεσματική επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με HIV χωρίς την ανάγκη λήψης καθημερινών χαπιών. Δεδομένης της εκτεταμένης συχνότητας δοσολογίας, πολλά άτομα μπορεί να βρουν το νέο ενέσιμο σχήμα ελκυστικό, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ιστορικό ανικανότητας συμμόρφωσης, κόπωσης λήψης χαπιών, ανησυχίες σχετικά με την εμπιστευτικότητα και γαστρεντερικές παρενέργειες από στοματική θεραπεία. Η ισχύς, η ανθεκτικότητα και ο υψηλός φραγμός στην αντίσταση υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του στη διατήρηση της ιικής καταστολής, η οποία έχει παρατηρηθεί σε αρκετές κλινικές δοκιμές φάσης 3 που έδειξαν χαμηλό κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας. Επιπλέον, η ικανοποίηση των ασθενών έχει τεκμηριωθεί καλά στις κλινικές δοκιμές. Σημαντικό είναι να γίνεται προσεκτικός έλεγχος των ασθενών για υποψηφιότητα. Οι υποψήφιοι ασθενείς θα πρέπει να έχουν καταστολή του HIV (ικό φορτίο <50 αντίγραφα/ml) και καλή ανοχή κατά την από του στόματος θεραπεία του Cabotegravir και του Rilpivirine. Συνήθης ανεπιθύμητη ενέργειες της θεραπείας μακράς δράσης είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, πυρετός, μυοσκελετικός πόνος, ναυτία, πονοκέφαλος, και κόπωση.

6.1 Εισηγήσεις

Οι ανάγκες που έχουν οι ασθενείς με HIV λόγω της μη ύπαρξης θεραπείας για πλήρη ίαση της νόσου είναι αυξημένες και πολλές από αυτές εμπίπτουν στις αρμοδιότητες των νοσηλευτών. Με τη νέα θεραπεία οι ασθενείς θα έχουν κάθε τέσσερις ή οκτώ εβδομάδες επαφή με επαγγελματίες υγείας και ιδιαίτερα με νοσηλευτές. Αυτή είναι μια καλή ευκαιρία για το νοσηλευτικό προσωπικό να στηρίξει αυτά τα άτομα ενημερώνοντας και εκπαιδεύοντας τα σε μεθόδους ανακούφισης των συμπτωμάτων, αυτοφροντίδας, αλλά και για βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Με την ανάπτυξη θεραπευτικής σχέσης μεταξύ νοσηλευτών και ασθενών που μπορεί να επιτευχθεί με την εμπιστοσύνη, την ειλικρίνεια, την αφιέρωση χρόνου και την ενεργητική ακρόαση στο πλαίσιο της θεραπείας, μπορεί να γίνει καλύτερος έλεγχος της συμμόρφωσης των ασθενών για σωστή τήρηση της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Badowski, M. E. et al. (2016) 'New Antiretroviral Treatment for HIV', *Infectious Diseases and Therapy*, 5(3), pp. 329–352. doi: 10.1007/s40121-016-0126-x.
2. Cavendish M. (2008). *Diseases and disorders* (pp. 25). Tarrytown, NY.
3. Elliott T., Casey A., Lambert P.A., Sandoe J. (2012). *Lecture Notes: Medical Microbiology and Infection* (pp. 273). Wiley-Blackwell.
4. Evian, C. (2006). *Primary HIV/AIDS care: a practical guide for primary health care personnel in a clinical and supportive setting* (pp. 29). Houghton [South Africa]: Jacana.
5. Ford, S. L. et al. (2013) 'Lack of Pharmacokinetic Interaction between Rilpivirine and Integrase Inhibitors Dolutegravir and GSK1265744', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(11), pp. 5472–5477. doi: 10.1128/AAC.01235-13.
6. Iweala, O. I. (2004) 'HIV diagnostic tests: An overview', *Contraception*, 70(2), pp. 141–147. doi: 10.1016/j.contraception.2004.03.012.
7. Jakob, N. et al. (2007) 'Early immune activation in gut-associated and peripheral lymphoid tissue during acute HIV infection', *Aids*, 21(5), pp. 565–574. doi: 10.1097/QAD.0b013e3280117204.
8. Karmon, S. L. et al. (2015) 'GSK1265744 Demonstrates Robust In Vitro Activity Against Various Clades of HIV-1', *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 68(3), pp. e39–e41. doi: 10.1097/QAI.0000000000000469.
9. Letendre, S. L. et al. (2019) 'Pharmacokinetics and antiviral activity of cabotegravir and rilpivirine in cerebrospinal fluid following long-acting injectable administration in HIV-infected adults', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press, 75(3), pp. 648–655. doi: 10.1093/JAC/DKZ504.
10. Levy, J. A. (2006) 'HIV Pathogenesis: Knowledge Gained after Two Decades of Research', pp. 10–16.

11. Mandell GL., Bennett JE., Dolin R. (2010). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Chapter 118. Churchill Livingstone.
12. Margolis, D. A. et al. (2015) 'Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): A randomised, phase 2b, dose-ranging trial', *The Lancet Infectious Diseases*, 15(10), pp. 1145–1155. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00152-8.
13. Margolis, D. A. et al. (2017) 'Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial', *The Lancet*, 390(10101), pp. 1499–1510. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31917-7.
14. MMWR, 1993. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
15. Murray, M. et al. (2019) 'Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study', *HIV Research and Clinical Practice*. Taylor & Francis, 20(4–5), pp. 111–122. doi: 10.1080/25787489.2019.1661696.
16. Orkin, C, Arasteh, K. M., Górgolas Hernández-Mora, V. P. et al. (2020) Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection, March 4, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1909512.
17. Overton, E. T. et al. (2020) 'Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study', *The Lancet*, 396(10267), pp. 1994–2005. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0.
18. Rizzardini, G. et al. (2020) 'Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials', *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 85(4), pp. 498–506. doi: 10.1097/QAI.0000000000002466.
19. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, Latiff G, Pokrovsky V, Bredeek F, Smith G, Cahn P, Kim YS, Ford SL, Talarico CL, Patel P, Chounta V, Crauwels H, Parys W, Vanveggel S, Mrus J, Huang J, Harrington CM, Hudson KJ, Margolis DA, Smith KY, Williams PE,

- Spreen WR. (2020) Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression | Enhanced Reader, March 4, 2020. Available at: <chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2Fdoi%2Fpdf%2F10.1056%2FNEJMoa1904398%3FarticleTools%3Dtrue> (Accessed: 5 February 2022).
20. Teichner, P., Cutrell, A., D'Amico, R., et al. (2019) '884. Patient Adherence to Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine Through 48 Weeks of Maintenance Therapy in the Phase 3 ATLAS and FLAIR Studies', *Open Forum Infectious Diseases*, 6(Supplement_2), pp. S20–S20. doi: 10.1093/ofid/ofz359.043.
 21. Teichner, P., Wu, S., Zhang, F., Dorey, D., D'Amico, R., Griffith, S., Sutton, K., McCoig, C., Upadhyay, O., et al. (2020) '1029. Long-Term Patient Adherence and Management of Treatment Interruptions With Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for Maintenance Therapy in Phase IIb/III Studies', *Open Forum Infectious Diseases*, 7(Supplement_1), pp. S544–S544. doi: 10.1093/ofid/ofaa439.1215.
 22. UNAIDS, 2019. Global HIV & AIDS Statistics. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
 23. WHO, 2007. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children.
 24. WHO, 2021. HIV/AIDS. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
 25. Zara, S., Mills, E.J., Nachega, J.B., Vreeman, R., et al. (2016) Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS Medicine*, 13(11), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pmed.1002183.