

YILIN SES GETİREN MAKALELERİ

Viral Enfeksiyonlar

Dr. Adalet AYPAK

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

Sabue Mulangu, M.D., Lori E. Dodd, Ph.D., Richard T. Davey, Jr., M.D., Olivier Tshiani Mbaya, M.D., Michael Proschan, Ph.D., Daniel Mukadi, M.D., Mariano Lusakibanza Manzo, Ph.D., Didier Nzolo, M.D., Antoine Tshomba Oloma, M.D., Augustin Ibanda, B.S., Rosine Ali, M.S., Sinaré Coulibaly, M.D., Adam C. Levine, M.D., Rebecca Grais, Ph.D., Janet Diaz, M.D., H. Clifford Lane, M.D., Jean-Jacques Muyembe-Tamfum, M.D., and the PALM Writing Group, for the PALM Consortium Study Team*

27 Kasım 2019, NEJM

**EBOLA VİRÜS HASTALIĞI TEDAVİLERİNİN
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMASI**

GİRİŞ

- Ağustos 2018
- Kongo Demokratik Cumhuriyeti(KDC)-Kuzey Kivu ve Ituri
- Ebola virüs hastalığının onuncu salgını
- 1976'dan beri Zaire ebolavirüs infeksiyonun ikinci en büyük salgını
- 2013-2016'da >11.000 ölüm
- 2018 Salgını: 2500 vaka /1650 ölüm

GİRİŞ

WHO---Ebola Virüs Hastalığı(EVH) eksperimental tedavi grubu

KDC yöneticileri

Uluslararası komiteler

Deneyisel tedaviler için randomize kontrollü çalışma planı

Bir sonraki salgına hazırlık...

Method

Çalışma Dizaynı

- PREVAİL II çalışması--ZMapp (2017)

Zmapp (Üçlü monoklonal Ab)

Remdesivir (Nükleotid analogu-RNA polimeraz inhibitörü)

MAb114 (Ebola geçirenlerden hazırlanan tekli insan monoklonal Ab)

REGN-EB3 (üç tane insan IgG1 monoklonal Ab karışımı)

1:1:1:1 Randomizasyon

Z mapp yeni ajanlarla karşılaştırıldı

Method

- Kasım 2018----Üç ajan
- Ocak 2019-----+ REGN-EB3
- Primer sonlanım noktası: İlk 28 gündeki ölümler

Method

Tarama ve Randomizasyon

- Ebola virüs(EBOV) RNA tesbit edilen hastalar
- Herhangi bir yaş
- Hamileler dahil
- Üç gün içinde RT-PCR pozitifliği
- Başka bir tedavi almamış (Deneysel aşular hariç)—30 gün içinde
- Nükleoprotein değeri: ≤ 22 : düşük viral yük
 >22 : yüksek viral yük

Method

Çalışma prosedürü

- Standart bakım
- İV sıvı
- Günlük laboratuvar testler
- Hipoglisemi ve elektrolit imbalansı
- Antibiyotik, antimalaryal

Zmapp (Üç günde bir 50 mg/kg, birinci gün başlanır)

Remdesivir (200 mg yükleme, 100 mg idame 9-13 gün)(viral yüke göre)

MAB114 (50 mg/kg tek doz)

REGN-EB3 (150 mg/kg, sadece birinci gün)

Method

- Primer sonlanım noktası: 28 gün içindeki ölüm (Boschloo's hipotez testi)
- Her bir grup için 145 hasta (%80 power, tip I %5 hata)
- **185 hasta** Zmapp, Remdesivir, MAb114 ve 170 hasta REGN-EB3

SONUÇLAR

- ✓ 18 Yaş ve üstü (%74.4)
- ✓ Kadın cinsiyet (%55.6)
- ✓ Bazal viral yük 24 ± 5.6
- ✓ Semptomların 5. gününde başvuru (Diare, ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, kusma)
- ✓ Aşılama hikayesi (%25)
- ✓ Malarya ile birliktelik (%10.2)
- ✓ Serum kreatinin: 2.5 ± 2.9 mg/dL
- ✓ AST: 668 ± 700 U/L
- ✓ ALT: 379 ± 464 U/L

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Trial Population.*

Characteristic	All Patients (N=673)	ZMapp (N=169)	Remdesivir (N=175)	MAb114 (N=174)	REGN-EB3 (N=155)	ZMapp Subgroup† (N=154)
Age — yr	28.8±17.6	29.7±16.8	29.6±17.2	27.4±18.5	28.2±18.2	30.2±16.7
Age group — no. (%)						
≤5 yr	86 (12.8)	20 (11.8)	16 (9.1)	26 (14.9)	24 (15.5)	17 (11.0)
≤7 days	5 (0.7)	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (1.3)
>5 yr to <18 yr	86 (12.8)	14 (8.3)	25 (14.3)	29 (16.7)	18 (11.6)	13 (8.4)
≥18 yr	501 (74.4)	135 (79.9)	134 (76.6)	119 (68.4)	113 (72.9)	124 (80.5)
Female sex — no. (%)	374 (55.6)	87 (51.5)	98 (56.0)	98 (56.3)	91 (58.7)	80 (51.9)
Positive result on pregnancy test — no./total no. (%)	17/277 (6.1)	4/63 (6.3)	6/77 (7.8)	5/69 (7.2)	2/68 (2.9)	4/61 (6.6)
Weight — kg (% with missing data)	47.0±19.3 (0.1)	49.2±19.2 (0)	47.8±17.7 (0.6)	44.8±19.8 (0)	46.1±20.4 (0)	49.6±18.8 (0)
Patient reported vaccination with rVSVΔG-Z EBOV-GP — no./total no. (%)	155/620 (25.0)	41/154 (26.6)	43/156 (27.6)	36/157 (22.9)	35/153 (22.9)	41/154 (26.6)
<10 days before admission to the Ebola treatment center	80/155 (51.6)	21/41 (51.2)	18/43 (41.9)	21/36 (58.3)	20/35 (57.1)	21/41 (51.2)
≥10 days before admission to the Ebola treatment center	60/155 (38.7)	18/41 (43.9)	21/43 (48.8)	10/36 (27.8)	11/35 (31.4)	18/41 (43.9)
Timing not reported	15/155 (9.7)	2/41 (4.9)	4/43 (9.3)	5/36 (13.9)	4/35 (11.4)	2/41 (4.9)
Current illness‡						
Nucleoprotein Ct value ≤22 — no./total no. (%)	282/670 (42.1)	70/168 (41.7)	73/173 (42.2)	73/174 (42.0)	66/155 (42.6)	64/153 (41.8)
Nucleoprotein Ct value (% with missing data)¶	24.0±5.6 (0.4)	23.4±5.2 (0.6)	23.8±5.3 (1.1)	24.6±6.4 (0)	24.1±5.3 (0)	23.3±5.1 (0.7)
Glycoprotein Ct value (% with missing data)	28.5±4.9 (2.4)	28.3±4.7 (1.2)	28.4±4.8 (2.3)	28.5±5.1 (5.2)	28.7±4.9 (0.6)	28.0±4.6 (1.3)
Days since onset of symptoms (% with missing data)	5.5±3.5 (1.2)	5.6±3.6 (1.2)	5.4±3.4 (2.3)	5.5±3.6 (0.6)	5.4±3.2 (0.6)	5.5±3.6 (1.3)
Positive result for malaria — no./total no. (%)	57/557 (10.2)	12/140 (8.6)	15/139 (10.8)	13/140 (9.3)	17/138 (12.3)	12/140 (8.6)
Serum chemical values (% with missing data)						
Creatinine — mg/dl¶	2.5±2.9 (18.6)	2.9±3.3 (22.5)	2.7±3.0 (17.7)	2.1±2.6 (17.2)	2.5±2.8 (16.8)	2.7±3.0 (22.7)
Potassium — mmol/liter	4.4±1.1 (30.5)	4.3±1.1 (34.9)	4.3±1.1 (26.9)	4.4±1.3 (28.7)	4.4±1.0 (31.6)	4.3±1.1 (33.8)
AST — U/liter¶	668±700 (40.6)	767±745 (43.2)	713±702 (47.2)	546±617 (42.0)	648±726 (38.1)	775±749 (42.9)
ALT — U/liter	379±464 (18.1)	404±475 (21.3)	385±471 (18.3)	358±433 (17.8)	368±483 (14.8)	390±445 (21.4)
Vital signs (% with missing data)						
Blood pressure — mm Hg						
Systolic	106.9±17.5 (13.7)	106.1±14.9 (8.9)	107.2±18.5 (13.1)	106.7±17.6 (17.2)	107.6±19.0 (15.5)	105.9±14.8 (9.1)
Diastolic	70.3±15.0 (13.7)	71.0±14.1 (8.9)	70.7±14.4 (13.1)	69.7±14.7 (17.2)	70.0±17.1 (15.5)	70.2±14.0 (9.1)
Pulse — beats/min	98.2±20.8 (2.2)	97.2±21.1 (2.4)	97.2±20.0 (1.7)	98.5±21.5 (1.7)	100.0±20.6 (3.2)	97.4±21.4 (2.6)
Body temperature — °C	37.4±1.2 (1.0)	37.5±1.2 (0.6)	37.3±1.3 (1.1)	37.4±1.2 (1.1)	37.4±1.2 (1.3)	37.5±1.2 (0.6)
Respiratory rate — breaths/min	25.1±7.5 (4.6)	24.8±7.0 (5.9)	24.6±6.9 (2.3)	25.1±7.8 (4.6)	25.8±8.2 (5.8)	24.8±7.3 (5.8)
Oxygen saturation — %	95.8±4.2 (5.2)	95.7±3.1 (5.3)	96.4±3.9 (2.9)	95.5±5.4 (6.9)	95.8±4.1 (5.2)	95.6±3.2 (5.8)

SONUÇLAR

Table 2. Comparison of Death at 28 Days According to Treatment Group.

Population	ZMapp <i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	Remdesivir <i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	Difference, Remdesivir vs. ZMapp <i>percentage points (95% CI)</i>	MAb114 <i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	Difference, MAb114 vs. ZMapp <i>percentage points (95% CI)</i>	REGN-EB3 <i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	ZMapp Subgroup <i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	Difference, REGN-EB3 vs. ZMapp Subgroup <i>percentage points (95% CI)</i>
Overall	84/169 (49.7)	93/175 (53.1)	3.4 (-7.2 to 14.0)	61/174 (35.1)	-14.6 (-25.2 to -1.7)*	52/155 (33.5)	79/154 (51.3)	-17.8 (-28.9 to -2.9)*
Patients with high viral load†	60/71 (84.5)	64/75 (85.3)	0.8 (-15.3 to 17.2)	51/73 (69.9)	-14.6 (-33.0 to -0.5)	42/66 (63.6)	56/65 (86.2)	-22.5 (-41.8 to -5.1)
Patients with low viral load†	24/98 (24.5)	29/100 (29.0)	4.5 (-9.1 to 19.1)	10/101 (9.9)	-14.6 (-32.4 to -2.6)	10/89 (11.2)	23/89 (25.8)	-14.6 (-32.6 to -2.3)

✓ 28 günlük mortalite 290 hasta (%43.1)

✓ Yüksek viral yük (%76.1)

✓ Etkinlik: MAb114 ve REGN-EB3 > Zmapp ve remdesivir

SONUÇLAR

Table 3. Logistic-Regression Analyses for Death at 28 Days.

Variable	No. of Patients in Analysis*	For Each Variable	Odds Ratio (95% confidence interval)†		
			Remdesivir vs. ZMapp	MAb114 vs. ZMapp	REGN-EB3 vs. ZMapp
Duration of symptoms	615	1.11 (1.05–1.16) per day of symptoms‡	1.04 (0.66–1.64)	0.49 (0.31–0.78)	0.45 (0.28–0.78)
Nucleoprotein Ct value	620	0.66 (0.62–0.71) per 1 unit increase	1.29 (0.71–2.34)	0.39 (0.21–0.73)	0.37 (0.20–0.68)
Years of age	623	1.00 (1.00–1.01) per 1 yr increase	1.07 (0.68–1.66)	0.52 (0.33–0.82)	0.48 (0.31–0.77)
Creatinine level§	507	1.43 (1.31–1.56) per 1 mg/dl increase	0.93 (0.54–1.59)	0.48 (0.27–0.84)	0.38 (0.21–0.67)
AST level§	380	1.15 (1.11–1.20) per 100 U/liter increase	1.06 (0.54–2.05)	0.31 (0.14–0.67)	0.29 (0.14–0.63)
ALT level§	511	1.43 (1.33–1.54) per 100 U/liter increase	0.95 (0.54–1.68)	0.37 (0.20–0.69)	0.36 (0.20–0.66)
Patient-reported vaccination§	620	0.37 (0.24–0.55) yes vs. no	1.06 (0.67–1.68)	0.48 (0.30–0.77)	0.44 (0.28–0.71)

Bağımsız değişkenlere göre tedavi etkinlikleri

MAb114 ve REGN-EB3 Etkinliği daha yüksek

SONUÇLAR

MAb114 ve REGN-EB3 Etkinliği daha yüksek

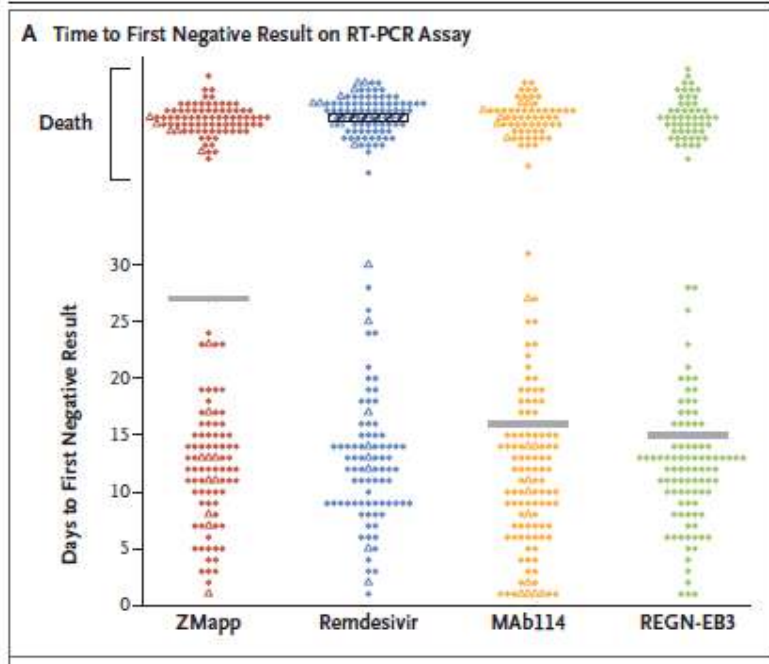
**Aşılana grupta ölüm oranı daha düşük %27.1
(42/155)**

Aşılama grupta ölüm oranı %48.4 (225/465)

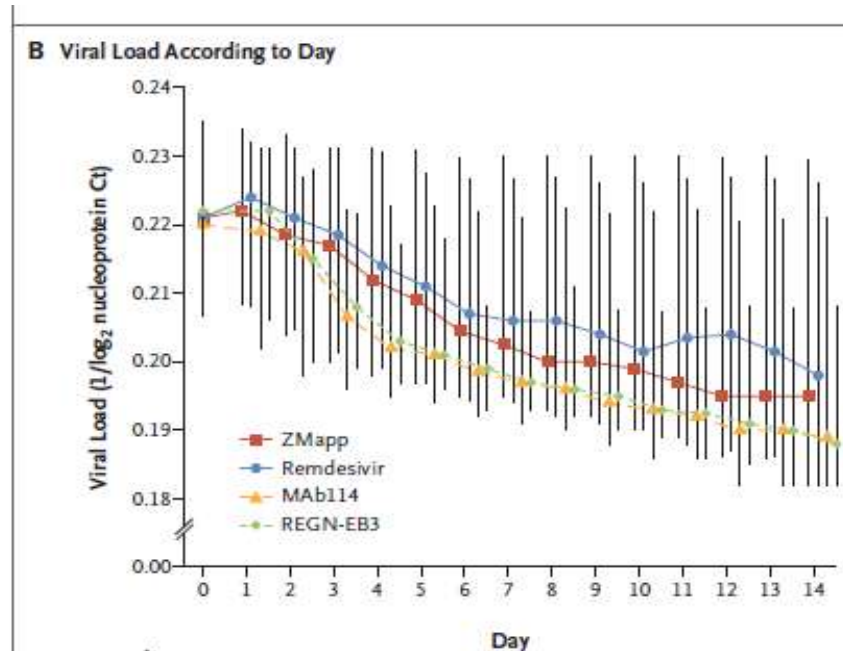
Table 4. Multivariate Logistic-Regression Analyses for Death at 28 Days in the 371 Patients Who Had Data Available for All Variables.

Variable	Odds Ratio (95% CI)
Assignment to remdesivir vs. ZMapp	0.99 (0.46–2.14)
Assignment to <u>MAb114 vs. ZMapp</u>	<u>0.24</u> (0.10–0.61)
Assignment to <u>REGN-EB3 vs. ZMapp</u>	<u>0.21</u> (0.08–0.53)
Duration of symptoms before admission to treatment center, per each additional day	1.12 (1.00–1.24)
Baseline nucleoprotein Ct value per 1-unit increase	0.67 (0.59–0.76)
Years of age per 1 yr increase	1.02 (1.00–1.04)
Creatinine level per 1 mg/dl increase	1.36 (1.18–1.58)
AST level per 100 U/liter increase	1.00 (0.92–1.07)
ALT level per 100 U/liter increase	0.96 (0.79–1.17)
<u>Patient-reported vaccination, yes vs. no</u>	<u>0.47</u> (0.21–1.01)

SONUÇLAR



MAb114 ve REGN-EB3'de **daha erken viral klirens**



MAb114 ve REGN-EB3 ile **daha hızlı viral klirens**

Prognostik faktörler

- Tedavi öncesi semptomların süresi
- Yüksek viral yük
- Yüksek serum kreatinini
- Yüksek ALT ve AST düzeyleri

Mortalite için indikatörler...

Güvenlik

- 29 ciddi yan etki
- Dört tanesi ilaçlara bağlı
- Üç ölüm (hipotansiyon---kardiak arrest)
- Hastalık şiddeti???

Tartışma

- Farkındalık ve erken tanı hayat kurtarır
- Bazal VY>22 ----mortalite 4 kat yüksek
- Bazal böbrek yetmezliği

Prognostik indikatör

- **MAb114 ve REGN-EB3**

- Hızlı viral klirens
- Daha etkili
- Ümit verici

Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism A Nationwide Cohort Study

Anders Hviid, DrMedSci; Jørgen Vinslöv Hansen, PhD; Morten Frisch, DrMedSci; and Mads Melbye, DrMedSci

Background: The hypothesized link between the measles, mumps, rubella (MMR) vaccine and autism continues to cause concern and challenge vaccine uptake.

Objective: To evaluate whether the MMR vaccine increases the risk for autism in children, subgroups of children, or time periods after vaccination.

Design: Nationwide cohort study.

Setting: Denmark.

Participants: 657 461 children born in Denmark from 1999 through 31 December 2010, with follow-up from 1 year of age and through 31 August 2013.

Measurements: Danish population registries were used to link information on MMR vaccination, autism diagnoses, other childhood vaccines, sibling history of autism, and autism risk factors to children in the cohort. Survival analysis of the time to autism diagnosis with Cox proportional hazards regression was used to estimate hazard ratios of autism according to MMR vaccination status, with adjustment for age, birth year, sex, other childhood vaccines, sibling history of autism, and autism risk factors (based on a disease risk score).

Results: During 5 025 754 person-years of follow-up, 6517 children were diagnosed with autism (incidence rate, 129.7 per 100 000 person-years). Comparing MMR-vaccinated with MMR-unvaccinated children yielded a fully adjusted autism hazard ratio of 0.93 (95% CI, 0.85 to 1.02). Similarly, no increased risk for autism after MMR vaccination was consistently observed in subgroups of children defined according to sibling history of autism, autism risk factors (based on a disease risk score) or other childhood vaccinations, or during specified time periods after vaccination.

Limitation: No individual medical charts were reviewed.

Conclusion: The study strongly supports that MMR vaccination does not increase the risk for autism, does not trigger autism in susceptible children, and is not associated with clustering of autism cases after vaccination. It adds to previous studies through significant additional statistical power and by addressing hypotheses of susceptible subgroups and clustering of cases.

Primary Funding Source: Novo Nordisk Foundation and Danish Ministry of Health.

Ann Intern Med. 2019;170:513-520. doi:10.7326/M18-2101

For author affiliations, see end of text.

This article was published at Annals.org on 5 March 2019.

Annals.org

5 Mart 2019

**KIZAMIK KABAKULAK KIZAMIKÇIK (KKK) AŞILAMASI VE
OTİZM**

Giriş

- Otizm ve KKK aşısı ilişkisi var mı?
- Önceki çalışmalar spesifik gruplarda yapılmadı
- Familial ve çevresel risk faktörü olan çocuklarda KKK'nın otizm ile ilişkisi araştırıldı

METHOD

- 1 Ocak 1999 -31 Aralık 2010 arası Danimarka'da doğan çocuklar
- Gönüllülük esasına dayanan aşılama sistemi
- KKK: 15.ay---12 yaş (4 yaş)
- DTaP-IPV/Hib: 3,5 ve 12.aylar
- Çalışma peryodu boyunca kullanılan aşılar tiyomersal içermedi
- Aynı aşılar kullanıldı
- Schwarz (measles, 2000 to 2007) or Ender's Edmonton (measles, 2008 –2013), Jeryl Lynn (mumps), and Wistar RA 27/3 (rubella)

Otizm

- Danimarka psikiyatri merkezinden bu süreçte tanı konulan otizm tanılı hastalar tesbit edildi
- ICD 10. revizyon
- F84.0 (otistik bozukluklar), F84.1 (atipik otizm), F84.5 (Asperger sendromu), F84.8 (diğer yaygın gelişimsel bozukluklar), ve F84.9 (tanımlanamamış yaygın gelişimsel bozukluklar)

Otizm

- Hollanda Ulusal Hasta Kayıt Sistemi'nden herediter geçişi olan otizm riskini artıran hastalıklar belirlendi
- Fragile X sendromu, Tuberous sklerozis, Angelman sendromu, Down sendromu, DiGeorge sendromu, nörofibromatozis, Prader–Willi sendromu, ve konjenital rubella sendromu
- Bir yaşından önce ya da sonra bu durumlar tesbit edilenler çalışma dışı bırakıldı

Otizm risk faktörleri

Literatür taraması ile belirlendi

Anne-baba yaşı

Hamilelik sırasında sigara kullanımı

Doğum yöntemi

Erken doğum

Beşinci dakikadaki Apgar skoru

Düşük doğum ağırlığı

Kafa çevresi

METHOD

KKK, çocuklarda otizm riskini artırıyor mu?

- Genetik yatkınlık var mı?
- Cinsiyet
- Doğum bilgileri
- Hayatın 1. yılındaki aşılama hikayeleri
- Tahmini Hastalık Risk Modeli
- Çoklu çevresel faktörler

Subgrup 1

Subgrup 2

METHOD

- Çocuklar bir yaşına kadar takip edildi
 - Ya da otizmin ilk tanısına kadar
 - Ölüm
 - Göç
 - Otizm ilişkili sendromlar
-
- 31 Ağustos 2013'e kadar takip uzatıldı

METHOD

- Otizm risk skoru, orantısal risk skoru ile belirlendi
- Her çocuk için hazard ratio(HR) hesaplandı
- Bu skora göre 4 risk grubu belirlendi
 - Çok düşük: (1-3)
 - Düşük: (4-6)
 - Orta: (7-9)
 - Yüksek: (10)

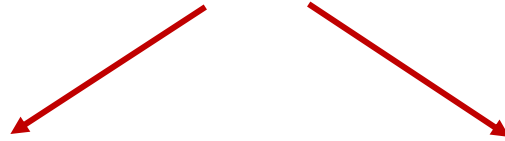
METHOD

- Homojenite sağlamak için hangi yaş aralıklarında aşılandıkları da tesbit edilmiş
- 1-3yıl, 3-5 yıl, 5-7 yıl, 7-10 yıl, >10 yıl
- Aşılanma durumu ile otizm risk skoru karşılaştırıldı
- Cox regresyon analizi ile belli zaman peryodunda aşılanma durumuna göre oluşan hazard ratio(HR) hesaplandı

METHOD

Otizm Riski

Aşılama durumu

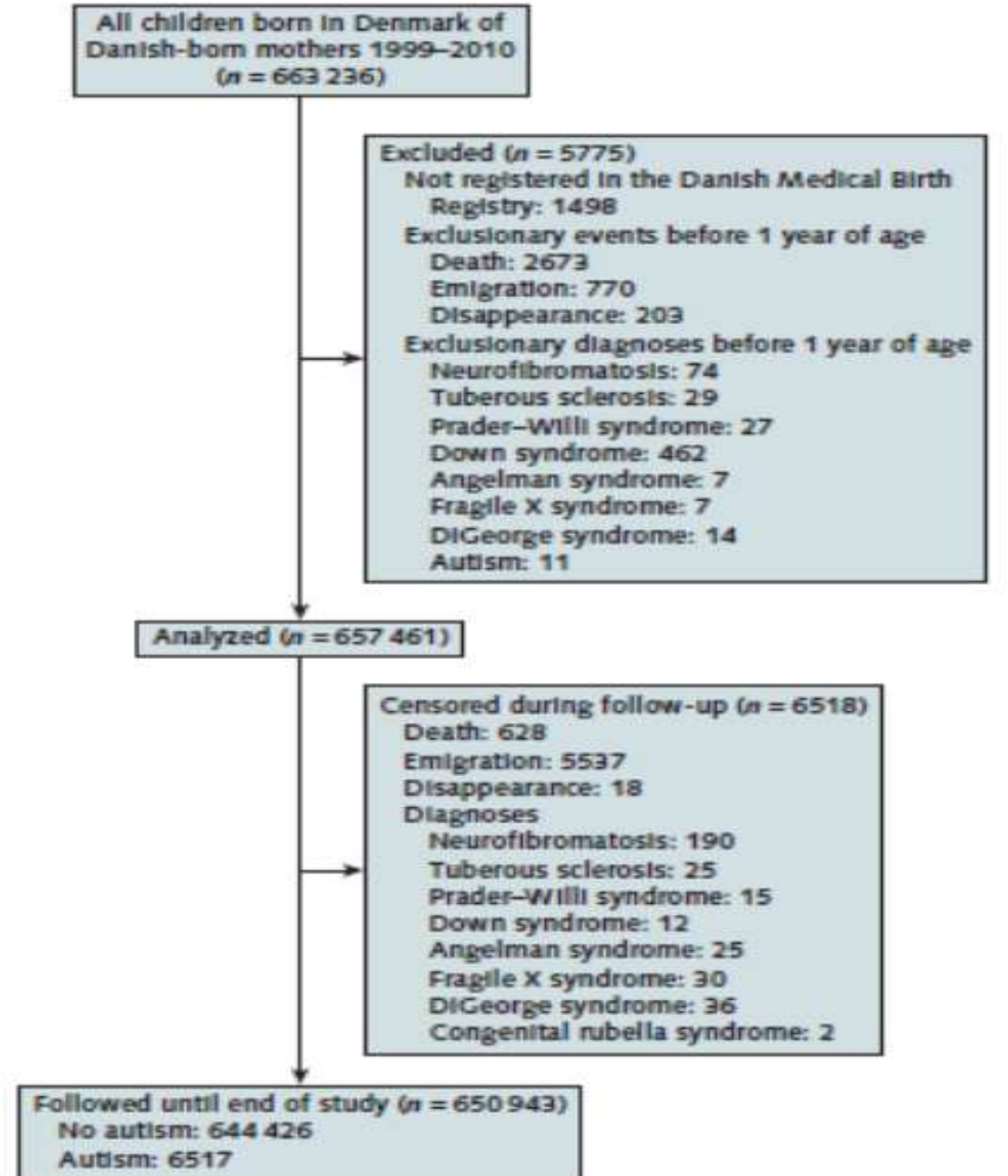


3, 5, 7, 10 yıl

Cinsiyet
Doğum bilgileri
Diğer çocukluk aşıları
Otizm risk skoru

Sonuçlar

- 650.943 çocuk
- 6517 çocuk otistik
- İnsidans oranı: 129.7/100.000 hasta yılı
- Ortalama tanı koyma yaşı: 7.2 yıl (SD, 2.86)
- KKK aşı yapılma oranı: %95.19
- Ortalama aşılama zamanı: 1.34 yıl



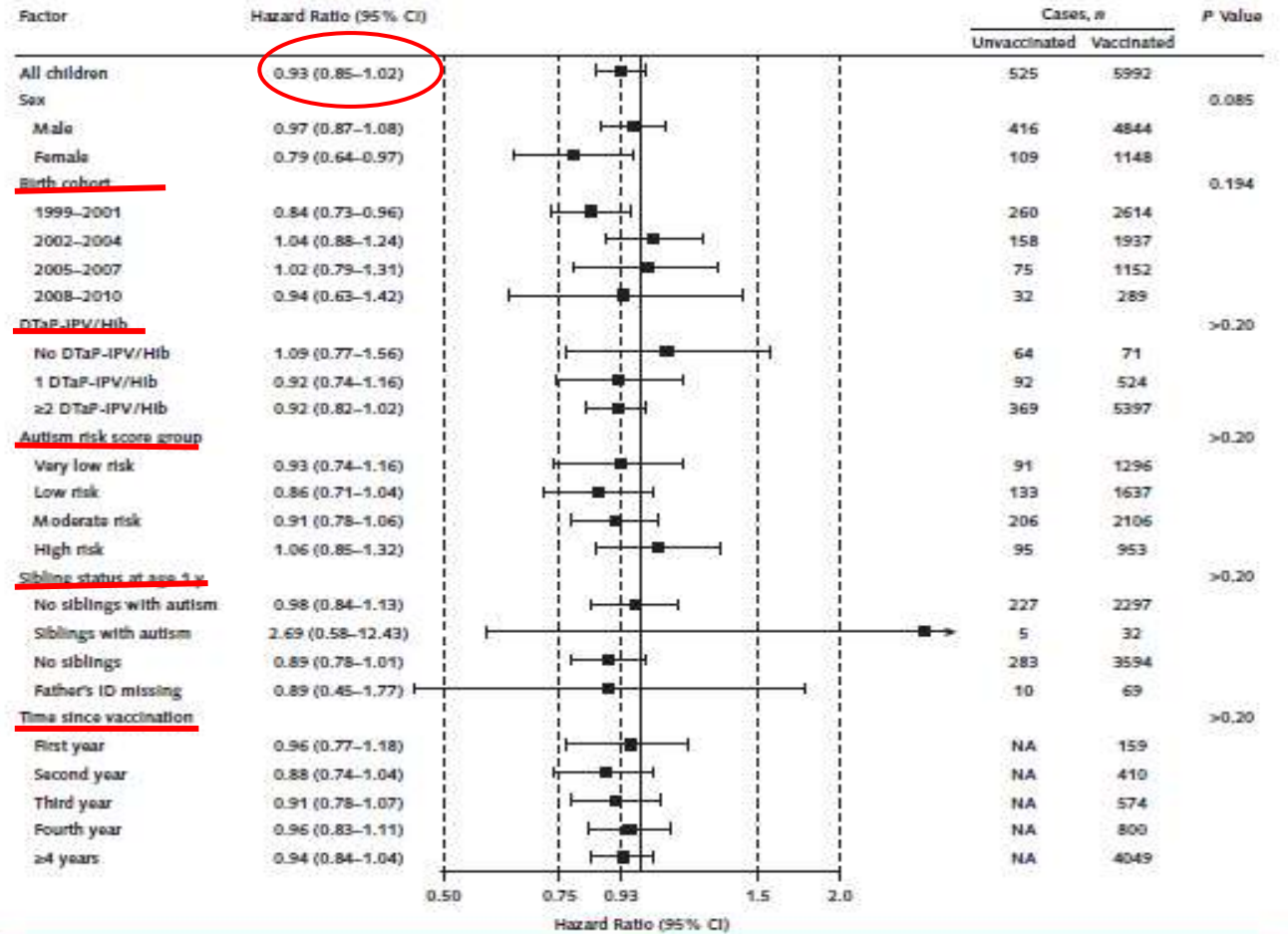
Sonuçlar

Aşılanan grupta otizm riski artmıyor

Özellikli grupta: Risk artmıyor

- Otizm risk faktörü olan
- Diğer çocukluk aşıları

Figure 3. Association between measles, mumps, rubella vaccination and autism in subgroups of 657 461 children born in Denmark between 1 January 1999 and 31 December 2010.



Sonuçlar

Otizm Risk Faktörü

- Yaşlı ve bilinmeyen baba
- Yaşlı anne
- Kötü Apgar skoru
- Düşük doğum ağırlığı
- Erken doğan bebekler
- Kafa çevresi büyüklüğü
- Müdahaleli doğum
- Gebelikte madde kullanımı

Table. Study Population Characteristics*

Characteristic	Overall (n = 657 461)†	Vaccinated Children (n = 625 842)‡	Unvaccinated Children (n = 31 619)‡
Sex			
Male	336 949 (0.51)	320 038 (0.95)	16 911 (0.05)
Female	320 512 (0.49)	305 804 (0.95)	14 708 (0.05)
Birth cohort			
1999-2001	168 350 (0.26)	162 513 (0.97)	5837 (0.03)
2002-2004	163 478 (0.25)	153 439 (0.94)	10 039 (0.06)
2005-2007	165 064 (0.25)	159 059 (0.96)	6005 (0.04)
2008-2010	160 569 (0.24)	150 831 (0.94)	9738 (0.06)
Other early childhood vaccines§			
None	11 571 (0.02)	6842 (0.59)	4729 (0.41)
1 DTap-IPV/Hib	60 306 (0.09)	54 686 (0.91)	5620 (0.09)
≥2	585 584 (0.89)	564 314 (0.96)	21 270 (0.04)
Autism risk score			
Very low risk	191 261 (0.29)	183 671 (0.96)	7590 (0.04)
Low risk	203 219 (0.31)	194 384 (0.96)	8835 (0.04)
Moderate risk	197 220 (0.30)	186 491 (0.95)	10 729 (0.05)
High risk	65 761 (0.10)	61 296 (0.93)	4465 (0.07)
Autism history in siblings§			
No siblings	319 936 (0.49)	306 642 (0.96)	13 294 (0.04)
No siblings with autism	331 994 (0.50)	314 362 (0.95)	17 632 (0.05)
Siblings with autism	838 (0.001)	759 (0.91)	79 (0.09)
Father unknown	4693 (0.007)	4079 (0.87)	614 (0.13)

Tartışma

- KKK aşılması sonrası takiplerde duyarlı subgruplarda (ailesel ve çevresel risk faktörü olan) dahil **otizm vakalarında artış olmamıştır**
- Bazı çalışmalarda aşılama ile ilişkilendirilmiş olan 'regresif otizm' ile ilgili kümelenme olmamıştır
- Hayatın 1. yılında aşılanmamış (DTaP-IPV/Hib dahil) grupta da otizm riski artmamıştır

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Anti-CD4 Antibody UB-421 on HIV-1 Rebound after Treatment Interruption

Chang-Yi Wang, Ph.D., Wing-Wai Wong, M.D.,* Hung-Chin Tsai, M.D., Ph.D., Yen-Hsu Chen, M.D., Ph.D., Be-Sheng Kuo, Ph.D., Shugene Lynn, Ph.D., Jana Blazkova, Ph.D., Katherine E. Clarridge, M.D., Hsiao-Wen Su, Ph.D., Chia-Ying Lin, M.S., Fan-Chen Tseng, Ph.D., Annie Lai, M.S., Fu-Hung Yang, M.S., Chen-Han Lin, M.S., William Tseng, M.S., Hsiao-Yi Lin, M.D., Connie L. Finstad, Ph.D., Flossie Wong-Staal, Ph.D., Carl V. Hanson, Ph.D., Tae-Wook Chun, Ph.D., and Mei-June Liao, Ph.D.

18 Nisan 2019

Anti-CD4 Antikoru UB-421'in tedaviye ara verildiğinde HIV-1 reboundu üzerine etkisi

GİRİŞ

- Anti retroviral tedaviler (ART) ile HIV enfeksiyonu yönetilebilir kronik bir hastalık haline geldi
- ART'ye ara verildiğinde kısa sürede viremi görülür

ART Direnç Sorunu

Temas öncesi profilaksiler
ilaç dirençli virüslerin aktarımı

Virolojik başarısızlık..

GİRİŞ

- HIV supresyonunu sağlamak için farklı mekanizması olan moleküllere ihtiyaç var
- HIV spesifik monoklonal antikolar HIV enfeksiyonun tedavisinde denendi
- Geniş nötralizasyonlu HIV spesifik monoklonal antikoların kullanımı
- Ab dirençli virüs gelişimini kolaylaştırır mı?

GİRİŞ

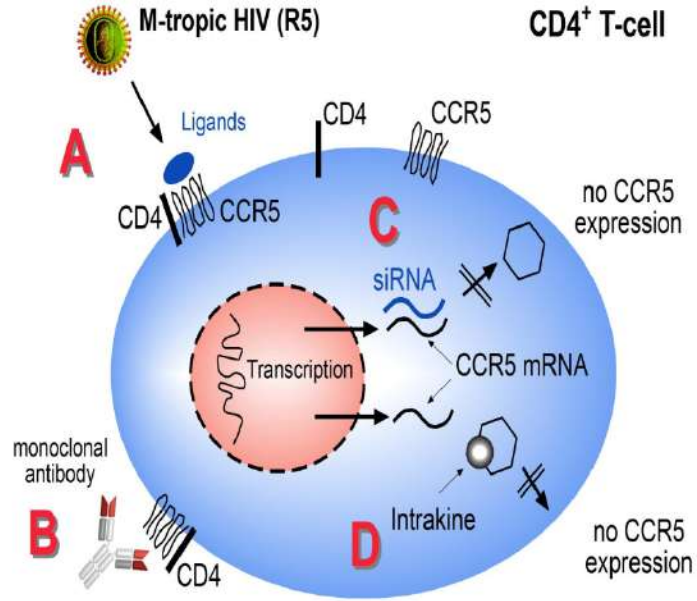
Monoklonal Antikorlar (mAbs): UB-421

- CD4 ve koreseptörleri (CCR5 ve CXCR4) hedef alan mAb'lar antiviral ajan olarak kullanılabilir
- 850 HIV+ hastada(MDRsuşlar dahil) %100 inhibisyon sağladı
- CD+4 T hücrelere 50-100 kat yüksek afinite gösterir (HIV gp120 proteinine göre)

Wang CY et all. Proc natl Acad USA 1999

Wang CY et all. CROI absract.2017

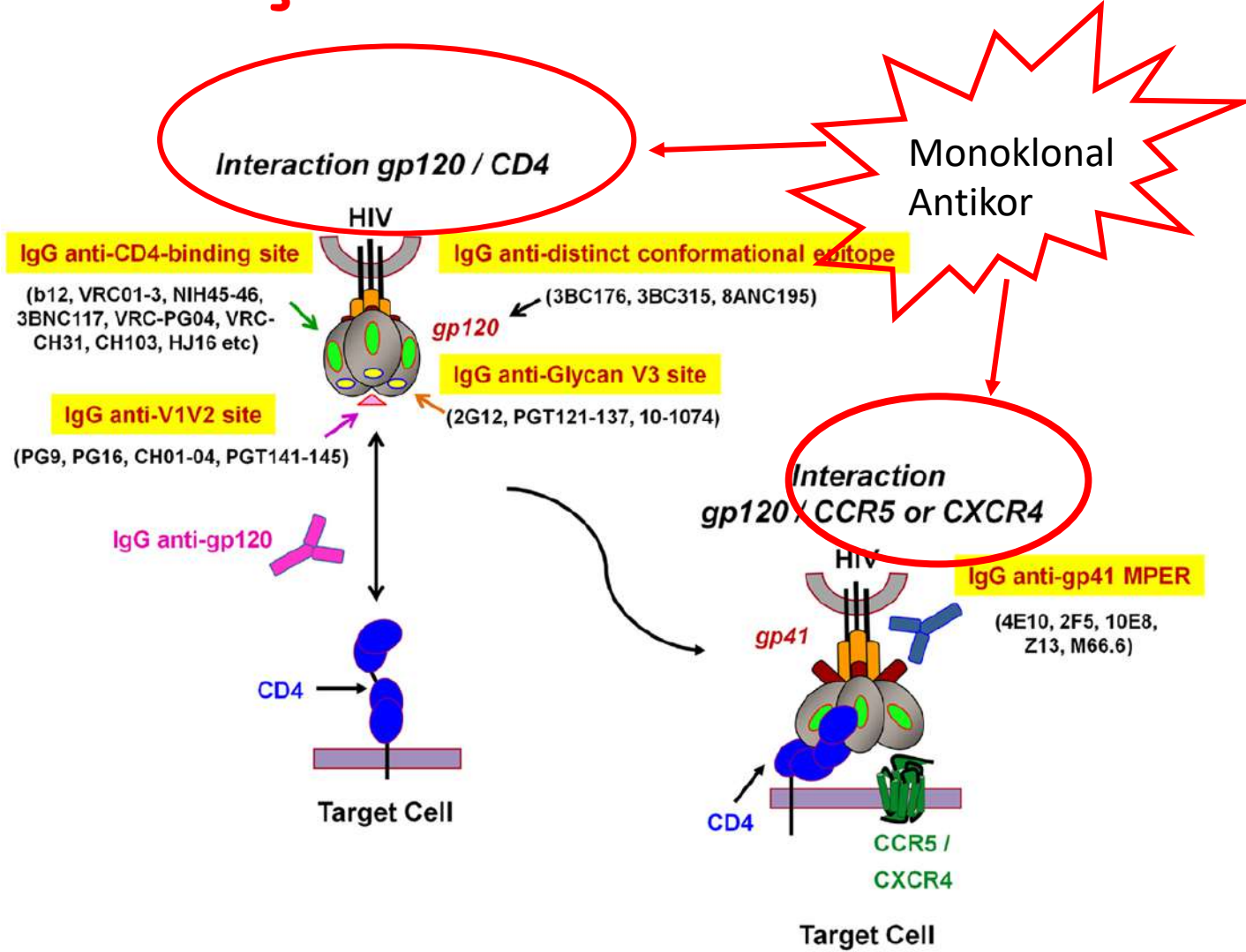
GİRİŞ



Virüse bağlanarak, konak hücrelerine girmesini engeller

CD4+ T hücrelerine gp120'ye göre daha yüksek afinite gösterir

GİRİŞ



Virüsün hücre içine girişi ve hücre içi yayılımı engellenir

Sitotoksisite yok
İmmun supresyon yok

Method

- Non randomize, faz 2 klinik çalışma
- HIV + tedavi almayan hastalarda UB-421 monoterapisinin güvenlik, farmokokinetik ve antiviral etkinliği
- Bütün hastaların tesbit edilemeyen plazma viremisi mevcut
- HIV RNA<20 kopya/mL, CD4+ T hücre:350 hücre
- 29 hasta, 8 hafta tedavi

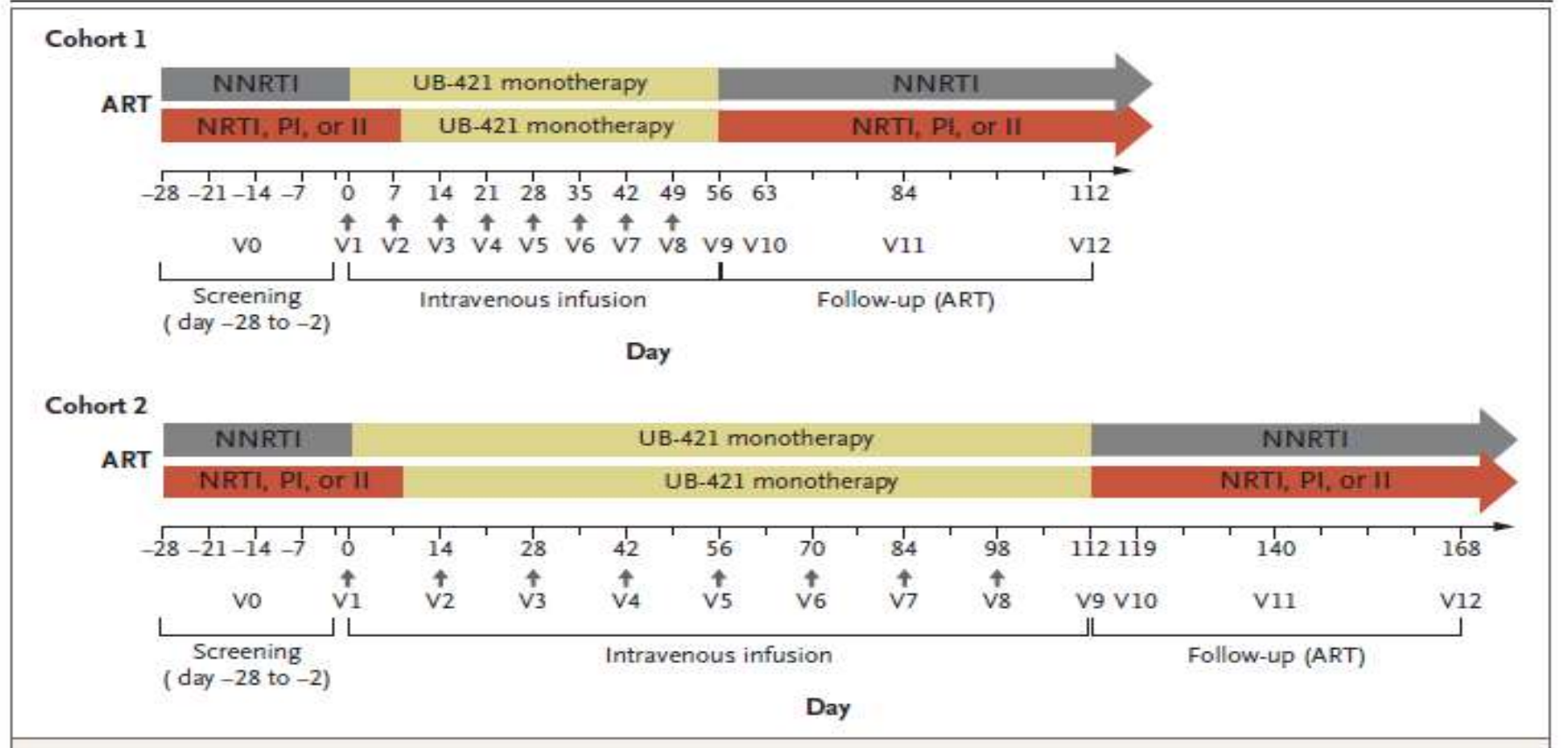
Method

Haftada bir, 10 mg/kg
UB-421, 8 doz

İki haftada bir 25 mg/kg

Primer sonlanım noktası:
Viral rebound: >400
kopya/mL

Sekonder Sonlanım noktası:
Viral rebound+ Grade 3-4
yan etki)



Sonuçlar

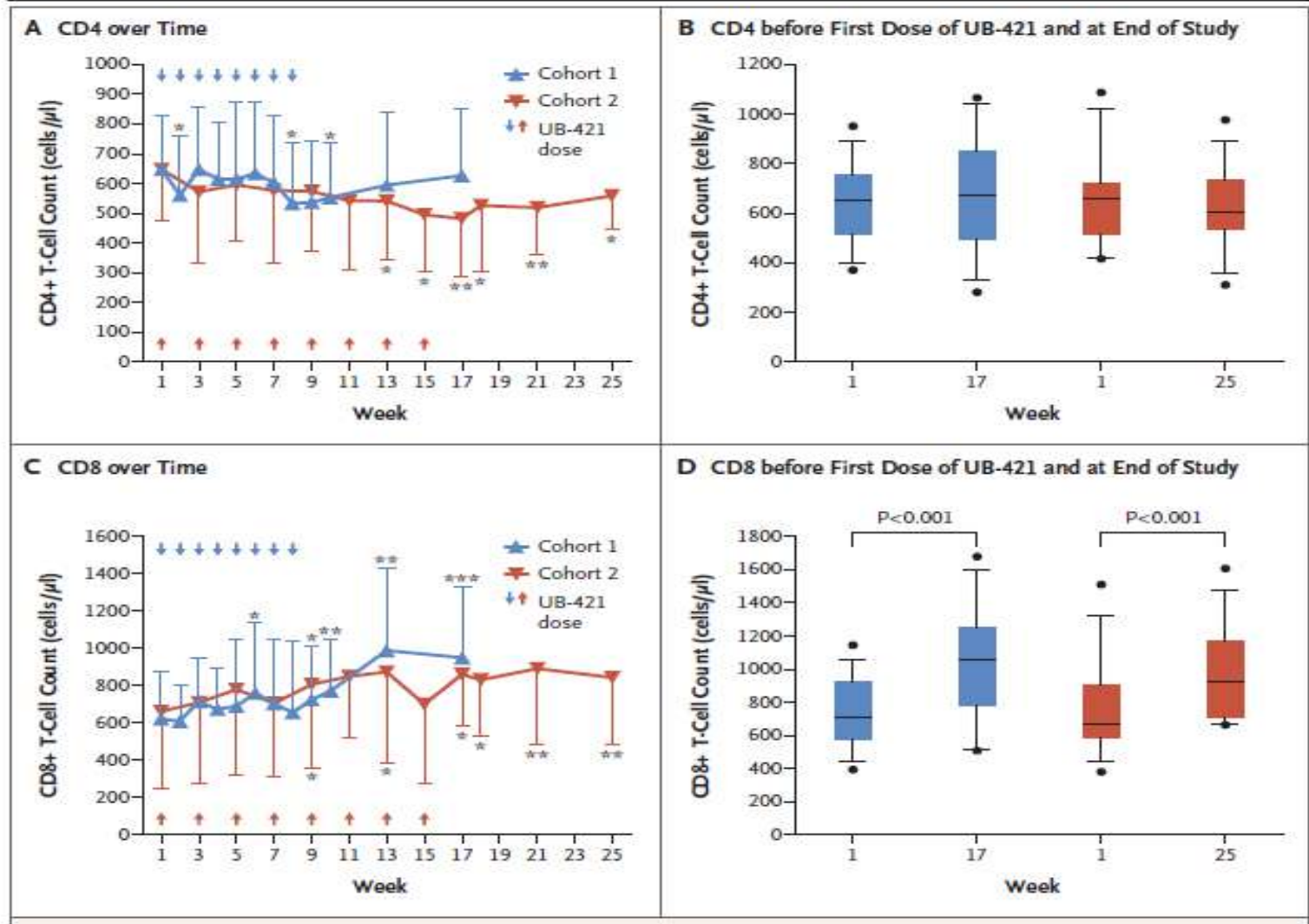
Table 1. Baseline Characteristics of Study Participants and Adverse Events That Developed during UB-421 Monotherapy.*

Variable	Cohort 1 (N= 14)	Cohort 2 (N= 15)
Baseline characteristics		
Asian race — no. (%)†	14 (100)	15 (100)
Male sex — no. (%)	14 (100)	15 (100)
Median age (range) — yr	35 (25–47)	31 (21–56)
Median weight (range) — kg	70.3 (55–97)	62.3 (46–74)
Median height (range) — cm	175 (168–183)	169 (159–178)
Median duration of HIV infection (range) — yr	5.7 (2.9–17.7)	5.8 (1.3–15.7)
Median duration of ART (range) — yr	4.8 (1.7–16.3)	5.2 (1.3–10.9)
Plasma viremia <20 copies of HIV RNA/ml — no. (%)	14 (100)	15 (100)
Median red-cell count (range) — $\times 10^6/\text{mm}^3$	4.1 (3.6–5.0)	4.3 (3.4–5.3)
Median CD4+ T-cell count (range) — cells/ mm^3	653 (370–951)	640 (394–1087)
Median CD8+ T-cell count (range) — cells/ mm^3	721 (392–1145)	831 (379–1511)
Adverse event of grade 2 or higher — no./total no. (%)‡		
Rash	1/14 (7)	2/14 (14)§
Eosinophilia	1/14 (7)	2/14 (14)§
Bilirubin elevation	1/14 (7)¶	0/14
Alkaline phosphatase elevation	1/14 (7)¶	0/14
γ -Glutamyltransferase elevation	1/14 (7)¶	0/14
Alanine aminotransferase elevation	1/14 (7)¶	1/14 (7)§
Aspartate aminotransferase elevation	1/14 (7)¶	2/14 (14)§

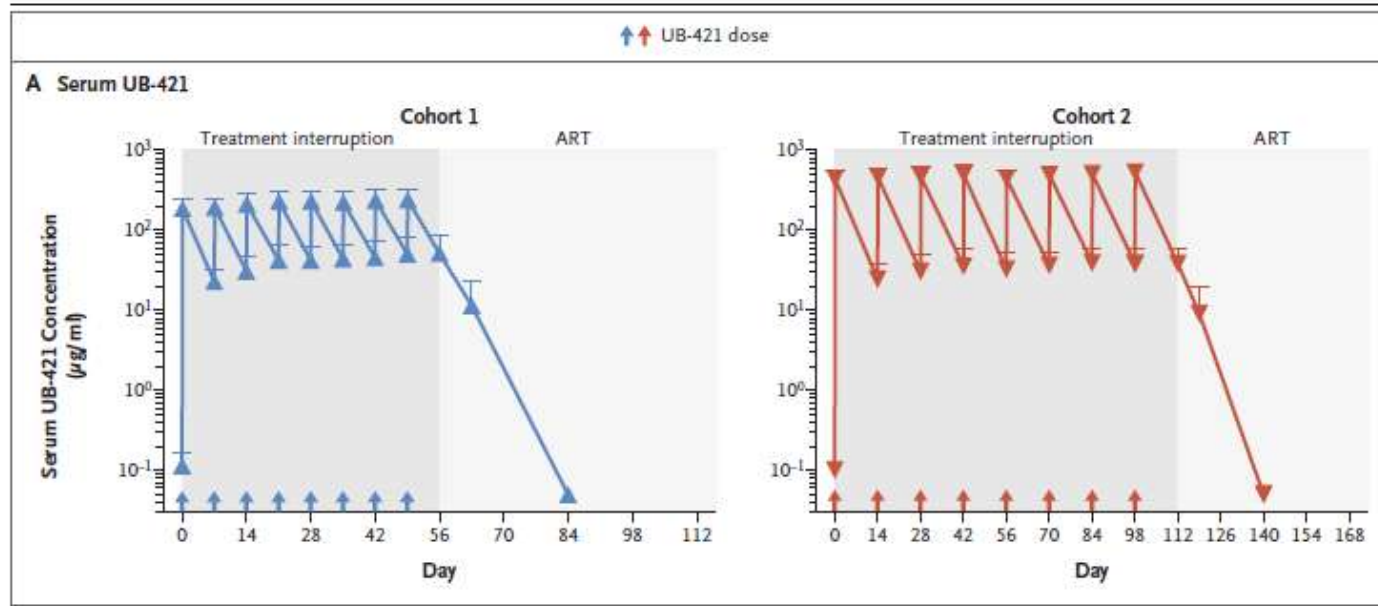
Sonuçlar

Tedavi tamamlandıktan sonra:

- Tedavi sonrası CD4 sayılarında düşme yok
- CD8 sayısında artış var

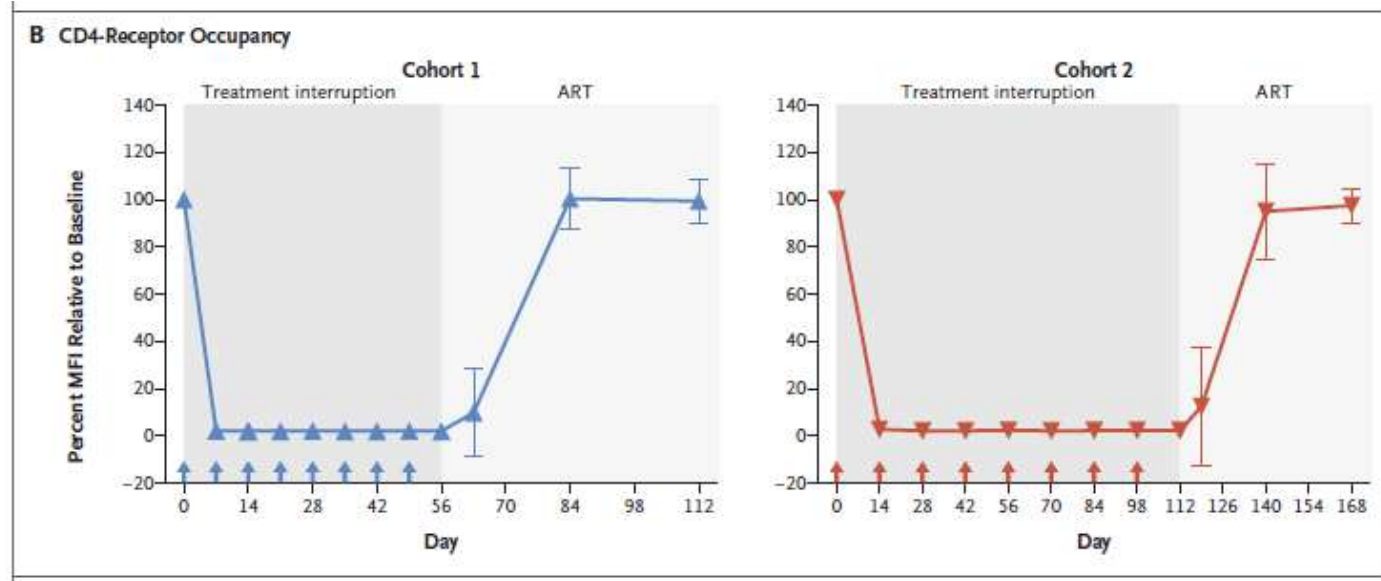


Sonuçlar



UB-421 serum düzeyi stabil

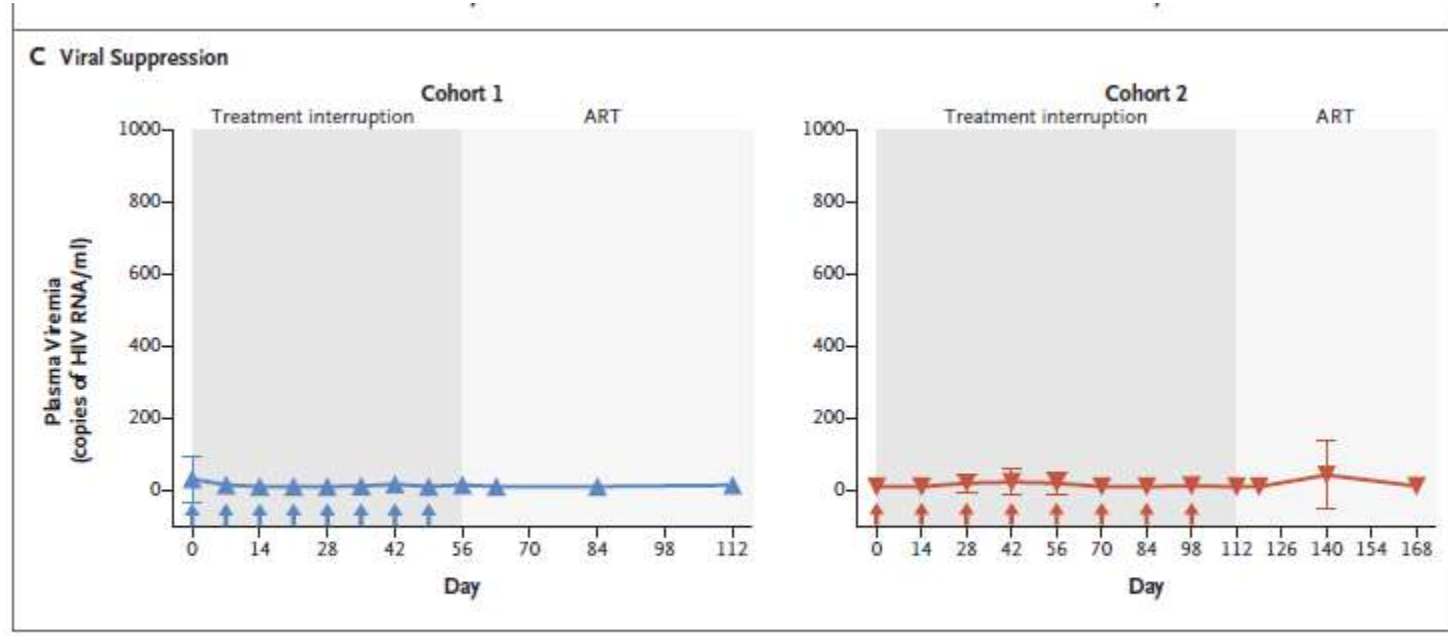
Sonuçlar



MFI: Mean Fluorescence intensity

Serbest CD4 reseptör sayısı

Sonuçlar



UB-421 uygulanması sırasında ve sonrasında viremi baskılı

Tartışma

- **UB-421** monoterapisi, **ART'siz**, 8 hafta boyunca uygulandı
- Tedaviye direnç görülmedi
- Viral rebound olmadı
- Konak CD4 reseptörlerini hedef alarak **direk antiviral etki** sağlayan molekül
- Dirençli suşlarda Monoterapi? Kombine terapi? kullanılabilir

Tartışma

- UB-421'in CD4'e bağlandığı nokta MHC-II ile örtüşmede immünütede baskılanma olmaz
- Kısa süreli ve küçük çaplı çalışma
- İlaç dirençli suşlarda, geniş popülasyonda, daha uzun süre kullanımlarına ihtiyaç var....

