

NOI MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE – 2009 (ICCAC 2009)

New antiretroviral drugs – 2009 (ICCAC 2009)

Prof. Dr. Lucian Negruțiu

Clinica I Boli Infecțioase, UMF Timișoara, România

REZUMAT

Au trecut aproape doar doi ani de la aprobarea de către FDA a unui nou medicament antiretroviral (ARV): (Intelence, TMC 125) și asistăm din nou la experimentarea clinică a unor noi molecule terapeutice anti-HIV, prezentate recent la ICCAC 2009. Lucrarea noastră se dorește a fi o sinteză a mai multor studii de evaluare a eficacității noilor ARV.

Cuvinte cheie: medicație antiretrovirală (ARV), eficacitate, siguranța terapeutică

ABSTRACT

Nearly two years have passed since the last HIV medication was approved in the U.S./FDA (etravirine [TMC125, Intelence] got the green light in January 2008), and in the short term at least, it appears unlikely we'll see any new additions to the antiretroviral family. The latest findings on some of these drugs were presented at the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2009). Our work represent a general review of these newest antiretroviral drugs.

Key words: antiretroviral drugs (ARV), efficacy, therapeutical safety

NOUA GENERAȚIE DE NRTI – EFDA

Se părea că utilizarea NRTI în terapia infecției cu HIV ar fi ajuns la un capăt de drum. Și totuși, studiile realizate de M. Parniak și col. (1) de la University of Pittsburg au arătat o surprinzătoare eficacitate a unui nou NRTI: 4' – etinil-2-fluoro-deoxyadenozina (EfdA). Acest medicament a fost utilizat în stadiile foarte timpurii ale infecției SIV la macaci, în monoterapie. S-a obținut o scădere cu 2-3log a SIV după primele 7 zile de terapie, fapt ce a determinat pe cercetători să afirme că ar putea fi vorba de cel mai potent NRTI utilizabil la ora actuală. Recent, acest drog a început să fie folosit experimental în clinica umană la pacienți infectați cu HIV.

GS-9350

GS-9359 ar putea deveni o alternativă la ritonavir (RTV, Norvir) pentru bustarea unui alt drog. Dar e

imperativ necesar să se afle dacă acest medicament nou va fi la fel de eficace și de sigur ca ritonavirul utilizat până acum. GS-9350 este folosit actualmente în numeroase triale pentru a compara direct acțiunea sa de booster cu cea a ritonavirului folosit îndeobște în bustare.

Studiile publicate de Srinivasan Ramanathan și col.(1) au comparat modul de funcționare al GS-9350 cu ritonavirul (amândouă fiind administrate o dată/zi) în bustarea Atazanavirului.

Studiile au înrolat 42 de persoane neinfectate cu HIV, care au au folosit în trei perioade succesive de câte 10 zile, (fiecare perioadă fiind separată de un interval de 4 zile de pauză terapeutică) – 300mg atazanavir – bustat cu 100mg ritonavir, 150 mg GS-9350 și 100mg GS-9350 (dozele variind în funcție de participanții la diverse triale). Rezultatele obținute arată că doza de 150mg GS-9350 a produs un nivel de expunere la atazanavir bioechivalent cu cel

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Lucian Negruțiu, Clinica I Boli Infecțioase, UMF Timișoara, P-ța Eftimie Murgu Nr. 2, 300041, Timișoara

obținut prin bustarea cu 100mg de ritonavir; bustarea cu doză de 100mg de GS-9350 s-a soldat cu nivele mai reduse de expunere la atazanavir.

În ambele studii nu au fost raportate efecte secundare serioase, rata efectelor adverse fiind similară în ambele studii. Doi pacienți au întrerupt studiul cu atazanavir + GS-9350 (unul în brațul cu 150mg, altul în brațul cu 100 mg GS), din cauza apariției unui rash moderat, care a dispărut după stoparea terapiei. Acest studiu sugerează și că GS-9350 este mai puțin inductor de dislipidemie decât ritonavirul, având, în același timp, aceeași capacitate de bustare, putând fi folosit și în bustarea altor inhibitori de protează virală, dar și pentru bustarea inhibitorului de integrază – elvitegravir (GS 9137, JTK-303). Elvitegravirul și GS-9350 sunt produse de aceeași companie farmaceutică.

Pentru a fi aprobat în utilizarea clinică, GS-9350 necesită și alte studii pentru stabilirea siguranței și eficacității sau pentru determinarea eventualelor interacțiuni cu alte ARV.

Este în derulare un studiu de fază 2 care compară GS-9350 cu ritonavirul, în care, fiecare booster este co-administrat cu atazanavir și cu tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, Truvada).

Un alt trial de fază 2, aflat în derulare, compară 4 droguri, în administrare unică pe zi, într-o combinație de: efavirenz+ tenofovir+ emtricitabina (EFV/TDF/FTC, Atripla), bustată cu GS-935.

ANTAGONIȘTII CCR5 – MAI VECHI SI MAI NOI

VICRIVIROCUL – noi evaluări

Au trecut mai mult de 2 ani de când Maravirocul a rămas singurul antagonist de CCR5 de uz curent, vicrivirocul fiind abandonat din cauza toxicității. Recent au fost reluate studiile de utilizare clinică a Vicrivirocului, prin două triale de fază 2 (SCH 417690 și SCH -D). (16).

La ICAAC 2009 au fost prezentate rezultatele unui trial de apreciere a siguranței și eficacității, de fapt o extensie a trialului de fază 2b VICTOR-E1. Acest studiu a fost efectuat pe un număr de 86 de pacienți experimentați, purtători ai tulpinii de HIV – CCR5-tropic (2). Prima concluzie desprinsă din studiu este că supresia virală a rămas stabilă de la săptămâna 46 până la săptămâna 96, la pacienții ce asociau un regim de fond optimizat (OBR). Numărul de celule CD4 pare că a crescut lent în această perioadă.

Investigatorul principal al studiului afirmă că rezultatele obținute sunt încurajatoare, fără a se înregistra efecte secundare serioase, cardiace sau

hepatotoxice. Cea mai comună reacție adversă a fost infecția de căi respiratorii superioare (13% din participanți). Studiul vicrivirocului va continua printr-un trial de fază 3, prezumat a începe în anul 2010, pe pacienți experimentați. Tot în anul viitor este preconizat un studiu de fază 2 ce se va realiza pe pacienți naivi, dacă va primi aprobarea FDA.

PRO 140 – un antagonist CCR5 de administrare i.v.

Acest medicament, încă neintrat pe piața ARV, ar putea reprezenta în viitor una dintre opțiunile „de aur” pentru că ar putea fi administrat o dată pe zi. În prezent PRO 140 este tot mai vizat poate și datorită faptului că ar putea fi administrat o dată la 2 săptămâni, așa cum reiese din datele comunicate de Jeffrey M. Jacobson și col. la ICAAC 2009 (3).

PRO 140 a fost utilizat într-un studiu de fază 2a, prin perfuzie i.v., administrată ca monoterapie la 31 pacienți, fiecare din aceștia având o încărcătură virală (VL) de peste 4,999 copii/ml, un CD4 de peste 299 celule/mm³. Pacienții erau infectați cu tulpini de HIV CCR5-tropice (determinate prin test Trofile) și nu mai luaseră terapie ARV în ultimele 12 săptămâni. Participanții la studiu au primit o singură injecție de placebo, și respectiv doze de 5mg/kgc de PRO 140 sau 10mg/kgc de Pro 140. Monitorizarea pacienților s-a făcut timp de 58 de zile.

Rezultatele au fost încurajatoare și s-au manifestat precoce. În raport de doze, pacienții au prezentat o reducere de maximum 1,8 log a VL viral, cu un vârf de activitate înregistrat după 12 zile de terapie. După acest moment, activitatea antiretrovirală a început să scadă, mai rapid la pacienții ce primiseră doza de 5mg/kgc decât cei ce primiseră 10mg/kgc.

Reacțiile adverse au fost mai blânde, indiferent dacă pacienții primiseră PRO 140 sau placebo. Nu s-a putut remarca un anume tip, mai frecvent, de efecte adverse.

S-a speculat că reducerea în timp a efectului anti-retroviral ar fi oarecum corelată cu administrarea unei doze zilnice unice. Desigur că administrarea i.v. nu e ideală, dar un studiu anterior a arătat că s-au obținut efecte terapeutice bune prin administrarea PRO 140 pe cale subcutană, fără evidențierea unor efecte secundare serioase, de unde posibilitatea ca pacienții să-și poată administra singuri dozele.

Pro 140 are un mecanism de acțiune asupra receptorilor CCR5, diferit de cel al Maravirocului, acest fapt limitând posibilitatea instalării unei cross-rezistențe.

Acest lucru ar fi în avantajul PRO140, mai ales în terapia naivilor, la care predomină tulpinile de HIV CCR5-tropice, adică la acea categorie de pacienți care dezvoltă rapid rezistența la ARV. Faptul că drogul poate fi administrat și subcutan și mai ales la un interval de 2 săptămâni, poate prezenta un avantaj față de administrarea enfuvirtidului (Fuzeon).

TBR-652

Un alt antagonist de coreceptor CCR5, aflat în studii clinice de fază 2 și prezentat la ICAAC 2009 este TBR-652 (cunoscut anterior ca TAK-652). Sandra Palleja și col. au comunicat rezultatele parțiale ale acestui studiu, desfășurat pe durata a 10 zile și având 5 brațe, a inclus 60 de indivizi non-infecțați cu HIV. Se pare că acest medicament a fost bine tolerat la doze de peste 200mg administrate o dată pe zi (4). Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare, cele mai frecvente fiind constipația și cefaleea. În două cazuri a fost notată creșterea transaminazelor, care au revenit la normal după stoparea terapiei, dar se pare că aceste evenimente nu sunt produse de drog, deoarece unul dintre respectivii pacienți avea, a priori, un ficat gras alcoolic, iar celălalt avea o miozită.

Un studiu efectuat in vitro, utilizând TBR-652 în combinație cu alte ARV a demonstrat „o sinergie adițională sau slabă” dar nu s-au înregistrat interacțiuni antagonice cu nici unul dintre medicamentele folosite în schema asociată cu TBR-652 (5).

Tenofovirul, etravirina, inhibitorii de protează (LPV), Atazanavirul, Darunavirul, raltegravirul au fost ARV-le din schemele asociate TBR-652. Firma producătoare a acestui antagonist va trece la experimentarea pe pacienții infectați cu HIV

Quinolonele – o posibilă alternativă la eșecul inhibitorilor de integrază

De abia intrați în circuitul terapiei cu ARV prin utilizarea Raltegravirului, înlocuirea inhibitorilor de integrază (IIN) care vor deveni, în timp, ineficienți, devine obiect de studiu pentru cercetătorii francezi.

S-ar putea ca dezvoltarea rezistenței la Raltegravir să producă în viitor, rezistență și la noi IIN, din cadrul aceleiași familii? Iată câteva dintre întrebările care frământă azi lumea creatorilor de molecule ARV.

În cazul unor molecule terapeutice cu efect inhibitor asupra integrazei HIV numite quinoline răspunsul la întrebare ar putea fi afirmativ. L. Thibaut și col. au arătat că quinolinele și în special quinolinele candidate, numite QNL111, prezintă un meca-

nism de acțiune ce diferă molecular de cel al raltegravirului și care își mențin activitatea antivirală chiar și față de tulpini de HIV ce au devenit rezistente la raltegravir (6). S-a remarcat că moleculele de QNL111 par să acționeze „în sinergie” cu raltegravirul după cum reiese din testele efectuate cu tipul sălbatic de HIV.

Dacă aceste prime experiențe se vor confirma înseamnă că alte molecule din familia quinolinei și QNL111 pot prezenta o rezistență încrucișată redusă cu raltegravirul și ar putea fi folosite cu succes în cazurile în care acesta prezintă eșec terapeutic.

Un alt inhibitor de integrază – GSK-572

La Conferința dedicată patogeniei, terapiei și prevenției HIV din Septembrie 2009 de la San Francisco (7) au fost prezentate o serie de rezultate provenind din studiile asupra unor IIN cu administrare unică/zi. Dintre acestea am selectat, mai întâi, rezultatele extrem de interesante, obținute prin utilizarea medicamentului S/GSK1349572(GSK-572), dintr-un trial de fază 2 al unor firme asociate. Drogul menționat a fost administrat timp de 10 zile unor pacienți infectați cu HIV și a produs o reducere cu 2 log a încărcăturii virale (viral load, VL). Doza optimă pare a fi de 50mg de GSK-572, care a diminuat cu 70% VL grupului de pacienți sub 50 copii/ml.

Cele mai frecvente efecte adverse înregistrate au fost: diareea moderată, astenia neuromusculară și cefaleea, dar aceste simptome au fost prezente și în grupul placebo, de control.

Alte studii de fază 2, prezentate la ICAAC 2009 cu același medicament, au arătat, pe termen scurt, un profil de siguranță satisfăcător. You Lou și col. (7) au prezentat rezultatele a 7 studii, cuprinzând 183 de participanți, utilizând metoda meta-analizei. Din cei 183 pacienți, 35 au fost infectați cu HIV. Participanților din aceste studii li s-a administrat doze de GSK-572 variind de la 50 mg până la peste 100mg, în comparație cu placebo, timp de 14 zile. Apariția efectelor adverse a fost apreciată la cca. 50% din pacienții care au primit GSK-572, la fel ca la cei 18 pacienți ce primiseră placebo: diaree, grețuri, vomisme, vertij. Cercetătorii au remarcat că respectivele efecte adverse (EA) au fost mai frecvente la subiecții care nu au respectat restricțiile impuse de dietă sau au consumat cafea sau produse cu cafeină. Au fost notate și EA de gradul 3: dureri articulare, migrene puternice, creșterea lipazelor și trigliceridelor, deși ultimul eveniment pare să nu fi fost legat de administrarea drogului.

GSK-572 a făcut separat subiectul unui studiu de farmacocinetică observându-se că administrarea

drogului împreună cu un medicament antiacid gastric reduce cu 70% expunerea la GSK-572 (8). De aceea se recomandă ca acest medicament să se administreze cu cel puțin 2 ore înainte sau cu 6 ore după administrarea unui antiacid care conține cationi metalici (ex. Maalox, utilizat de cercetători în studiu). Folosirea de multivitamine ce conțin cationi metalici reduce absorbția GSK-572 cu 30%.

Alte studii de farmacocinetică au examinat coadministrarea GSK-572 cu Tenofovirul (9), cu Lopinavir/ritonavir și Darunavirul – bustat cu ritonavir (10). În toate cazurile, nu s-au constatat interacțiuni relevante clinic deși s-a remarcat că asocierea cu Darunavir pare a reduce concentrația optimă de GSK-572. Studiile de pasaj sugerează că GSK-572 ar avea o barieră de rezistență mai înaltă decât Raltegravirul (11).

S/GSK1265744(GSK-744)

Este un alt inhibitor de integrază a HIV considerat inițial ca o „rezervă” al GSK-572, dar studiul de fază I/2a, prezentat de Glaxo și Shionogy, sugerează că acest drog ar fi mai mult decât un backup al GSK-572, GSK-744 fiind mult mai potent.

GSK-744 a fost testat printr-un studiu dublu-orb, controlat-placebo, randomizat, ce a implicat 48 de pacienți infectați cu HIV care nu mai primiseră un alt IIN(12). Al doilea braț de studiu, care cuprindea subiecți non-infectați HIV a primit doze crescătoare de GSK-744 în monoterapie, timp de 14 zile sau placebo.

Pacienții infectați HIV au primit 30mg de drog sau placebo, o dată/zi, timp de 10 zile. GSK-744 pare a fi foarte bun în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în administrare. La pacienții HIV-infectați mediana VL a scăzut cu 2,6 log, 88% din acești pacienți prezentând, după 14 zile de terapie cu GSK-744, o VL < 50 copii/ml. Cel mai frecvent ES a fost cefaleea, dar ea a fost înregistrată și la aproape jumătate dintre subiecții care primiseră doar placebo (7% v.s. 15%). Deși rezultatele par optimiste, se consideră că mai e nevoie de mult timp pentru a aprecia corect siguranța și eficacitatea pe termen lung al GSK-572 și GSK-744.

Bevirimat, inhibitorul de maturare intrat în faza a II-a de studiu

Bevirimatul, ca inhibitor de maturare al HIV, acționează împiedicând procesul de burjonare/„înmugurire” din faza finală a maturării și ieșirii HIV din celula-gazdă. De la început, elaborarea moleculei de Bevirimat a întâmpinat o serie de greutăți privind mai ales realizarea unei formulări acceptabile de către pacienți. Medicamentul a trecut

„prin mâinile” a 2 companii de cercetare farmaceutică, fiind „botezat” succesiv ca PA-457, respectiv, MPC-4326. (Panacos Pharmaceuticals și Myriad Pharmaceuticals).

La ICAAC 2009, au fost prezentate rezultatele a 2 studii de monoterapie cu Bevirimat.

Într-un prim studiu, realizat de M. Bloch și col. drogul a fost administrat, timp de 14 zile, la 32 infectați HIV(13). Toți subiecții au fost caucazieni de sex masculin. Toți participanții la studiu aveau o VL de cel puțin 4.48log și un număr de celule CD4/mmc de cel puțin 407/mmc.

26 din cei 32 de pacienți au fost naivi pentru ARV. Pacienții au fost randomizați și au primit, de două ori /zi, fie doze de 200mg, fie 300mg/zi (tablete de administrare orală de 50mg), timp de 14 zile.

Activitatea SRV a fost modestă în ambele grupuri: pacienții ce au primit doze de 200mg au prezentat o scădere cu 0.54 log a VL, în timp ce grupul cu doze de 300mg a prezentat o scădere cu 0.70 log a VL (diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic). Cercetătorii explică diferențele de răspuns virusologic prin variațiile specifice ale genei gag ale specimenelor de HIV ale pacienților.

Efectele adverse au fost în general blânde și în raport de mărimea dozei de Bevirimat. Au predominat EA gastrointestinale (16% diaree, 16% greață, 13% constipație (unul din EA a fost de grad 3). 9% au prezentat crampe stomacale. Cefaleea a fost prezentă la 22%. Studiul continuă și în prezent, dar cu tablete de 100mg. Studiile de farmacocinetică și de siguranță prezentate la ICAAC 2009, cu formularea în tablete de 100mg, arată aceeași tendință privind incidența EA gastrointestinale (14).

CONCLUZII

Cercetarea în domeniul noilor molecule terapeutice de ARV-anti -HIV este într-o continuă dinamică (16). Uneori extrem de incitante și entuziaste, rezultatele cercetărilor de până acum necesită evaluări repetate, mai ales ale profilelor de toxicitate, siguranță și eficacitate. Cele două mari organisme, FDA și EMEA vor da, în final, verdictele de intrare ale noilor medicamente pe piață. Sunt preconizate pentru experimentare, în viitorul apropiat și multe alte molecule cu acțiune anti-HIV, unele dintre ele cu mecanisme surprinzătoare. Până la „trecerea în operă” a noilor ARV, medicii curanți vor trebui să asigure o terapie efecă, cât mai bine tolerată de pacienți, aleasă, îndeosebi, pe criterii de evaluare repetată a rezistenței prin geno-și mai ales prin fenotipare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Parniak MA, Murphey-Corb M, Nyaundi J, et al.** Highly potent in vivo activity of QD administration of 4'-ethynyl-2-fluoro-deoxyadenosine in SIV-infected rhesus macaques. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-926/409.
2. **Ramanathan S, Warren D, Wei L, Kearney B.** Pharmacokinetic boosting of atazanavir with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract A1-1301/34.
3. **Dunkle LM, McCarthy MC, Suleiman J, et al.** Vicriviroc long-term safety and efficacy: 96-week results from the VICTOR-E1 study. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-923.
4. **Jacobson J, Thompson M, Fischl M, et al.** Phase 2a study of PRO 140 in HIV-infected adults. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-1229.
5. **Palleja S, Wang-Smith L, Ogden R, Martin D, Driz R, Sapirstein J.** TBR-652, a chemokine receptor 5 (CCR5) antagonist, demonstrates good oral bioavailability and desirable pharmacokinetic (PK) and safety profiles in healthy volunteers. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract A1-1308/41.
6. **Palleja S, Ogden R, Hamy F, et al.** In vitro anti-HIV efficacy of the chemokine receptor 5 (CCR5) antagonist TBR-652 in combination with four other classes of antiretroviral agents. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-933/416.
7. **Thibaut L, Rochas S, Dourlat J, et al.** New integrase binding inhibitors acting in synergy with raltegravir. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-929/412.
8. **Lou Y, Min S, Chen S, et al.** Meta-analysis of safety for short-term dosing of an HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572, from seven clinical studies. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-931/414.
9. **Song I, Patel A, Min S, et al.** Evaluation of antacid and multivitamin (MVI) effects on S/GSK1349572 pharmacokinetics (PK) in healthy subjects. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract A1-1305/38.
10. **Song I, Min S, Borland J, et al.** Lack of interaction between the HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572, and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in healthy subjects. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract A1-1303/36.
11. **Song I, Min S, Borland J, et al.** The effect of ritonavir-boosted protease inhibitors (PIs) on the HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572, in healthy subjects. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract A1-1304/37.
12. **Sato A, Seki T, Kobayashi M, et al.** In vitro passage of drug resistant HIV-1 against a next generation integrase inhibitor (INI), S/GSK1349572. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-932/415.
13. **Min S, DeJesus E, McCurdy L, et al.** Pharmacokinetics (PK) and safety in healthy and HIV-infected subjects and short-term antiviral efficacy of S/GSK1265744, a next generation once daily HIV integrase inhibitor. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-1228.
14. **Bloch M, Bodsworth N, Fidler M, et al.** Efficacy, safety and pharmacokinetics of MPC-4326 (bevirimat dimeglumine) 200mg BID and 300mg BID monotherapy administered for 14 days in subjects with HIV-1 infection. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-1230.
15. **Lalezari J, Richmond G, Thompson M, et al.** Pharmacokinetics and safety of a novel 100 mg tablet formulation of MPC-4326 in subjects with HIV-1 infection. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, Calif. Abstract H-1309/42.
16. **Negrutiu L.** Terapia HIVcu inhibitori de intrare (I.E.). In: Revista Romna de Boli Infecioase, 2006. Nr. 3-4, p 65.