

hiv + tedavi bülteni

türkiye Aralık 2016 sayı:3

EDİTÖRDEN	03	<i>Yan Etkiler</i>	18
KONFERANS RAPORLARI	04	+ Entegraz inhibitörlerinin nörolojik yan etkileri klinik pratikte nadiren ilacın bırakılmasına neden oluyor	
21. Uluslararası AIDS Konferansı (AIDS 2016) 18-22 Temmuz 2016, Durban, Güney Afrika	04	+ Günlük temas öncesi profilaksi kullanımında Fanconi benzeri anormalliklerin bildirilmesi, böbrek fonksiyonlarının düzenli takibinin önemini gösteriyor	
<i>Antiretroviraller</i>	04	+ Raltegravir bel çevresini, güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerine göre daha fazla artırıyor: Geç antiretroviral tedavi kullanımında daha fazla görülüyor	
+ Dolutegravir+lamivudin ikili tedavisi viral yükü saptanamayacak sınırdan tutuyor: PADDLE çalışmasının 48 haftalık sonuçları			
+ Günde tek doz raltegravir nihayet kullanıma girdi: ONCEMRK çalışmasından 48. hafta sonuçları			
<i>Tedavi Stratejileri</i>	05	<i>Egzersiz ve sağlık</i>	22
+ START çalışmasındaki bir analize göre, CD4:CD8 oranı CD4 T lenfosit sayılarına göre daha duyarlı bir risk göstergesidir		+ Geniş çaplı çok merkezli bir Amerikan çalışmasına göre egzersiz ciddi sağlık sorunları gelişme riskini düşürüyor ve CD4 T lenfosit sayılarını artırıyor	
+ Haftada dört gün ART ile ilaç seviyeleri istenen düzeyin altında, ancak virolojik başarısızlık çok az			
<i>Bulaşma ve Önleme</i>	08	BULAŞMA VE ÖNLEME	23
+ AIDS 2016'da sunulan temas öncesi profilaksi ile ilişkili çalışmalar: 4'-etininil-2'-flo-ro-2'-deoksiadenozin (EFdA) ile ilgili ilk preklinik verileri içermektedir		+ HIV enfeksiyonunu önlemek üzere iki ay süreyle antikor infüzyonunun kullanıldığı, temas öncesi profilaksiye ilişkin iki geniş çaplı çalışma: tüm katılımcılar için ağızdan temas öncesi profilaksi de verilmiştir	
+ SIFIR: PARTNER çalışmasında eşler kondomsuz 58.000 kez seks yaptıktan sonra eşle bağlantılı HIV bulaşı yok		+ Avrupa İlaç Dairesi (European Medicines Agency-EMA) temas öncesi profilaksiyi onaylamak için kendi önyargısını yıkıyor: dört yıl çok geç	
8. Uluslararası HIV Pedyatrik Çalıştay 15-16 Temmuz 2016, Durban, Güney Afrika	14	<i>ŞİFAYA İLİŞKİN ÇALIŞMALAR</i>	25
<i>Anneden Bebeğe Bulaşmanın Önlenmesi</i>	14	HIV'in persistansı: enfeksiyondan hemen sonra defektif virüs kopyaları birikiyor	
+ HIV ile karşılaşmış yenidoğanlarda raltegravir kullanımı		TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	27
18. Uluslararası Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştay 12-13 Eylül 2016, New York, ABD	16	+ 1985-2016 HIV/AIDS Vaka Dağılımı	27
<i>Tedavi stratejileri</i>	16	+ Söyleşi	28
+ İki yıl boyunca haftada üç gün Atripla: pilot çalışma kemik, böbrek ve uyku sorunları azalırken, viral yükün saptanabilir düzeyin altında kaldığını ortaya koyuyor		+ Pozitif Köşe	30
		I-BASE YAYINLARI	31

hiv +tedavi bül+teni

türkiye Lorem 2016 sayı:3

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

Ege Üniversitesi HIV/AIDS
Uygulama ve Araştırma Merkezi
(EGEHAUM) adına,
Deniz Gökengin

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

Ege Üniversitesi HIV/AIDS
Uygulama ve Araştırma Merkezi
(EGEHAUM)
35100 Bornova İZMİR
Tel. ve Faks. +90 232 343 71 30
www.egehaum.com
e-posta:egehaum@gmail.com

Yayıncı

Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim
Mithatpaşa Cad. No. 886/4
Göztepe İZMİR
Tel. +90 232 224 11 35
e-posta: hadisagin@prodo.com.tr

Baskı

Ege CTP
374 sok. No. 9/2 3. Sanayi Sitesi
Bornova İZMİR
Tel: +90 232 462 33 24
+90 232 462 33 29
e-posta: egectp@gmail.com

Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

Yayın Kurulu

Firdevs Aktaş, *Gazi Üniversitesi, Ankara*

Başak Dokuzoğuz, *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara*

Muzaffer Fincancı, *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

Figen Kaptan, *Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir*

Ateş Kara, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Volkan Korten, *Marmara Üniversitesi, İstanbul*

Arzu Nazlı Zeka, *Yunus Emre Devlet Hastanesi, Eskişehir*

Tekin Tutar, *İstanbul*

Serhat Ünal, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Taner Yıldırım, *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

HIV Tedavi Bülteni - Türkiye projesi, Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) tarafından ortak olarak yürütülmektedir.

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye, HIV i-Base tarafından aylık olarak yayımlanan HIV Treatment Bulletin'dan çevirileri ve Türkiye'den HIV ile ilişkili haber, bilgi ve yayınları kapsayan, yılda üç kez hem basılı hem de elektronik formatta yayımlanan bir bültenidir. Amacı, sağlık çalışanlarına ve HIV pozitif bireylere, HIV tedavisi konusundaki en güncel bilgileri zamanında aktarmaktır.

EGEHAUM 2009 yılında Ege Üniversitesi tarafından, HIV/AIDS ile yaşayanların kaliteli sağlık hizmetine ulaşmalarını sağlamak, toplumu HIV/AIDS'ten koruyacak

çalışmalar yapmak, eğitim, araştırma, iletişim ve takım oluşturma çalışmaları yürütmek amacıyla kurulmuştur.

International HIV Partnerships (www.ihivp.org), HIV ve HIV ile ilişkili durumlarda hızlı ve etkin yanıtlar oluşturmak amacıyla, HIV konusundaki paydaşlar ile stratejik ortaklıklar kurar. IHIVP'nin danışmanları Benjamin Collins ve Ben Cheng, proje geliştirme, tedavi ve araştırma konusunda bilgi sağlama, savunuculuk, hastalar, aktivistler, doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık çalışanları, bilim insanları, araştırmacılar, akademisyenler, uluslararası kuruluşlar, resmi kurumlar ve ilaç ve tıbbi tanı konusunda çalışan şirketler gibi taraflarla iletişim ağları oluşturma ve tarafları eğitime konusunda 25 yıllık bir deneyime sahiptir.

EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2016 yılının son sayısında yine heyecan yaratan önemli çalışmalardan söz ediyoruz. Bunlardan biri, dünyada büyük ilgi uyandıran ve viral yük saptanabilir düzeyin altında olduğunda bulaşma olup olmayacağını sorgulayan PARTNER çalışmasının bulgularının yer aldığı yayın. 21.Uluslararası AIDS Konferansı'nda sunulmuş olan bu çalışma, bugüne kadar izlemdeki hastalarımıza ve onların partnerlerine yaptığımız önerileri tamamen değiştirmemize neden olabilecek ve HIV/AIDS ile ilişkili damgalama ve ayrımcılığı yok edecek bulgular içeriyor. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılından bu yana kullanımda olan, ancak Avrupa'da halen tartışmaları süren temas öncesi profilaksiye Avrupa İlaç Kurumu'nun nihayet onay vermiş olması da bir başka heyecan verici gelişme. Antiretroviral tedavi rejimlerinin basitleştirilmesi ve yan etkilerinin azaltılması amacıyla rejimde kullanılan ilaç sayılarının veya haftalık doz sayılarının azaltılmasına ilişkin bazı makaleler de yine bu sayıda değerlendirmenize sunuluyor. Ayrıca, HIV ve AIDS konusunda ilginizi çekeceğine inandığımız birçok başka konuya ilişkin makaleleri de bu sayımızda bulmanız mümkün.

Türkiye'den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemizde, Şişli Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü bünyesinde faaliyetlerine devam eden ve hâlihazırda ülkemizde aktif çalışan iki merkezden biri olan HIV/AIDS Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezi (GDTM) hakkında Sağlık İşleri Müdürü A. Hayati Akaslan ile yaptığımız söyleşiyi bulabilirsiniz. İlgiyle okuyacağınızı umuyorum.

HIV Treatment Bulletin'in yayın hakkını EGEHAUM'a veren Simon Collins'e, HIV Tedavi Bülteni - Türkiye'nin yayın kurulunda yer almaya devam eden değerli meslektaşlarıma, derginin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Benjamin Collins'e, Türkiye'den sayfaların hazırlanmasında emeği geçen Tekin Tutar'a, dergiyi yayına hazırlayan Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim ve Hadi Sağın'a, derginin tasarımını yapan Can Dereli'ye ve basım işlemlerini üstlenen EGE CTP ve Uğur Abur'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

21. Uluslararası AIDS Konferansı (AIDS 2016)

21st International AIDS Conference (AIDS 2016)
18-22 Temmuz 2016, Durban, Güney Afrika

Antiretroviraller

Dolutegavir + lamiduvirin ikili tedavisi viral yükü saptanamayacak sınırdan tutuyor: PADDLE çalışmasının 48 haftalık sonuçları

Simon Collins, HIV i-Base

PADDLE çalışmasının güncellenmiş sonuçları, 18-22 Temmuz 2016 tarihlerinde Güney Afrika'nın Durban kentinde düzenlenen 21. Uluslararası AIDS Konferansı'nda (AIDS 2016) öne çıkmış ve son gün sözlü sunulmuştur. [1]

Bu çalışma, önceden tedavi almamış küçük bir grupta (n=20) yapılan tek kollu açık etiketli bir çalışmadır ve 2015'de düzenlenen Avrupa AIDS Klinik Derneği (European AIDS Clinical Society-EACS) Kongresi'nde sunulan ilk bulguları, HIV RNA ölçümünün 8. haftada <50 kopya/mL düzeyine indiğini ve bu hızlı viral baskılanmanın 24 haftaya kadar devam ettiğini

ortaya koymuştur. Olguların bazal viral yükünün ortanca değeri düşük (24.000 kopya/mL- 12.000 ile 37.000 aralığında) olmakla birlikte, 4 kişide >100.000 kopya/mL ölçülmüştür. [2]

Çalışmanın 48. haftasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir; viral yük 20 katılımcının 18'inde <50 kopya/mL olacak şekilde baskılanmıştır.

Bir katılımcıda 36. haftada viral yük düşük düzeyde (246 kopya/mL) saptanmış, ancak daha sonra tedavi değişikliği yapılmadan (tedavi protokolü değişiklik yapmayı önermiş olsa da) baskılanma elde edilmiştir.

Bir katılımcı "şiddetli stres ve emosyonel travma" nedeniyle intihar etmiş, ancak bu durum çalışmada kullanılan tedavi ile ilişkilendirilmemiştir. +

Yorum

Çalışma grubu küçük de olsa, elde edilen sonuçlar bu tedavi rejiminin seçilebilir olması konusunda cesaret vericidir.

Kaynaklar

1. Cahn P et al. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV naive patients: 48 week results of the PADDLE trial. AIDS 2016, 18-22 Temmuz 2016, Durban. Geç başvuran sözlü sunum özeti FRAB0104LB.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/10270> (Özet)

http://www.natap.org/2016/IAC/IAC_92.htm (Slaytlar natap.org sitesinden alınmıştır)

2. Figueroa MI et al. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV naive patients: first results of the PADDLE trial. 15. EACS, Barscelona 2015. Sözlü sunum özeti LPBS 4/1.

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Günde tek doz raltegravir nihayet kullanıma girdi: ONCEMRK çalışmasından 48. hafta sonuçları

Simon Collins, HIV i-Base

Yıllar süren araştırmalardan sonra, Merck firması raltegravirin günde tek doz formülünü (günde iki tablet ve miligram olarak daha yüksek günlük doz demek olsa da) kullanıma sunmuştur.

Yeni raltegravir formülünü geliştirmenin yanı sıra, farmakokinetik eşdeğerlilik çalışmalarına güvenmektense, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışması ile yeni ilacın orijinalinden daha az etkin olmadığının gösterilmesi gerekmiştir. Omurga tedavisi olarak tenofovir disoproksil fumarat (TDF) +

emtricitabin (FTC) alan hastalarda günde iki kez 400 mg olarak kullanılan orijinal raltegravir, günde tek doz 600 mg x 2 yeni formülü ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, Buenos Aires'deki Fundacion Huesped'den Pedro Cahn tarafından, 18-22 Temmuz 2016 tarihlerinde Güney Afrika'nın Durban kentinde düzenlenen 21. Uluslararası AIDS Konferansı'nda (AIDS 2016) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çalışmaya alınan 802 katılımcı, günde tek doz ve iki doz formlerine göre 2:1 olacak şekilde randomize edilmiştir; olguların 797'si çalışma ilacını almış ve bunların 732'si (%92) 48 haftalık izlem süresini tamamlamıştır.


Bazal özelliklerine göre katılımcıların %85'i erkek, %59'u beyaz ırktandır ve yaş ortalamaları 36 bulunmuştur. CD4 T lenfosit ve viral yük ölçümlerinin ortalama değerleri sırasıyla, 415 hücre/mm³ ve 4,6 log kopya/mL bulunmuştur; olguların %28'inde viral yük >100.000 kopya/mL ölçülmüştür.

Çalışmanın birincil sonlanma noktası olan 48. haftada, kollar arasında etkinlik veya ilacı tolere etme ile ilgili belirgin farklılıklar olmadan, her iki

kolon %88'inde viral baskılanmanın (<40 kopya/mL) gerçekleştiği bildirilmiştir. Günde tek doz kolunda ciddi yan etkilerin daha az olduğu (%9,4'e karşılık %5,8; farklılık % -3,6; %95 güven aralığı-GA -8,0 ile +0,2 arası] ve yan etkiye bağlı olarak tedaviyi sonlandıranların da daha az sayıda olduğu (%2,3'e karşılık %0,8; farklılık -1,5; %95GA -4,1 ile + 0,1 arası) görülmüştür. Ancak, her iki farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışma sırasında, her iki grubun %7'sinde viral başarısızlık (24. haftada baskılanma olmaması veya birden fazla kez >40 kopya/mL düzeyinin üzerinde sıçramalar görülmesi) olduğu bildirilmiştir. Bunların yaklaşık yarısında, tedavi değişikliği yapılmaksızın 48. haftada yeniden baskılanma olduğu görülmüştür; günde tek doz ve ikili doz kollarında sırasıyla 20/26 ve 8/18 katılımcıda bu durum tespit edilmiştir.

Tek doz kolunda ilaç direnci, 14 kişiden beşinde ortaya çıkmıştır; bunların dördünde (%0,9) raltegravir direnci saptanmıştır. İkili doz kolunda test edilen üç kişiden ikisinde direnç saptanmamış, birinde test başarısız olmuştur.

Bu çalışma, ikincil sonlanma analizlerinin yapılması için 96.haftaya kadar sürecektir. 

Yorum

Raltegravir onay almış olan ilk entegraz inhibitörü (bu yeni ilaç sınıfı on yılı aşkın süredir bağıllıkla kullanılmaktadır) olsa da, bu ilacı içeren kombinasyonların diğerlerine göre daha pahalı olması, ilaçtan fayda sağlayabilecek birçok kişinin ilaca ulaşamadığı anlamına gelmektedir.

Yeni entegraz inhibitörleri kullanıma girdikçe, fiyatı düşürülmüş olsa da, günde iki doz formülü ile kullanılan raltegravirin sınırlı bir pazar payı olduğu anlaşılmaktadır.

Bu arada, bazı doktorlar, viral yük <50 kopya/mL düzeyine kadar baskılandıktan sonra günde iki kez 400 mg formülünden günde tek doz 800 mg formülüne geçtiklerini bildirmişlerdir. Bu bildirimler çoğu kez olumlu yönde olsalar da, etiket dışı olan bu uygulama sınırlı ilgi görmüştür.

Kaynaklar

Cahn P et al. Raltegravir (RAL) 1200 mg once daily (QD) is non-inferior to RAL 400 mg twice daily (BID), in combination with tenofovir/emtricitabine, in treatment-naïve HIV-1-infected subjects: week 48 results. AIDS 2016, 18-22 Temmuz 2016, Durban. Geç başvuran sözlü sunum özeti FRAB0103LB.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/10312> (Özet)

http://www.natap.org/2016/IAC/IAC_91.htm (Slaytlar natap.org adresinden alınmıştır)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

Tedavi Stratejileri

START çalışmasındaki bir analize göre, CD4:CD8 oranı CD4 T lenfosit sayımlarına göre daha duyarlı bir risk göstergesidir

Simon Collins, HIV i-Base

START çalışmasında yapılan bir analizde, bağışıklık fonksiyonu güçlü olan kişilerde, CD4:CD8 oranının, CD4 T

lenfosit sayısına göre daha iyi bir risk göstergesi olduğu bildirilmiştir.

Bu sonuçlar, erken antiretroviral tedavinin, CD4 T lenfositleri sayıları yüksekken bile ortaya çıkan HIV ile ilişkili veya HIV dışı ciddi olaylar şeklindeki birincil sonuçlanma noktalarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.

CD4 T lenfositleri sayımından daha duyarlı göstergelerin olup olmadığının araştırılması, hem yüksek risk altındaki kişilerin belirlenmesine yarayacak, hem de artık antiretroviral tedaviye CD4 T lenfositleri sayıları yüksekken başladığına göre, HIV enfeksiyonunun rutin izlem yönteminin değiştirilmesi için bir potansiyel oluşturacaktır.

START çalışmasında, önceden tedavi almamış, CD4 T lenfositleri sayıları >500 hücre/mm³ olan 4600'den fazla katılımcı, erken dönemde veya CD4 T lenfositleri sayıları 350 hücre/mm³ düzeyine indiğinde antiretroviral tedavi başlanmak üzere randomize edilmiştir. Bu analizde, bireysel biyogöstergeler ve CD4, CD8, %CD4, %CD8, CD4:CD8 oranı ve HIV viral yükünün de aralarında olduğu kombinasyonlarda, diğer bazal değişkenlere (yaş, cinsiyet, ülke vb.) göre uyarılma yapılarak veya yapılmadan tehlike oranları (TO) hesaplanmıştır.

Yorum

CD8 T lenfositleri sayısının ve CD4:CD8 oranının ciddi olayların daha iyi göstergeleri olduklarının bulunması, CD4 T lenfositleri sayıları yüksek olan kişilerin izlemi için önem taşıyan bir sonuçtur.

Bu durum, düşük risk taşıdığı düşünülen kişilerde CD4 T lenfositleri sayımları ile yapılan immünolojik izlemin azaltılmasını öneren kılavuzların, konuyu yeniden gözden geçirmeleri için haklı bir neden oluşturmaktadır.

Kaynaklar

Babiker A et al. The role of plasma HIV RNA and T cell subset counts/percent and ratio in explaining the benefit of immediate antiretroviral therapy (ART) initiation in HIV+ individuals with high CD4+ counts. AIDS2016. Durban, Güney Afrika. 18-22 Temmuz 2016. Poster özeti THPEBo54.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/7083>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

Haftada dört gün ART ile ilaç seviyeleri istenen düzeyin altında, ancak virolojik başarısızlık çok az

Simon Collins, HIV i-Base

18-22 Temmuz 2016 tarihlerinde Güney Afrika'nın Durban kentinde düzenlenen 21. Uluslararası AIDS Konferansı'nda sunulan bir posterde, idame tedavisinde dozun azaltılmasına ilişkin bulgular bildirilmiştir. Bu Fransız çalışmasında antiretroviral tedavi, haftanın yedi günü yerine sadece dört günü kullanılmıştır. [1]

Açık etiketli, tek kollu, ANRS-162 4D çalışmasına, 2 adet nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü

Üç yıl içinde ciddi olayların geliştiği 138 kişide, erken antiretroviral tedavi başlanan grupta, mutlak CD4 T lenfositleri sayısının ciddi olay gelişme riski ile ilişkili olmadığı görülmüştür (her 100 fazla CD4 T lenfositleri için TO 0,98; %95 güven aralığı-GA 0,88 ila 1,11; p = 0,78). Antiretroviral tedavinin geciktirildiği grupta ise, sadece orta derecede bir ilişki olduğu saptanmıştır (TO 0,87; %95GA 0,79 ila 0,97; p=0,011).

Ancak, CD8, %CD8, CD4:CD8 oranı ve viral yük değerlerinin, tedavi grubundan bağımsız olarak güçlü göstergeler olduğu saptanmıştır [her 100 fazla CD8 T lenfositleri için TO 1,07 (%95GA 1,04 ila 1,09; p<0,001) ve her %20 fazla CD4:CD8 oranı için TO 0,85 (%95 GA 0,80 ila 0,90; p<0,001)]. Viral yüke göre uyarıldığında, CD8 T lenfositleri sayısının ve CD4:CD8 oranının etkisinin halen güçlü olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p<0,001 ve p<0,002).

İleri analizler, viral yükteki düşüşün ciddi olayların gelişme riskini azaltmada büyük ölçüde rolü olduğunu göstermiş olsa da, daha az olmakla birlikte, CD4:CD8 oranındaki artışın da riskin azaltılmasında payı bulunmaktadır. +

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 48 haftalık çalışma süresince ya da herhangi bir nedenden dolayı ilacı bıraktıktan sonraki 30 gün içinde viral yükün tekrar >50 kopya/ml düzeyinin üzerine çıkması şeklinde belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktası ise diğer güvenlik ve laboratuvar parametreleri, tedavi uyumu ve yaşam kalitesi olarak belirlenmiştir.

Çalışma, en fazla on tedavi başarısızlığı ve beş virolojik başarısızlığa izin veren, %80 etkinlik gücüne sahiptir. Bağımsız bir veri ve güvenlik takip kurulu, virolojik başarısızlıkları gerçek zamanlı olarak yakından incelemiştir.

Çalışmada erkek (%81) ve beyaz ırk (%80) hâkimiyeti mevcuttur. Yaş ortalaması 47 (40-53), ortalama tanı süresi 10 yıl (5-17), tedavi süresi ortalama 5 yıl (3-9) ve virolojik olarak baskılanma süresi ortalama 4 yıldır (2,3-6,4).

NNRTI kullanımı oranı %71 (%40 efavirenz-EFV, %26 rilpivirin ve %5 etravirin) ve güçlendirilmiş PI kullanım oranı %29'dur (%15 darunavir, %13 atanazavir ve %1 lopinavir-LPV). Kırk sekizinci haftada katılımcıların %96'sında viral baskılanma devam etmiştir (%95 güven aralığı-GA %90-99). Dört katılımcıda tedavi başarısızlığı gözlenmiştir; bunlardan üçünde tedavi uyumu %100 olmakla birlikte viral alevlenme, birinde de düşük dozlu tedaviyi bırakma söz konusu olmuştur.

Viral alevlenme görülen üç olguda viral yük sırasıyla 271, 124 ve 969 kopya/mL ve tedavi rejimleri LPV/ritonavir-r/lamivudin-3TC/abakavir-ABC, EFV/emtrisitabin-FTC/tenofovir disoproksil fumarat-TDF, ATV/r/3TC/ABC şeklindedir. Tüm olgularda tedavi rejimi haftanın her günü ilaç kullanacak şekilde yeniden düzenlendikten sonra viral baskılanma

Antiretroviral	Sayı	Kullanılan ortalama (SS)	Kullanılmayan ortalama (SS)	Kullanılan-kullanılmayan ortalama farkı (SS)	p-değeri
EFV	38	2218 (1046)	692 (391)	-%69 (%10)	<0,0001
ETR	5	447 (360)	269 (266)	-%47 (%11)	0,0625
RPV	26	106 (51)	39 (20)	-%63 (%13)	<0,0001
ATV	12	1087 (644)	52 (146)	-%69 (%11)	0,0005
DRV	15	2587 (1393)	17 (18)	-%99 (0)	<0,0001
LPV	1	3922	0	-%100	

Tablo 1. İlaç kullanılan ve kullanılmayan günlerde antiretroviral ilaç seviyeleri SS, standart sapma

sağlanmıştır. EFV/FTC/TDF kullanan ve tedaviyi bırakan tek olgunun viral yükü <20 kopya/mL bulunmuştur.


Kırk sekiz hafta sonunda karaciğer enzimleri belirgin olarak düzelmiştir (alanin aminotransferaz, aspartam aminotransferaz ve gama glutamil transferaz düzeyleri azalmıştır), ancak diğer biyolojik göstergelerde (böbrek ve lipit profili) belirgin değişiklik olmamıştır. Katılımcılar tedavi şekline uyumun yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, ilaçların kullanım oranını gözlemlemeye yarayan elektronik bir sistemin kullanıldığı bir alt çalışma da tedaviye uyumun yüksek olduğunu göstermiştir.

Katılımcıların çoğunda ve birçok kombinasyonda, ilaç kullanılmayan günlerdeki ilaç seviyelerinin tedavi edici düzeyin altında olması önemli bir sorun oluşturmuştur (Tablo 1). İlaç seviyelerinde yükselme

ve düşüşlerin olması tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci için potansiyel risk oluşturmaktadır. Sadece efavirenz seviyesi tedavi edici düzeyin üzerinde kalmış, ancak standart sapma, bu seviyenin altına düşen olgular olabileceğini ortaya koymuştur.

Bu stratejide, NRTI omurgasının seçiminin, NNRTI ya da PI seçiminden daha önemli olduğu düşünülebilir.

Hastaların çoğu TDF/FTC (%89) ve %11'i ABC/3TC kullanmıştır ve viral başarısızlığın 2/3'ü ABC kullananlarda görülmüştür. TDF/FTC'nin yarılanma ömrünün uzun olması, en azından 3 günlük ilaçsız dönemlerin çoğunda aktif ikili tedavi gibi işlev göyerek güvenlik sağlamış olabilir.

Haftada dört gün ile yedi gün kullanılan idame tedavilerini karşılaştıran geniş çaplı bir randomize çalışmanın 2017'nin başında başlaması planlanmaktadır. 

Yorum

Üç olguda viral alevlenme olması nedeniyle, bu stratejinin araştırma dışında kullanılabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalar gereklidir.

Tedavi edici düzeyin altındaki ilaç seviyeleri, ilaç direnci gelişmesi için ideal ortamı oluşturmaktadır. Bu çalışmadaki izlem süresince böyle olguların görülmemiş olması çalışmanın düşük güçte ve küçük bir çalışma olmasından kaynaklanıyor olabilir. FTC/TDF'nin viral alevlenmeyi baskılamaya yetecek kadar uzun etkinlik göstermesi de diğer bir açıklama olabilir.

Ancak sonuçlar, %100 tedavi uyumunun olmadığı durumlarda bile modern antiretroviral tedavi stratejilerinin, viral baskılanmayı devam ettirebildiğine işaret etmektedir. Bu sonuç viral baskılanması olan kişilerde, ara sıra doz atlamasının verdiği sıkıntıyı da azaltabilir.

Diğer çalışmalar (haftada üç gün Atripla çalışması ve FOTO çalışması) Atripla içindeki üç ilacın dozunun azaltılmasına izin verecek şekilde uzun bir yarı ömür olduğunun ipuçlarını vermiştir. Ancak bu çalışmanın sonuçlarından benzer çıkarımlar yapılabilmesi için bu çalışma yeterli güce sahip değildir. [2,3]

Kaynaklar

1. de Truchis P et al. Efficacy of a maintenance four-days-a-week regimen, the ANRS162-4D trial. 21. Uluslararası AIDS Konferansı (18-22 Temmuz 2016, Durban, Güney Afrika) Poster THPEBo63.
<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/5947> (Abstrakt)
http://programme.aids2016.org/PAGMaterial/eposters/o_5947.pdf (PDF poster)
2. Cohen C et al. The FOTO study: The 48 week extension to assess durability of the strategy of taking efavirenz, tenofovir and emtricitabine Five days On, Two days Off (FOTO) each week in virologically suppressed patients. IAS 2009, Cape Town. Özet MOPEBo63.
<http://library.iasociety.org/AbstractView.aspx?confID=2009&abstractId=3046>
3. Rojas J et al. Three-day per week Atripla maintains viral suppression and decreases sub-clinical toxicity: a pilot study. 18. Uluslararası Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştayı 12-13 Eylül 2016, New York, ABD. Sözlü sunum O22.
Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Bulaşma ve Önleme

AIDS 2016'da sunulan temas öncesi profilaksi ile ilişkili çalışmalar: 4'-etinil-2-floro-2'-deoksiadenozin (EFdA) ile ilgili ilk prelinik verileri içermektedir

Simon Collins, HIV i-Base

Güney Afrika'nın Durban kentinde düzenlenen 21. Uluslararası AIDS Konferansı'nda temas öncesi profilaksi (TÖP) ile ilişkili sözlü sunumların ve posterlerin sayısı, diğer konulara nazaran daha fazla olmuştur ve TÖP, konferansın başlıca temasını oluşturmuştur.

Sunulan çalışmalar, ağızdan kullanılan TÖP'nin işe yaradığını ortaya koymuştur. Bu konuya ilişkin yeni bilimsel veriler sınırlıdır; çalışmaların önemli bir kısmı uygulama konuları ile ilişkilidir.

Yeni bilimsel verilerin yer aldığı az sayıda çalışma aşağıda özetlenmiştir.

IPERGAY- daha uzun izlemde etkinliğin sürmesi

Fransa/Kanada IPERGAY çalışmasının açık etiketli fazında yer alan 336 katılımcının izleminde (ortanca 18 ay, >1500 hasta izlem yılı), TÖP'nin cinsel eylemi temel olarak uygulanmasının koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu izlem sırasında görülen

tek enfeksiyon, aylardır TÖP almamış olan ve tanı sırasında plazma ilaç ölçümü saptanabilir düzeyde olmayan bir kişide ortaya çıkmıştır. [1].

Bu açık etiketli fazın sonuçları, eş sayıları, cinsel ilişki sıklığı ve cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) oranları (halen yaklaşık %40 gibi yüksek oranda) açısından çift-kör fazın sonuçları ile benzer bulunmuştur. Bu duruma önemli bir istisna, kondomların daha nadir kullanıldığı durumlarda, bunun, TÖP'nin daha fazla kullanılmasıyla telafi edilmiş olmasıdır. Katılımcılar aynı zamanda, seksten daha fazla zevk aldıklarını ve korkularının azaldığını belirtmişlerdir. [2]

Katılımcıların her ay kullandığı hap sayısı ortanca 18'dir (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 11 ila 25); yani tüm gruba ait bulgular, haftada yaklaşık 4 adet hap kullanan bir kişiyi yansıtmaktadır. Modelleme çalışmalarında elde edilen veriler (İPrEX çalışmasından), bu düzeydeki dozun erkeklerde %95 oranında koruma sağlayacağına işaret etmektedir.

Tek yeni HIV enfeksiyonu, tek eşle stabil bir ilişki olan ve tanı aldıktan üç gün sonra antiretroviral tedavi almaya başlayan bir erkekte görülmüştür.

Ağızdan TÖP [tenofovir disoproksil fumarat (TDF)+emtrisitabin (FTC)] kullanımı ile ilgili öne çıkan bilimsel sorular; olaya bağlı dozun zamanlamasındaki esneklik miktarı, ön dozun en doğru zamanı ve bu stratejinin haftada birden az sayıda cinsel ilişkisi olan kişilerde benzer ölçüde korunmayı sağlayıp sağlamadığı gibi konular üzerine olmuştur.

Temas öncesi profilaksinin, serolojik açıdan uyumsuz çiftler tarafından antiretroviral tedaviye geçişte köprü oluşturacak şekilde kullanımı

Partners Demonstrating Project tarafından sunulan bir çalışmada da benzer şekilde etkileyici sonuçlar bildirilmiştir. Bu açık etiketli çalışma, HIV pozitif kişilerin HIV negatif eşlerine, pozitif kişiye daha sonra başlanacak antiretroviral tedavi için bir köprü oluşturacak şekilde TÖP verilmesi ile ilgilidir. [3].

Bu çalışmaya dört yerleşim yerinden (Kenya'dan iki, Uganda'dan iki) 1000 heteroseksüel çift alınmıştır. Çiftlerin 2/3 kadarında (%67) HIV pozitif olanlar kadınlardır. İlaç düzeyinin rastgele test edildiği kişilerde, negatif eşlerin %80'inde TDF'ye yüksek düzeyde uyum olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın iki yılı süresince, pozitif eşlerin %92'sine antiretroviral tedavi başlanmıştır.

Modellemede 60 rastlantısal HIV enfeksiyonunun beklenebileceği (insidans oranı-İÖ her 100 kişi yılı için 5,1, %95 güven aralığı-GA 3,9-6,4) belirtilmiş olmasına karşın, sadece 5 enfeksiyon bildirilmiştir (İÖ 0,3; %95GA 0,1-0,7). Bu sonuçlar, TÖP'nin ve antiretroviral tedavinin rölatif riski %94 azalttığını (%95GA 85-98, p < 0,001) göstermiştir.

Ağızdan TÖP için maravirok

HIV riski taşıyan kadınlarda ağızdan TÖP amacıyla maravirok kullanılan bir faz 2 çalışmasının sonuçları sözlü bildiri olarak sunulmuştur. [4]

Bu çalışma, 2016'da Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) sunulan erkeklerde yapılmış bir çalışmayla benzer bir tasarıma sahiptir. Bu çalışmada da beş bulaş olgusu bildirilmiş olsa da, bunların hiç birinde ilaç ölçümleri saptanabilir düzeyde bulunmamıştır. Bu dört kollu randomize çalışma, tüm katılımcılar için aktif ilaçları bulundurması bakımından önemlidir: maravirok (MVC), MVC + FTC, MVC + TDF veya TDF/FTC. Tüm dozlar günde tek defa ve plasebo karşılığı olacak şekilde verilmiştir.

Kadınlarda yapılan çalışmada, tolere edilebilirlik kollar arasında genellikle iyi ve kıyaslanabilir bulunmuş ve aktif ilaç düzeylerinin varlığı ölçülerek bakılan ilaç uyumunun %60 civarında olduğu gösterilmiştir.

Erkeklerdeki çalışmaya benzer şekilde, bu çalışma, TÖP'nin etkinliğinin gücünü gösterme amacını taşımasa da, hiç yeni enfeksiyon bildirilmemiştir.

Uzun etkili TÖP

Çok sayıda sözlü sunumda, TÖP olarak kullanımları konusunda çalışmalara konu olan (sadece kabotegravir çalışmaları halen devam etmekte olsa da) rilpivirin ve kabotegravirin uzun etkili enjekte edilebilir formülleri üzerinde çalışıldığı görülmüştür. Tek doz ile çoklu doz klinik çalışmalarının arasındaki gecikme, araştırmacıların uzun farmakokinetik yansımalara bakmalarına olanak vermiştir.

Rilpivirinin uzun etkili formülasyonunun tek dozundan ortalama 541 gün sonra alınan plazma örneklerinin 7/7'sinde rilpivirinin terapötik düzeylerin altında kaldığı görülmüştür. İlaç, vajinal sıvıda saptanabilir düzeyde bulunmuş, ancak vajinal ve rektal dokuda saptanamamıştır. [5]

Kabotegravirin uzun etkili enjeksiyonlarının kabul edilebilirliği üzerine yapılan bir kalitatif çalışmada, bu enjeksiyonların genellikle iyi kabul gördüğü bildirilmiştir. [6]

Dapivirin için kısa bir erteleme

MTN-020/ASPIRE çalışmasında yapılan çok sayıdaki yeni analizin sonuçlarına göre, dapivirin vajinal halkasına en yüksek uyum gösteren grup ile plasebo grubu karşılaştırıldığında, dapivirin içeren uygulamanın TÖP olarak daha yüksek etkinliğe sahip olduğu [riskte %75 oranında azalma (%95 GA 18 ila 92), p=0,01] gösterilmiştir. [7]

Bu analizlerde, ilaca uyum ile risk arasındaki korelasyonu göstermek üzere karmaşık yöntemler uygulanmıştır. Analizlere çok az sayıda enfeksiyon dâhil edilmiş olsa da, sonuçlar, daha önce CROI 2016'da sunulmuş olanlara göre kesinlikle daha yüksek bulunmuştur.


Açık etiketli olarak yapılacak olan daha sonraki çalışmalar, halka kullanma konusundaki uyumun neden bu kadar düşük olduğu üzerine yoğunlaşacaktır.

EFdA'nın yıllık uygulanan yavaş salımlı implantı ile ilgili fare deneylerinin verileri

Yeni bir nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü olan 4'-etininil-2-floro-2'-deoksiadenozinin

TÖP amacıyla kullanımı ile ilgili erken veriler, TÖP ile ilişkili çoğu raporun gözünden kaçmıştır.

Bu küçük çalışmada, hümanize edilmiş BLT farelerde (kemik iliği, karaciğer, timüs) oral ve vajinal temasa karşı TÖP'nin etkinliği bildirilmiştir.

Bunlar klinik öncesi veriler olsalar da, elde edilen sonuçlar, EFdA'nın yılda bir kez uygulanarak terapötik ilaç seviyelerini sağlayacak olan yavaş salınımlı (ve geri çekilebilen) implant formunda geliştirilmiş olması açısından önem taşımaktadır. [8] 

Yorum

Temas öncesi profilaksi, HIV'den korunmada küresel olarak hızla yeni bir odak noktası haline gelirken, Birleşik Krallık, en son Avrupa Birliği onayının duyurulmasından sonra bile, TÖP'yi sağlamada başarısız olması nedeniyle giderek daha izole hale gelmektedir. [9]

Temas öncesi profilaksinin yaygın kullanımını desteklemek üzere verilerin oluşturulmasına yardım etmiş olan UK PROUD çalışmasının katılımcıları, şimdi, TÖP'ye erişemeyecek olma gibi bir yakınlıkla karşı karşıya kalmışlardır. Bu durum, BK'de yaşanan birçok utandırıcı sağlık felaketinden biridir.

EFdA'nın TÖP olarak potansiyel rolünü destekleyen erken verilerin sunulduğu poster, konferansın belki de en dikkat çeken bildirisi olmuştur.

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, tüm kaynaklar 21. Uluslararası AIDS Konferansı'ndan (18-22 Temmuz 2016, Durban, Güney Afrika) alınmıştır.

1. Molina JM et al. Efficacy of on demand PrEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study. AIDS 2016, Durban. Sözlü sunum özeti WEAC0102.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/2564> (Özet)

2. Spire B et al. Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label extension of the ANRS IPERGAY study. AIDS 2016, Durban. Poster özeti WEPEC263.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/9232> (Özet)

3. Baeten J et al. Integrated delivery of PrEP and ART results in sustained near elimination of HIV transmission in African HIV serodiscordant couples: final results from The Partners Demonstration Project. AIDS 2016, Durban. Sözlü sunum özeti WEAC0105.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/3597> (Özet)

4. Gulick R et al. HPTN 069/ACTG A5305: phase II study of maraviroc-containing regimens for HIV PrEP in United States (U.S.) women. AIDS 2016, Durban. Sözlü sunum özeti TUAC0102.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/5346> (Özet)

https://www.youtube.com/watch?v=WXxcAF45D_Q (web sunumu)

5. McGovern I et al. Persistence of rilpivirine following single dose of long-acting injection. AIDS 2016, Durban. Sözlü sunum özeti TUAC0103

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/4652> (Özet)

<https://www.youtube.com/watch?v=Wvb1sSZJCFU> (Web sunumu)

6. Kerrigan D et al. Experiences with long acting injectable (LAI) cabotegravir (CAB) as PrEP: a qualitative study among men participating in a phase II study (ECLAIR) in New York and San Francisco. AIDS 2016, Durban. Poster özeti WEPED393

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/5405> (Özet)

7. Brown E et al. Residual dapivirine ring levels indicate higher adherence to vaginal ring is associated with HIV-1 protection. IDS 2016, Durban. Geç başvuru sözlü sunum özeti TUAC0105LB.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/10376> (Özet)

<https://www.youtube.com/watch?v=04r7NZGERHs> (Web sunumu)

8. Wahl A et al. HIV pre-exposure prophylaxis for women and infants prevents vaginal and oral HIV transmission in a pre-clinical model of HIV infection. AIDS 2016, Durban. Poster özeti TUPEA025.

<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/9652> (Özet)

9. EMA basın duyurusu. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. 22 Temmuz 2016.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002578.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

SIFIR: PARTNER çalışmasında eşler kondomsuz 58.000 kez seks yaptıktan sonra eşle bağlantılı HIV bulaşı yok

Simon Collins, HIV i-Base

18-22 Temmuz 2016 tarihlerinde Güney Afrika'nın Durban kentinde düzenlenen 21. Uluslararası AIDS Konferansı (AIDS 2016) ile şans eseri ayı anda yayımlanan ve konferansta da sunulan PARTNER çalışmasının bulguları, antiretroviral tedavinin bulaşmayı önlemede ne kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgudan, küresel ölçekte milyonlarca insanın yarar görmesi beklenmektedir.

Bu bulgular, etkin antiretroviral tedavi kullanmakta olan bir birey için HIV açısından bulaştırıcılığın teorik bir riskten başka bir şey olup olmadığını sorgulamaktadır ve partnerlerden birinin HIV pozitif olması durumunda belli düzeyde bir riskin hep var olduğu varsayımını ortadan kaldırmaktadır.

PARTNER çalışması, saptanamaz düzeyde viral yükün, cinsel yolla bulaşın önlenmesi açısından bir eşik değer olabileceğine dair sağlam kanıtlar sunmaktadır. PARTNER çalışması, hem eşcinsel hem de heteroseksüel çiftleri kapsamaması, kondom kullanmayan bireylerdeki riski ölçmesi ve mutlak risk için kestirim yapması açısından önemlidir.

Daha önceki çalışmaların neredeyse tamamı kondom kullanma oranı yüksek olan heteroseksüel çiftlerde yapılmıştır. PARTNER çalışmasında, kondom kullanmayan bireylerdeki izlem süresi, daha önceki çalışmaların tamamının toplam süresinden üç kat daha fazladır. Bu da, kondomsuz anal seks yapan bireyler için 500 eş-yıllı boyunca izlem anlamına gelmektedir.

Çalışmanın tasarımı ve yöntemler

Eylül 2010 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında PARTNER çalışmasına, 14 Avrupa ülkesinde 75 farklı merkezden, serolojik açıdan uyumlu olmayan 1166 çift dâhil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri, pozitif eşin ART kullanması ve viral yükünün saptanabilir düzeyin altında olması ve seks yaparken daima kondom kullanmıyor olmaları şeklinde belirlenmiştir.

İzlemde rutin olarak cinsel sağlık kontrolleri (negatif eşe HIV testi dâhil) yapılmış ve farklı risk tiplerini inceleyebilmek amacıyla her katılımcı, cinsel

öyküsüne ilişkin bir soru formu doldurmuştur. Katılımcı çiftler, ancak pozitif eşin en yakın tarihli viral yükünün saptanabilir düzeyin altında olması (<200 kopya/mL olarak tanımlanmıştır) halinde son analize dâhil edilmişlerdir. Primer sonlanma noktası, partnerler arası bulaşma olarak kabul edilmiştir; partnerler arası bulaşma, negatif partnerin pozitifleşmesinden sonra, filogenetik analiz ile belirlenmiştir.

Bulgular: bağlantılı bulaşma sıfır

Çalışmaya alınan 1166 çiftten 1004'ü izlem için en az bir kez ziyarete gelmiştir ve 888 çift için her bir çift başına 1238 çift yılı izlem (ortanca 1,3 yıl, Çeyrek Değerler Genişliği-ÇDG 0,8 ila 2,0) yapılmıştır. Buna 548 heteroseksüel (HT) ve 340 eşcinsel erkek çift dâhildir. Verilerin izlem analizine dâhil edilmeme nedenleri, henüz ilk izleme gelmemiş olma (s=162), HIV testinin yapılmamış olması (s=20), temas öncesi profilaksi (TÖP) veya temas öncesi profilaksi (TÖP) kullanmış olma (s=9), kondomsuz seks yapmama (s=15), viral yükün >200 kopya/mL olması (s=55) ve viral yük sonucunun bulunmaması (s=17) şeklinde sıralanmıştır. İzlem verilerine katkıda bulunan ve bulunmayan çiftler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tüm grupta 11 kişi HIV pozitif olmuşsa da, bu enfeksiyonların hiçbirinin filogenetik açıdan bağlantılı olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç, çiftler 58.000 kez kondomsuz penetratif seks yaptıktan sonra elde edilmiştir.

Başlangıçtaki demografik özellikler, tüm diğer bulgularda olduğu gibi, HIV durumuna, cinsiyete ve cinsel yönelime göre verilmiştir; gruplar arasında bir miktar farklılık bulunmaktadır. Bu da bulguların özetlenmesini karmaşık hale getirmektedir. Ortanca yaş 40 ila 44 arasındadır (tüm grup için ÇDG 31 ila 50 yıl). Eşcinsel erkekler ve HT kadınların HT erkeklerden birkaç yaş daha genç oldukları saptanmıştır. Heteroseksüel erkeklerin yaklaşık %80'i, eşcinsel erkeklerin ise %90'ı beyazdır. Eşcinsel erkeklerde en az kolej/üniversite düzeyinde eğitim almış olma oranı daha yüksek bulunmuştur (yaklaşık %50; heteroseksüellerde %19-35). Bu farklılıkların bir kısmı anlamlı olsa da, bunlar, HIV ile yaşayan bireylerin çeşitliliğini yansıtmaktadır; ayrıca, çok genç yaşta erişkin sayısı da azdır.

Heteroseksüel erkeklerde, HT kadınlarda ve eşcinsel erkeklerde HIV pozitif eşler sırasıyla ortanca 10,6 (ÇDG 4,3 ila 15,6), 7,5 (ÇDG 3,3 ila 14,2) ve 4,8 (ÇDG 1,9 ila 11,4) yıldır ART kullanmaktadır. Başlangıçta, çiftler ortanca 2 yıl boyunca kondomsuz seks yaptıklarını bildirmişlerdir (ÇDG 0,5 ila 63); gruplar arasında farklılıklar mevcuttur. Örneğin, HT çiftlerde kondomsuz seks yapma süresi kabaca 3 yıl iken (ÇDG 0,7 ila 11 yıl), eşcinsellerde bu süre 1,5 yıldır (ÇDG 0,5 ila 4 yıl). Çiftlerin yaklaşık %23'ü ilişkiye yeni ya da yakın tarihte (<6 ay) başlamıştır. HIV pozitif olguların kendi beyanına göre ART'ye uyum, üç grupta benzer şekilde yüksek (>%90) bulunmuştur. Her grupta benzer sayıda olguda CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ (%85 ila %91) saptanmıştır.

Negatif eşlerden elde edilen verilere göre, tüm grupta, kondomsuz seks yapma sıklığı haftada birden biraz daha azdır: yılda ortanca 37 kez (ÇDG 15 ila 71). Eşcinsel çiftlerde kondomsuz seks sayısı en az 22.000 (yılda ortanca 41 kez; ÇDG 17 ila 75) ve HT çiftlerde 36.000'den fazladır (yılda ortanca 35 kez; ÇDG 13 ila 70). Bunlar katılımcıların hatırladıkları sayılarla yapılan tahminlerdir ve çiftler her zaman birbirinin aynı sayılar bildirmemiştir. Bazı çiftler, asıl ilişkisinin dışında seks yaptığını belirtmiştir; bunlar 108 eşcinsel çift (%33) ve 34 HT çifttir (%4).

HIV negatif eşlerde yeni edinilen 11 HIV enfeksiyonunun (10 eşcinsel ve bir HT) hiçbiri, pozitif eş ile bağlantılı bulunmamıştır. Çoğu kişi (8/11), asıl ilişkisinin dışındaki kişilerle kondomsuz seks yaptığını bildirmiştir. Tüm örnekler (s=22) pol geni için ve örneklerin %91'i de (s=20) env geni için dizinlenmiştir. Eşlerin dizinlerinin hiçbiri birbiriyle kümelenmemiştir ve bu bulgular, farklı birkaç analizde tutarlılık göstermiştir. Bu analizlerin diğer ayrıntıları için çevrimiçi ek materyale bakınız. [2]

%95 güven aralığının yorumlanması

Sıfır bulaşma olması nedeniyle, tüm çalışmada %95 güven aralığının üst sınırı, her çift yılı izlem (ÇYİ) için 0,3 bulunmuştur. Hesaplamalar, çalışmadaki sayılar ve çalışmanın gücü tarafından belirlenen faktörler

Yorum

Bu bulguların anlaşılması kolaydır; kondomsuz seks yapılan 58.000'den fazla cinsel eylemde hiç bulaşma olmamıştır. Ayrıca, yeni HIV tanılarının eşler arasında geçişe bağlı olmadığını kanıtlamak için gereken karmaşık analizlerin yapılmış olması açısından da dikkate değerdir.

Tüm bunlar, HIV pozitif bir bireyin viral yükü saptanabilir düzeyin altında olduğunda, gerçek HIV bulaşma riskine ait en güçlü kanıtı oluşturmaktadır ve bu risk de sıfırdır. Hiçbir çalışma, gerçek riskin %95 GA'nın üst sınırında bulunduğu olasılığını dışlayamasa da (gerçek değer, henüz kanıtlanamamış bir mekanizma


olduğundan, özel risklerin her bir kategorisinde %95 güven aralığı (GA) üst sınırı farklı hesaplanmıştır; örneğin, tüm grupta HT seks için 0,88 ve eşcinsel seks için 0,84.

Bu da, alıcı anal seks yapan eşcinsel erkeklerde %95 GA'nın (ejakülasyonla 2,70, ejakülasyon olmadan 1,68) örneklem boyutunun bir faktör boyutu olarak yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır; bu grupta ÇYİ süresi daha kısa olduğundan üst sınır daha yüksektir. Bu hesaplama, gerçek risk aralığını belirlemek amacıyla yapılmış olmakla birlikte, %95GA, bu çalışmada gözlenmiş bir riske işaret ediyormuş gibi yorumlanmamalıdır. Bu güçlüğü ortaya koyan bir başka bulgu da, HT anal sekste tahmin edilen riskin yüksek olmasının (%95GA ejakülasyonla 12,71 ve ejakülasyon olmadan 8,14) ÇYİ süresinin daha az olmasından kaynaklanmasıdır; bu, primer bir riski göstermektedir, herhangi bir biyolojik nedende bu değer çok daha yüksek olması beklenir. Heteroseksüel çiftlerin %20'den fazlasının anal seks yaptığını bildirmiş olması dikkate değer bir durumdur.

Bir başka önemli nokta da, 91 HIV pozitif çiftin, cinsel yolla bulaşan başka enfeksiyonları olduğunu bildirmiş olmalarıdır (s=16 HT erkek, 16 HT kadın ve 59 eşcinsel erkek); negatif eşte bulunan enfeksiyonlar pozitif eşteki ile uyumlu bulunmuştur ve bu çiftlerde de HIV geçişinin riskinde bir artış belirlenmemiştir.

Bu çalışmayla ilgili teknik olmayan sorular ve yanıtlar, i-Base ve PARTNER çalışmasının linklerinde bulunabilir. [3, 4]

PARTNER çalışmasının hâlihazırda devam eden uzatma çalışmasında, eşcinsel erkeklerin riski konusunda daha fazla veri toplanmaktadır. PARTNER 2 çalışmasında, PARTNER çalışmasına dâhil edilmiş olan eşcinsel erkekler izlenmeye devam edilmektedir; ayrıca, eşcinsel erkekler için de HT çiftlerde olduğu kadar güçlü bir kanıt temeli oluşturabilmek amacıyla, yeni eşcinsel çiftler de çalışmaya alınmaktadır. Bu çalışmanın izlemi 2019 yılına dek sürecektir. [5]

Simon Collins, PARTNER çalışmasının yürütme kurulunda HIV pozitif toplumu temsil etmektedir. 

nedeniyle gerçekten sıfır olsa da) %95 GA, sıfıra yaklaşırsa bile hiçbir zaman sıfır olamaz. Ne cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların varlığı, ne de zaman zaman saptanan viral sıçramaların bulaşma üzerinde etkisi olmuştur.

Bu bulgular, viral yük saptanabilir düzeyin altında olduğunda bulaşma olup olmayacağını sorgulamamızı sağlayan bir veri temeli oluşturmuştur ve bu sonuçların, HIV'in normalleştirilmesine ve damgalama ve ayrımcılığa karşı mücadele edilmesine yardımcı olması beklenmektedir.

Bu bulgular, ABD dâhil pek çok ülkede bu bulguların çürüttüğü risk varsayımlarına dayanarak, kondom kullanılsa ve viral yük saptanabilir düzeyin altında olsa bile yüzlerce insanı mahkûm eden yasalara meydan okumaktadır.

SERO projesinden (www.seroproject.com) aktivist Sean Strub, "ABD'de HIV ile yaşayan yüzlerce insan, HIV bulaştırdıklarına dair olası risk veya kuşku nedeniyle yasa tarafından suçlanmış ve cezalandırılmıştır. Bu kişilerin bazıları, tükürmek, tırmalamak veya ısırarak gibi eylemler nedeniyle, diğerleri ise, HIV bulaşması ile sonuçlanmasa bile, cinsel ilişkiye girmeden önce HIV pozitif olduklarını açıklamadıkları için hüküm giymiş ve uzun süre tutuklu kalmışlardır.

HIV'in suç unsuru kabul edilmesi, yasalar nezdinde bir alt sınıf yaratmış ve zaten haklarını kullanamayan bir topluluğun omuzlarına daha ağır bir yük eklemiştir, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların önlenmesi konusundaki ortak sorumluluğu, orantısız bir biçimde taraflardan sadece birine devretmiş ve insanların HIV testi yaptırmada konusunda cesaretini kırmıştır." demiştir.

Çalışmada elde edilen bulguların ayrıca, serolojik açıdan farklı çiftlerde, kondom kullanıp kullanmama konusundaki seçimleri ne olursa olsun, hem HIV pozitif hem de HIV negatif çiftlerin yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olacaktır.

Halen sürmekte olan PARTNER 2 çalışmasında, eşcinsel erkekler izlemeye devam edilmekte ve anal seks için de vajinal sekste olduğu kadar yüksek bir istatistiksel güce erişilebilmesi için yeni eşcinsel çiftler çalışmaya dâhil edilmektedir. Bu çalışmaya ilişkin daha ayrıntılı bilgi için PARTNER2 web sitesine bakınız. [3]

Bu çalışma çok büyük ilgi görmüş ve i-Base raporu yayınlandıktan sonraki birkaç gün içinde, Facebook linkleri 300'den fazla kez paylaşılmış ve 40,000 kişiye ulaştırılmıştır.

HIV ile ilgili başka organizasyonlar da bu makaleleri kendi dillerine çevirmişlerdir; makalenin İspanyolca, Rusça ve Türkçe sürümleri kısa sürede çevrimiçi yayınlanmıştır; ayrıca basılı materyaller de Güney Afrika ve ABD dâhil olmak üzere birçok başka ülkede dağıtılmaktadır. [6, 7, 8, 9, 10]

i-Base tarafından yayımlanmış bir rapora gösterilen, daha önce örneği görülmemiş bu ilgi, bu bulguların, HIV ile yaşayan bireyler açısından ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Rodger AJ et al for the PARTNER study group. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. JAMA, 2016;316(2):1-11. DOI: 10.1001/jama.2016.5148. (12 Temmuz 2016). Tam metine serbest erişim.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.5148>
2. PARTNER study, ek materyal. JAMA (16 July 2016). Supplemental Content
3. i-Base Çalışmaya ilişkin soru ve yanıtlar.
<http://i-base.info/qa-on-the-partner-study>
4. PARTNER study Q&A.
<http://www.chip.dk/Studies/PARTNER/Q-and-A>
5. PARTNER 2 website.
<http://www.chip.dk/PARTNER-2>
6. Preguntas y Respuestas sobre el estudio PARTNER: Cómo interpretar el resultado de cero transmisiones. (İspanyolca)
<http://i-base.info/preguntas-y-respuestas-sobre-el-estudio-partner>
7. CERO: No se registró ningún caso de transmisión del VIH vinculado a la pareja en el estudio PARTNER, tras 58.000 relaciones sexuales sin usar condón. (İspanyolca)
<http://i-base.info/cero-no-se-registro-ningun-caso-de-transmision-del-vih-vinculado-a-la-pareja-en-el-estudio-partner-tras-58-000-relaciones-sexuales-sin-usar-condon>
8. Исследование PARTNER: НОЛЬ случаев передачи ВИЧ на 58 000 половых актов без использования презерватива. (Rusça)

<http://itpcru.org/2016/07/12/issledovanie-partner-ni-odnogo-sluchaya-peredachi-vich-na-58-000-polovyh-aktov-bez-ispolzovaniya-prezervativa>

9. Çiftler arasında yapılan ve 4 yıl süren bir araştırmada, 58,000 kondomsuz temas sonrasında tespit edilen HIV bulaşı oranı; SIFIR! (Türkçe) <http://www.kirmizikurdele.org/single-post/2016/07/26/Çiftler-arasında-yapılan-Vve-4-yıl-süren-bir-araştırmada-58000-kondomsuz-temas-sonrasında-tespit-edilen-HIV-bulaşı-oranı-SIFIR>

10. GroundUp: No HIV transmissions after sex 58,000 times without condoms. (Güney Afrika).

<http://www.dailymaverick.co.za/article/2016-07-19-groundup-no-hiv-transmissions-after-sex-58000-times-without-condoms/#.V5v2amW7lE4>

Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

KONFERANS RAPORLARI

8. Uluslararası HIV Pedyatrik Çalıştayı

8th International HIV Pediatric Workshop
15-16 Temmuz 2016, Durban, Güney Afrika

Anneden Bebeğe Bulaşmanın Önlenmesi

HIV ile karşılaşmış yenidoğanlarda raltegravir kullanımı

Polly Clayden, HIV i-Base

15-16 Temmuz 2016 tarihlerinde Güney Afrika'nın Durban kentinde düzenlenen 8. Uluslararası HIV Pedyatrik Çalıştayı'nda sunulan bir çalışmada, HIV ile karşılaşmış, enfeksiyon riski yüksek, zamanında doğmuş bebeklerde, günlük raltegravir kullanımının iyi tolere edildiği ve farmakokinetik hedefleri karşıladığı bildirilmiştir.

Yeni doğanlarda antiretroviraller için güvenilirlik ve doz bilgileri hayli kısıtlıdır. Raltegravir (RAL) yeni doğanlarda çalışılan ilk entegraz inhibitörüdür ve bu grupta hem profilaksi hem de erken dönemde yoğun tedavi amaçlı kullanım potansiyeline sahiptir.

Raltegravir büyük oranda UGT1A1 enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Doğumda UGT aktivitesi düşük olup yaşamın ilk haftalarında giderek artmaktadır.

Geçmişte yapılmış çalışmalar, in vitro yüksek konsantrasyonda raltegravirin, albüminden indirekt bilirübini ayırdığı gösterilmiştir. Bu durum yeni doğanda kern ikterus riskini arttırmaktadır.

IMPAACT P1110 çalışması, ağızdan kullanılan RAL granüllerinin yaşamın ilk altı haftasında güvenilirlik, farmakokinetik (FK) ve tolere edilebilirlik açısından araştırılması amacıyla planlanmıştır. Bu

faz 1 çalışmaya, en az 37 haftalık ve ağırlığı en az iki kilogram olan, iki günlük veya daha genç, HIV ile karşılaşmış, yüksek riskli yeni doğanlar dâhil edilmiştir. Bilirübin değerleri yüksek olan ve fenitoin, fenobarbital ya da rifampisin alan yeni doğanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Yenidoğanlar, birer hafta arayla iki RAL dozu alanlar (1. Grup, s=16) ve yaşamın ilk altı haftası boyunca günlük RAL alanlar (2. Grup; s=30) şeklinde ardışık iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta anneleri RAL almayan bebekler, ardışık diğer grupta ise gebelikten doğuma kadar RAL alan annelerden doğan bebekler bulunmaktadır.

Çalışmacılar, toplumsal bir FK modeli ve Lineer Olmayan Karma Etkiler Modellemesi (NONlinear Mixed Effects Modeling-NONMEM) kullanarak 1. Grup için daha önce bildirilen FK sonuçlarını, daha önce IMPAACT P1066 çalışmasına alınan daha büyük bebeklerin ve çocukların sonuçları ile birleştirmiştir. Bunlar, 2. Gruba dâhil edilecek 20 bebekte değerlendirilecek olan günlük RAL dozlarını belirlemek amacıyla geliştirilmiştir.

Araştırmacılar, gelişmeye bağlı olarak emilim ve atılımdaki değişiklikleri kaydetmişlerdir. Eğer, emilim oranı doğumda %16'dan, iki haftada %90'a yükselmiş ise ve atılım ilk altı ayda sıfırdan maksimuma yükselmiş ise en uygun değer olarak kabul edilmiştir.

Farmakokinetik hedefler Cmin >33 ng/mL, Cmaks <8724 ng/mL, eğri altındaki alan-EAA12 (günde iki kez) 6-20 mg*sa/L ve EAA24 (günde tek doz) 12-40 mg*sa/L şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmanın 2. grubu için seçilen dozlar, doğumdan ilk yedi güne kadar 1,5 mg/kg günde tek doz, bir ile dört hafta arasında 3 mg/kg günde iki kez ve dört ile altı hafta arasında 6 mg/kg günde iki kez olmuştur.

Araştırmacılar 1,5 mg dozdan önce ve sonra 1.-2., 4.-6., 6.-10. ve 20.-24. saatlerde örnek almışlardır. Yaşamın 15.-18. günleri arasında doz 3mg/kg günde iki kez olarak artırıldığında, aynı saatlerde bir kez daha örnekleme yapılmıştır. Yaşamın 5.-6.haftasında ise ikinci dozda, her doz değişiminde ve doz 6mg/kg günde iki kez olarak artırıldığında da dozdan önce ve dozdan iki saat sonra örnek alınmıştır.

Çalışmaya alınan 12 bebeğin 7'si Brezilya'dan, 3'ü Güney Afrika'dan ve 2'si ABD'den katılmıştır; 4'ü kız ve 8'i erkek, ortalama gestasyon yaşı 38 hafta ve ortalama doğum kiloları 2,8 kg bulunmuştur; 4'ü vajinal doğum ve 8'i sezaryen ile doğmuştur.

Farmakokinetik hedefleri EAA24 12-40 mg*sa/L, EAA12 6-20 mg*sa/L ve Cmin 33 ng/mL şeklinde belirlenmiştir.

Raltegravirin 1,5mg/kg ilk dozundan sonra EAA24 geometrik ortalaması 37,0 mg*sa/L (18,6-78,3) bulunmuştur ve 12 bebekten 8'inde hedefe ulaşılmıştır.

Yorum

Popülasyon farmakokinetiği ve simülasyonlarının kullanıldığı RAL çalışmasının tasarımı, yeni doğanlarda ilaç geliştirilmesi için çok uygun görünmektedir. Dolayısıyla diğer antiretrovirallerin yenidoğanda çalışması için kullanılabilir.

Kaynaklar

Clarke D et al. Raltegravir (RAL) pharmacokinetics (PK) and safety in HIV-1 exposed neonates at high risk of infection (IMPAACT P1110). 8. Uluslararası Pediatrik HIV Çalıştay 15-16 Temmuz 2016, Durban, Güney Afrika. Sözel sunum O_06.

Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.


Günde iki kez 3 mg/kg doz için RAL EAA24 geometrik ortalaması 11,8 mg*sa/L (4,7-24,5) bulunmuştur ve 12 bebekten 9'unda hedefe ulaşılmıştır.

Raltegravirin 1,5 mg/kg dozu için Cmin 833 ng/mL (191-2493) bulunmuştur ve tüm bebeklerde hedefe ulaşılmıştır; 3,0 mg/kg doz için Cmin 120 ng/mL (11-666) bulunmuştur ve 12 bebekten 11'inde hedefe ulaşılmıştır.

Aralıklı örnekleme, RAL plazma konsantrasyonlarının beklenen aralıkta olduğunu doğrulamıştır.

Araştırmacılar yaşamın ilk altı haftasında günlük RAL kullanımının güvenilirlik problemi yaratmadığını gözlemlemiştir.

Çalışmacılar popülasyon analizinin ve simülasyonların yeni doğanlar için ilaç geliştirilmesinde etkili olduğu sonucuna varmıştır. Başlangıçtaki 1,5 mg/kg dozu ile Cmin belirlenen hedef aralığında olmasına karşın, EAA24 değerinin hedef aralığından daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak RAL metabolizmasının ilk haftada hızlıca yükselmesi nedeniyle bu maruz kalmanın kabul edilebilir olduğu düşünülmüştür.

IMPACT P1110'de 2. gruba daha önce RAL kullanmamış yenidoğanların alımı 27 Temmuz 2016 itibarıyla sonlanmıştır. Çalışmacılar, gebelikte RAL'e maruz kalmış yenidoğanlarla yapılacak olan çalışma için yeni bir model geliştirmektedirler. 

18. Uluslararası Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştayı

18th International Workshop on Comorbidities
12-13 Eylül 2016, New York, ABD

Tedavi stratejileri

İki yıl boyunca haftada üç gün Atripla: pilot çalışma kemik, böbrek ve uyku sorunları azalırken, viral yükün saptanabilir düzeyin altında kaldığını ortaya koyuyor

Simon Collins, HIV i-Base

Küçük çaplı bir pilot çalışmada, viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan olgularda, daha düşük dozda Atripla kullanımına geçilmiş ve olgular iki yıla kadar izlenmiştir; hiçbir olguda viral geri tepme olmamıştır. [1] İlk çalışmada, viral yükü uzun süredir saptanabilir düzeyin altında olan (çalışmaya dâhil edilme ölçütü iki yıldan uzun süre boyunca viral yükün <37 kopya/mL olması) 61 olgu, günlük standart Atripla dozuna devam etmek veya haftada üç gün (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) Atripla kullanmak üzere randomize edilmiştir

Çalışmanın 24. haftasında viral baskılanmanın elde edilmesi şeklindeki sonlanma noktasına, azaltılmış dozda ilaç kullanan 30 olgunun tümünün ulaştığı bildirilmiştir (%100, %95 güven aralığı-GA 98,3 ila 100). Buna ek olarak, 330'dan fazla örnekte viral yük düzeylerinde sıçrama (>37 kopya/mL) saptanmamıştır. Sınır değeri 2 kopya/mL olan bir viral yük testi kullanılarak yapılan analizde, çalışmanın iki kolunda da bazal değerlerde ve 24. hafta değerlerinde fark saptanmamıştır.

İkincil sonlanma noktaları, böbrek işlevine ve kemik sağlığına ilişkin göstergelerin daha iyi olması ve uyku kalitesinin daha yüksek olması nedeniyle düşük doz stratejisini destekler niteliktedir; bu bulgular, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve efavirenze maruz kalma oranının azalmasıyla birlikte yarar elde edilebileceğine işaret etmektedir. İlaç günlük kullanan grup ile düşük dozda kullanan grupta albüminin kreatinine oranının ortanca değeri sırasıyla 1 ve 0 mg/g (p=0,047) ve Beta-2 mikroglobülin değerindeki değişiklik sırasıyla - 158 µg/g ve +312 µg/g (p=0,003) bulunmuştur. Pittsburgh Uyku


Kalitesi Endeksi kullanılarak yapılan değerlendirmede başlangıçtaki uyku kalitesi normal (1 ila 10 arasındaki skalada ortanca 4; düşük puan daha yüksek kaliteyi gösterir) olarak bildirilirken, 24. haftaya gelindiğinde, azaltılmış dozda ilaç kullanan grupta bu skorun, standart dozu kullanan gruptakine göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (sırasıyla -1,0 ve -0,5; p=0,003).

Azaltılmış dozda ilaç kullanan grupta, standart dozu kullanan gruba kıyasla total kolesterol düzeyinde küçük fakat istatistiksel açıdan anlamlı bir artışın olması (sırasıyla + 4 ve -5 mg/dL; p=0,019), TDF düzeylerinin azalmasının lipitler üzerindeki etkisi şeklinde yorumlanmıştır.

Günlük doz kullananların 24. haftadan sonra azaltılmış doza geçişlerine izin verecek şekilde çalışma süresinin üç yıla uzatılması, tüm katılımcılar tarafından olumlu karşılanmış ve 61 olgu için 24-30 ayı kapsayan izlem sonuçları yayımlanmıştır.

Çalışmanın 24-30 aylık uzatma süresinde viral baskılanma korunmuş ve çalışmadan ayrılan olmamıştır. Bildirilen tek komplikasyon AIDS ile ilişkili olmayan bir neoplazi olmuştur; bu katılımcı azaltılmış doz şemasını kullanmaya devam etmiştir.

Sunumdan sonra sorulan sorularda, günlük kullanılmayan rejimlerde doz şemalarını hatırlama güçlüğü konusundaki endişeler tartışılmıştır. Uyuma ilişkin veriler sunulmasa da, çalışmada, bu güçlüklerin üstesinden gelinmesi için destek verilmiştir.

Tekrar günlük doza dönme seçeneğini hiçbir katılımcı kabul etmemiştir ve herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılan ya da ilacı bırakan katılımcının olmaması, bu stratejinin, daha geniş çaplı çalışmalarda daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi görüşünü desteklemektedir. 

Yorum

Bu küçük çaplı bir çalışma olmakla birlikte, bulguların süreklilik sergilemesi, bu alanda daha fazla çalışma yapılması düşüncesini desteklemektedir; özellikle de kılavuzlarda yeni ve daha iyi seçeneklerin kullanımı önerilmekirken hala başlangıç tedavisinde Atripla'nın jeneriklerinin kullanılması konusunda baskının sürdürülmesi, bunu daha da önemli kılmaktadır.

Azaltılmış TDF dozu ile elde edilen yararlar, bu stratejinin, efavirenz (EFV) dozunu 400 mg olacak şekilde azaltma stratejisinden daha yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Daha önce yapılmış çalışmalar, EFV, TDF ve emtrisitabinin yarı ömürlerinin uzun (39 ile >60 saat arasında) olması nedeniyle günlük doz uygulamasının gerekli olmayabileceğini ortaya koymuştur. Örneğin, on yıl önce yapılmış olan FOTO [Five-On, Two-Off (Beş gün kullan-İki gün kullanma)] çalışmasında bir yıl boyunca >50 kopya/mL şeklinde viral sıçramalar olmadığı bildirilmiştir. [2]

Genç bireyleri (8-24 yaş) kapsayan BREATHER çalışmasında, günlük doz kullanımına kıyasla, hafta sonu dozlarının atlanmasının aşağı bulunmadığı ve katılımcılarının %75'inin yaşam kalitesinde anlamlı ölçüde düzelme olduğu bildirilmiştir. BREATHER çalışması, Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de sunulmuş ve Haziran 2016'da Lancet HIV'de yayımlanmıştır. [3, 4]

18-22 Temmuz 2016'da Güney Afrika Cumhuriyeti'nin Durban kentinde düzenlenen 21. Uluslararası AIDS Konferansı'nda sunulan Fransa'da yapılmış bir çalışmada, viral yükü baskılanmış katılımcılarda, haftada sadece birbirini izleyen dört gün boyunca alınan azaltılmış doz stratejisine geçildikten sonra, 100 katılımcıda bir yıl içinde viral geri tepme sadece üç olguda bildirilmiştir; bu olguların tümünde günlük doza dönüldüğünde yeniden baskılanma sağlanmıştır.

Daha da önemlisi, bu çalışmada tüm ilaç kombinasyonları kullanılmıştır [2 nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) + ya bir proteaz inhibitörü (PI) ya da bir nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI)]. Kırk olgu efavirenz temelli antiretroviral tedavi kullanırken, 26 olgu rilpivirin ve 5 olgu da etravirin kullanmaktadır. Yirmi dokuz olguda PI temelli antiretroviral rejim (15 darunavir/ritonavir, 13 atazanavir/ritonavir ve 1 lopinavir/ritonavir) kullanılmıştır. [5]

Bu küçük çaplı çalışmalar umut vaat eder gibi görünen bulgularıyla merak uyandırsa da, bu yaklaşımların, lamivudin ile birlikte ya da tek başına dolutegravir gibi dozu azaltılmış diğer idame tedavisi yaklaşımları da dâhil olacak şekilde, gücü daha yüksek ve daha geniş çaplı randomize çalışmalarla hem güvenlik hem de etkinlik açısından incelenmesi gerekmektedir.

Bu yaklaşımın başarılı olması halinde elde edilecek tasarruf dikkate alındığında, SMART ve START çalışmalarında bakım hizmetinin tartışmalı yönleri konusunda kesin veriler üretilmesini sağlayan INSIGHT araştırma ağı için yeni bir hedef oluşturabilir.

Kaynaklar

1. Rojas J et al. Three-day per week Atripla maintains viral suppression and decreases sub-clinical toxicity: a pilot study. 18. Uluslararası HIV'de Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştayı, 12-13 Eylül 2016, New York. Sözlü sunum özeti O22.
 2. Cohen C et al. The FOTO study: The 48 week extension to assess durability of the strategy of taking efavirenz, tenofovir and emtricitabine Five days On, Two days Off (FOTO) each week in virologically suppressed patients. 10. Uluslararası AIDS Konferansı 2009, Cape Town, Güney Afrika. Özet MOPEB063.
<http://library.iasociety.org/AbstractView.aspx?confID=2009&abstractId=3046>
 3. Butler KM et al. ART with weekends off is noninferior to continuous ART in young people on EFV+2NRTI. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı 2015 (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle. Sözlü sunum özeti 38LB.
<http://www.croiconference.org/sessions/art-weekends-noninferior-continuous-art-young-people-efv2nrti>
 4. PENTA Study Group. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial. The Lancet HIV, Volume 3, Issue 9, e421 – e430. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30054-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30054-6).
[http://thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(16\)30054-6/abstract](http://thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(16)30054-6/abstract)
 5. de Truchis P et al. Efficacy of a maintenance four-days-a-week regimen, the ANRS162-4D trial. 21. Uluslararası AIDS Konferansı, 18-22 Temmuz 2016 Durban, Güney Afrika Poster THPEB063.
<http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/5947> (Abstract)
http://programme.aids2016.org/PAGMaterial/eposters/o_5947.pdf (PDF poster)
- Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Entegraz inhibitörlerinin nörolojik yan etkileri klinik pratikte nadiren ilacın bırakılmasına neden oluyor

Simon Collins, HIV i-Base

Entegraz inhibitörlerinin klinik uygulamada kullanımına ilişkin bir analizde, yan etkiler nedeniyle ilacın bırakılma oranının, klinik çalışmalarda saptanandan anlamlı ölçüde daha fazla olduğu ve bunlara dolutegravirin nörolojik komplikasyonlarının da dâhil olduğu belirtilmiştir.

Bu, Barselona Üniversitesi'nden Esteban Martinez'in 18. Uluslararası Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştayı'nda sözlü olarak sunulmuş geriye dönük bir analizdir.[1]

Bu çalışmaya, daha önce antiretroviral kullanmamış ya da kullanmış olup, ilk kez entegraz inhibitörü temelli bir antiretroviral tedavi rejimi başlanan ve en az bir kez izlem ziyareti yapmış olgular dâhil edilmiştir. Analizde tedavinin ilk yılı içinde ilaç rejimini değiştirenler incelenmiştir.

Toplam 1061 hastayı kapsayan bu çalışma grubunda ortalama yaş 45 bulunmuştur, olguların >%80'i ekek ve >%50'si eşcinsel erkektir. Tanı anında CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı >350 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG yaklaşık 200 ila 550) hücre/mm³ saptanmıştır.

Yan etki nedeniyle ilacı bırakma insidansı raltegravir için %12,7 (71/557), elvitegravir için %8,1 (26/332) ve dolutegravir için %12,3 (26/212) bulunmuştur. Raltegravir, elvitegravir ve dolutegravir kullanımında gelişen olay insidansının her 1000 hasta yılı başına sırasıyla 270, 167 ve 263 olduğu dikkate alındığında, raltegravire göre düzeltilmemiş insidans hızı oranı (İHO) elvitegravir için 0,62 (%95 güven aralığı-GA 0,39 ila 0,97) ve dolutegravir için 0,97 (%95GA 0,62 ila 1,52) bulunmuştur; ilaçlar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,821).

Ayrıca, her bir ilaç için daha önce antiretroviral kullanmış ve kullanmamış olgular arasında ilacın bırakılma oranı kıyaslanmıştır. Raltegravir (düzeltilmemiş İHO 0,64 [%95GA 0,36 ila 1,12, p=0,10] veya elvitegravir (düzeltilmemiş İHO 1,66 [%95GA 0,53 ila 2,53], p=0,70) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmasa da, tedavi deneyimi

olan olguların tedaviyi bırakma olasılığının, daha önce tedavi kullanmamış olanlara kıyasla daha fazla olduğu belirlenmiştir [düzeltilmemiş İHO 3,11 (%95GA 1,03 ila 9,39), p=0,03].

Tüm grupta tedaviyi bırakanların sadece üçte birinden biraz fazlasında bırakma nedeni yan etkiler olsa da (s=44/123) ilaçlar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür; raltegravirde %28 (20/71), elvitegravirde %62 (16/26) ve dolutegravirde %31 (8/26); p=0,008).

Bu nedenle, aslında elvitegravirde ilacı bırakma sıklığı diğerlerine göre daha az olsa da, ilaç bırakıldığında nedenin daha çok yan etkiler olduğu anlaşılmıştır.

Yan etkilerin tipine göre sınıflandığında, birden çok organın etkilenmesi söz konusu olmakla birlikte, efavirenz kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkilere benzer şekilde, fakat çok daha düşük bir insidansla santral sinir sistemi ile ilintili belirtilerin (dezoryantasyon, mizaç değişiklikleri, uyku bozuklukları) gözlemlendiği saptanmıştır. (Tablo 1)

Bu durum tüm ilaçlar için bildirilmiş olsa da, dolutegravirde (%88; 7/8), raltegravir (%35; 7/20) ve elvitegravir (%19; 3/16) ile olduğundan daha fazla gözlenmiştir (p=0,005).

Düzeltilmiş analizde, sadece ileri yaş, herhangi bir nedenle ilacı bırakma ile ilişkili bulunmuştur [uyarlanmış tehlike oranı-TO 1,04 (%95GA 1,02 ila 1,07; p=0,0007)]. +

	Raltegravir (s=20; %3.6)	Elvitegravir (s=16; %5.0)	Dolutegravir (s=8; %3.8)	p değeri
SSS (s=17)	7 (%35)	3 (%19)	7 (%88)	0,005
Kasa ait (s=12)	3 (%15)	6 (%38)	3 (%38)	0,244
Sindirim sistemi (s=11)	7 (%35)	4 (%25)	0	0,179
Deri/mukoza (s=6)	4 (%20)	2 (%13)	0	0,456
Sistemik (s=5)	2 (%10)	0	3 (%38)	0,224
Solunum yolu	1 (%5)	0	0	1
Böbrek	0	1	0	0,545
Organ sistemlerinin sayısı				
1	17 (%85)	16 (%100)	5 (%63)	0,066
>1	3 (%15)	0	3 (%37)	

Tablo 2. Entegraz inhibitörlerinin erken bırakılmasına neden olan yan etkiler SSS, santral sinir sistemi.

Yorum

Klinik uygulamada ilacı bırakma oranları klinik çalışmalarda gözlenenden daha fazla olsa da, entegraz inhibitörlerinin yan etkileri, diğer ilaç sınıflarında rastlanandan çok daha azdır. Bu çalışma, ortaya çıkabilecek sorunların yelpazesini ortaya koymak açısından önemlidir.

Tüm ilaçlar ilk onaylandıklarında en güvenli ilaçmış gibi görünürler; ancak ilacın sadece birkaç bin kişide denendiği unutulmamalıdır. İlaç pazara sunulduktan sonra yan etkilere dair raporlar, daha geniş kitleler tarafından kullanıldığında daha karmaşık sorunlar yaşanabileceğini ortaya koyar.

Dolutegravir onaylandıktan kısa bir süre sonra bu ilaca bağlı nörolojik yan etkilere dair anekdotal raporlar, i-Base'in çevrimiçi hasta bilgilendirme notlarına bu yan etkinin eklenmesi için yeterli olmuştur. Bu yan etkiler büyük oranda, tedavinin ilk birkaç haftası içinde dolutegraviri değiştiren kişiler tarafından bildirilmiştir.

19-22 Temmuz 2015'de Kanada'nın Toronto kentinde düzenlenmiş olan 8. IAS HIV Patogenezi Tedavi ve Önleme Konferansı'nda benzer bir örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışmada, ilacı bırakma oranları raltegravir için %4,6 (24/522), elvitegravir için %8,6 (26/301) ve dolutegravir için %3,1 (9/299) olarak bildirilmiştir. [2]

Eylül 2016'da AIDS dergisinde baskı öncesi yayın şeklinde yayımlanan bir mektupta da gerçek hayatta dolutegravirin yan etki nedeniyle bırakılma oranlarının, klinik çalışmalarda olduğundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. [3]

Hollanda'da 556 hastadan oluşan bu kohortta 102 olgu daha önce antiretroviral kullanmamıştır. Tüm grupta, 85/556 olgu (%15,3) dolutegraviri bırakmıştır; bunların hiçbirinde bırakma nedeni virolojik başarısızlık değildir; 76/85 (%13,7) olguda ilacın tolere edilememesidir. Bildirilen başlıca belirtiler, uykusuzluk ve uyku bozukluğu (%5,6%), gastrointestinal yakınmalar (%4,3) ve anksiyete, psikoz ve depresyon gibi nöropsikiyatrik belirtiler (%4,3) olmuştur. Abakavir içeren kombinasyonlarda kullanıldığında dolutegravirin değiştirilme sıklığı daha fazla bulunmuştur (uyarlanmış risk oranı 1,92 %95GA 1,09-3,38, p-log-rank 0,01).

Kaynaklar

1. Padilla M et al. Tolerability of integrase inhibitors in clinical practice. 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, 12-13 Eylül 2016, New York. Sözlü sunum özeti O25.
2. Lepik KJ et al. Adverse drug reactions associated with integrase strand transfer inhibitors (INSTI) in clinical practice: post-marketing experience with raltegravir, elvitegravir-cobicistat and dolutegravir. 8. IAS HIV Patogenezi Tedavi ve Önleme Konferansı 19-22 Temmuz 2015, Toronto, Kanada. Poster özeti TuPEB258.
<http://www.abstract-archive.org/Abstract/Share/69167>
3. de Boer M et al. Intolerance of dolutegravir containing cART regimens in real life clinical practice. AIDS (2016). Çevrimiçi yayın: 24 Eylül 2016. doi: 10.1097/QAD.0000000000001279.
http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/publishahead/Intolerance_of_dolutegravir_containing_cART.97671.aspx
Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Günlük temas öncesi profilaksi kullanımında Fanconi benzeri anormalliklerin bildirilmesi, böbrek fonksiyonlarının düzenli takibinin önemini gösteriyor

Simon Collins, HIV i-Base

Temas öncesi profilaksi (TÖP) ile ilişkili Fanconi sendromu olgusu ilk olarak 18. Uluslararası Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştayında bir posterde bildirilmiştir.[1]

Bu olgu, ilaç uyumunu artıracak yollar aramak amacıyla yapılan ileriye dönük bir faz 4 TÖP çalışmasında olguların düzenli takibi sırasında fark edilmiştir. Olgunun tanısı, başka bir belirti olmaksızın laboratuvar testlerinde ortaya çıkan ve TÖP kullanımı kesildikten sonra düzelen değişikliklere dayanılarak konulmuştur. [2]

Olgu, 49 yaşında erkektir; eşlik eden herhangi bir hastalığı ve günlük tenofovir disoproksil fumarat-TDF/emtrisitabin-FTC dışında ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Tıbbi geçmişinde, sadece yedi yıl önce saptanan böbrek taşı öyküsü bulunmaktadır.

Yorum

Bu olguda kreatinin klirensinde %25 oranında bir düşüş ile 2. derece hipofosfatemi ve fosfatın fraksiyonel atılımında artış olmuştur. Başka bozuklukların (proteinüri, glikozüri) bu duruma eşlik etmemesi nedeniyle Fanconi sendromu tanısı koymak mümkün değildir (tanı için genellikle bu üç bozukluktan en az ikisinin bulunması beklenir). Bu olgunun renal tübüler disfonksiyon ya da tübülopati olarak değerlendirilmesi mümkündür. İlaça devam edilmesi halinde daha ileri düzeyde bozukluklar gelişmesi söz konusu olabileceği gibi, kendiliğinden stabilize olması da olasıdır. Bu durumda tedavinin kesilmiş olması doğru bir karardır.

Bu hasta TAF tedavisinin (benzer etkinliğin kanıtlandığı varsayılarak) seçilebileceği bir örnek teşkil etmektedir. Geçmişte, tedavi amaçlı TDF kullanımı sırasında saptanmış olan nadir yan etkiler, üç ayda bir böbrek işlevlerini takip etmenin önemini vurgulamaktadır. Erken dönemde saptanmaz ise ciddi düzeyde halsizlik ile kendini gösterebilir; bu yakınma, TÖP kullanan birey için böbrek fonksiyon testlerinin istenmesi açısından önemli bir uyarıdır.

Fanconi sendromu TDF için önemli bir yan etki olmasına rağmen, günümüzde, HIV enfeksiyonunun karma tedavisi sırasında nadiren bildirilmektedir. Geçmişte buna dair raporlar, hâlihazırda kullanımı kontrendike olan didanozinin özellikle güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımıyla ilişkili olarak bildirilmiştir.

Temas öncesi profilaksi konusunda yapılmış çalışmalarda bu konuda sunulmuş ilk olgudur.

Zaman dilimi (haftalar)	Tarama	4. hafta	12. hafta	16. hafta	18. hafta	21. hafta	24. hafta
KrKl (eGFR) ml/dak ²	79,1	68,7	58,9	69,1	66,6	71,0	74,0
Serum fosfat düzeyi mg/dL (normal 2,7-4,5)	-	-	1,8	2,7	3,2	2,5	2,8
FePi% (normal 10-20)	-	-	26,6	12,2			

Tablo 3 Erken gelişen Fanconi sendromuna bağlı olarak böbrek göstergelerinde ortaya çıkan değişiklikler eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; FePi%, fraksiyonel fosfat; KrKl, kreatinin klirensi.

Tarama sırasında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile kreatinin klirensi 79,9 mL/dak iken, 4. haftada 68,7 mL/dak ve 12. haftada 58,9 mL/dak olmuştur. Ek incelemeler, serum fosfat düzeyinin ve fraksiyonel fosfat (FePi%) atılımının önemli ölçüde azalmış olduğunu ortaya koymuştur. Bu bozukluklar, böbrek işlev bozukluğuna işaret etmektedir ve müdahale edilmediği takdirde, Fanconi sendromuna bağlı belirtilerin ortaya çıkması ile sonuçlanabilir.

Temas öncesi profilaksi hemen kesilmiştir ve bunu izleyen 12 hafta içinde kreatinin klirensi hemen hemen başlangıçtaki düzeyine ulaşmıştır. (Tablo 3) İdrar çubuk testinde hiçbir zaman diliminde başka bir bozukluk (glikozüri, hematüri, proteinüri) saptanmamıştır.

Temas öncesi profilaksiye yeniden başlanmamış olması önemlidir. +

Kaynaklar

1. Dubé MP et al. Tenofovir disoproxil fumerate associated with Falcon syndrome in an HIV uninfected man receiving HIV pre-exposure prophylaxis. 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, 12-13 Eylül 2016, New York. Poster P24.
2. CCTG 595: Text Messaging Intervention to Improve Adherence to PrEP in High-risk MS. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01761643. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01761643>

Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Raltegravir bel çevresini, güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerine göre daha fazla artırıyor: Geç antiretroviral tedavi kullanımında daha fazla görülüyor

Simon Collins, HIV i-Base

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış geniş çaplı bir ACTG çalışmasında, raltegravirin, güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, vücutta belirgin ölçüde farklı değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir. [1] 18. Uluslararası Yan Etkiler ve Yandaş Hastalıklar Çalıştay'ında sunulmuş olan klinik sonuçların, kilo vermeye çalışan hastaların hayat kalitesini düşürürken, beden kitle endeksi (BKE) düşük olan hastalar için faydalı olabileceği düşünülmüştür. Tüm katılımcıların, omurga rejiminde aynı nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü ilacı kullanmış olmaları ve randomizasyonun, çevresel faktörler ve yaşam biçimi açısından olgular arasında dengeyi sağladığı düşünülerek, çalışmanın sonuçlarının gerçeği yansıttığı söylenebilir. Çalışmada güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerinin yemek ile alınması gerektiği şeklinde bir sonuç elde edilmiş olaması ve raltegravirin lipid profili üzerinde etkisi olmadığının görülmesi hayli şaşırtıcıdır.

ACTG A5257 çalışmasında, 2009-2013 yılları arasında, daha önce tedavi kullanmamış 1800'den fazla yetişkin, raltegravir, atazanavir/ritonavir(r) ya da darunavir/r almak üzere, 96 haftalık takip planlanarak randomize edilmiştir [2, 3]. Tüm katılımcılar omurga rejiminde tenofovir disoproksil fumarat-TDF/emtrisitabin-FTC kullanmıştır. Ana çalışmada elde edilen bulgular Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2014'de sunulmuştur. Gruplar arasında vücut yapısındaki değişiklikler açısından

hiçbir fark olmadığını ortaya koyan bir alt çalışmanın (ACTG 5260) bulguları ise geçtiğimiz yıl yayımlanmıştır. [2, 3]

Bu analizde, çalışmanın yürütüldüğü tüm mekânlarda standart ölçüler kullanılarak, başlangıçtan 96. haftaya kadar bel çevresinde ölçülen değişiklikler bildirilmiştir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, bel çevresindeki değişiklikler ile iç organlardaki yağ dokusundaki artışın ilişkili olduğu DEXA taramaları ile gösterilmiştir.

Çalışmada kilo almayı etkileyen demografik etkenler (ırk/etnik köken, cinsiyet ve yaş) ve temel özellikler (beden kitle endeksi-BKE, CD4 T lenfosit sayısı ve viral yük) tedavi niyetli analizde üç modelde değerlendirilmiştir. Ayrıca, etki karışımı yapan etkenler (sigara kullanımı, ilaç kullanımı, gelir ve sağlık sigortası durumu) için düzenleme yapılmıştır.

Çalışmaya katılanların %75'i erkektir; ortalama yaş 37 bulunmuştur. Olguların %42'si siyah ırktan, %34'ü beyaz ırktan ve %22'si Latin Amerikalıdır. Olguların ortalama bel çevresi (BÇ) ve BKE sırasıyla 90 cm ve 26 kg/m² ölçülmüştür. İlk hafta ile 96. haftada BÇ için yapılan ölçümler karşılaştırıldığında, ortalama 3,4 cm (standart sapma-SS 8,1) artış olduğu görülmüştür. Çalışmanın raltegravir, atazanavir ve darunavir kollarındaki artış sırasıyla +4,0, +3,5 ve +2,8 cm bulunmuştur.

Sonuçların cinsiyet ve ırka göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır; raltegravir ile en fazla artış siyah kadınlarda görülmüştür. Kadınlarda raltegravir, atazanavir ve darunavir gruplarında ortalama artış sırasıyla +5,9, +2,7 ve +2,9, erkeklerde ise +3,7, +3,7 ve +2,8 olmuştur. Siyah ırkta yine raltegravir, atazanavir ve darunavir gruplarında artış sırasıyla +5,8, +4,0 ve +2,3 iken, siyah olmayan ırkta sırasıyla +3,7, +2,4 ve +3,2 bulunmuştur. Bu sonuçlar, BÇ'de daha çok artışa neden olan düşük CD4 düzeyi ve yüksek viral yük için düzeltme yapıldığında da değişmemiştir (p<0,0001). Ancak çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapan tam

modelin uygulanmasından sonra, ırk ve yaş ayrılmış, sadece tedavi grubu, başlangıçtaki CD4 T lenfositisi

sayısı ve viral yük kestirici etken olarak kalmıştır. +

Yorum

Bu sonuçlar, aynı çalışmanın DEXA alt analizlerinde tedavi grupları arasında fark saptanmaması nedeniyle şaşırtıcı ve anlaşılması zordur. ACTG çalışma arşivinin ayrıntılı değerlendirilmesi ile raltegravir, diğer entegraz inhibitörleri ve diğer kişisel ilaçlar ile benzer sonuçların olup olmadığının bilinmesi ilginç olabilir. Bazal CD4 T lenfositisi değerinin düşük ve viral yük değerinin yüksek olması ile genel bir ilişki saptanmış olması, geç dönemde antiretroviral tedavi başlanmasının, yağ birikimi için bir risk faktörü olduğunu, tedavinin erken başlanmasının ise yağ birikimini azaltabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Bhagwat P et al. Raltegravir is associated with greater abdominal fat increases after antiretroviral therapy initiation compared to protease inhibitors. 18.Uluslararası HIV'de ilaç yan etkileri ve yandaş hastalıklar Semineri, 12-13 Eylül 2016, New York. Sözel sunum 07.
 2. Landovitz RJ et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/tenofovir: ACTG 5257. 21st CROI, 3-6 Mart 2014, Boston. Sözel sunum 85. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22165>
 3. McComsey GA et al. Body Composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitors: ACTG A5260s. Clin Infect Dis (2016) 62(7): 853-62. (1 Nisan 2016). DOI 10.1093/cid/ciw017. (20 Ocak 2016).<http://cid.oxfordjournals.org/content/62/7/853>
- Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Egzersiz ve Sağlık

Geniş çaplı çok merkezli bir Amerikan çalışmasına göre egzersiz ciddi sağlık sorunları gelişme riskini düşürüyor ve CD4 T lenfositisi sayılarını artırıyor

Simon Collins, HIV i-Base

Amerika Birleşik Devletleri'nde HIV ile yaşayan 11,000 kişinin de içinde bulunduğu geniş çaplı bir çalışma, egzersizin yararlarını ortaya koymuştur [1]. Bu yararlar arasında CD4 T lenfositisi sayısının daha yüksek, lipit profilinin daha iyi ve glikoz seviyesinin daha düşük olması ve kalp hastalıklarının ve diğer yandaş hastalıkların insidansının azalması sayılabilir.

Bu ileriye dönük, çok merkezli boylamsal çalışmada 40,000'den fazla kişi fiziksel aktivite (FA) açısından değerlendirilmiştir. Çalışmadaki yaklaşık 11,000 kişi en az bir kez, 8,000'den fazla kişi iki ve daha fazla kez ve 800'den fazla kişi ise en az beş kez değerlendirilmiştir.

Bu temsili kohortta katılımcıların yaş ortalaması 43 (19-82) bulunmuştur; katılımcıların yaklaşık %80'i erkek ve %2'si transseksüel, kabaca üçte biri Afrikalı Amerikalı ve %15'i Latin kökenlidir. Ortalama CD4 T lenfositisi değeri ve viral yük sırasıyla >500 hücre/mm³ (+/- 280) ve <200 kopya/mL (+/- 1.2 log) ve ortalama vücut ağırlığı ile beden kitle endeksi (BKE) sırasıyla 81 kg ve 26,5 kg/m² (+/- 5) hesaplanmıştır.

Katılımcıların kendi değerlendirmelerine göre kohortun üçte ikisinde fiziksel aktivite düşük ya da çok düşük düzeydedir; değerlendirmeler %26'sında çok düşük (s=3058), %42'sinde düşük (s=4957), %19'unda orta (s=2177) ve %13'ünde yüksek (s=1527) şeklindedir. Kadın olmak, transseksüel olmak, vücut ağırlığının yüksek olması ve Afrikalı Amerikalı olmak ile CD4 T lenfositisi sayısının düşük ve BKE'nin daha yüksek olmasının, fiziksel aktivite düzeyinin düşük olması ile ilişkili olduğu saptanmıştır; tüm faktörlerde P değeri <0,05 bulunmuştur.

Çok değişkenli boylamsal analizde bölge, yaş, ırk, cinsiyet, sağlık güvencesi durumu, bulaş riski, sigara öyküsü, didanozin, zalsitabin ve stavudin kullanımı ve reçeteli ilaç kullanımı faktörlerine göre düzeltme yapıldığında, yüksek düzeyli FA, sistolik kan basıncında, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserit ve glikoz düzeylerinde düzelme ve CD4 T lenfositisi sayısında artış ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur.

Düşük ya da çok düşük düzeyde FA'nın kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Düşük düzeyli FA, tanı konmuş yandaş hastalıklar [obezite; odds oranı-OO 1,9 (1,6-2,2), kardiyovasküler hastalıklar; OO 2,0 (1,4-2,8),

inme; OO 1,8 (1,2-2,7), hipertansiyon; OO 1,5 (1,3-1,8) ve diyabet; OO 2,5 (1,9-3,2)] ile ilişkili bulunmuştur. Sağlıkla ilişkili iki ya da daha fazla komplikasyon FA düzeyi yüksek olanların %24'ünde varken, FA düzeyi düşük olanlarda bu oran %40'a yükselmektedir (p<0,01).

Kemik dansitesi (dual energy x-ray absorptiometry-DXA) bir kez ölçülmüş olan elli kişilik bir alt

grubun %94'ünde tüm vücutta aşırı yağ birikimi (>%30), %33'ünde iç organlarda aşırı yağ birikimi ve %14'ünde lipoatrofi olduğu görülmüştür. Trigliserit düzeyleri en yüksek ve yüksek dansiteli lipoprotein (high-density lipoprotein-HDL) kolesterol değerleri en düşük olanların, fiziksel aktivitesi az ve iç organlarda yağlanması fazla olan katılımcılar olduğu belirlenmiştir. +

Kaynaklar

Willig AL ve ark. The beneficial effects of physical activity in the setting of HIV infection. 18. HIV'de Yandaş Hastalıklar ve İlaç Yan Etkileri Çalıştayı, 12-13 Eylül 2016, New York. Sözel sunum 012.

BULAŞMA VE ÖNLEME

HIV enfeksiyonunu önlemek üzere iki ay süreyle antikor infüzyonunun kullanıldığı, temas öncesi profilaksiye ilişkin iki geniş çaplı çalışma: tüm katılımcılar için ağızdan temas öncesi profilaksi de verilmiştir

Simon Collins, HIV i-Base

HIV bulaşını önlemek için yeni bir stratejinin kullanıldığı iki geniş çaplı uluslararası çalışma çok kısa süre önce başlatılmıştır. [1]

Temas öncesi profilaksi (TÖP) için günlük veya temasa bağlı olarak ağızdan HIV ilaçlarını kullanmak yerine bu çalışmalarda, virüse karşı bağışık yanıtı artıran VRCO1 isimli bir monoklonal antikor (mAb) kullanılmıştır. VRCO1 her iki ayda bir infüzyon yoluyla verilmiştir.

Bir diğer önemli ve gelecekte TÖP için yapılacak araştırmalar için de gerekli olan nokta, bu çalışmalarda, tüm katılımcılara, halen en iyi korunma yolu olarak kabul edilen ağızdan TÖP alma olanağı sağlanmış olmasıdır. [2]

Hem tedavi hem de korunmada kullanım potansiyeli olan HIV antikorları ile ilgili araştırmalar, birkaç yıl önce, VRCO1'in de aralarında olduğu güçlü nötralizan HIV mAb'lerinin bulunması ile başlamıştır. Bu hızlı gelişen araştırma alanı, büyük olasılıkla önümüzdeki birkaç yıl içinde yeni antikorların bulunmasına sahne olacaktır.

Ancak, ilaç direncini azaltmak amacıyla HIV ilaçlarının birlikte kullanılmalarında olduğu gibi, burada da farklı virüslerin baskılanabilmesi için birkaç farklı antikorun birlikte kullanılması gerekecektir. Örneğin, VRCO1'in virüslerin %13'üne

etkisiz olduğu biliniyor olsa da, bunun TÖP'ye etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Halen devam eden çalışmalar, HIV Vaccine Trials Network (HVTN) ve HIV Prevention Trials Network (HPTN) olmak üzere ABD tarafından fonlanan iki araştırma ağı tarafından yürütülmektedir. Her iki çalışma üç kollu olarak birbirine benzer şekilde tasarlanmıştır. Binlerce kişi, 30 mg/kg veya 10 mg/kg infüzyon alacak olan iki aktif gruba ve plasebo olarak tuzlu su solüsyonu alacak olan kontrol grubuna randomize edileceklerdir.

HVTN 704/HPTN085, Brezilya, Peru ve ABD'de 24 yerleşimde yapılacak ve 2700 erkek ve erkeklerle seks yapan transeksüel kişiyi kapsayacaktır. Bu çalışma halen katılımcıların seçilmesi aşamasındadır.

HVTN 703/HPTN 081, Botswana, Kenya, Malavi, Mozambik, Güney Afrika, Tanzanya ve Zimbabve'deki 15 yerleşimden 1500 kadını kapsayacaktır. Bu çalışma önümüzdeki iki ay içinde başlayacaktır.

Tüm katılımcılara, riskleri azaltmak konusunda danışmanlık, ücretsiz kondom ve diğer desteklerin yanı sıra, aynı zamanda ağızdan günlük TÖP (tenofovir disoproksil fumarat-TDF/emtrisitabin-FTC) kullanma olanağı da verilecektir.

Ağızdan TÖP'nin kullanılması, TÖP konusundaki araştırmalarda bir standart oluşturmak üzere, tüm katılımcıların HIV'den korunmada günümüzdeki en iyi korunma yöntemini uyguladıklarından emin

olunması açısından da önem taşımaktadır. İyi etik uygulamalara ek olarak, çalışmanın tasarımına TÖP'nin dâhil edilmesi ile katılımcılar çabuk belirlenecek ve çalışmanın dışında ağızdan TÖP kullanılmasına gerek kalmayacaktır.

Bu çalışmayla ilgili teknik olmayan bir soru-cevap formu da National Institute of Health tarafından oluşturulmuştur. [3]

Yorum

Bu çalışma, minimum standart uygulama seçeneği olarak ağızdan TÖP kullanımını da kapsadığı için, katılımcılara önerilmesi kolay olan, heyecan verici bir çalışmadır. Halen TÖP'nin kullanılıyor olması, dışlanma ölçütü değildir ve ihtiyacı olan kişilere TÖP verilmesi çalışma protokolünde bulunmaktadır.

Basın bülteninde, bu çalışma tasarımının, TÖP yaygın şekilde kullanıldığında dahi VRCO1'in koruyucu etkisini gösterecek güce sahip olduğu belirtilmiştir.

Pratikte, tüm katılımcılar ağızdan TÖP alsalar bile, TÖP'ye ilişkin diğer geniş çaplı çalışmalarda vurgulandığı gibi, ilaç kullanımına uyumun sürdürülmesindeki güçlükler, VRCO1'in koruyucu etkisinin olup olmadığını bize gösterecektir.

Kaynaklar

1. NIH basın bildirisi. NIH Launches Large Clinical Trials of Antibody-Based HIV Prevention. 7 Nisan 2016. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2016/Pages/AMP-studies-launch.aspx>
 2. HVTN 704/HPTN 085 Protokolü. 1.0 Sürümü, sayfa 22. <https://www.hptn.org/research/studies/177> (Çalışmanın web sitesi) <https://www.hptn.org/sites/default/files/2016-05/HVTN%20704%20HPTN%20085%20Protocol%20Version%201.compressed.pdf> (PDF protokol)
 3. NIH belgesi. HIV'den Korunma için AMP Çalışmaları konusunda Sorular ve Yanıtlar. (7 Nisan 2016). <http://www.niaid.nih.gov/news/QA/Pages/AMP-Studies-QA.aspx>
 4. Antibody-Mediated Prevention study (AMP). <http://ampstudy.org>
 5. Mascola JR. Harnessing Antibodies for HIV-1 Prevention and Treatment. Plenary talk, CROI 2106, Boston. Sözlü sunum özeti 15. <http://www.croiconference.org/sessions/harnessing-antibodies-hiv-1-prevention-and-treatment> (Özet) <http://www.croiwebcasts.org/console/player/29438> (web sunumu)
- Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.


Avrupa İlaç Dairesi (European Medicines Agency-EMA) temas öncesi profilaksiyi onaylamak için kendi önyargısını yıkıyor: dört yıl çok geç

Simon Collins, HIV i-Base

22 Temmuz 2016'da, Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency-EMA), kendi örgütsel engellerini aşmış ve nihayet tenofovir disoproksil fumarat-TDF/emtricitabin-FTC karma preparatının Avrupa Birliği (AB) kapsamında temas öncesi profilaksi (TÖP) olarak kullanımı için yetki vermesi önermiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) Gıda ve İlaç Dairesi'nin (Food and Drug Administration-FDA)

Her iki çalışma birlikte AMP olarak isimlendirilmiştir ve çalışmanın web sitesinde bilgiler yer almaktadır. [4]

HIV tedavisi ve korunmasında mAbs'lerin kullanımı ile ilgili çok kapsamlı bir derleme, Şubat ayında düzenlenen Conference for Retroviruses and Opportunistic Infection- CROI 2016'da sunulmuştur; bu makaleye çevrimiçi olarak serbest erişimle ulaşılabilmektedir. [5] 

TÖP'yi onaylamasından bu yana dört yıl geçmiştir. Bu gecikme, doğrudan doğruya kurumun uygunsuz davranışlarına bağlıdır ve halen kimse tarafından resmi olarak üstlenilmemiştir.

Onay için İnsanlarda Kullanılacak Tıbbi Ürünler Komitesi (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) tarafından yapılan öneri, Temmuz 2012'de TÖP'nin ABD'de onaylanması için kullanılmış olan iPrEX ve Partners PrEP çalışmalarından elde edilen klinik kanıtlara dayanmaktadır.

ABD'deki onaydan sonra, toplumdan gelen yoğun


baskıya rağmen, benzer bir başvurunun AB için de yapılması yerine, EMA, TÖP'nin Avrupa için uygun olmadığına karar vermiştir. Yetkisi olmayan ve şeffaf hareket etmeyen bir komite, AB'de yaşayan bireylerin korunmaya ilişkin seçeneklere erişimine engel olmaya karar vermiştir.

Bu kararı verenlerin mantığı, TÖP için az talep olacağına ilişkin yanlış inanca ve TÖP kullananların kondom kullanım sıklığını azaltacakları konusundaki yersiz kaygılara dayanmaktadır.

Bu kaygılar, ilaç etkinliğini ve güvenliğini değerlendirme görevi olan bir bilimsel kurumun sorumluluk alanına girmemektedir. Bunun aksini ispatlamak için EMA'nın, bir zamanlar statinler,

fibratlar ve kalp damar sağlığı için geliştirilen diğer ilaçların, komitenin insanların sigara içmeye ve tatlı tüketmeye devam edecekleri veya kılavuzlarda önerilenden daha az egzersiz yapacakları yönündeki kaygılarına bağlı olarak kullanıma sunulmadıklarına ilişkin örnekler vermiş olması beklenir.

Bu olayda EMA, HIV enfeksiyonuna karşı korunmada en uygun seçeneğe ulaşımı engelleyecek, bilimsel değil ahlaki bir karar almıştır.

Böyle yaparak, eşcinsel erkekler, uyuşturucu kullananlar, seks işçileri ve göçebeler gibi marjinal toplulukların orantısız olarak etkilenmiş olmasına yol açmıştır. 

Yorum

Öncelikle, CHMP'nin önerilerininin AB tarafından resmi olarak benimsenmesi gereklidir; ancak ondan sonra, tüm ilaçlarda olduğu gibi, her üye ülke erişim, fiyatlandırma ve geri ödeme konularını görüşecektir.

Fransa Kasım 2015'de TÖP için bir erken erişim programının duyurusunu yapmıştır.

EMA'nın gecikmesi, 2012'den beri on binlerce HIV enfeksiyonunun ortaya çıkmasında rol oynamıştır ve hala EMA'dan hiç kimse onay sürecindeki gizliliği itiraf etmemiş veya alınan kararlarla ilgili kişisel sorumluluğu üstlenmemiştir.

Kaynaklar

1. EMA basın duyurusu. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. 22 Temmuz 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002578.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
 2. PrEP to be available free in France from January 2016, HTB Aralık 2015. <http://i-base.info/htb/29311>
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

ŞİFAYA İLİŞKİN ÇALIŞMALAR

HIV'in persistansı: enfeksiyondan hemen sonra defektif virüs kopyaları birikiyor

Richard Jefferys, TAG

Antiretroviral tedaviye rağmen kalıcı olan HIV rezervuarını ölçmenin temel zorluklarından biri de, birçok virüs genomunun CD4 T hücrelerinin eksik ya da mutasyona uğramış DNA'sına, hücre çoğalmasının ileri basamaklarını önleyecek şekilde, bütünleşmiş olmasıdır.

Şifa elde etmeyi amaçlayan araştırmacılar için, defektif virüs kopyaları ile antiretroviral tedavi kesintiye uğradığında enfeksiyonu yeniden alevlendirebilecek sağlam virüslerin ayırt edilmesi önemlidir.

Nature dergisinin son sayısında yayımlanan, Robert Siliciano laboratuvarından bir çalışmada, antiretroviral tedaviye enfeksiyondan hemen sonra başlayanlarla daha geç başlayanlar karşılaştırılarak, defektif ve çoğalan HIV partiküllerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. [1]

Siliciano ve arkadaşları, enfeksiyondan 180 gün sonra antiretroviral tedavi başlayan 10 kişide sağlam HIV DNA dizinlerinin sayısını ölçmek için genetik sekans analiz teknikleri kullanmış ve elde ettikleri bulguları, enfeksiyondan sonraki 100 gün içinde (çoğu 60 gün içinde) antiretroviral tedavi başlamış dokuz kişinin sonuçları ile karşılaştırmıştır.

Defektif HIV kopyalarının hızla biriktiğinin belirlenmesi araştırmacıları şaşırtan bir durum olmuştur; erken tedavi alanlarda saptanabilen HIV DNA kopyalarının sadece %7'sinin sağlam olduğu belirlenmiştir. Kronik enfeksiyon sırasında ise beklendiği gibi, sağlam virüs oranlarının daha düşük (%2), HIV DNA'larının %98'inin defektif olduğu belirlenmiştir.

Kişiden kişiye değişmekle birlikte, HIV rezervuarının çoğalan bölümünün ortalama büyüklüğü erken tedavi grubunda her bir milyon CD4 T lenfosit için 12 enfeksiyöz provirus iken, antiretroviral tedaviye geç başlayanlarda bu oranın her bir milyon CD4 hücresinde 37 enfeksiyöz provirus olduğu tahmin edilmiştir. Ancak araştırmacılar, kişiler arasında önemli farklılıklar olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Bu sonuçlarla erken antiretroviral tedavinin HIV rezervuarı üzerindeki etkisinin zannedildiği kadar büyük olmadığı düşünülebilirse de, bu konuda bazı önemli noktalar dikkate alınmalıdır.

Erken tedavi başlanan grubun çoğu enfeksiyonun üçüncü ayı içinde antiretroviral tedavi alanlar iken, erken tedavinin HIV rezervuarına etkisini araştıran diğer çalışmalara dâhil edilen olguların çoğunda tedaviye günler içinde başlamıştır. Bu makalede kullanılan teknikler bu kadar erken tedavi edilen kişilerdeki HIV rezervuarını ölçmek için kullanılmamıştır.

Her bir milyon CD4 T hücresinde 12 ile 37 arasındaki fark az gibi görünse de, tüm vücut (1,9 -3,5 trilyon lenfosit olduğu tahmin ediliyor) düşünüldüğünde, üç kat fark önemli ölçüde anlam kazanmaktadır. [2].

Saptanabilen toplam HIV DNA düzeyi açısından erken tedavi alanlarla, geç tedavi alanlar arasındaki fark,


sağlam provirüsler için belirlenen farktan çok daha yüksek bulunmuştur. Makaledeki örneklerde, erken tedavi grubunda saptanabilir HIV DNA miktarı her bir milyon CD4 T hücresinde 72-315 kopya iken geç tedavi grubunda her bir milyon CD4 T hücresinde 1.333-9.785 kopya şeklindedir.

Anthony Fauci laboratuvarından yayınlanan yakın zamandaki bir çalışmada, defektif provirüslerin HIV proteinlerini sentezlemeye devam etmek suretiyle HIV pozitif kişilerdeki kronik yangıya ve immün aktivasyona katkıda bulunduğu bildirilmiştir. [3]

Yeni yayımlanan başka bir çalışmada, birçok farklı dokuda HIV DNA saptanmış ve bunun doku hasarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. [4]

Christine Rouzioux ve arkadaşları tarafından yazılan bir derlemede, toplam HIV DNA ölçümlerinin HIV pozitif kişilerde birçok klinik gösterge ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. [5]

Çalışma sonuçları, tüm çabalara rağmen, HIV rezervuarının çoğalan kısmını ölçecek ideal bir yöntemin halen bilinmediğini vurgulamaktadır. Güncel altın standart niceliksel virüs çoğalma testi (quantitative virüs outgrowth assay-QVOA) olarak kabul edilse de, bu test çok sayıda hücreden örnek alınmasını gerektirmektedir, pahalı ve zaman alan bir yöntemdir. Üstelik Siliciano laboratuvarı, sağlam HIV DNA dizin düzeyinin (kalıcı rezervuarın muhtemel en yakın göstergesi), QVOA ile elde edilen sonuçlarla uyuşmadığını saptamıştır.

HIV enfeksiyunda şifa elde edilmesi konusundaki araştırma alanında, HIV rezervuarını ölçecek doğru ve güvenilir bir testin geliştirilmesi önem arz etmeye devam etmektedir. 

Alınan Yer

TAG Basic Science Bloğu. (14 Eylül 2016).

http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2016/09/hiv-persistence-defective-virus-copies-accumulate-rapidly-after-infection.html

Kaynaklar

1. Brunner KM et al. Defective proviruses rapidly accumulate during acute HIV-1 infection. *Nature Medicine* (2016) 22;1043-1049. doi:10.1038/nm.4156

<http://www.nature.com/nm/journal/v22/n9/full/nm.4156.html>

2. Di Mascio M et al. Noninvasive in vivo imaging of CD4 cells in simian-human immunodeficiency virus (SHIV)-infected nonhuman primates. *Blood*. 2009 Jul 9; 114(2): 328-337. doi: 10.1182/blood-2008-12-192203.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714208>

3. Imamichi H et al. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *PNAS* Ağustos 2, 2016 vol. 113 no. 31 8783-8788. doi: 10.1073/pnas.1609057113

<http://www.pnas.org/content/113/31/8783.abstract>

4. Lamers SL et al. HIV DNA is frequently present within pathologic tissues evaluated at autopsy from cART-treated patients with undetectable viral load. *JVI* (Temmuz 2016). doi: 10.1128/JVI.00674-16.

<http://jvi.asm.org/content/early/2016/07/21/JVI.00674-16.abstract>

5. Avettand-Fènoël V et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev* (2016) 29(4):859-880. doi: 10.1128/CMR.00015-16

<http://cmr.asm.org/content/29/4/859.short>

Web sitelerinin bağlantıları makale sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

1985-2016 (Aralık Ayı İtibariyle) HIV/AIDS Vaka Dağılımı

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,
Bulaşıcı ve Salgın Hastalıkların Kontrolü Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Şubesi
Türkiye'de Bildirilen AIDS Vaka ve Taşıyıcılarının Yıllara Göre Dağılımı

YILLAR	TAŞIYICI	AIDS	TOPLAM
1985	0	3	3
1986	1	1	2
1987	32	8	40
1988	21	11	32
1989	22	11	33
1990	23	13	36
1991	27	24	51
1992	37	28	65
1993	49	34	83
1994	49	36	85
1995	60	29	89
1996	93	35	128
1997	96	38	134
1998	83	42	125
1999	89	29	118
2000	115	47	162
2001	139	44	183
2002	139	41	180
2003	136	50	186
2004	177	59	236
2005	253	46	299
2006	257	43	300
2007	352	23	375
2008	393	55	448
2009	441	66	507
2010	519	71	590
2011	642	84	726
2012	982	95	1077
2013	1311	101	1412
2014	1892	131	2023
2015	2072	112	2184
2016*	1661	73	1734
TOPLAM SAYI	5227	1483	13646

*1 Aralık 2016 itibariyle

Söyleşi

Bu sayımızda, Şişli Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü bünyesinde faaliyetlerine devam eden HIV/AIDS Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezi (GDTM) hakkında Sağlık İşleri Müdürü A. Hayati Akaslan ile söyleşimizi gerçekleştirdik. Kendilerine hem hizmetleri hem de sorularımıza verdikleri yanıtlar için teşekkür ederiz.

HTB: Türkiye’de emsal teşkil eden GDTM’nizin kuruluş hikâyesinden bahsedebilir misiniz?

HA: Merkezimiz, ilk defa Küresel Fon ve Sağlık Bakanlığı’nın 2006 yılında tüm yurt geneline kurmaya çalıştığı ve eğitim vermek için sahada çalışanlarını yetiştirdiği 49 merkezden biridir. Diğer merkezler birkaç yıl devam ettikten sonra hizmetlerine son vermiştir. Şişli Belediyesi GTDM ise başkan, yönetici ve GDTM danışmanlarının özveri ve gayretleriyle 2016 yılına kadar başarılarını ve hizmetlerini artırarak devam etmiş bir merkezdir. SPOD derneği ile de 2014 Ekim ayında yapılan protokolle hafta içi her gün akşam 17:00-20:00 arasında CYBH ve HIV/AIDS danışma ve test merkezi olarak aktif hizmetini sürdürmektedir. Merkezimizde her gün psikolog, çarşamba günleri 18:30-20:00 arasında gönüllü akran danışmanı, cuma günleri 17:30-20:00 arasında gönüllü psikiyatri uzmanı ve salı günleri 19:00-21:00 arasında jinekoloji ve doğum uzmanı ile kaliteli ve aktif hizmetlerimizi sürdürmekteyiz.

HTB: Diğer GDTM’ler birer birer kapanırken siz faaliyetlerinizi sürdürmeye devam ettiniz. Bu nasıl başarıldı?

HA: Başkanımız Sn. Hayri İNÖNÜ beyin sınırsız desteği sayesinde hizmet kalitemiz ve bu konudaki çalışmalarımız artarak devam etmektedir. Diğer bir etken ise 2006 yılından bu yana uluslararası ve ulusal konferans ve etkinlikleri takip ederek ve kendini daima geliştirip yenileyerek devam eden tıbbi danışman kadrosudur. Bu safhada Gönüllü Test Danışmanı Biyolog İrfan Yılmaz’ın katkısı bulunmaktadır.

HTB: Merkezimize HIV testi için başvuran kişilere uygulanan prosedür hakkında bilgi verir misiniz?

HA: Merkezimizde hiçbir prosedür yoktur. Başvuranlara, kapımızdan ilk girdikleri andan itibaren güler yüze karşılanarak, danışma, test ve muayeneleri yapılarak hizmet sunulmaktadır. Testler anonim olarak gizlilik içerisinde sürdürülmektedir.

HTB: Merkezinizden herkes hizmet alabiliyor mu? Hangi gün ve saatlerde hizmetlerinizden

yararlanılabiliyor?

HA: Öncelikli olarak LGBTİ bireyler ve genç bireyler olmak üzere, talep eden herkes hafta içi her gün akşam 17:00-20:00 arası hizmetimizden faydalanabilmektedir.

HTB: Merkezinize kuruluşundan bu yana halkın ilgisi nasıl? Yıllık test sayınız nedir?

HA: Halkımızın ve LGBTİ bireylerin ilgisi gayet güzeldir; hatta mülteciler, yurt dışından turist olarak gelen kişilerin de merkezimize gelerek test yaptırmaları ve teşekkür etmeleri bizim için sevindirici, aynı zamanda motivasyon etkisi oluşturmaktadır. Yıllık 2.000 civarı teste şu an ulaşmış olup, tüm genel muayene ve raporlarla yıllık 3.600 HIV testi, diğer testlerimizi de sayarsak merkezimizde yıllık 12.000 test yapılmaktadır.

HTB: Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar için de anonim ve ücretsiz test imkânı sağlıyor musunuz?

HA: Tüm test ve muayenelerimizin anonim oluşu ve gizliliği birinci önceliğimizdir. HIV testi gibi hepatit B, hepatit C, sifiliz gibi testleri de anonim ve ücretsiz olarak yapabilmekteyiz.

HTB: Kurum bünyesinde çalışan personelinizin ya da merkezin hizmet kalitesini artırmaya yönelik yürüttüğünüz çalışmalar var mıdır?

HA: Merkezimizde güvenlik elemanları ve banko çalışanları dâhil tüm çalışanlarımız eğitimlidir. SPOD derneği ile ortaklaşa eğitim düzenleyerek LGBTİ hakkında farkındalık oluşturulmuştur. Ayrıca belediyemizin eşitlik birimi ile ortaklaşa çalışmalar yürütülerek hizmet içi eğitim ve etkinliklerle tüm personelimizi her zaman zinde ve motive tutmaktayız.

HTB: Bizim sormayı unuttuğumuz fakat sizin söylemek istediğiniz bir şey varsa lütfen okuyucularımızla paylaşır mısınız?


HA: Şişli Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü bünyesinde bulunan Gönüllü Test Danışmanlık Merkezi Gilead Sciences’ın, Gilead Fellowship Bilimsel ve Sosyal Destek Programı çerçevesinde başarılı bulunup, maddi destek ile ödüllendirildi. Kırk dokuz

kurumun ve alanında saygın hekimlerin başvurduğu program çerçevesinde dokuz kurum ve kişi ödüle hak kazandı. Ülkemizin önde gelen bilim insanlarından oluşan ve tamamen bağımsız bir jüri tarafından değerlendirilen projeler arasında Şişli Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü Gönüllü Test ve Danışmanlık Merkezi, ödüle layık görülen kurumlardan biri olmuştur.

Ayrıca önemli bulduğumuz bir diğer konu ise New York Eyalet Üniversitesi Albany Yerleşkesi Global Sağlık ve İnsan Hakları Kurumu ile Şişli Belediyesi arasında Akademik İşbirliği Mutabakat Anlaşması imzalanacak olmasıdır.

Taraflar, bu işbirliği protokolü ile Şişli Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü'nün HIV alanında yürüttüğü Gönüllü Danışmanlık ve Test Hizmetlerinin niteliğini iyileştirmeyi hedeflemektedir. Bu çalışma, Albany New York Eyalet Üniversitesi Global Sağlık ve İnsan Hakları Kurumu ile Şişli Belediyesi arasındaki dostça ilişkiyi güçlendirecektir. Bu protokol çerçevesinde Şişli Belediyesi bünyesinde bir Mükemmeliyet Merkezi kurmayı hedeflemekteyiz.

Merkezimizin kalitesinde desteklerini esirgemeyen tüm kuruluşlara (Gilead, Pozitif-iz, Pozitif Yaşam, Lambda İstanbul, SPOD, Kırmızı Şemsiye, Kırmızı Kurdele, TAPV, BİGBOSS, İKGV, Caritas) aynı zamanda İngilizce, Fransızca ve Arapça tercüme konusunda desteklerini esirgemeyen tüm

tercümanlarımıza ve tüm çalışanlarımıza teşekkürü bir borç biliriz. Ayrıca bu söyleşiyi bize ayırarak çalışmalarımızı taçlandırdığınız için sizlere çok teşekkür ederiz. 

Yeniden doğuşlar olarak adlandırılan kırılma noktaları vardır her insanın mutlaka. Sizinki ne?

Benim yeniden doğuşum, tanı aldığım gün 2 Mart 2016!

Kariyerinde, arkadaş çevresinde, özel hayatında, aile hayatında özetle her alanda zirvede olan bir adam düşünün. Üç yıllık sevgilim ile artık evlenmeye karar vermiş, nişanlanmışım. Zorlu ve yorucu geçen nişan telaşından yaklaşık bir hafta sonra evlilik işlemlerine başlamaya karar verdik ve nikâh günümüzü aldık. Haliyle, evlenmek için bazı testler yapılmakta... Bana hep saçma gelmişti ama iyi ki yapıyorlar!! Testlerimizi yaptırdıktan yaklaşık bir hafta sonra halk sağlığı merkezinden aranarak çağırıldım ve tanımı aldım. O anda düşündüğüm tek bir şey vardı; “Bunu nişanlığa nasıl söylerim? Ya da söyleme bir bahane bul ve ayrıl.” Sıkı durun, öyle yapmadım. Öncelikle dünyalar iyisi iki ablaya sahibim; onları aradım, sonra nişanlığımı aradım ve hepsini yanıma çağırdım. Şimdi yalan konuşmak istemiyorum elbette şok içindeydim, hatta gözümüne sanki bir perde inmiş görmüyor, kulaklarım duymuyor, dilim lal olmuştu. (İnanın sadece üç gün sürdü bu halim)

Nasıl mı normale döndüm? Aşk, aile ve benim canım akran danışmanlarım sayesinde 3 günün sonunda hayatıma kaldığım yerden daha sağlam bir şekilde devam ettim.

Tanı aldıktan üç gün sonra nişanlığım sağ olsun, akran danışmanlarım ile irtibata geçerek ne ile karşı karşıya olduğumuzu öğrendi ve beni de o muhteşem insanlar ile bir araya getirdi. İlk önce tedavi süreci konusunda bilgilendik ve hiç vakit kaybetmeden tedaviye başladık. Her gün sadece bir ilaç içerek hayatıma kaldığım yerden hatta farkındalıklarımı artırmış biri olarak devam ediyorum.

Bugün, altı aylık mutlu bir evliliğim var, kariyerime bir gün bile ara vermeden devam ettim, ediyorum, aile ve arkadaş çevremde çok daha sağlam karakterli bir adam isem inanın tanı aldıktan sonra öğrendiklerimin ve en önemlisi eşimin, iki ablamın, kıymetli akran

danışmanlarımın sayesinde.

Altı aylık evliyim, her gün içtiğim tek ilaç ile eşime bulaştırma gibi bir durumum ortadan kalktı. Elbette tedbiri elden bırakmıyoruz ve cinsel hayatımızdan kondomu eksik etmiyoruz. Kısa bir süre içinde çocuk yapmayı planlıyoruz ki basit bir işlem ile çocuk sahibi olabileceğimizi öğrendik. Benim tanı aldığımda en çok merak ettiğim konu şuydu; “Eyvah ben kilo kaybedeceğim, çok hasta olacağım vb.” Yanlışmış! Tedavime Nisan 2016’da başladım ve bugün 30 Kasım, bu sürede tam 12 kilo aldım, hiç hasta olmadım. Ama bir dip not: Gerçekten iyi beslenmeye, ilacımı saati saatine içmeye, elimden geldiğince uykumu almaya özen gösteriyorum ki sağlıklı kalmamda bunların ne denli önemli olduğunu biliyorum.

HIV pozitif bireylerin tanı aşamasından itibaren destek alabilecekleri insanlara ulaşabilmeleri çok önemli bence. Benim bugün eskisinden çok daha kaliteli bir yaşam sürmemdeki en önemli etken aldığım destek sayesinde sağlanmış psikolojim. Eğer tanı alan bir kişi destek almayı reddeder ise en büyük tehlike budur. İlaç tedavisi kadar etkili olan bir şey var ise o da hiç şüphemiz olmasın doğru bilgiye ulaşabileceğiniz uzman kişiler ve mümkün ise güvenebileceğiniz birileri.

Şimdi yazının başına dönüp konuyu toparlamak gerekirse, 2 Mart 2016’ya kadar ve sonrası olarak ikiye ayırıyorum hayatımı. Neden mi?

Artık Türkiye’nin hatta dünyanın eksik veya yanlış bilgi sahibi olduğu bu konuda ben çok fazla bilgi sahibiyim ve değer yargılarım, hayata bakış açım daha farklı, güçlü. “Bir sıfırdan büyüktür” hayat felsefem ve ben birleri kat kat geçtim. Bugün, tanı aldıktan sonraki hayatımda evli ve mutlu bir adam olarak yazıyorum; belki bir yıl sonra evli, mutlu, çocuklu olarak yeni bir yazı ile karşılaşırız. +

Sevgiler,

Fatih

The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)

Yeni başlayanlar için eğitim amaçlı kullanılacak bu el kitabı, gözden geçirilmiş, güncellenmiş ve tam metin olarak çevrimiçi yayınlanmaktadır (<http://www.i-base.info/education>). HIV pozitif hastanın bakımı ve alacağı sağlık hizmetine ilişkin bilgiler içermektedir.

Jenerik Klinik Formlar

Bu formlar, başka hastaneler tarafından kullanılmak üzere Royal Free Center for HIV Medicine işbirliği ile hastalara ilişkin verilerin kaydedilmesi amacıyla geliştirilmiştir.

<http://i-base.info/category/publications/clinic-forms>

i-Base Book: “Why we must provide HIV treatment information” (i-Base Kitabı: HIV tedavisine ilişkin bilgilendirme neden yapılmalıdır?)

Photography by Wolfgang Tillmans

Yirmi beş ülkeden aktivistlerin katılımı ile tedaviye ilişkin bilgisizliği gidermek amacıyla hazırlanmıştır. Bu kitabın satışından elde edilen gelir, uluslar arası alanda bilgisizliğin giderilmesi için yürütülen çalışmalarda kullanılacaktır.

UK CAB: reports and presentations (UK CAB: raporlar ve sunumlar)

The UK Community Advisory Board-UK CAB (İngiltere Toplum Danışma Kurulu), İngiltere’de toplumun tedavisi konusunda çalışan kişileri bir araya getiren ve 2002 yılından bu yana çalışmakta olan bir kuruldur. CAB’nin, kendi web sitesinde bilgilendirici pek çok başka materyal de bulunmaktadır.

<http://www.ukcab.net>

World CAB - reports on international drug pricing (World CAB: - uluslararası ilaç fiyatlandırmalarına ilişkin raporlar)

İlaç endüstrisi ve toplum savunucuları ile tedavi maliyeti ve tedaviye erişim konusunda yapılan iki toplantının raporlarını içermektedir.

i-Base treatment guides (i-Base tedavi kılavuzu)

Tedavinin farklı yönlerini kapsayan beş ayrı kitapçıktan oluşan bir seridir. Teknik olmayan, basit bir dil ile yazılmıştır.

<http://www.i-base.info/guides>


Treatment ‘Passports’ (Tedavi Pasaportları’)

Bu gözde kitapçıklar, HIV pozitif bireylerin, kendi sağlık kayıtlarını ve öykülerini tutmaları için hazırlanmıştır.

HTB South (HTB Güney)

Güney Afrika’da yayımlanan ve HTB’nin içindeki makalelerin çevirilerini ve Güney Afrika’ya ilişkin başka makale ve haberleri içeren bültendir.

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

Damar içi ilaç kullanımı ve antiretroviral ilaç kullanımı konusunda genel bilgiler ve makaleler içeren, İngilizce ve Rusça yayımlanan elektronik bir yayındır. 

HIV i-Base, HIV pozitif kişilere ve HIV alanında çalışan sağlık çalışanlarına HIV tedavisine ilişkin en yeni bilgileri aktarmayı amaçlayan, HIV pozitifler tarafından yönetilen, AIDS Treatment Project için çalışmış olan ekip tarafından 2000 yılında, Londra'da kurulmuş aktivist bir gruptur. HIV i-Base yayınları, HIV pozitif kişilerin katılımı ve katkısı ile tıbbi danışmanların denetimi altında hazırlanmaktadır. Tedavi kılavuzları ve web sitesi dâhil olmak üzere tüm kaynaklar, hem tıbbi danışmanlar hem de HIV ile yaşayan bireyler tarafından gözden geçirilmektedir.

HIV Treatment Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

Prof. James McIntyre, Chris Hani Baragwanath Hospital, Güney Afrika

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



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

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

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