

hiv + tedavi bülteni

türkiye özel sayı 2010

EDITÖRDEN

03

KONFERANS RAPORLARI

04

50. Antimikrobiyal Maddeler ve Kemoterapi Bilimler Arası Konferansı

12-15 Eylül 2010, Boston

- + Giriş
- + Raltegravirin gebelikte farmakokinetik özellikleri
- + Kırk sekiz haftalık kullanımda Atripla ile eşdeğer bulunan dört ilaçlı tek hap
- + Boylamsal bir çalışmada yüksek düzeyde kemik kaybı ve HIV enfeksiyonunda ilerleme
- + Darunavir ve tipranavirde yeni mutasyonlar ve duyarlılık profillerinde kayma

KONFERANS RAPORLARI

08

XVIII Uluslar Arası AIDS Konferansı

18-23 Temmuz 2010, Viyana

- + Giriş
- + Efavirenzin sprey ile kurutulmuş nanopartikül formülasyonu
- + Etkisi artırılmış Pİ'lerden raltegravire geçiş
- + Ölçeğin büyütülmesi: önce ne yapılmalı?
- + Erkeklerde sünnet, HIV enfeksiyonu riskini azaltma konusunda halen etkinliğini sürdürüyor: 54 aylık sonuçlar

KONFERANS RAPORLARI

13

Tam iyileşmeye doğru: HIV rezervuarları ve bunları kontrol etmek için stratejiler

16-17 Temmuz 2010, Viyana

- + Yazman özetleri

ANTİRETROVİRALLER

20

- + START çalışmasının genişletilmesine yeşil ışık yakıldı

TEDAVİYE ERİŞİM

21

- + Jenerik antiretrovirallerin FDA onayları
- + IAS, Global Fon'a yapılan katkılarda ciddi eksiklik olduğuna dikkat çekiyor
- + İlaça dirençli tüberkülozun tedavisi için deneysel ilaçlara erişimin genişletilmesinin gerekliliği
- + ABD'de bekleme listeleri son beş ayda %300'ün üzerinde artış gösterdi

KADIN SAĞLIĞI

26

- + Plazma viral yük düzeyleri saptanabilen düzeyin altında bulunan kadınlarda genital sistemdeki viral yük durumu
- + HPV'ye dayalı "tarama ve tedavi yöntemi" HIV pozitif kadınlarda servikal kanserin önlenmesinde etkilidir

DÜNYA AIDS KONFERANSI 2010

28

- + Teknik olmayan özet
- + Tenofovir jel HIV enfeksiyonlarını azaltıyor
- + Yeni ilaçlar ve formüller
- + Mevcut ilaçlarla yapılan çalışmalar
- + Diğer çalışmalar

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

29

- + T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları
- + Söyleşi
- + 1 Aralık, Dünya AIDS Günü
- + Pozitif Köşe
- + Türkiye'den yayınlar

I-BASE YAYINLARI

36

hiv +tedavi bülteni türkiye

Yıl: 2010 / özel sayı

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi

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: bilgi@egehaum.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

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
yayımları kapsayan, yılda üç kez hem basılı
hem de elektronik formatta yayımlanan
bir bültendir. 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, uluslar
arası 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.

**Gilead Sciences İlaç Tic. ve Ltd. Şti. tarafından
desteklenmiştir.**



EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

HIV epidemisi, tüm dünyada halen tüm hızıyla sürmekte ve ülkemizi de etkilemektedir. Ülkemizde son birkaç yıldır, yeni tanı alan olgu sayılarının dikkati çekecek bir artış sergilediği görülmektedir. Dolayısıyla, HIV/AIDS ile yaşayanlara tıbbi hizmet sunan merkezlerin sayısı da artmakta ve bu alanda çalışan hekimler konuya giderek daha çok ilgi göstermektedir.

HIV enfeksiyonu ve AIDS, sürekli ve hızla gelişen ve değişen bir alandır. Bu hastalığın farklı yönleri pek çok bilimsel araştırmaya konu olmakta ve bu araştırmalar, çeşitli saygın bilimsel dergilerde yayınlanmaktadır. Ayrıca yine bu konuda dünyanın farklı bölgelerinde birçok toplantı düzenlenmektedir. Bu yayınların ve toplantıların tümünü takip etmek, yoğun bir mesai ile çalışan hekimler için hiç de kolay değildir. Dolayısıyla, HIV/AIDS hastalarına sağlık hizmeti sunan hekimlere bu alandaki yeniliklerin, en hızlı, en kapsamlı ve en doğru şekilde ulaştırılması gerekmektedir.

Ege Üniversitesi tarafından HIV/AIDS alanında çalışmalar yapmak üzere 2009 yılında kurulmuş olan Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma Uygulama Merkezi (EGEHAUM), HIV/AIDS alanında çalışan hekimlere bilimsel destek sağlamayı, temel amaçlarından biri olarak kabul etmektedir. Bu bağlamda EGEHAUM, HIV/AIDS konusundaki tüm çalışmaları ve toplantı sunumlarını tarayıp, en güncel ve en heyecan verici bilgi ve gelişmeleri hekimlere aktaran HIV Treatment Bulletin'ı Türkçe yayınlamaya karar vermiştir. Bu proje, EGEHAUM ve International HIV Partnerships (IHIVP) ile ortak olarak yürütülecektir.

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye, HIV Treatment Bulletin içindeki makale ve sunum özetlerinin ve yorumların yanı sıra, Türkiye'den haberler, makaleler, söyleşiler ve bilgilendirmeler de içerecek şekilde tasarlanmıştır. Ayrıca, HIV ile yaşayanların da bilgilerinin güncellenmesi amacıyla, zaman zaman teknik dilden arındırılmış makale, özet ve yorumlar da bültende yer alacaktır.

HIV Treatment Bulletin'ın yayın hakkını EGEHAUM'a veren Simon Collins'e, HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin yayın kurulunda yer almayı kabul eden değerli meslektaşlarıma, derginin proje taslağından gerçeğe dönüşmesinin 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, basım işlemlerini üstlenen EGE CTP ve Uğur Abur'a ve derginin basımına maddi ve manevi destek veren Gilead Sciences İlaç Ticaret ve Limited Şirketi'ne sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye, siz değerli okurların katkıları ve desteği ile gelişecektir. Bu bağlamda, bülten hakkındaki görüş, eleştiri ve önerilerinizi bize ulaştırmanızı diliyor ve bültene makale, yorum, bilgilendirme notu, soru ve olgularınız ile katkıda bulunmanızı bekliyoruz.

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

KONFERANS RAPORLARI

50. Antimikrobiyal Maddeler ve Kemoterapi Bilimler Arası Konferansı (50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy-ICAAC) 12-15 Eylül 2010, Boston

Giriş

ICAAC, antimikrobiyaller konusunda geniş kapsamlı bir konferanstır; konferans programında HIV'e ilişkin çalışmalar, i-Base'in, ABD'de yapılan bu yıllık toplantıya katılmasını gerektirecek düzeyde yer almamaktadır.

Sözlü sunumların çoğu, Temmuz ayında Viyana'da düzenlenmiş olan Uluslar Arası AIDS Konferansı'nda sunulan belli başlı çalışmalara benzer niteliktedir.

Bu bültende yer alan sınırlı sayıdaki çalışma, çevrimiçi yayımlanan özetlerden ya da National AIDS Treatment Advocacy Project-NATAP (Ulusal AIDS Tedavisi Savunuculuk Projesi) raporlarından alınmıştır.

ICAAC, tıbbi çalışmalara erişimin demokratik yollardan sağlanması konusunda en olumsuz yaklaşımı gösteren konferanslardan biridir. Bu konferansta, web aracılığıyla yayımlanan seanslar bulunmamaktadır; posterlere çevrimiçi yoldan ulaşmak için konferansa kayıt olmak gerekir ve sunum özetleri, serbest erişim açısından arşivlenmemektedir.

Konferansın sunum özetleri, sınırlı bir süre boyunca konferansın resmi web sitesinde yayınlanmaktadır. Bu özetlere, 'konferans planlayıcı' vasıtasıyla ulaşmak mümkündür.

<http://www.icaac.org> 

Gebelikte raltegravirin farmakokinetik özellikleri

Polly Clayden, HIV i-Base

Gebe olmayan erişkinlerde raltegravirin emilimi ve dağılımı değişkenlik göstermektedir. Bunun yanı sıra, gebelikle ilintili fizyolojik değişiklikler, ilacın dağılımı üzerinde olumsuz etki gösterebilir. Nitekim, bazı proteaz inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarında azalma olduğu gözlenmiştir.

Edmund Capparell ve arkadaşları, gebeliğin üçüncü trimestirinde raltegravirin farmakokinetik (FK) özelliklerini belirlemek ve elde etikleri verileri, aynı kadınlarda doğumdan sonra elde edecekleri verilerle ve geçmişteki hastalardan oluşturulmuş bir kontrol grubunun verileriyle karşılaştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmanın bulgularını sunmuşlardır.

Karma antiretroviral rejimler kapsamında günde iki kez 400 mg raltegravir kullanan kadınlar, IMPAACT P1025 çalışmasına ve bunun FK ile ilgili alt çalışmasına dâhil edilmiştir. Değerlendirme aşamasına gelindiğinde kadınların en az iki haftadır sabit tedavi almakta olduğu bildirilmiştir.

Araştırmacılar, gebeliğin üçüncü trimestirinde ve doğumdan sonraki 6-12. haftalarda FK değerlendirmeler yapmışlardır. Doz uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonraki 1, 2, 4, 6, 8 ve 12. saatlerde örnekler alınmıştır. Kordon kanı ve anneye ait örnekler doğum sırasında toplanmıştır.

Hedeflenen vadi konsantrasyon 35 ng/mL

olmuştur (bu, gebe olmayan erişkinlerde hedeflenen vadi konsantrasyondur).

On gebe kadında üçüncü trimestire ilişkin değerlendirmeler, altı kadında da doğum sonrası değerlendirmeler yapılabildiği. Üçüncü trimestirde kadınların ortalama yaşı 20,9 yıl (erim 20,0-35,4) ve ortalama vücut ağırlığı 79,6 kg bulunmuştur (erim 61,4-120,7).

Araştırmacılar, FK özelliklerin çok değişken olduğunu, fakat bu değişkenliğin, doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde önemli bir farklılık sergilemediğini bildirmişlerdir. Kordon kanında ve anneden alınan örneklerde raltegravir konsantrasyonlarının benzer bulunması, raltegravirin plasentadan geçtiğini düşündürmektedir.

Raltegravirin gebelikteki farmakokinetik özellikleri Tablo 1'de, doğum sırasındaki konsantrasyonları ise Tablo 2'de görülmektedir. 

Parametre	Üçüncü trimestir (s=10)	Doğum sonrası (s=6)
EAA (mcg*sa/mL)	8,3 (3,0 - 17,5)	7,5 (2,0 - 25,5)
Cdoz öncesi (ng/mL)	85 (14 - 455)	498 (<10 - 772)
C12sa (ng/mL)	107 (37 - 579)	77 (33 - 93)
Cmax (ng/mL)	1775 (685 - 6320)	2760 (352 - 8860)
CL/F (L/sa)	50 (23 - 133)	54 (16 - 200)
C12sa hedefine ulaşan	10/10	5/6

Tablo 1:
Raltegravirin
gebelikte
ve doğum
sonrasındaki
farmakokinetik
özellikleri;
ortanca (erim)

Kısaltmalar: C12sa, 12. saatteki konsantrasyon; Cdoz öncesi, doz verilmeden hemen önceki konsantrasyon; Cmax, tepe konsantrasyon; CL/F, ilacın temizlenmesi; EAA, eğri altındaki alan.

Parametre	s=7
Kordon kanında raltegravir (ng/mL)	125 (22 -939)
Annede doğum sırasında raltegravir (ng/mL)	145 (28 - 626)
Kordon kanı / annenin plazması arasındaki oran	1,20 (0,09 - 2,26)

Tablo 2:
Doğumda
plazma
hacimleri;
ortanca (erim)

Araştırmacılar, “Doğum sonrası dönem ve geçmişteki kontrol olguları ile kıyaslandığında, üçüncü trimestirde raltegravir ile karşılaşma, sürekli bir

değişime yol açmamıştır ve standart doz, gebelik için uygun gibi görünmektedir” sonucuna varmışlardır.

Yorum

Bu veriler güven vermektedir.

Kaynak: Capparelli EV ve ark. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 12-15 Eylül 2010, Boston, Poster özeti H-1668a.

Kırk sekiz haftalık kullanımda Atripla ile eşdeğer bulunan dört ilaçlı tek hap

NATAP.org için Mark Mascolini

Entegraz inhibitörü elvitegravir, etki artırıcı kobisistat, tenofovir ve emtrisitabini bir arada barındıracak şekilde formüle edilmiş bir antiretroviral olan Quad, daha önce tedavi görmemiş kişilerde, 48 haftalık kullanımdan sonra efavirenz ve tenofovir/emtrisitabin karma preparatı ile eşdeğer bulunmuştur (1).

Ayrı bir 48 haftalık analizde, atazanavir/kobisistat, atazanavir/ritonavir ile elde edilenlere benzer bir virolojik yanıt sağlamıştır.

Bu iki faz 2 çalışmaya, daha önce tedavi görmemiş, viral yükü en az 5000 kopya/ml, CD4 sayısı 50 hücre/mm³ değerinin üzerinde olan ve nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ), nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ) ve proteaz inhibitörlerine (Pİ'lere) direnci olmayan bireyler dâhil edilmiştir. Her iki çalışmada da çift kör ve aktif kontrollü bir tasarım benimsenmiştir; çalışmalardan birinde Quad Atripla ile diğerinde de tenofovir/emtrisitabinin

yanı sıra atazanavir/kobisistat veya atazanavir/ritonavir kullananlar birbiriyle kıyaslanmıştır.

Araştırmacılar, 48 hastayı Quad, 23 hastayı Atripla, 56 hastayı atazanavir/kobisistat ve 29 olguyu da atazanavir/ritonavir almak üzere randomize etmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 35 civarındadır ve %90'ı erkektir. Dört çalışma grubunda da tedavi öncesindeki ortanca viral yük değerleri, 4,6 veya 4,7 log düzeyindedir (yaklaşık 40.000-50.000 kopya). Tedavi öncesindeki ortanca CD4 sayıları, Quad grubunda 354, Atripla grubunda 436, atazanavir/kobisistat grubunda 341 ve atazanavir/ritonavir grubunda 367 bulunmuştur. Tüm tedavi gruplarında AIDS oranları %16 veya daha düşüktür. Atazanavir/kobisistat grubunda altı kişi, antiretrovirallerin bir dozunu bile almadığından, analiz dışında bırakılmıştır.

Üç hasta (%13) Quad kullanmaktan vazgeçmiştir; bunların hiçbirisi yan etkilere bağlı değildir. Atripla kullanan 3 kişi ilacı bırakmıştır; bunlardan biri yan

etki nedeniyledir (intihar düşünceleri). Kobisistat grubunda 5 kişi (%10) tedaviyi kesmiştir; bunların 2'si yan etkiye (bulantı ve döküntü) bağlıdır. Ritonavir grubunda ise ilacı bırakan kişi sayısı 3 (%10) olmuştur; bunların biri yan etkiye (gözde ikter) bağlıdır. İlaçla ilişkili 1-4. dereceden yan etki oranları, Quad için %46, Atripla için %57, atazanavir/kobisistat için %36 ve atazanavir/ritonavir için %48 bulunmuştur. Üçüncü veya dördüncü dereceden yan etkiler ise Quad ile %4, Atripla ile %9, atazanavir/kobisistat ile %4 ve atazanavir/ritonavir ile %0 oranında görülmüştür.

“Eksik veriler başarısızlığa eşdeğer” analizinde, 48. haftada viral yükü 50 kopyanın altına inenlerin oranları, Quad için %90 iken, Atripla için %83, atazanavir/kobisistat için %82, atazanavir/ritonavir için %86 bulunmuştur. Birinci bulgu, 48. haftadaki etkinlik açısından Quad'ın, Atripla'dan daha aşağı olmadığı anlamına gelmektedir. “Eksik verileri dışlama” analizinde ise 48. haftada viral yük düzeyleri 50 kopyanın altında olanların oranları, Quad ve Atripla için sırasıyla %96 ve %95, atazanavir/

kobisistat ve atazanavir/ritonavir içinse sırasıyla %91 ve %96 bulunmuştur. Tedavinin 48 haftalık süresi boyunca CD4 sayısında elde edilen artışlar, Quad ile 240, Atripla ile 162, atazanavir/kobisistat ile 230 ve atazanavir/ritonavir ile 206 olmuştur.

Glomerüler filtrasyon hızında Cockcroft-Gault yöntemi ile kestirilen (kGFH) değişimlerin ortalama oranları, Quad ve Atripla için sırasıyla -%14 ve -%4, atazanavir/kobisistat ve atazanavir/ritonavir için de sırasıyla -%12 ve -%11 olarak hesaplanmıştır. kGFH'deki değişiklikler, çalışmanın erken döneminde gerçekleşmiş ve 48 hafta boyunca sabit seyretmiştir. Çalışmanın 24. haftasında, Quad ile elde edilen kGFH ve kreatinin değerleri, Atripla ile elde edilenlerden daha kötü bulunduğundan, kobisistatin böbrek üzerinde toksik etkili olabileceğine dair endişeler ortaya çıkmıştır (2).

Kobisistat/ritonavir karşılaştırmasında, sarılık oranları düşük (%3-4) ve iki çalışma kolunda benzer bulunmuştur. İki kolda da gözde ikter oranlarının yüksek, fakat eşdeğer olduğu saptanmıştır (kobisistat grubunda %12, ritonavir grubunda %14). 

Yorum

kGFH'deki değişiklikler, toksisiteye ilişkin kanıtlardan çok, hesap hatası olarak bildirilmektedir; ancak bu, yeni bir yönetim şeması gerektirecek önemli bir sorun gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Elion R ve ark. The single tablet regimen of elvitegravir/kobisistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarate (QUAD) maintains a high rate of virologic suppression, and kobisistat is an effective pharmacoenhancer through 48 weeks. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 12-15 Eylül 2010, Boston. Özet H-938b.

2. Cohen C ve ark. Single-tablet, fixed dose regimen of elvitegravir/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 achieves a high rate of virologic suppression and GS-9350 is an effective booster. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 16-19 Şubat 2010. San Francisco, Özet 58LB.

<http://www.retroconference.org/2010/Abstracts/39864.htm>

Boylamsal bir çalışmada yüksek düzeyde kemik kaybı ve HIV enfeksiyonunda ilerleme

NATAP.org için Mark Mascolini

Barselona'da 391 kişiyi kapsayan bir çalışmada yapılmış kemik mineral dansitesi ölçümleri, ortalanca 2,5 yıllık bir izlem süresinde, HIV ile enfekte olan bu kişilerin dörtte birinden fazlasında osteopeni veya osteoporoza doğru ilerleme olduğunu ortaya koymuştur (1).

Bir proteaz inhibitörünün (Pİ'nin) veya tenofovirin uzun süre boyunca kullanılması, kemik kaybının artma riskini yükseltmiştir. Geriye dönük olarak yapılan bu analiz, klinikte izlenen ve 2000 ile 2009 yılları arasında en az iki kez DEXA kemik taraması yapılmış 391 HIV hastasına odaklanmıştır. Her bir hastaya ortalanca 3 kemik taraması yapılmıştır

(dörttebirlikler arası aralık [DBA] 2 ila 5) ve taramalar arasındaki ortalanca süre 2,5 yıldır (DBA 1,2 ila 5,3). Yüz beş hastada (%27), taramalar arasındaki süre 5 yıldan uzun olmuştur. Çalışma grubunda ortalanca yaş 42,7 yıl (DBA 38 ila 48) ve antiretroviral tedavi alarak geçirilen süre 8 yıldır (DBA 4,4 ila 12). Bu kişilerin dörtte üçü erkektir.

Katılımcılarda yapılan ilk DEXA taramaları, %49'unda osteopeni, %22'sinde de osteoporoz olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmaya katılanların tümünde en az iki kemik taraması yapılmış olduğundan ve hekimler, kemik kaybı riski yüksek kişilerde kemik taraması isteme eğilimi gösterdiklerinden, bu grupta kemik

kaybının prevalansı, genel HIV toplumundakinden daha yüksek olsa gerektir.

Bir DEXA taramasından diğerine, katılımcıların %12,5'inde, normal kemik mineral dansitesinden osteopeniye, %15,6'sında da osteopeniden osteoporoza ilerleme olmuştur. DEXA taramaları arasında 5 yıldan uzun zaman geçmiş olan 105 kişinin %18'inde normal kemik dansitesinden osteopeniye, %29'unda da osteopeniden osteoporoza ilerleme olduğu görülmüştür.

Çok değişkenli analizlerde, üç adet geleneksel risk faktörü, osteopeni veya osteoporoza ilerlemenin bağımsız kestiricileri olarak tanımlanmıştır. Yaşın

her bir yılı riski %7 artırırken (odds oranı [OO] 1,07, %95 güven aralığı [GA] 1,05 ila 1,08, $p<0,001$), erkek cinsiyet iki kattan fazla yükseltmiştir (OO 2,23, %95 GA 1,77 ila 2,8, $p<0,0001$). Beden kitle endeksinin düşük olması da ilerleme olasılığını artırmıştır.

Antiretrovirallere ilişkin iki faktör, ilerleme riskini artırmıştır. Proteaz inhibitörü tedavisi kullanılan her bir yıl, riskte %18 (OO 1,18, %95 GA 1,12 ila 1,24, $p<0,001$) ve tenofovir kullanılan her bir yıl da %8 (OO 1,08, %95 GA 1,03 ila 1,14, $p<0,0019$) artışa neden olmuştur. Ancak, DEXA yapıldığında Pİ kullanıyor olmak, ilerleme riskini düşürmüştür (OO 0,61, %95 GA 0,49 ila 0,74, $p<0,0001$). 

Kaynak: Bonjoch A, Figueras M, Puig J ve ark. Bone mineral density in a large cohort of HIV infected patients. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 12-15 Eylül 2010, Boston. Özet H-226.

Darunavir ve tipranavirde yeni mutasyonlar ve duyarlılık profillerinde kayma

NATAP.org için Mark Mascolini

Monogram Sciences direnç veritabanında yapılan bir analize göre, proteaz inhibitörleri (Pİ) grubundan darunavir ve tipranavire direnç gelişmesine neden olan mutasyonlar son yıllarda azalmıştır (1).

Çalışma, darunavir ve tipranavire ait yeni mutasyonları da tanımlamış ve darunavire duyarlılığın azalmasını, virüsü tipranavire daha duyarlı kılan mutasyonların prevalansındaki artışa bağlamıştır.

Monogram araştırmacıları, genotipik ve fenotipik verileri birbiriyle uyuşan viral örnekleri saptamak için veritabanlarını derinlemesine incelemişlerdir. Daha sonra, darunavir ve tipranavire duyarlılık (%50 inhibitör konsantrasyonda kaç kat değişim olduğu ile ölçülür) ile güçlü bir ilişkisi olduğu düşünülen mutasyonları belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapmışlardır.

Araştırmacılar ayrıca, in silico (sanal ortamda) bölgeye yönelmiş mutagenез tekniği ile her bir mutasyonun olası etkisini de incelemişlerdir. Bu teknik, muhtemel direnç pozisyonlarında birbirine uyan amino asitleri bulunan, fakat belli bir pozisyonda tek mutasyonu olan eşleştirilmiş viral örneklerin tanımlanması amacıyla kullanılmaktadır. Monogram ekibi, 2006 ile 2009 yılları arasında, darunavire dirençli 2141 örnekte, direnç durumundaki geçici eğilimleri incelemişlerdir.

Üç yeni mutasyonun, hem darunavir hem de tipranavire direnç ile güçlü bir ilinti sergilediği

saptanmıştır; bunlar E35N, I47A ve V83L olarak belirlenmiştir. Üç ayrı mutasyon (L10F, G48M ve V82F), sadece darunavire direnç ile bağlantılı bulunmuştur. Diğer bir üç mutasyonun ise (I54S, I84A ve I84C) sadece tipranavire direnç ile ilintili olduğu gözlenmiştir. Darunavir ve tipranavire direnç ile ilintili mutasyonların genel prevalansının, 2006 ile 2009 yılları arasında düşüş gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışma süresi içinde, darunavire dirençli viral örnekler arasında darunavire ortalama direnç, 38 kattan 50 kata kadar yükselmiştir. Bu sıçramanın, tipranavirdeki ortalama 7,6 kat düzeyindeki değişikliğin 4,3 kata gerilemesi ile yakından bağlantılı olduğu belirlenmiştir; bu ters ilişkinin $r(2)$ değeri 0,99'dur.

Çalışma süresi boyunca, Monogram veritabanındaki darunavir ile ilintili üç mutasyonun prevalansı artmıştır; prevalans I50V için %11'den %15'e, I54L için %17'den %33'e ve L76V için %5'ten %9'a yükselmiştir. Geçmişte yapılmış çalışmalarda, bu mutasyonların, HIV'i tipranavire daha duyarlı hale getirdiği bildirilmiştir. Monogram genotipik-fenotipik analizi, bu mutasyonların, tipranavire duyarlılık üzerinde etkili olduğunu doğrulamıştır.

Monogram araştırmacıları, darunavire karşı direnç artışının (duyarlılıkta kaç kat değişiklik olduğu ile ölçülür), "darunavir direnci ile ilintili olup, tipranavire duyarlılaştırıcı bir etkisi bulunan mutasyonların seçilmesi ile güçlü bir ilişki sergiliyor gibi görüldüğü"

sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar, “ilaç direncinde ortaya çıkan eğilimleri belirlemek ve genotipik yorum algoritmalarının doğruluğunu

artırmak için,” direnç veritabanlarının dikkatlice incelenmeye devam edilmesini önermişlerdir. +

Kaynak: Stawinski E, Paquet A, Napolitano C, et al. Identification of novel mutations strongly associated with darunavir and tipranavir resistance and their trends in a commercial database. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 12-15 Eylül 2010, Boston. Özet H-912.

KONFERANS RAPORLARI

XVIII Uluslar Arası AIDS Konferansı

18-23 Temmuz 2010, Viyana

Giriş

Bu konferanstan seçilen sunumlar aşağıda sıralanmıştır:

- + Efavirenzin sprey ile kurutulmuş nanopartikül formülasyonu
- + Etkisi artırılmış Pİ'lerden raltegravire geçiş
- + Ölçeğin büyütülmesi: Önce ne yapılmalı?
- + Bebeklerde erken tanı
- + Erkeklerde sünnnet, HIV enfeksiyonu riskini azaltma

konusunda halen etkinliğini sürdürüyor: 54 aylık sonuçlar

Konferansta sunulan özetler, konferansın resmi sitesinde yayımlanmıştır.

<http://www.aids2010.org> +

Efavirenzin sprey ile kurutulmuş nanopartikül formülasyonu

Simon Collins HIV i-Base

Konferansın ilk gününde, büyük oranda Güney Afrika hükümeti tarafından finanse edilen bir bilimsel araştırma konseyi olan Bilimsel ve Endüstriyel Araştırma Konseyi (Council for Scientific and Industrial Research-CSIR), NNRTİ grubuna ait bir ilaç olan efavirenzin bir nanopartikül formülasyonunun geliştirilmesine ilişkin geçici bulguları sunmuştur (1,2).

Nanoteknoloji, ilaca evrensel ulaşımın önündeki pek çok engeli alt üst edecek güce sahiptir:

- + Aktif ilacın miktarı büyük oranda (belki de 100 kattan daha fazla) azalmaktadır.
- + Üretime ilişkin maliyetler de bu denli dramatik düzeyde azalabilir. Jenerik ilaçların maliyetinin büyük bir bölümü hammaddeye aittir (Batı ülkelerindeki bir ilacın fiyatında bu oran >%1 ise, jenerik ilaçlarda >%90 olabilir).
- + Uzun etkili ve geç salınımlı formülasyonlar, her gün kullanılan bir ilacın dozunu, 1, 2, 3 veya 4 haftada bir alınacak şekilde azaltabilir. Bu gelişme, tedarik zincirine ilişkin sorunların giderilmesini (daha nadir teslimat vb) sağlar ve karma rejimlerin etkinliğini ve uyuma ilişkin yaşam kalitesini artırır.

+ Aktif ilacın miktarının azaltılması, pek çoğu doz ile ilişkili olan yan etkilerin gelişme riskini azaltır. Toksisiteye ilişkin endişeler nedeniyle üretimi durdurulmuş olan bileşikler, nanopartikül dozlarında kullanılabilir hale gelebilir. Örneğin, bir başka araştırma grubu, transdermal indinavir kullanımını araştırmaktadır (3).

Çalışma ekibi, efavirenzi, iki organik solventin kullanıldığı çift emülsiyonlu sprey kurutma yöntemi aracılığıyla, polikaprolakton nanopartiküller ile aynı kapsül içine yerleştirmişlerdir. Etil asetat kullanıldığında nanopartiküllerin ortalama boyutu $220,6 \pm 0,950$ nm, diklorometan kullanıldığında da $372,1 \pm 19,96$ nm olmuştur. Bu formülasyon, efavirenzin hidrofobik özelliğinin üstesinden gelinmesini sağlamakta ve dolayısıyla biyoyararlanımı artırmaktadır; ayrıca, kapsülleştirilmenin etkinliği ve düzgün bir partikül yüzeyi elde etme gibi üretim standartlarına da uygun bulunmuştur. +

Yorum

Bu araştırma sonuçlarının etkili bulunması, HIV'in tedavisinde, jenerik antiretrovirallerin ilk kez kullanıma sunulmasında olduğu kadar büyük, küresel bir etki yaratabilir.

Doz aralıklarının belirlenmesi için önce insanlarda çalışmaların yapılması gerekir. Bunlar ağızdan kullanılmak üzere hazırlanmış formülasyonlardır ve çalışma ekibi, aynı tekniği AZT ve d4T için de kullanmıştır. Sabit dozlu karma formülasyonların geliştirilmesi planlanmaktadır. Henüz başlamamış olan in vivo çalışmalara ait bulguların, 2011 Haziran ayında açıklanması beklenmektedir.

Azaltılmış dozun yan etkileri azaltması beklenmekle birlikte, bu belirleninceye dek, her bir ilaç için hızlı etkili bir antideot geliştirilmedikçe, uzun etkili versiyon kullanılmadan önce (aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişme olasılığını ortadan kaldırmak için), mevcut formülasyonlarla ağızdan dozların kullanılması güvenlik açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Kaynak:

1. Katata L ve ark. Spray dried PCL-efavirenz nanoparticles for improving the current HIV/AIDS treatment. Poster özeti MOPE0031. Linkte e-poster bulunabilir.
<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=13785>.
2. CSIR Material Science and Manufacturing, Pretoria, Güney Afrika
<http://www.csir.co.za>
3. Dubey V et al. Enhanced transdermal delivery of an anti-HIV agent via ethanolic liposomes. Nanomedicine, Volüm 6, Sayı 4, Sayfa 590-596 (Ağustos 2010).
[http://www.nanomedjournal.com/article/S1549-9634\(10\)00009-2/abstract](http://www.nanomedjournal.com/article/S1549-9634(10)00009-2/abstract)
4. Jain Sk ve ark. Mannosylated gelatin nanoparticles bearing an anti-HIV drug didanosine for site-specific delivery. Nanomedicine, Volüm 4, Sayı 1, Sayfa 41-48 (Mart 2008).
[http://www.nanomedjournal.com/article/S1549-9634\(07\)00251-1/abstract](http://www.nanomedjournal.com/article/S1549-9634(07)00251-1/abstract)

Etkisi artırılmış Pİ'lerden raltegravire geçiş

Simon Collins HIV i-Base

Her ikisi de İspanya'da yürütülmüş olan iki çalışmada, stabil bir tedavi rejiminde olup virolojik olarak baskılanmış hastalarda, etkinliği artırılmış bir proteaz inhibitöründen raltegravire geçiş araştırılmıştır.

ODIS adı verilen ilk çalışmada, stabil bir tedavi rejimi kullanmakta olup (en az 24 hafta boyunca <50 kopya/mL), etkisi artırılmış Pİ'den (%48 atazanavir, %28 lopinavir ve %13 fosamprenavir) raltegravire geçiş yapan 226 hasta incelenmiştir.

Hastalar, günde bir kez (s=149) veya iki kez (s=73) raltegravir almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Tedavinin üçüncü ayında, çalışmanın günde iki kez kullanım kolunda olan hastalardan viral yükü saptanamaz düzeyde olanlar, günde bir kez raltegravir almak veya BID doz şemasına devam etmek (s=35) üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, ilk randomizasyondan 24 hafta sonra viral baskılanma olarak belirlenmiştir; ikincil sonlanma noktaları ise metabolik değişiklikler olarak kabul edilmiştir.

Önceki antiretrovirallerin ortalanca kullanma süresi 8 yıl olmakla birlikte, katılımcıların %40'ında karma ART (kART) suboptimal düzeyde

kullanılmıştır; %70'ten biraz azında daha önce virolojik başarısızlık kaydedilmiştir ve %33'ünde NRTİ direnci bildirilmiştir. Hastaların yarısında HCV koenfeksiyonu mevcuttur.

Çalışmanın 24. haftasına gelindiğinde, raltegraviri günde bir kez kullanan grupta viral yükteki geri tepme, diğer koldakine göre daha fazla olmuştur (sırasıyla %6,4 ve %2,9 p=0,18). Daha da önemlisi, NRTİ'lere direnç öyküsü olanlarda başarısızlık oranlarındaki fark daha fazla olmuştur [%16,2'ye (12/74) karşılık %0,7'den az (1/148), p<0,001]. Bu durum, özellikle NRTİ direncinin bildirilmiş olduğu durumlarda, geçmişteki virolojik başarısızlıkla ilişkili bulunmuştur.

Total kolesterol (TK), HDL ve LDL parametrelerinin ortalanca düzeyleri sırasıyla -10 mg/dL, -3 mg/dL ve -6 mg/dL azalmış (p<0,05) olmakla birlikte, TK:HDL oranlarındaki ve trigliserit (TG) düzeylerindeki değişiklik anlamlı bulunmamıştır. Çok değişkenli analizde, sadece NRTİ direnci öyküsü, virolojik başarısızlık açısından kestirici bulunmuştur [OO:28,45 %95 GA: 3,62-223,56; p=0,001].

SPIRAL adı verilen ikinci çalışmaya, tedavi deneyimi ODIS çalışmasındakine benzeyen, stabil tedavi rejimi kullanmakta olan 273 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar,

kullanmakta oldukları, etkisi artırılmış Pİ'ye devam etmek ya da raltegravire geçmek üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir (2).

Bu çalışmanın başlangıcındaki temel faktörlerin ODIS çalışmasındaki faktörlerden tek farkı, temel Pİ olarak lopinavir/ritonavir kullanım oranının daha yüksek (%40'tan fazla) olmasıdır. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, tedavinin 48. haftasında viral baskılanmadır. Bir yılın sonunda, her gruptaki hastaların %90'ı, atandıkları tedavi kolunda kalmışlardır. Tedaviyi kesme nedenleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. "Tedavi niyetli" (TN) analizinde, kullanmakta olduğu Pİ'ye devam edenlerin %89'unda ve raltegravire geçenlerin de %87'sinde virolojik başarısızlık olmamıştır (%2,6 fark anlamlı değil; %95 GA: -%5,2, %10); bu bulgu, daha önceden belirlenmiş olan "aşağı olmama" ölçütüne uygun bulunmuştur (%95 GA için alt sınır -%12,5). Virolojik başarısızlık, raltegravir grubunda dört, Pİ grubunda ise altı hastada ortaya çıkmıştır; viral direnç öyküsü Pİ grubunda biraz daha etkili gibi görünse de, sayılar, bu konuda yorum yapmak için yeterli değildir. İlaçlar iyi tolere edilmiştir; her iki grupta da yan etki nedeniyle ilacı bırakanların oranı %2 civarında bulunmuştur. Her iki grupta da 4. dereceden yan etkilerin oranı %4 olmuştur.

Başlangıçtaki lipit düzeylerine göre ortalama değişiklikler, raltegravir grubunda daha az bulunmuştur; sırasıyla TK -%11 ve +%2; LDL -%6 ve

-%3; HDL -%3 ve +%6; TK:HDL -%5 ve -%1; TG -%22 ve -%5.

Bu durum, raltegravir grubunda, kılavuzlar uyarınca [Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- National Cholesterol Education Program (NCEP)] lipit düşürücü ilaçlara gereksinim duyan hasta grubunun oranında anlamlı bir azalma olmasını sağlamıştır.

Bu bulgular, raltegravire geçen gruplarda virolojik yanıtların, lopinavir/ritonavir kolundakine göre daha kötü (sırasıyla yaklaşık %88 ve %95 olguda 24. haftada virolojik baskılanma devam etmekte) bulunması nedeniyle erken sonlandırılan SWITCHMRK I ve II çalışmalarının göllendirilmiş bulguları ile karşılaştırılmıştır (3). Bu bulgulara ilişkin yayında, raltegravire geçtikten sonra virolojik başarısızlık görülme riski ile daha önce virolojik başarısızlık öyküsü bulunması arasında benzer bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (4). 

Yorum

SWITCHMRK çalışmalarında da görüldüğü gibi, daha önce virolojik başarısızlık öyküsü bulunması, etkinliği artırılmış bir Pİ'den raltegravire geçiş yapıldığında virolojik başarısızlık riskini açıkça artırmaktadır.

Direncin, özellikle de NRTİ'lere direncin sorun oluşturmadığı durumlarda, lipit düzeylerinde sağladığı düzelmeler, raltegravirin kullanımını haklı kılabılır; ancak bu olumlu özellik, lipit düzeylerini lopinavir/ritonavire göre daha az etkileyen Pİ'lerden raltegravire geçiş yapılması durumunda bu kadar belirgin olmayabilir. Raltegravirin İngiltere'deki maliyeti, bu ilacın, daha iyi tolere edilmesine dayanılarak "değiştirme seçeneği" olarak kullanımını sınırlamaktadır.

Raltegravirin günde bir kez kullanımına ilişkin başka çalışmalar halen sürdürülmektedir.

Kaynaklar:

1. Vispo E ve ark. Simplification from protease inhibitors to once or twice daily raltegravir: the ODIS trial. Sözlü sunum özeti MOAB0102. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=631&AID=12476>
2. Martinez E ve ark. Simplification of antiretroviral therapy by switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir in virologically suppressed HIV-1-infected patients (SPIRAL): a randomized open-label trial. MOAB0103. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=631&AID=5931>
3. Eron J ve ark. Switching from stable lopinavir/ritonavir-based to raltegravir-based combination resulted in a superior lipid profile at week 12 but did not demonstrate non-inferior virologic efficacy at week 24. 16th CROI, 8-11 Şubat 2009. Özet 70aLB. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/36597.htm>
4. Eron JJ ve ark. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viremia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicenter, double-blind, randomised controlled trials. The Lancet, Volüm 375, Sayı 9712, Sayfa 396-407, 30 Ocak 2010. doi:10.1016/S0140-6736(09)62041-9. Tam metin: http://www.natap.org/2010/HIV/011410_01.htm

Ölçeğin büyütülmesi: Önce ne yapılmalı?

Polly Clayden, HIV i-Base

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ'nün) yenilenmiş 2009 kılavuzunda 2006 basımına göre belli başlı dört değişiklik bulunmaktadır:

- + Rutin CD4 sayıları
- + ART'ye daha erken başlanması – CD4 sınırı 200 hücre/mm³ düzeyinden 350 hücre/mm³ düzeyine çekilmiştir.
- + İlk seçenek rejimlerde d4T'nin tenofovir ile değiştirilmesi
- + Ardışık tedavi rejimlerinin sayısının artırılması

Sözlü bir oturumda, Harvard Üniversitesi'nden Rochelle Walensky, bu değişikliklerin her birinin ve çeşitli kombinasyonlarının uygulanması halinde ortaya çıkabilecek klinik ve ekonomik sonuçlara ilişkin bir matematiksel model kullanarak yapılmış bir çalışmanın sonuçlarını sunmuştur.

Bu çalışma, karar vericilerin, kılavuzdaki bu değişiklikleri hemen uygulamaya başladıklarında, kaynakları sınırlı ortamların çoğunda ciddi güçlüklerle karşılaşabileceklerini fark etmelerini sağlayarak, önceliklerini belirleme konusunda onlara yardımcı olmak amacıyla tasarlanmıştır.

Çalışmada, ortalama yaşı 32 ve ortalama CD4 sayısı 375 hücre/mm³ olan (yani tedaviye erken başlanmasından yarar görme olasılığı bulunan nispeten daha sağlıklı hastalar) bir Güney Afrika kohortuna ait veriler girdi olarak kullanılmıştır. Birinci ve ikinci seçenek tedavilerle 24. haftadaki ART baskılama oranları (sırasıyla %75 ve %78); d4T ve tenofovirin yıllık maliyetleri (sırasıyla 36 Amerikan Doları ve 135 Amerikan Doları) ve d4T ve tenofovir ile ilintili toksisite oranları (sırasıyla %1,7-2,6 ve %0,4-1,6) da diğer girdilerdir.

Araştırmacılar, aşağıdaki 13 olası kombinasyonu sağkalım ve maliyet etkinlik açısından sıralamışlardır: (1) CD4 <200 hücre/mm³ veya CD4<350 hücre/mm³ iken ART başlanması; (2) d4T yerine tenofovir geçilmesi; (3) Mevcut tedavi rejimlerinin sayısı (1 veya 2).

Farklı tedavi senaryolarında 5 yıllık sağkalım incelenmiş ve yaşam beklentisi ve artan maliyet-etkinlik için projeksiyon yapılmıştır. DSÖ'nün, <1x kişi başına düşen gayri safi yurtiçi hâsıla tanımı, "yüksek düzeyde maliyet etkin" eşik değeri olarak kullanılmıştır. Güney Afrika için bu, kurtarılan her bir yaşam için <5.400 Amerikan Doları'dır.

Temel varsayım, hastaların, DSÖ III/IV. Evre'de başlanan tek, d4T temelli rejimi kullandıkları şeklindedir.

Dr. Walensky, bu temele dayanılarak tahmin edilen sağkalım oranının 99 ay, 5 yıllık sağkalım oranının ise %65 olduğunu bildirmiştir. d4T'den tenofovir geçilmesi, beklentilerde ılımlı bir iyileşme sağlamıştır; yaşam beklentisi 110 aya, 5 yıllık sağkalım oranı ise %67'ye yükselmiştir. Temel varsayıma CD4 <200 hücre/mm³ olduğunda ART eklenmesi halinde yaşam beklentisi 116 aya, 5 yıllık sağkalım ise %80'e çıkmıştır. İkinci seçenek tedavinin eklenmesi, yaşam beklentisini 121 aya yükseltirken, 5 yıllık sağkalıma katkısı az (%66) olmuştur. ART'ye CD4 <350 hücre/mm³ olduğunda başlanması seçeneği eklendiğinde, yaşam beklentisi 124 ay, 5 yıllık sağkalım %87 olmuştur.

CD4 350 hücre/mm³ iken başlanmış d4T içeren tek seçenek bir rejimden basamaklı olarak tenofovir geçiş veya d4T'ye ikinci seçenek bir rejimin eklenmesi, yaşam beklentisini sırasıyla 140 ve 178 aya, beş yıllık sağkalımı da her iki değişiklik için de %91'e yükseltmiştir.

CD4 350 hücre/mm³ iken tedaviye başlanmasının yanı sıra, d4T'den tenofovir geçilmesi ve ikinci seçenek rejimin eklenmesi, yani, DSÖ'nün önerdiği tüm değişikliklerinin yapılması, yaşam beklentisini 192 aya, 5 yıllık sağkalımı da %91'e çıkarmıştır.

Dr. Walensky, aşağıdaki unsurların programlanmış ve basamaklı bir biçimde eklenmesiyle, yaşam beklentisindeki kazançların en üst düzeye yükseleceğini belirterek bulguları özetlemiştir: öncelikle tek seçenek tedavi rejimi ile ART başlamaya uygun olma durumunun CD4 <350 hücre/mm³ düzeyine çekilmesi (124 ay); bunun ardından, ikinci seçenek tedavinin eklenmesi (178 ay); son olarak, d4T'nin tenofovir ile değiştirilmesi (192 ay).

Alternatif programların artırımlı maliyet etkinliği incelendiğinde, bunlardan üçü ekonomik açıdan etkin bulunmuştur: d4T/350 hücre/mm³/tek tedavi seçeneği (maliyet etkinlik oranı 610\$/kurtarılan yaşam yılı [KYY]), tenofovir/<350 hücre/mm³/tek tedavi seçeneği (1410\$/KYY) ve tenofovir/<350 hücre/mm³/iki tedavi seçeneği (2230\$/KYY). Araştırmacılar, etkinlik ve maliyete ilişkin değişik varsayımlar dikkate alındığında dahi bu bulguların sebat ettiğine

dikkat çekmişlerdir.

Bu çalışmanın bulguları, tenofovirin fiyatına fazlasıyla duyarlıdır. Duyarlılığa ilişkin bir analiz, tenofovirin fiyatının 135\$/kişi yılı düzeyinden 51\$/kişi yılı düzeyine düşmesi durumunda, tenofovirin daha etkin ve d4T'den daha az maliyetli olacağını ortaya koymuştur.

Dr. Walensky, bu çalışmanın, sadece ilk kez ART başlanan hastalara ilişkin bulguları göstermesinin ve hizmet almaya devam eden hastaları dikkate almamasının, çalışmayı sınırlayan unsurlar olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, bu analiz para değerini incelemekle birlikte, DSÖ önerilerindeki her bir

bileşenin, program bütçesi üzerindeki etkilerine projeksiyon yapmamıştır.

Dr. Walensky, "Önce ne yapılmalı" sorusuna, bu kararın, ülkelerin hâlihazırda politikalarına ve kapasitelerine bağımlı olduğu yanıtını vermiştir. Laboratuvar kapasitesi yetersiz olan ülkelerde, CD4 izlemi ve CD4 <350 hücre/mm³ olduğunda tedaviye başlanması bileşeni en acil öncelik olmalıdır. CD4 izleminin yapılabildiği yerlerde ise d4T'nin tenofovir ile değiştirilmesi, hem maliyet etkin hem de sağkalım açısından yararlı bir yaklaşım olacaktır. İkinci seçenek ART'nin kullanıma sunulması, sağkalım açısından yarar sağlasa da, toplam maliyeti önemli ölçüde artıracaktır. 

Kaynak:

Walensky R ve ark. Scaling up WHO recommendations for HIV therapy in resource-limited settings: what to do first? Sözlü sunum WEAEO205.

Erkeklerde sünnet, HIV enfeksiyonu riskini azaltma konusunda halen etkinliğini sürdürüyor: 54 aylık sonuçlar

Nathan Geffen,

Treatment Action Campaign-TAC (Tedavi Hareketi Kampanyası)

Uluslar Arası AIDS Konferansı'na Bailey ve arkadaşları tarafından geç gönderilmiş özetlerden birinde, Kisumu Kenya'da, çalışmaya alındıkları sırada 18-24 yaşlarında olan 2874 erkek üzerinde yapılan randomize tıbbi erkek sünneti çalışmasının izlem sonuçları sunulmuştur.

Yazarlar, katılımcılar çalışmaya alındıktan 24 ay sonra, sünnetin HIV enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisinin %64 olduğunu daha önce bildirmişlerdir. Bu poster, bu koruyucu etkinin, çalışmaya alındıktan sonra en az 54 aya kadar uzayabildiğini göstermektedir.

Mart 2010 itibarıyla, 1552/1740 erkek (%89), uzatılmış izlem sürecine katılmayı kabul etmiştir; bunların 767'si sünnet grubunda, 785'i de kontrol grubundadır. Çalışmaya alınmadan önceki cinsel eş sayısı ve cinsel eşlerin yaşları her iki grupta birbirine benzerdir. Aralık 2006'dan bu yana, kontrol grubundaki erkeklerin %49'u (387/785) sünnet edilmiştir.

İzlemin 54. ayında HIV serokonversiyonlarının sayısı, sünnet edilmiş grupta 39, sünnet edilmemiş grupta ise 79 bulunmuştur (Görece Risk: 0,34; %95 GA: 0,23-0,51). İzlemin 54. ayında birikimli riskin [%95 GA], sünnet edilen grupta %4,0 [%95 GA: 2,8-5,7] ve sünnet edilmemiş grupta %10,6 [%95 GA: 8,2-13,6] olduğu tahmin edilmiştir (p<0,0002, GR= 0,36; %95 GA: 0,24-0,55). Yıllık insidans, sünnet edilen grupta

her 100 kişi yılı için 0,91, sünnet edilmeyen grupta ise her 100 kişi yılı için 2,45 olarak hesaplanmıştır (p=0,0007).

Yazarlar, sünnetin, 24 ay içinde HIV enfeksiyonunun edinilmesine karşı %60 düzeyindeki koruyucu etkisinin, çalışmanın 54. ayında da devam ettiği, hatta muhtemelen daha da güçlenmiş olduğu sonucuna varmışlardır. Yazarlar, bu bulguların, politikacılara, bağışçılara ve uygulayıcılara, gerekli bölgelerde geniş kapsamlı, güvenli ve gönüllülük temelinde uygulanacak tıbbi erkek sünnetinin olabildiğince hızlı bir biçimde yaygınlaştırılması için destek oluşturduğunu ifade etmişlerdir. 

Yorum

Bu önemli bulgu, gönüllülük temelinde uygulanan tıbbi erkek sünnetinin koruyucu etkisinin uzun süreli olduğunu ortaya koymaktadır. Sünnetin etkinliğini ortaya koyan diğer iki randomize kontrollü çalışmadan birinin yürütüldüğü yer olan Orange Farm'daki Bophelo Pele Erkek Sünneti Projesi çalışanları, 14 Temmuz'da 20.000'inci güvenli sünneti yaptıklarını duyurmuşlardır.

Bu girişimin etkinliği uzun vadelidir ve büyük ölçekte ve güvenle gerçekleştirilmesi mümkündür. Bu nedenle, geniş çaplı heteroseksüel epidemilerin olduğu bölgelerde yaygınlaştırılması mantıklı gibi görünmektedir. Bu girişimin, Sahra Altı Afrika'da yaygınlaştırılması gerekir.

Kaynaklar:

1. R.C. Bailey ve ark. 2010. The protective effect of adult male circumcision against HIV acquisition is sustained for at least 54 months: results from the Kisumu, Kenya trial. XVIII Uluslararası AIDS Konferansı, Viyana, 18-23 Temmuz. Geç poster FRLBC101. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=643&AID=17707>
2. Bophelo Pele Male Circumcision Project. 2010. 20 000 safe circumcisions performed in Orange Farm.

KONFERANS RAPORLARI

**Tam iyileşmeye doğru:
HIV rezervuarları ve bunları kontrol etmek için stratejiler**
16-17 Temmuz 2010, Viyana

Yazman özetleri

Uluslar Arası AIDS Konferansı'nın asıl programından hemen önce, HIV'in hem doku kompartmanlarındaki hem de latent olarak enfekte olmuş hücrelerdeki rezervuarlarını inceleyen, sayıları hızla artmakta olan araştırmalara odaklanan mükemmel bir programı olan iki günlük bir toplantı yapılmıştır. Aşağıdaki raporlar, Uluslar Arası AIDS Derneği'nin ağ sitesinden alınmış olan yazman özetleridir. Ne yazık ki bu toplantı ağda yayımlanmamıştır; ancak, Powerpoint sunumlarının birçoğu çevrimiçi sunulmuştur.

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pagelid=349>

Ana toplantıya ait posterlerin sunulduğu sayfalarda bu özetlerin de çevrimiçi bulunması mümkündür.

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pagelid=417>

Açılış oturumu

San Francisco California Üniversitesi'nden Steve Deeks, iki temel soruyu ele almıştır: rezidüel vireminin, AIDS ile ilintili olmayan hastalıkların patogenezindeki klinik sonuçları ve yangısal mekanizmaların ve T hücrelerindeki aktivasyonun, viral persistansa nasıl katkıda bulunabileceği.

Antiretroviral tedavinin, HIV ile enfekte hastalarda sağkalım ve yaşam kalitesi üzerindeki güçlü etkisine rağmen, HIV ile enfekte olmamış kişiler ile ART tedavisi alanlar arasında, yaşam beklentisi açısından halen bir gedik bulunmaktadır. Aslında, karma antiretroviral tedavi (kART), damar işlevlerinde

düzelme yol açmakla birlikte, damar sağlığının tamamen geri kazanılmasını sağlamaz (Hsue ve ark., CROI 2010). Bu durumu nasıl açıklayabiliriz?

Tedavi edilen hastalarda HIV enfeksiyonunun neden olduğu iki sonuç devamlılık gösterir: rezidüel viremi ve yangı göstergeleri. Yanıtlanması gereken soru, bu iki olayın birbiri ile ilintili olup olmadığı ve daha da önemlisi, bunların, ART kullanan hastalarda AIDS ile ilintili olmayan olaylarda, özellikle de kardiyovasküler hastalıklarda mortalite üzerinde etkili olup olmadığıdır.

Rezidüel replikasyonun hem yangıda hem de AIDS ile ilintili olmayan hastalıklarda doğrudan rol oynayan bir faktör olduğunu destekleyen çok az sayıda kanıt vardır. Kohort çalışmaları ve tedavinin yoğunlaştırılması konusunda yapılmış çalışmaların çoğunda, rezidüel viremi ile yangı parametreleri arasında bir ilişki gösterilememiştir (Dinosa ve ark. PNAS 2009, Hetano ve ark. CROI 2010).

Yangısal durum, kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi açısından bir risk faktörüdür. Bu bağlamda, pek çok çalışmada, hem kronik HIV enfeksiyonunda, hem de ART kullanan hastalarda, T hücrelerinde süregiden bir aktivasyonun olduğu ve yangı göstergelerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bağışıklık sisteminin aktivasyonundaki artış, damar sağlığının bozuk kalması ile paralellik sergiler (Kaplan ve ark. CROI 2010). Sürekli bakteriyel translokasyon,

CMV viremi, sitokin ve D-dimer düzeylerinde artış gibi, kronik yangıya neden olan farklı faktörlerin gerçek etkisinin ne olduğu, araştırılması gereken önemli konulardan biridir.

Rezervuarlarda viral persistansın mekanizmaları, özellikle de bağışıklık sisteminin, bu tür rezervuarların sürdürülmesindeki rolü açısından, farklı yazarlar, bağışıklığın aktivasyon düzeyleri ile rezervuarın boyutu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Özellikle bağırsaktaki, klasik tahminlerle kıyaslandığında, enfekte hücrelerin sayısını on kat artıran rezervuarın boyutu bu açıdan önemlidir (Yuki ve ark. JID 2010). Bağırsak ile ilintili lenfoid doku (BİLD) sisteminin güçlü bir biçimde aktive olması, kuşkusuz ki bu kompartmandaki lenfoid hücrelerin enfeksiyona duyarlılığının artmasına katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmalarla birlikte, bellekli T hücrelerinin belirli alt kümelerinin homeostatik proliferasyonu, latent rezervuarın daha da genişlemesine ve sebat etmesine katkıda bulunmaktadır (Chomon ve ark., Nat Med 2009).

Genel olarak bakıldığında, ART çağında, HIV pozitif hastalarda, bağışıklık sisteminin vahşice harabiyetinin ve ölümcül fırsatçı enfeksiyonların yerini, bağışıklıktaki işlevsizliğin yeni mekanizmalarının ve yeni morbidite nedenlerinin almış olduğunu söylemek mümkündür. AIDS ile ilintili olmayan bu olaylar muhtemelen persistan rezidüel viremi ile bağlantılı olmasa da, bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonu ve erken yaşlanması ile ilişkili gibi görünmektedir. HIV negatif bireylerle karşılaştırıldığında sağkalım konusunda halen mevcut olan gediği küçültmek ve hastaların sağlık durumunu düzeltmek amacıyla bu senaryonun patojenik mekanizmalarının anlaşılması, aşılması gereken önemli bir engeldir.

1. Oturum: Viral rezervuarlar nelerdir ve nerededir? HIV rezervuarları ve bunların sığınakları

Satya Dandekar, viral rezervuarlar alanındaki ele alınması gereken belli başlı sorulara işaret ederek oturumu açmıştır. Viral rezervuarlar genellikle iki düzeyde değerlendirilmektedir: hücre tipleri ve anatomik dokular. Hücre tipleri, üretken veya latent enfeksiyonu ayakta tutma kapasiteleri ve viral sitopatik etkiye duyarlılıkları açısından farklılık gösterdiğinden, viral rezervuarlar geniş bir yelpazede ele alınmalıdır. Anatomik rezervuarlar dikkate alındığında, ART sırasında HIV rezervuarlarına

konak görevi yapan başlıca dokular bağırsak ve beyindir ve ilginçtir ki, her iki bölge de, aktive olmuş hücrelerin varlığı ve ilacın erişimini güçleştiren bir mikro çevrenin bulunması gibi iki açıdan benzerlik gösterirler.

Pek çok sorunun yanı sıra, aşağıdaki sorular sorulmuştur: hem rezervuarın boyutunu küçültmek hem de bağırsak ile ilişkili lenfoid doku (BİLD) sisteminde bağışıklığın yeniden ve daha iyi tesis edilmesini sağlamak için erken tedavinin olası rolü; rezervuarın boyutunu küçültmek için ART'nin yoğunlaştırılmasının etkisi ve doğal bağışıklığın HIV rezervuarlarını kontrol etmedeki rolü. Son olarak, bu soruları yanıtlamak açısından SIV modellerinin önemi vurgulanmıştır.

Üç sunumda, ART ile tedavi edilen hastalarda, bağırsağın, rezervuar olarak rolü ele alınmış, üç bildiride ise santral sinir sistemindeki (SSS'deki) viral rezervuarların kökenine odaklanılmıştır.

Bağırsağın farklı bölgelerinde CD4 ve lenfosit aktivasyonuna ilişkin veriler, Plus çalışma grubundan Steven Yuki tarafından tartışılmıştır. Daha önce CROI 2010'da bu ekip tarafından sunulmuş olan çalışmada, CD4 T hücrelerindeki HIV DNA düzeylerinin, bağırsağın değişik bölgelerinde değişkenlik gösterdiği bildirilmiş ve terminal ileumun önemli bir rezervuar bölgesi olabileceği ve ART'ye rağmen süregiden replikasyon için bir kaynak teşkil edebileceği ileri sürülmüştür. İleumun HIV enfeksiyonundaki rolüne ilişkin daha fazla görüş sahibi olabilmek için, ART kullanmakta olan 10 HIV pozitif hastadan ve 8 HIV negatif kontrolden alınan biyopsi örnekleri karşılaştırılmıştır. HIV pozitif hastalarda, ART'ye rağmen ileumdaki CD4 düzeyleri daha düşük bulunmuş, fakat rektumda normale yaklaşmıştır. İlginçtir ki, kan ve bağırsakta ve bağırsağın değişik bölgelerinde bellekli hücre alt kümelerinin dağılımı farklılık göstermektedir. İleumda efektör ve geçici bellekli hücrelerin oranı azalmıştır; bu farklılıklar, bağırsaktaki CD4 hücrelerinde HIV DNA içeriğinin fazla olmasını açıklayabilir. Bu verilerin, çok sayıda hastada doğrulanması gerekse de, bağırsakta, hücresel dağılım, ART'ye yanıt ve rezervuar boyutu açısından farklı kompartmanlar bulunabileceğini düşündürmektedir.

Roma Üniversitesi'nden Gabriella d'Ettore, ART ile tedavi edilmekte olan ya da tedavi almayan on dörder hastadan alınmış sigmoid kolon biyopsilerini, HIV DNA düzeyleri, bağışık aktivasyon ve mikrobiyal translokasyon açısından karşılaştırmak amacıyla

incelemiştir. Tedavi edilen hastalarda, tedavi almamış olanlara göre proviral HIV DNA düzeylerinin %50 daha az olduğu, fakat her iki grupta da mikrobiyal translokasyon ve T hücresi aktivasyonunda çok yetersiz bir azalma (<%20) olduğu saptanmıştır. BİLD'deki HIV DNA düzeyinin lipopolisakkarit (LPS) düzeyleri ile doğrudan ilişkili olması, mukoza hasarının ve rezervuar boyutunun, ART ile tedavi edilen hastalarda bağışıklığın kronik aktivasyonuna doğrudan katkı yaptığını düşündürmektedir.

Son olarak, Sydney'deki St. Vincent Hastanesi'nden John Zaunders, CD4 sayıları yüksek olan 8 HIV pozitif hastadan alınmış farklı lenfosit alt gruplarında, HIV-1 DNA düzeylerini incelemiştir. Bu analiz, a4+β7+ integrin örüntüsünü sergileyen bellekli CD4 hücreleri üzerine odaklanmıştır; bu örüntü, bağırsakta yerleşmiş ve kandan BİLD'e ve daha sonra da drenaj yapan lenfatikler ve duktus torasikus aracılığıyla tekrar kana göç edebilen CD4 T hücrelerini tanımlar. Yazarlar, bağırsakta yerleşmiş bu hücrelerin, tercihen daha fazla enfekte olacağı varsayımından yola çıkmış olmakla birlikte, elde edilen bulgular, HIV DNA'nın büyük çoğunluğunun bağırsakta yerleşmemiş (β7-) CD4 T hücrelerinde bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, bu kışkırtıcı veriler, periferik kan monositleri (PKM) arasında enfekte olmuş CD4 T hücrelerinin çoğunluğunun, aktive olmuş olma olasılığının az olduğunu ve bunların aslında BİLD'de enfekte olduğunu düşündürmektedir. Yanıtlanması gereken soru, bunların ne zaman enfekte olduğudur.

İki sunumda, SSS'deki viral replikasyon ele alınmıştır. Melbourne'daki Burnett Enstitüsü'nden Melisa Churchill, değişen derecelerde HIV ile ilişkili ansefalit (HİVA) ve HIV ile ilişkili demans (HİD) bulunan 14 hastanın beyindeki astrositlerin enfeksiyonunu incelemiştir. Lazer yakalama ve tek hücreli mikrodiseksiyonu tekniklerini, duyarlı bir test olan Alu-PZR ile birleştirerek yapılan incelemelerde, astrositlerde HIV DNA'sının entegre olduğu saptanmıştır. Bu çalışma iki açıdan önemlidir; birincisi, astrosit enfeksiyonunun, %0-20 arasında değişen boyutu, HİD ile ve HİVA'nın şiddeti ile bağlantılıdır. İkincisi, astrosit enfeksiyonunun sıklığı, makrofajlara yakınlık düzeyi ile ilişkilidir ve derindeki beyaz cevherin perivasküler bölgelerinde en yüksek düzeyde olması, bulaşmanın, trans göç eden hücreler aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir. Bunun ardından yapılan çalışmalar, enfekte olmuş astrositlerdeki HIV-LTR aktivitesini incelemiştir; bu bölgenin aktivitesi, aynı kişinin periferik kanından elde edilmiş lenfositlerdeki LTR aktivitesinden daha

düşük düzeydedir, fakat transkripsiyonel aktivite, histondeasetilaz (HDAC) enzimi ile tetiklenir.

Son olarak, Chapel Hill'deki California Üniversitesi'nden Ronald Swanstorm, kan plazması ve beyin omurilik sıvısı (BOS) arasında yaptığı derinlemesine izin karşılaştırmasında, nörolojik durum ile bağlantılı bir kompartmanlaşma olduğunu ortaya koymuştur. Asemptomatik olgularda, hem kan hem de BOS'ta benzer izinler bulunurken, HİD'de, bazı özel izinlerin sadece BOS'ta bulunması, SSS kompartmanında aktif viral replikasyon olduğunu düşündürmektedir. Viral ansefaliti olan hastalarda BOS'ta bulunan virüsün yıkılma hızına dayanılarak, ya T hücrelerinin ya da makrofajların, viral replikasyonun kaynağı olduğu ileri sürülmüştür. Viral kompartmanlaşmanın ve ART'den sonra hızlı viral yıkılımın olduğu hastalarda, HIV beyindeki T hücrelerinde replike olurken, BOS'ta viral yıkılımı yavaş olanlarda virüsün kaynağı makrofajlar ya da mikrogliya hücreleri olacaktır. Bu farklı kinetiği, farklı hücre izinlerindeki enfeksiyon ile bağdaştırmaya çalışan fenotipik veriler, bu hipotezi destekleyecek şekilde tartışılmıştır.

Genel anlamda, her iki sunumda da, BOS'un viral rezervuar olarak rolünü vurgulayan tutarlı ve kışkırtıcı veriler sunulmuştur ve HIV ile enfekte bireylerin tamamen iyileştirilmesini amaçlayan stratejiler tasarlanırken, bu konunun dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Özet olarak, bu oturumda, özel seçilmiş konular ele alınmış ve yanıtlardan çok daha fazla sorular üretilmiştir. Özellikle, bağırsakta ve BOS'ta bulunan rezervuarın boyutunu tam olarak belirlemeye yarayacak yeni teknolojiler, bu konuya ilişkin sunumların önemli bir bölümünü oluşturmuştur. Ancak, bağırsak ve BOS'tan örnek elde edilmesindeki güçlükler, bu tür saklı rezervuarların *in vivo* koşullarda incelenmesi önünde önemli bir engel oluşturmaktadır.

2. Oturum: Persistansın mekanizmaları nelerdir?

Bu oturum, latent HIV rezervuarlarının oluşumu ve sürdürülmesinde rol oynayan moleküler mekanizmaların ve bu rezervuarların dinamik yapısının tartışılmasına ayrılmıştır.

Öncelikle, Erik Verdin, konuya genel bir yaklaşım gösteren konuşmasında, HIV'in, latentliğin oluşumu ve sürdürülmesine yol açan transkripsiyonel sessizliği üzerine odaklanmıştır. Farklı laboratuvarlarda yapılmış çalışmalar, HIV'in transkripsiyonel

sessizliğinin, birden çok faktörü kapsayan bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Kilit nitelikteki transkripsiyonel faktörlerin (örn., NF-κB, NF-AT, STAT5, P-TEFb) bulunmaması, kromatinde değişikliğe yol açan enzimler (örn., HDAC'ler, SUV39H1) ve DNA metilasyonu bu faktörler arasında sayılabilir. Bunların tümü, baskılayıcı bir kromatin çevresinin oluşmasına yol açabilir. Bu konuşmayı, transkripsiyonel latentliğin moleküler mekanizmalarına odaklanan üç ayrı konuşma izlemiştir.

Öncelikle, Dr. Alessandro Marcello, nükleer lokalizasyon ile HIV'in transkripsiyonel durumu arasındaki olası bağıntıyı incelemiştir. Provirüsün aktivasyonu, onun lokalizasyonunu değiştirmemektedir. Farklı laboratuvarlardan sunulan raporlarda, transkripsiyon açısından baskılanmış olma koşullarında, negatif transkripsiyon elongasyon faktörlerinin etkisine bağlı olarak viral tetikleyicinin durakladığı belirtilmiştir. Pozitif transkripsiyon elongasyon faktörü b (P-TEFb), HIV mRNA'nın etkin bir biçimde uzaması için gerekli olan Tat proteini açısından kritik öneme sahip bir kofaktördür. Dr. Rohr, HIV tetikleyicinin, CTIP2 aracılı baskılanmasında rol oynayan mekanizmayı anlamak için yaptığı çalışmalarda, CTIP2'nin, 2 adet baskıcı kompleks şeklinde bulunduğunu saptamıştır. Bunlardan biri, HDAC2 ve SUV39H1'den oluşmaktadır; diğeri ise CTIP2 ve inaktif P-TEFb'den meydana gelmektedir. Bu nedenle, P-TEFb aktivitesinin CTIP2 aracılığıyla baskılanması, HIV'in latentliğine katkıda bulunmaktadır.

Daha sonra Dr. Bijan Sobhian, Tat/P-TEFb komplekslerinin bileşimini irdelemiş ve Tat proteininin, biyokimyasal açıdan farklı iki kompleks şeklinde bulunduğunu saptamıştır. Aktif kompleks Tatcom1, özünde P-TEFb'den ve transkripsiyon elongasyonunda rol oynadığı bilinen yeni pek çok faktörden meydana gelmektedir. Birden çok işleve sahip olan bu kompleks, P-TEFb'nin en üst düzeyde aktivite göstermesi için gerekli proteinleri içerir. Tatcom1'in alt birimleri, viral tetikleyici bölgeye, Tat'a bağımlı bir biçimde çağrılırlar. Bu alt birimin yok edilmesi, Tat'ın transkripsiyonel aktivitesinin azalmasına neden olmuştur. Bu nedenle, HIV'in latent durumdan yeniden aktif duruma dönebilmesi için aktif P-TEFb'nin uyarılması gerekir. HIV tetikleyiciyi susturmak için aktif P-TEFb'nin hedeflenmesi konusu, geleceğin zorlu konularından biri olacaktır.

Dr. Tae-Wook Chun, latent rezervuarın dinamik yapısı üzerinde durmuştur. kART kullanan hastaların çoğunluğunda düşük düzeyde viremi sürmekte ve

bunun nedeni bilinmemektedir. Viral replikasyonun sürmesi, bazı hastalarda bu viremi için açıklayıcı neden olabilir. Latent rezervuarı tasfiye etmek için bu virüsün nereden geldiğinin anlaşılması önemlidir.

Son olarak, Dr. Gero Hütter, yakın tarihte Berlin'de, delta CCR5 kemik iliği transplantasyonu yapılmış bir hastanın, viral geri tepme olmadan kART'yi bırakabilmesi konusunu irdelemiştir. Hastadan alınan örneklerde HIV RNA ve DNA'sı negatif bulunmuştur. Bu bulgular, bağışıklık sisteminin, CCR5 kemik iliği ile yeniden yapılandırılmasının, latent rezervuarı da eradike ettiğini (Editörün notu: ya da rezervuarın sebat ettiğini, fakat yeni virüsün, bu yeni hücrelere girememesi nedeniyle CD4 kompartmanında enfeksiyonu yeniden başlatmadığını) düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu oturumda, HIV'in latentliğinin birden çok faktörü barındıran yapısı ve bu yapıyı anlamak için daha çok yol kat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bunun ardından, muhtemelen, kART alan hastalarda latent rezervuarın azaltılması için, karma tedavilerin belirlenmesi veya ortak mekanizmaların tanımlanması gerekecektir. Latent olarak enfekte hücrelerin azlığı (1/106 lenfosit) nedeniyle, hastalardan elde edilen birincil hücrelerle çalışmak da güçtür. Latentliğe ilişkin çeşitli modellerin pek çok eksiği olduğundan, hastalardan elde edilen latent olarak enfekte olmuş hücre topluluklarının soyutlanması ya da en azından zenginleştirilmesi önemli bir noktadır.

3. Oturum: HIV'in persistansında bağışıklık sisteminin rolü nedir?

Brigitte Autran, bağışık yanıtın HIV-1 enfeksiyonunda oynadığı iyi ve kötü rolleri vurgulayarak, oturuma genel bir bakış sağlamıştır. Ayrıca, tedavinin yoğunlaştırılması ve IL-7 veya HDAC inhibitörleri gibi bağışık girişimlerin birlikte kullanılması yoluyla HIV-1 rezervuarının tüketilme olasılığı da vurgulanmıştır.

Santral bellekli CD4+ T hücreleri (TSB) ile geçici bellekli CD4+ T hücreleri (TGB), viral DNA için önemli bir rezervuardır. IL-7 tarafından tetiklenen homeostatik proliferasyon (T hücrelerinin aktive olmadan bölünebilme yeteneği) yoluyla latent rezervuar genişleyebilir. Vicente Planelles ve arkadaşları, TSB hücrelerinin, ex vivo üretilebildiği bir sistem tanımlamıştır. Bu hücrelerin, enfekte olduklarında, yüksek oranda entegre olmuş virüs barındırdıkları, fakat düşük düzeyde üretken enfeksiyon sergiledikleri gösterilmiştir. IL-7'nin, latent virüs için zayıf bir reaktivatör olduğu (μCD3/

μ CD28'in 1/8'i) bildirilmiştir. Ancak IL-7, TSB hücrelerinin etkin bir biçimde proliferere olmalarına neden olabilir. Yazarlar, IL-7 tarafından indüklenen hücre bölünmesinin, en düşük düzeyde viral reaktivasyon ile sonuçlanmasını, homeostatik proliferasyonun, latent rezervuarı genişletebiliyor olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

BİLD'deki CD4+ T hücrelerinin tükenmesi, mikrobiyal translokasyonun artmasına yol açar ki bu durumun, bağışıklık sistemindeki aktivasyona katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. David Asmuth ve arkadaşları, BİLD'deki CD4+ T hücrelerinin tükenmesinin ve bağışıklık sistemindeki aktivasyonun, bağırsaktaki proenflamatuar "gram negatif" bakteri takımlarının varlığı ile bağıntılı olduğunu belirlemeyi amaçlamışlardır. Tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonra çalışmaya alınmış hastalarda yürütülmüş bir pilot çalışmanın sonuçlarına göre, proenflamatuar gram negatif bakteri takımlarının yüksek oranda bulunması, duodenal CD4+ T hücrelerindeki tükenme ve bağışık aktivasyon ile ilişkilidir. Bu bulgu, HIV-1 ile enfekte bireylerin duodenal dokusunda bakterilerin immünopatojenik bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

İstirahat halindeki CD4+ T hücreleri, latent enfeksiyonun rezervuarıdır. Vanessa Evans ve arkadaşları, dendritik hücrelerin (DH'lerin), istirahat halindeki CD4+ T hücrelerindeki latent enfeksiyonun tesisinde bir role sahip olup olmadıklarını araştırmıştır. İstirahat halindeki CD4+ T hücrelerinde HIV-1'in latentliğine ilişkin in vitro bir model kullanıldığında, miyeloid dendritik hücreler (mDH) ile yapılan eş kültür, latent enfeksiyonu indüklemiştir. Latentliğin bu şekilde tesisi, hem hücreler arasında teması hem de çözünür faktörlerin varlığını gerektirmektedir. Yazarlar, latentliğin tesisinde in vivo lenfoid dokularda olası bir yolağa işaret etmişlerdir.

HLA-B27 ve HLA-B57 allelleri, Uzun Vadede İlerleme Göstermeyenlerde (UVİG'lerde) beklenenden daha fazla sunulmaktadır. Benjamin Descours ve arkadaşları, bu koruyucu alleller aracılığıyla sağlanan bağışık kontrolün, HIV-1 rezervuarları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. UVİG'lerden oluşan bir kohort kullanılarak, -B27/-B57 allellerinin, TSB hücrelerinde daha düşük düzeyde enfeksiyona neden olduğu saptanmıştır. Anti-gag CD8 T hücrelerinin, TSB havuzu boyutlarını artırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle yazarlar, HLA-B27/57 hastalarında HIV'e özgül güçlü bir bağışık yanıt oluşmasının, daha büyük ve daha sağlıklı bir TSB havuzu elde edilmesini ve bu havuzun sürdürülmesini

sağladığı sonucuna varmışlardır.

HIV-1 elit kontrolörler (EK), HIV-1 ile enfekte bireylerden oluşan toplumun küçük bir bölümünü oluşturmaktadır; bu bireylerde viremi, tedavi yapılmaksızın saptanabilir düzeyin altındadır. Bu bireylerdeki bağışık korunmanın rolü iyi tanımlanmamıştır. Bu bağlamda, Mathias Lichterfeld ve arkadaşları, HIV-1 replikasyonunu inhibe eden bir protein olan p21'in, EK'lerdeki rolünü değerlendirmişlerdir. EK'lerden elde edilen CD4+ T hücreleri, HIV-1 enfeksiyonuna daha az duyarlı bulunmuştur ve bu hücrelerde p21, anlamlı ölçüde daha fazla sunulmaktadır. p21, hem HIV-1 revers transkripsiyonunu hem de mRNA transkripsiyonunu azaltarak etki göstermektedir. Bu çalışma, EK'lerde p21'in daha fazla sunulmasının, HIV-1'in bağışık kontrolünün bir parçası olduğunu ortaya koymuştur.

4. Oturum: Konağa ilişkin hangi faktörler rol oynamaktadır?

HIV-1 enfeksiyonu ve/veya patojenitesi üzerinde etkili olan konağa ait faktörler, tedaviye ilişkin girişimler açısından cazip bir fırsat sunmaktadır. Ancak, günümüze değin, bu faktörlerin sadece birkaçının anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilebilmiştir. Paul de Bakker, HIV viral yükü (VY) veya hastalığın ilerlemesi üzerinde etkili olan, konağa ait genetik farklılıkları tanımlamak amacını güden, yakın tarihli Genome Wide Association Studies (GWAS) bulgularını gözden geçirmiştir. Tüm GWAS bulguları, CCR5/CCR2 ve majör doku uygunluk kompleksi (Major Histocompatibility Complex-MHC) varyantlarının, bu iki parametre üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, bu durum birkaç yıldan beri bilinmektedir ve VY'yi etkilediği düşünülen, MHC dışında başka adaylar da ileri sürülmüş olmakla birlikte, daha geniş çaplı veri kümeleri analiz edildiğinde VY ile olan ilişkinin ortadan kalktığı görülmüştür. Bu nedenle, Paul de Bakker, yeni gen varyantlarının HIV-1 ile olan ilişkileri konusunda güçlü kanıtlar ortaya koyma açısından GWAS'lerin pek fazla başarılı olmadığını varsaymaktadır. Özellikle nadir görülen varyantlar açısından daha anlamlı bilgiler elde edebilmek için, daha çok sayıda bireyi kapsayan daha büyük kohortlara ya da tüm genomun dizin analizi veya daha fazla sayıda klinik parametrenin dâhil edilmesi gibi alternatif yaklaşımlara gereksinim vardır.

Bu arada, HIV-1'in replikasyon döngüsünün farklı basamakları üzerinde etkisi olan, konağa ait "klasik" faktörlerin mekanizmasının anlaşılabilmesi konusunda önemli gelişmeler elde

edilmiştir. RhTrim5-alfa, HIV-1'in replikasyonunu, virüs hücre içine girdikten sonra, revers transkripsiyonun tamamlanmasını engellemek suretiyle durdurmaktadır. Hücresel proteazomun inhibisyonunun, bir yandan enfeksiyonun önündeki bloğu korurken, öte yandan revers transkripsiyonu kurtarması, proteazomun bu blokajda rol oynadığını düşündürmektedir. Cindy Danielson, HIV-1 enfeksiyonunun, proteazomun, hücrenin çekirdeğinden, rhTrim5-alfa içeren sitoplazmik cisimciklere taşınmasını indüklediğini göstermiştir. Danielson, hücrenin içinden dinamik bir biçimde hareket ederek geçen floresan virüsler aracılığıyla proteazomun uzun vadeli sonuçlarını gözlemiş ve bunun, virüs sinyalinde azalma ile sonuçlandığını görmüştür. LEDGF/p75 hücresel faktörün, entegraz ile etkileşim gösterip, viral entegrasyonu, aktif transkripsiyon birimleri doğrultusunda hedeflemek suretiyle HIV-1 replikasyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmişse de, LEDGF/p75'in, HIV-1 replikasyonu için vazgeçilmez olup olmadığı halen tartışmalıdır.

Rik Luk Guy Schrijvers, LEDGF/p75 entegraz bağlanma bölgesi çıkarılmış ilk insan hücre dizinine ilişkin analizlerin sonuçlarını bildirmiştir. LEDGF/p75'in eksikliği, HIV-1 replikasyonunu önlemese de, tek devirli enfeksiyonların inhibisyonuna ve üretken virüsün gecikmiş replikasyonuna neden olmaktadır. LEDGF/p75 eksikliğinde entegre olmuş kopyaların sayısı azalmış ve bu hücrelerde entegrasyon, genlerden uzakta ve tercihen CpG adacıklarında gerçekleşmiştir. Virüs entegre olduktan sonra, konağa ait bazı mikroRNA (miRNA) parçacıkları, HIV-1 sunumunu yöneterek, virüsün latent hale geçmesine katkıda bulunabilir.

HIV-1 ile karşılaşp enfekte olmamış (EO) bireylerden, uzun vadede ilerleme göstermeyen ve viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan seçilmiş (sUVİG) bireylerden, viremik hastalardan ve sağlıklı kan vericilerinden alınmış CD4+ T hücrelerinin miRNA qPZR dizini analizleri, sağlıklı vericilerle karşılaştırıldığında ilk üç grupta, 8 miRNA dizininin sunumunda farklılık olduğunu ortaya koymuştur; bu bulgu, virüs ile karşılaşmış olmanın bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Bunun yanı sıra, başka bir sunum örüntüsü de, enfekte olmuş bireylerin (hem sUVİG'ler hem de viremikler) EO'lardan ayırt edilmesini sağlamaktadır; EO'larda, miRNA'nın işlenmesinde rol oynayan DICER ve DROSHA enzimleri, anlamlı ölçüde daha düşük düzeydedir. CD4+ T hücresinin gp120 ile

karşılaşması, miRNA sunumu örüntüsünde gözlenen değişikliklerin aynılarının in vivo indüklenmesi ile sonuçlanmaktadır; bu bulgu, miRNA sunumunun ayarlanmasından, gp120-CD4 etkileşimlerinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. HIV-1'in, hücreyi terk etmek için, virüsü hücrenin yüzeyine bağlayarak virüs salınımını inhibe eden, sınırlayıcı faktör tetherinin etkisini, viral protein Vpu aracılığıyla aşması gerekir.

Çünkü tetherin, hücre membranındaki lipid salları (plazma membranında kolesterolden ve sfingolipitlerden zengin, serbest gezen bölgeler) üzerinde yerleşmiştir ve bu sallar, viral sinapsın oluşturulmasından ve HIV-1'in hücreden hücreye geçişinin sağlanmasından sorumludur. Björn Kuhl, tetherinin bu mekanizma üzerinde etkili olabileceğini ileri sürmüştür. Kuhl, tetherin sunumu yapan ve yapmayan hücreler kullanarak yaptığı çalışmada, hücre yüzeyinde bulunan tetherinin, HIV-1'in hücreden hücreye geçişini, Vpu'dan bağımsız olarak inhibe ettiğini gözlemleyerek, yakın tarihte başka araştırma grupları tarafından yapılan benzer gözlemleri doğrulamıştır. Ancak Vpu, tetherinin bu etkisine karşı etki göstermektedir. Tetherinin bulunmadığı durumda Vpu mutantının hücreden hücreye geçişinin, vahşi tipte virüsün geçişinden daha iyi olması ilginç bir bulgudur ve Vpu'nun, hücreden hücreye geçişte, anti-tetherin etkisinin avantajına ağır basan bir zindelik sağladığını düşündürmektedir.

5. Oturum: Tedaviye ilişkin olası girişimler nelerdir ve bunlar nasıl değerlendirilmelidir?

Bu oturum, eşbaşkan Christina Katlama tarafından açılmıştır; Katlama, yeni bulguların ışığı altında, HIV'in tam tedavisi konusunun, bilim-kurgu yaklaşımından uzaklaştırılması gerektiğini ifade etmiştir.

Daha sonra Frank Maldarelli, antiretroviral tedavi (ART) sırasında süregiden viral replikasyonun miktarını tam olarak belirleyecek ölçülere gereksinim olduğunu belirtmiştir. Maldarelli, kendi düşüncesine göre, ART sırasındaki rezidüel vireminin, antiretroviral ilaçların gücüne bağımlı olmadığını ve ART'nin NNRTİ'ler veya Pİ'ler ile yoğunlaştırılmasının, rezidüel vireminin yok edilmesine katkıda bulunmadığını ifade etmişse de, yakın tarihte yayımlanmış bir çalışmadan (Buzon ve ark. Nat Med 2010) da alıntı yapmıştır. Bu çalışmada, viremi saptanabilir düzeyin altında olan bazı hastalarda, ART'nin entegraz inhibitörü raltegravir ile

yoğunlaştırılmasının, antiretroviral etkiyi artırdığına dair kanıtlar elde edilmiştir.

Bu açıdan, Una O'Doherty, rezidüel viral replikasyonu ölçmek için yeni bir test kullanmış ve ART kullanan hastaların üçte ikisinde entegre olmamış proviral DNA'nın sporadik olarak fazla miktarda bulunduğunu göstermiştir; bu bulgu, ART'ye rağmen bazen viral replikasyon döngüsünün gerçekleştiğini kuvvetle desteklemektedir.

Carolina Garrido'nun sunumu, bir ART rejiminden, raltegravir içeren bir başka rejime geçilmesinin, CD4 sayısında artış gibi ek immünolojik yararlar sağladığını ortaya koymuştur; bu durum, timopoezde artışa bağlı olabilir.

Dr. Carolina Gutierrez, CCR5 inhibitörü maravirok ile ART'nin yoğunlaştırılmasına ilişkin bulgular sunmuştur. Buna göre periferik kanda replikasyon yeteneği olan HIV-1 ile enfekte hücrelerin sayısı azalmış ve uzun vadede CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyon düzeylerinde azalma olmuştur. Bu oturumda, HIV-1'in tamamen tedavi edilmesini amaçlayan yeni stratejiler de sunulmuştur.

Eşbaşkan Alan Lafeuillade'ın işaret ettiği gibi, HIV-1'in latentliğinin geri çevrilmesi stratejileri ve viral rezervuarın genişleme kapasitesini azaltan, viral 'sabotaj' adı verilen stratejiler bu açıdan öne çıkmaktadır.

Daha önceki stratejiler arasında, Sandrina Da Fonseca'nın stratejisi bulunmaktadır. Da Fonseca, HIV-1 ile enfekte hastalardan elde edilmiş ve PD1 yüzey antijenini bol miktarda sunan CD4+ T hücrelerinin, entegre olmuş ve toplam HIV-1 DNA'sı açısından zengin olduğunu ve PD-1 sunumunun, viral rezervuarın boyutu ile bağlantılı olduğunu ortaya koyan in vitro veriler sunmuştur ve bunun, PD-1'in, kendi ligandı PD-L1 ile etkileşim göstererek, proviral DNA'yı latent bir durumda tutmasına bağlı olabileceğini ifade etmiştir. Bu protein-protein etkileşiminin ilaçlar ya da antikolar tarafından bozulması, entegre olmuş provirüsün viral replikasyonunu indüklemiştir; bu bulgu, tedavi açısından yeni bir yol açabilir.

Dr. Andrea Savarino, altın temelli bir bileşik olan auranofin (Gar1041) kullanarak elde ettiği son verileri, bir sabotaj stratejisi olarak sunmuştur. Bu ilaç, santral bellekli T hücrelerindeki sağkalım ile ilintili CD27 antijeninin daha az sunulmasına neden olmakta ve böylece, latent provirüsün bu rezervuarının yarılanma ömrünü kısaltmaktadır. SIVmac251 ile enfekte olmuş ve yoğunlaştırılmış ART kullanan maymunlara

verildiğinde, proviral DNA'nın önemli ölçüde yıkıma uğradığı ve tedavi geçici olarak kesildiğinde viremideki geri tepmenin geciktiği gözlenmiştir. Ayrıca, bu uygulamanın ardından maymunlar, ART olmadan viremiyi düşük düzeyde ve CD4 sayılarını yüksek düzeyde sürdürme yeteneği kazanmışlardır; bu bulgular, enfeksiyonun ilaç olmadan remisyonu konusunda yeni bir yol açmıştır.

Kapanış oturumu

Sharon Lewin, HIV'in tamamen tedavi edilmesi konusundaki araştırmalarla bağlantılı sosyal konuları vurgulamıştır. Danimarkalı HIV pozitiflerden oluşan bir kohorttan elde edilen verilere göre, ART, tam yaşam beklentisini karşılamamaktadır; HIV pozitif bireylerin yaşam beklentisi, sağlıklı bireylerinkinden %70 daha kısa olacaktır. Hatta bazı HIV pozitiflerde, bu kısalmış yaşam süresi bile ulaşılabilir olmayabilir; ART başlanan her iki kişiden birine karşılık beş yeni kişi HIV ile enfekte olmaktadır ve hastalığı kontrol altına almak için gerekli ekonomik kaynakların giderek artmakta olduğu söylenebilir.

Epideminin başlangıcında elde edilmiş bulguların işaret ettiği gibi, HIV'i eradike etmek şeklindeki tutkulu amaca ulaşabilmek için, toplumun bu çalışmalara dâhil edilmesi önemlidir. Temel bilimler, HIV ile yaşayan bireylerin (HİYB'lerin) gereksinimlerini karşılamalıdır. Lenf düğümü ve bağırsak biyopsileri gibi, HIV rezervuarının miktarını belirlemeye yarayan işlemlerin çok invaziv girişimler olması bu gereksinimler açısından bir örnek teşkil etmektedir. Ayrıca, HİYB, HIV'i eradike etmeyi amaçlayan stratejileri belirleyecek klinik çalışmalara gereksinim duymaktadır. Son olarak, bu tutkulu amaca ulaşmayı sağlayacak kaynakların belirlenmesi ve harekete geçirilmesi için politikacıların ve basının daha yüksek düzeyde katılımı gereklidir.

Daria Hazuda, ilaç keşfi konusundaki güçlüklerden söz etmiştir. İn vitro değerlendirmeye tabi tutulmak üzere üretilmiş 5000-10 000 bileşikten (bu sayı daha fazla da olabilir) yaklaşık 250'si, hücrel ve hayvansal modellerde klinik öncesi incelemeye tabi tutulmak üzere seçilmektedir. Bunlardan ortalama beşi klinik çalışmalara dâhil edilmekte ve sadece biri FDA onayı almaktadır. Bu bağlamda, HIV/AIDS'i tedavi etmek için geliştirilen ilaçlara ilişkin çalışmalarda önemli güçlükler söz konusudur. Latentliği önleyecek bileşikler açısından bazı hücrel modeller söz konusudur (LTR bildiren yapılar, kronik olarak enfekte edilmiş, indüklenebilir hücre dizinleri, retroviral vektörler ve primer hücre modelleri) ve bu farklı modellerde elde edilmiş bulguların

birbiriyle karşılaştırılması mümkün olmayabilir. Merck, latentliği önleyici ilaç olarak histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin geliştirilmesi konusunda yoğun bir çaba sergilemiştir. HDAC inhibitörleri, HIV-1 transkripsiyonunun aktivasyonu için gerekli olan ve nükleer faktörler tarafından oluşturulan “ateşleme sinyali”nden 3’ yönüne doğru hareket ettiklerinden, karma yaklaşımlar içinde kullanılabilirler. Bu açıdan, protein kinaz C (PKC) aktivatörleri, “ateşleme sinyali”ni oluşturmak açısından önemli bir role sahip olabilirler ve bunlardan bazıları, in vitro ortamda HIV-1’i latentlikten kaçması için indüklemeye konusunda HDAC inhibitörleri ile birlikte kullanıldıklarında sinerjistik etki gösterirler. Bir maymun modelinde ART sırasında lentiviral (SHIV-RT) persistans için HDAC inhibitörü vorinostat ile bir PKC aktivatörü birlikte kullanıldığında, dokudaki viral DNA düzeylerinde azalma sağlanması mümkün olsa da, tedavi geçici olarak kesildiğinde viral yükteki geri tepmede gecikme olmamıştır. Ancak, bu yaklaşımın başka stratejilerle

birlikte kullanılması halinde daha iyi sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.

Bu oturumun kapanışı, serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde HIV yayılımının kontrol altına alınması gerektiğini vurgulayan Paula Munderi ile tedavi geçici olarak kesildikten sonra hastalığı remisyona giren ender hastaların incelenmesi gerektiğini ifade eden Christine Rouzioux tarafından yapılmıştır. 

Kaynak: IAS

Raportörler: José Alami (Açılış ve 1. Oturum), Xavier Contreras (2. Oturum), Michael Roche (3. Oturum), Asier Sáez-Cirión (4. Oturum), Andrea Savarino (5. Oturum ve Kapanış)

ANTİRETROVİRALLER

START çalışmasının genişletilmesine yeşil ışık yakıldı

Uluslar arası START çalışmasına dâhil olan araştırmacılar, 27 Ağustos 2010 tarihinde, ABD AIDS Şubesi’nin, çalışmanın yürütüleceği merkezlerin kapsamını, 2012 yılı sonunda dek 4000 katılımcıyı içerecek şekilde genişletmeyi taahhüt ettiğini öğrenmişlerdir.

Bu karar, çalışmanın başlangıç dönemindeki kayıt işlemlerinin başarılı olması üzerine alınmıştır.

START çalışması, erken tedavinin ($CD4 > 500/mm^3$ ’ün üzerindeyken başlanması veya $< 350/mm^3$ oluncaya dek beklenmesi) risk ve yararlarını incelemektedir.

Bu çalışma, $CD4$ sayısı $> 500/mm^3$ iken tedaviye başlanması konusunu irdeleyen ve halen sürmekte olan tek randomize çalışmadır.

Yorum

Çalışmaya kaydın birinci evresinin bazı önemli alt çalışmalarla bağlantılı olması nedeniyle, İngiltere’deki merkezlerde pilot evreye hasta alınmasının sürmesi gerekir. Ana çalışmaya geçiş sürekli olduğundan, şu andaki amaç, 2012 yılına dek 4000 katılımcıya ulaşmaktır.

Yeni finansman taahhüdü, yeni merkezlerin çalışmaya katılmasını sağlayacaktır. Hem ana çalışma hem de alt çalışmalar, HIV’in tedavisi ve yaşlanma üzerine etkisi konusunda önemli veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

Bu konuda daha ayrıntılı bilgi, START@ctu.mrc.ac.uk adresinden elde edilebilir.

<http://www.insight-trials.org>

TEDAVİYE ERİŞİM

Jenerik antiretrovirallerin FDA onayları

HIV Tedavi Bülteni'nin son yayımlanan sayısından bu yana geçen sürede, FDA aşağıda belirtilen yeni jenerik ARV ilaçlar için ön onay vermiştir.

İlaç ve formülü	Firma, Ülke	Onay Tarihi
d4T/3TC/nevirapin FDC tabletleri 30mg/150 mg/200 mg	Hetero, Hindistan	10 Eylül 2010
d4T/3TC/nevirapin FDC tabletleri 30 mg/150 mg/200 mg	Macleods/Hindistan	30 Ağustos 2010

“Ön Onay”ın anlamı şudur: FDA yeni bir ilacın kalite, güvenlik ve etkinlik konularında tüm beklentileri karşıladığı sonucuna varmıştır; ancak adı geçen ilaç patent ve/veya münhasırlık hakları nedeniyle henüz ABD’de piyasaya verilememektedir. Ancak, “Ön Onay”, adı geçen ürünün PEPFAR programı uyarınca ABD dışındaki ülkeler tarafından satın alınabilmesine olanak sağlamaktadır.

“Sabit Doz İçeren Kombinasyonlar”, PEPFAR için, FDA’nın “HIV tedavisi için Sabit Doz İçeren Kombinasyonlar, Birlikte Paketlenmiş İlaç Ürünleri ve Daha Önce Onaylanmış Antiretrovirallerin Tekli Versiyonları” başlıklı kılavuzunda gözden geçirilmiştir. Bu belge, bu tür istekler için geçerli olan düzenleyici kriterlerin, çekince olabilecek konuların ve bunların

nasıl ele alınacağını açıkladığı bir kaynaktır.

Kılavuz aynı zamanda, sponsorların kombinasyon ve birlikte paketlenmiş ürünler için FDA’ya yapacakları başvuruları cesaretlendirmeyi ve kolaylaştırmayı da amaçlamaktadır.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079742.pdf>

Efektif patent tarihleri, kurumun Turuncu Kitap olarak da bilinen “Terapötik Eşdeğerlik Değerlendirmeleri ile Onaylanmış İlaç Ürünleri” başlıklı yayınında listelenmiştir.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm> 

Yorum

Bu durum, programın başından bu yana FDA’nın onayladığı jenerik ilaçlar ve formüllerinin sayısını 116’ya çıkarmıştır. Ön onay almış olan jenerik ilaçların yenilenmiş listesi FDA’nın internet sayfasında yer almaktadır.

<http://www.fda.gov/oia/pepfar.htm>

Kaynak: FDA liste sayfası

<http://www.fda.gov/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/AsiaandAfrica/ucm119231.htm>

IAS, Global Fon’a yapılan katkılarda ciddi eksiklik olduğuna dikkat çekiyor

IAS Basın Bildirisi

“AIDS, Tüberküloz ve Sıtma ile Savaşım İçin Global Fon”, adı geçen üç hastalığa karşı uluslar arası tepkiyi yoğunlaştırmak ve harekete geçirmek amacıyla 2002 yılında kurulmuş olan, taleplerle yönlendirilen bir özel toplumsal ortaklıktır. Global Fon, gelişmekte olan ülkelerde toplum sağlığının en büyük ve çok yönlü destekleyicisidir ve bu bağlamda Milenyum Gelişme Hedefleri’ne ulaşmada önemli katkılar sağlamaktadır.

Global Fon’un 3. Gönüllü Yenilenme Toplantısı 4-5 Ekim tarihlerinde New York’ta gerçekleşecektir. Global Fon bu toplantı için hazırlık niteliğinde, kaynaklarla ilgili 3 adet senaryo geliştirmiştir.

Senaryo 1- 13 milyar ABD Doları- Mevcut programlara desteğin sürdürülmesini sağlayacaktır. Yeni programlar, daha önceki senelerle karşılaştırıldığında, çok daha düşük düzeyde

desteklenebilecektir.

Senaryo 2- 17 milyar ABD Doları- Mevcut programlara desteğin sürdürülmesini sağlayacaktır. Buna ek olarak, yeni programlar da geçmiş yıllardakine yakın düzeyde desteklenebilecektir.

Senaryo 3- 20 milyar ABD Doları- Mevcut programlara desteğin sürdürülmesini sağlayacaktır. Buna ek olarak, iyi işleyen programlara önemli ölçüde destek verilerek sağlıkla ilişkili olan Milenyum Gelişme Hedefleri'ne daha hızlı şekilde ulaşılması sağlanacaktır.

Üniversal Erişim Şimdi Kampanyası (Universal Access Now Campaign) yoluyla IAS Sekreteryası, HIV ile ilişkili korunma, tedavi, bakım ve destek servislerine, bunun yanı sıra sağlıkla ilişkili Milenyum Gelişme Hedefleri'ne (MGH'lere) dünya genelinde erişimin sağlanabilmesi amacıyla herkesi bir araya getirmede etkili bir faktör olan Global Fon'un tamamen yenilenmesini aktif olarak savunmaktadır. International AIDS Society, toplantı öncesinde son bir itici hareket olarak, Global Fon'un iki önemli donör ülkesi olan Almanya ve İsveç'i hedef almaya karar vermiştir. Her iki ülke de henüz Global Fon'a yaptıkları katkıyı artırıp artırmayacaklarını açıklamamışlardır. İnanıyoruz ki, bu iki ülkeyi Global Fona destekleri ve bağlılıkları konusunda ikna etmenin bir yolu bulunmaktadır. Eğer Almanya ve İsveç katkılarını artıracak olurlarsa, bu diğer Avrupa ülkelerini de cesaretlendirecektir. Biz, Tüm IAS üyelerine bir çağrıda bulunuyoruz: Almanya ve İsveç hükümetlerine yazın ve sesinizi duyurun!

Ayrıca, henüz hazırlığı devam etmekte olan bir takım savunuculuk aktiviteleri de bulunmaktadır:

Milenyum Gelişme Zirvesi 20-22 Eylül tarihlerinde New York'ta yapılacaktır. Zirvenin öncelikli amacı, uluslar arası uzlaşısı sonucunda belirlenmiş olan gelişme hedeflerine ulaşmada geline nokta göz önüne alınarak, 2015 yılına kadar tüm Milenyum Gelişme Hedefleri'ne erişim için çalışmaların

hızlandırılmasıdır. Zirvede, bu güne kadar elde edilen başarılar, uygulamalar ve çıkarılan dersler, güçlükler ve eksikler, engeller ve fırsatlar kapsamlı bir şekilde gözden geçirilecek ve hareket için kesin stratejiler belirlenecektir. International AIDS Society, Birlikte Daha Kuvvetli Bloğu (Stronger Together Blog) aracılığı ile MGH Zirvesi'nin sonuçlarını duyuracaktır.

<http://www.iasociety.org/>

20-28 Eylül haftası "Hareket için Global Hafta" olarak Global Fon'un 3. Gönüllü Yenilenme Toplantısı'nı desteklemek amacıyla belirlenmiştir. Bu hafta boyunca bazı sivil toplum örgütleri (STK'ler) basın ve zor ulaşılan gruplarla aktiviteler yapmayı planlamışlardır.

<http://www.globalfundreplenishment.org/global-week-of-action/>

Hükümetlere gönderilmek üzere, AIDS, Tüberküloz ve Sıtma ile Savaşım için Global Fon'a tam destek sağlamaları konusunda uluslar arası imzalanması istenen bir mektup hazırlanmıştır. Bu istek mektubu 3. Gönüllü Yenilenme Toplantısı'nda dünya liderlerine iletilecektir.

<http://www.globalfundreplenishment.org/>

Dünya, başarılı bir Global Fon Yenilenmesi olmadan, sağlıkla ilişkili MGH'lere ulaşamayacaktır. Bu nedenle, kaynakları sınırlı olan ülkelerde AIDS tedavisinin %50'sini, bunun yanı sıra tüberküloz ve sıtma için uluslararası desteğin üçte ikisini karşılayan Global Fon bu çabalara değecek kadar önemlidir. Sesinizin duyulmasını sağlayın, evrensel erişim hedeflerine ve sağlıkla ilişkili MGH'lere ulaşmayı sağlamak için hükümetleri sorumlu tutmayı sürdürmeliyiz 

Yorum

İngiltere'de STOP AIDS Kampanyası hükümeti ikna ederek Global Fon'a desteği artırmak için çalışmaktadır. İşte Buradayım (Here I Am) Kampanyası, İngiltere'de olduğu kadar gelişmekte olan ülkelereki savunucular ile de bir araya gelmektedir. Bu konuyla ilgili daha fazla bilgiye aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.

http://domain2323665.sites.fasthosts.com/HERE_I_AM.asp

<http://www.hereiamcampaign.org/>

İngiltere'deki bireyler bunu bir politik öncelik durumuna getirmelidirler.

Kaynak: IAS Başkanı Elly Katabira'nın mektubu

İlaça dirençli tüberkülozun tedavisi için deneysel ilaçlara erişimin genişletilmesinin gerekliliği

Nathan Geffen, TAC

Günümüzde çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) ve ileri derecede dirençli tüberküloz (İDD-TB) olgularında tedavi başarısı düşüktür. Neel Gandhi'nin IAS 2009'da sunduğu verilere göre Tugele Ferry'de bir yıl içinde ÇİD-TB'ye bağlı ölüm oranı %69 iken, İDD-TB'de bu oran %82'dir. Zaman içinde, ÇİD-TB'de mortalite %87'den %45'e düşmüşse de, İDD-TB'de mortalitede belirgin bir azalma olmamıştır. Aynı konferansta, Max O'Donnell, Durban Hastanesinde İDD-TB tanısıyla tedavi edilen 72 hastanın ancak yarısından azının 6. ayda hayatta ve tedaviyi sürdürmekte olduğunu belirtmiştir (1,2,3).

TB için çeşitli yeni ilaçlar geliştirilmiştir (4).

İlaça dirençli TB için en son geliştirilen ilaç Tibotec'in TMC207'sidir. Geçtiğimiz yıl New England Journal of Medicine'de yayımlanan küçük bir Faz IIa çalışmasında (s=43) TMC207 ile balgamda basil negatifliğinin daha kısa sürede gerçekleştiği gösterilmiştir (5,6). Konuyla ilgili daha fazla verinin bu yıl Berlin'de yapılacak olan Dünya Akciğer Konferansında sunulması beklenmektedir.

Otsuka tarafından üretilen OPC-67683 da Faz II çalışması aşamasındadır. Bu bileşikle ilgili insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma henüz yayınlanmamış olmakla birlikte, bir konferansta bildirildiğine göre, Faz I güvenlik, tolere edilebilirlik ve farmakokinetik testlerinde başarılı bulunmuş, ayrıca bakterisidal testlerde 7 gün daha erken etki gösterdiği görülmüştür (7).

Her iki bileşik de kendi sınıflarında yenidirler. TMC207 bir diarilkinolin, OPC-67683 ise bir nitroimidazoldür. Böylece her ikisinin de ilaca dirençli TB'nin günümüzde bilinen kökenlerine karşı etkin olduğu tahmin edilmektedir.

Yeni TB ilaçlarına erişimin genişletilmesinin gerekliliği, iki toplantının tartışma konusu olmuştur: Bunlardan biri, Aralık 2009'da Meksika'da yapılan Dünya Akciğer Konferansı'nda Tedavi Eylem Grubu (Treatment Action Group) tarafından organize edilmiş olan uydu konferans, diğeri ise daha yakın bir tarihte Etiyopya'da TB Birliği tarafından düzenlenmiş olan Açık Forum 4 toplantısıdır. Sözü edilen ikinci toplantıda, ilaca erişimin genişletilmesi konusunda bir panel tartışması düzenlenmiştir. Panel konuşmalarında Tibotec'den Brian Woodfall, firmanın TMC207'ye erişimin genişletilmesi konusunda hazırlık

içinde olduğunu belirtmiştir (8).

TMC207'nin ve hatta OPC-67683'ün nizami onaylarını almadan önce erişimlerinin genişletilmesi için bazı zorlayıcı nedenler bulunmaktadır.

+ ÇİD-TB veya DDİ-TB hastaları olağan olarak, bu ilaçları kullanmadıkları takdirde girecekleri riskin, ilaçları kullandıkları zaman girecekleri riskten daha fazla olduğunu düşünebilirler. Böyle düşünmelerinin nedeni de, her iki durumda mortalitenin çok yüksek olması ve tedavinin uzun sürmesidir. Hastaların, yüksek ölüm riski altında iken veya işlerine ya da gündelik yaşamsal aktivitelerine dönme gereksinimleri varken, ilaca erişimlerinin esirgenmesi etik olmayan bir durumdur.

+ Sağlık çalışanları ÇİD-TB ve DDİ-TB bulaşları açısından özellikle risk altındadırlar. O'Donnell'in IAS 2009'da sunduğu verilere göre, Kwazulu-Natal'de genel toplumda ÇİD-TB oranı 11/100.000 iken, sağlık çalışanlarında bu oran 59/100.000'dir. (OO: 5,5; %95CI: 4,7-6,5). İDD-TB için genel toplumdaki oran 1/100.000 iken, sağlık çalışanlarında 4/100.000'dir. (OO: 3,89; %95CI: 2,0-7,1) (2). Asli görevlerini yaparken ölümcül bir hastalığa yakalanma riski taşıyan kişilerin hastalandıklarında olağanüstü önlemlerle korunma altına alınmaları tartışma götürmez bir durumdur. Aynı zamanda, sağlık sistemleri de bu konuda ileri derecede esnekler. ÇİD-TB'si olan hemşirelerin hayatlarının kurtarılması, hem iş gücü kaybını hem de diğer sağlık çalışanlarının güven kaybını azaltacaktır.

+ İlaça erişimin artırılması için elimizde bildiğimiz bir örnek vardır. 1980'lerin son döneminde ve 1990'lı yıllar boyunca, toplum baskısı sonucunda, acil tedaviye gereksinim duyan HIV(+) kişilerin yeni antiretrovirallere erişimlerini sağlamak amacıyla genişletilmiş erişim programları (GEP) oluşturulmuştur. ABD'de 100.000'den fazla kişinin bu programlardan faydalandığı tahmin edilmektedir. 1989-91 yılları arasında, ilaç henüz kayıtlı olmadan önce, 35.000'den fazla kişi (22.000'i ABD'de) ddI kullanmıştır. Günümüzde ilaca dirençli TB'si olan kişilerin yeni ilaçlara acil gereksinimleri vardır (9).

GEP'ler konusunda yapılan uyarılar iyi bilinmektedir:

+ Etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır. GEP'ler genellikle ilacın onaylanma garantisi olduğunda

başlatılmakta ise de, bazı istisnalar bulunmaktadır. (Örneğin, adefovir için GEP'den yararlanan 9.000 kişide toksisite, etkinliğin önüne geçmiş ve adefovir bir antiretroviral olarak onay alamamıştır)

- + İlaç stoklarını idame ettirebilmek bir başka yasal kaygıdır. TB tedavisinde ilaç kullanımının kesintisiz olması gerekmektedir. Hastanın ilacı düzenli kullanmaması, potansiyel olarak toplum sağlığı üzerinde HIV'de olduğundan daha olumsuz bir etki yapar.
- + Yeni bileşik eğer diğer aktif ilaçlarla yeterince desteklenmiyorsa direnç gelişimi olabilir. Başarısız rejimlere tek bir ilaç eklenmesi, gerçekte hastalara fonksiyonel olarak monoterapi uygulanması demektir.
- + Yeni bileşik ile HIV'de kullanılan TB ilaçları arasındaki etkileşimler iyi bilinmemektedir.
- + Sürmekte olan kayıt çalışmaları üzerine potansiyel bir etkisi olabilir (GEP ile tam erişim sağlanabilecekken plasebo ile tedavisi sürdürülen kişilere). ARV GEP'ler için araştırma temelli endişeler, çalışmaya dâhil edilme ölçütlerinin ve çalışma tasarımının dikkatlice belirlenmesiyle aşılmaktadır.

Bu kaygılardan hiçbirisi, ilaçlara erişimin genişletilmesi gerekliliğinden daha önemli değildir. TB'ye bağlı ölüm oranının yüksek olduğu gerçeğini göz önüne alarak, 2010 yılı sonunda TMC207 ile ilgili risklerin yararlarının önüne geçip geçmeyeceğini daha kesin şekilde anlamış olacağız. İlaç kullanımında hasta uyumunun olması kayıt öncesi dönemde olduğu kadar kayıt sonrasında da önemli bir konudur. İlaç akışı güçlü şekilde bir kez başladıktan sonra ve İDD-TB hastalarına çoklu deneysel ilaçlarla düzenlenen rejimler verildikçe, monoterapi riski zamanında azaltılabilir (Örneğin; TMC207 ve OPC67683 birlikte verildiğinde)

İDD-TB'si olan kişiler bile her zaman rejimlerindeki her ilaca dirençli olmayabilirler ve böylece yeni bir ilacın rejime eklenmesiyle monoterapiye alınmış olmazlar. İlaç etkileşimleri konusunda, ARV kullanan kişilerde TMC207 kullanımı için çalışmalar başlatılmak üzeredir. Aynı zamanda, terapötik ilaç monitörizasyonu, bazı genişletilmiş erişim bölgelerinde ilaçların kullanımını kolaylaştırabilir. Plasebo hastalarına ÇİD-TB spektrumunda "daha sağlıklı olanlar" kısmında yer verilebilir. Bu kişiler ilaçlar başarılı olduğunda, plasebo döneminden hemen sonra ilaç uygulamasına alınabileceklerini bilmelidirler.

GEP'ler yeni ilaçların güvenliğine ve iletimsel

özelliklerine ilişkin veriler sağlayabilirler. GEP'ler aynı zamanda, randomize klinik verilere göre daha ucuz bir alternatif olarak kullanılmadıkları konusunda da inandırıcı olmalıdırlar. Bu programlara sadece, güvenilir bir ilaç akışının sağlanabildiği, uygun direnç testlerinin yapılabildiği ve hasta uyumunun yüksek olduğu bölgeler dâhil edilmelidir. Medecins Sans Frontieres ve Partners in Health gibi organizasyonlar tarafından yürütülen bölgeler vasıflandırılmalıdır.

İlaç çalışmaları, en azından bugünkü durumuyla, ne yazık ki ilaca erişimi genişletmek için uygun bir yol değildir. Faz I çalışmalarına alınan sağlıklı kişileri ve plasebo hastalarını kapsayan Ağustos 2010'da yapılan bir araştırmada (clinicaltrials.gov) halen 900'den fazla yerde OPC-67683 ve TMC207'nin kullanıldığı ortaya konmuştur. Fakat 2007'de bildirilmiş olan hali hazırdaki ÇİD-TB olgu sayısı 30.000 civarındadır (10).

Bunun yerine, genişletilmiş erişimin yönetimini, ilaçlardan sorumlu firmalar veya TB Birliği gibi saygın bir uluslar arası STK üstlenmelidir. Bu şekilde, birçok ülkede düzenlemeleri yapan otoritelerle görüşme olanağı doğacaktır. Bu otoriteler aynı zamanda esnek ve genişletilmiş erişim programları ile işbirliği içinde olmalıdırlar. Bu mekanizma ideal olarak, çalışmanın yapılacağı yere ve çalışmaya dâhil edilecek hastaların niteliklerine ilişkin ölçütler ve ilaçların uygulanma prosedürleri belirlenmiş ve yayınlanmış olacak şekilde Ocak 2011'e kadar kurulmuş olmalıdır.

Genişletilmiş erişim gerekli ancak ideal değildir. İlaçlar daha hızlı bir şekilde üretilir ve kullanıma sunulabilirse, genişletilmiş erişime gereksinim duyan kişi sayısı azalacaktır. Yeni TB ilaçları, düzenlemeleri yapan otoriteler tarafından onaylanma noktasına gelinceye kadar uzun bir süre geçmektedir. TMC207 2003'de bulunmuştur. Bu ilacın 2012'den önce onay almayacağı tahmin edilmektedir. Bu durumu HIV ilaçları, örneğin AZT ile karşılaştıralım. AZT'nin anti-AIDS etkisi 1984'de bulunmuş ve ilaç 3 yıl sonra onaylanmıştır (11).

Aynı şekilde, günümüzde ilaçların geliştirilme sürelerini, ilk TB ilaçlarının geliştirildiği sürelerle karşılaştıralım. 1943'de ilk TB ilacı olan streptomisin keşfinden sonra, başarılı bir klinik çalışmanın tamamlanması 1947'de olmuş ve böylelikle George Orwell dâhil birçok hasta 1948'de ilacı kullanır duruma gelmiştir. (12,13). Yukarıda belirtilen mortalite oranlarına bakılacak olursa, 1940'larda TB'li hastaların durumunun, günümüzdeki ilaca dirençli TB hastalarının durumundan daha kötü olmadığı anlaşılabilir.

Karmaşık düzenleme gereklilikleri problemin bir tarafını oluşturmaktadır. Diğer taraftan, yeni TB ilaçlarının piyasaya verilmesi için geçen sürenin uzun olmasının başlıca nedeni politik niyettir. Bugünkü ÇİD-TB hastaları, 1940’larda Avrupa’daki TB hastalarından ve 1980’lerde ABD’deki HIV hastalarından farklı olarak, daha yoksul ve politik olarak dışlanmış kişilerden oluşmaktadır. Tibotec ve Otsoku dahil olmak üzere ilaç firmaları, National Institute of Health-NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) gibi toplum sağlığı kuruluşları, ve Güney Afrika,

Çin, Hindistan ve Rusya gibi ilaca dirençli TB hastalarının yoğun olduğu ülkelerin hükümetleri, TB ilaçları ve tanı yöntemleri için daha fazla para ayırmak zorundadırlar. 2008’de TB için yaklaşık olarak harcanan 500 milyon dolara en fazla katkı sağlayan Gates Vakfına güvenmemiz yeterli değildir. Nasıl ki AIDS, TB ve Sıtma ile Savaşım için bir Global Fon’umuz varsa, belki de TB ilaçları ve tanısal yöntemleri için yapılacak araştırmaların yönetimini üstlenecek bir uluslar arası fona da ihtiyaç vardır. +

Kaynaklar:

1. Gandhi N et al. High Early Mortality among HIV-infected Patients with Extensively Drug-resistant or Multidrug-resistant TB in Rural South Africa. Poster abstract 784. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/36299.htm>
2. O’Donnell M. et al. Improved Survival for Patients with Extensively Drug-resistant TB and HIV in South Africa. 16th CROI 2009. Poster abstract 785. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/34552.htm>
3. Geffen N. HIV and TB from CROI. HTB South April 2009. <http://i-base.info/htb-south/589/>
4. TAG. TAG 2010 pipeline report. July 2010. <http://i-base.info/files/2010/06/2010-pipeline-webFINAL.pdf>
5. Diacon AH et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2009 June 4. 360, 2397-2405. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/360/23/2397>
6. Geffen N. TMC207 reduces time to sputum conversion in phase II trial in patients with drug-resistant TB. HTB South April 2009. <http://i-base.info/htb-south/559/>
7. Ginsberg A and Spigelman M. Challenges in tuberculosis drug research and development. Nature Medicine 13 (3) March 2007. <http://www.nature.com/nm/journal/v13/n3/full/nmo307-290.html>
8. Huff B. Uncertain future for early access. 2006. <http://www.thebody.com/content/art13517.html>
9. WHO. Global Tuberculosis control 2009.
10. Yarchoan M. The story of AZT: Partnership and conflict. <http://www.scribd.com/doc/1049/The-History-of-AZT>
11. Crofton J. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line. The James Lind Library. 2004. http://www.jameslindlibrary.org/trial_records/20th_Century/1940s/MRC_bmj/crofton.html
12. Bastian H. Down and almost out in Scotland: George Orwell, tuberculosis and getting streptomycin in 1948. The James Lind Library. 2004. http://www.jameslindlibrary.org/trial_records/20th_Century/1940s/MRC_bmj/bastian.html
13. TAG. 2009 Report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005-2008. [http://www.treatmentactiongroup.org/uploadedFiles/About/Publications/TAG_Publications/2009/TAG_STBP%202009TBRD%20Resource%20Tracking%20Report%20\(Web%20Version%20Final\).pdf](http://www.treatmentactiongroup.org/uploadedFiles/About/Publications/TAG_Publications/2009/TAG_STBP%202009TBRD%20Resource%20Tracking%20Report%20(Web%20Version%20Final).pdf)

ABD’de bekleme listeleri son beş ayda %300’ün üzerinde artış gösterdi

Tedaviye erişimde yeni bir perspektif olarak ele alındığında, Nisan 2010’da ABD’de ADAP toplum destek programı çerçevesinde yaklaşık olarak 900 kişinin tedaviye erişim için bekleme listesinde olduğunu bildirmiştik.

Beş ay içinde bu sayı üç katından fazlasına erişmiş ve Eylül ayında 9 eyalette 3214 kişiye ulaşmıştır.

Son yıllarda oluşturulan maliyeti sınırlamaya yönelik stratejiler arasında; ilaç rehberlerinin sınırlanması, mali açıdan uygun olma düzeyinin düşürülmesi, CD4 sayısında eşik değerin <350 hücre/mm³ olarak kabul edilmesi, bekleme listeleri oluşturulması, kayıt sistemleri ve T-20 kullanımının zorlaştırılması gibi

bazı yeni önlemler yer almaktadır.

Bekleme listeleri olan eyaletleri ve diğer maliyeti sınırlayıcı önlemlerdeki güncel durumu öğrenmek için aşağıdaki adreste bulunan ADAP Watch Update sitesini ziyaret edebilirsiniz.

<http://www.nastad.org> +

KADIN SAĞLIĞI

Plazma viral yük düzeyleri saptanabilen düzeyin altında bulunan kadınlarda genital sistemdeki viral yük durumu

Polly Clayden, HIV i-Base

Plazmadaki viral yük düzeyleri, HIV pozitif kadınlarda bulaştırma riskinin ölçülmek istendiği durumlarda (hem cinsel yolla bulaşma hem de anneden bebeğe bulaşma için), genital sistemdeki viral yükün yerine geçen bir gösterge olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Susan Co-Uvin tarafından yazılmış ve AIDS’de yayımlanmış olan bir makalede, HAART tedavisi alan ve plazma viral yük düzeyleri saptanma sınırının altında olan kadınlarda genital sistemde virüsün varlığını belirlemek üzere yapılmış olan bir çalışmanın bulguları yer almaktadır. Bu çalışmaya, ABD, Rhode Island, Provence’deki Miriam Hastanesi İmmünoloji Merkezi’nde izlenen, 6 ay süreyle plazma viral yük düzeyleri saptanabilen sınırın altında (< 80 kopya/ml) bulunan kadınlar dâhil edilmiştir.

Araştırmacılar, her 4 haftada bir aynı anda hem plazmada hem de genital kanalda viral yükü ölçmüşlerdir. Kadınlar; virüsü sürekli olarak yayanlar (en az üst üste iki ziyarette genital sistemde viral yükün saptanabilen düzeyde bulunması), virüsü aralıklı olarak yayanlar (genital sistemde viral yükün aralıklı olarak saptanabilen düzeyde bulunması) ve virüsü yaymayanlar (genital viral yükün saptanabilen sınırın altında olması) olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmacılar, genital sistemden virüs salınımı oranları ile plazma viral yükü, CD4 sayısı ve genital sistem enfeksiyonlarının ilişkisini araştırmak üzere boylamsal analiz yöntemini kullanmışlardır. Plazmadaki ve genital sistemdeki viral yüke ilişkin temporal dinamikleri açıklamak için Markov’un tranzisyon modelleri kullanılmıştır.

Taramadan geçirilen 62 kadının 59’u çalışma süresince 582 ziyaret gerçekleştirmiştir. Bunların %95’inde plazma viral yükü ve %98’inde genital viral yük saptanamayacak düzeylerde bulunmuştur. Bu kadınların ortalama bazal CD4 sayıları 458 hücre/mm³ (120-1346 arasında) olarak ölçülmüştür. Kadınların yaklaşık yarısının (%49) NNRTI temelli tedavi rejimlerini, kalanların önemli bir kısmının da (%42) proteaz-inhibitörü temelli kART kullandıkları belirtilmiştir.

Elli dokuz kadından 32’sinde (%54) çalışma süresi

boyunca en az bir kez genital viral yük saptanabilir düzeyde bulunmuş ve 59 kadının 22’sinde (%37) plazma viral yükünün saptanamadığı durumlarda genital viral yük saptanabilir düzeyde ölçülmüştür. Dört kadın (%6,8) virüsü sürekli yayan, 18’i (%31) aralıklı yayan, ve 27’si (%46) virüsü hiç yaymayanlar olarak sınıflandırılmıştır.

Araştırmacılar, 3 alt bölgeyi örneklediklerinde, tek bir alt bölgenin örneklenmesine nazaran, genital viral yükün daha fazla oranda saptanabildiğini görmüşlerdir. Sadece bir alt bölgede HIV salınımı olma olasılığı (ziyaretlerin %72’sinde), birden fazla alt-bölgede salınım olma olasılığından daha yüksektir (p=0,05). Araştırmacılar en yüksek genital viral yük ölçümüne, virüsü endoservikte 456.000 kopya/ml, ektoservikte 648.000 kopya/ml ve vajende 480.000 kopya/mL bulduklarında rastlamışlardır.

Tüm olasılıklar birlikte değerlendirildiğinde, genital virüs salınımının, her bir alt bölgede, ziyaretlerin %6-8’inde görüldüğü ortaya konmuştur. Genital virüs salınımının en az bir alt bölgede saptanması tahmini olarak ziyaretlerin %13’ünde (%95 GA %9-18) gerçekleşmiştir. Bu durum, plazma viral yükünün saptanabilir düzeylerin altında olduğu zamanlarda ziyaretlerin %9’unda (%95 GA % 6-14) görülmüştür. Genital sistemde viral yükün saptanabilir düzeyde bulunması daha çok, bir önceki ziyarette plazma viral yükünün saptanabilir olduğu durumlarda gerçekleşmiştir [OO 2,15 (%95 GA 1,1-4,3)]. Ancak bu durumun tersi geçerli bulunmamıştır; şöyle ki, bir önceki ziyarette genital sistemde viral yük saptanabilir düzeyde bulunduğunda, daha sonraki ziyarette plazmada viral yükün saptanma olasılığının belirgin şekilde yüksek olması söz konusu değildir [OO 0,91 (%95 GA 0,27-3,1)].

Araştırmacıların belirttiğine göre, “Bu çalışmanın sonuçları, giderek artış gösteren kanıtlara ek olarak, kART döneminde, viral yükleri saptanabilecek sınırın altında olan kadınların, toplumsal düzeyde daha az oranda HIV bulaşına neden olacaklarını, ancak bireysel düzeyde olasılıkla bulaştırıcı olmayı sürdürebileceklerini göstermiştir”. 

Kaynak: Susan Cu-Uvin ve ark. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. 2010, Vol.24. Basımdan önce yayımlanmıştır 25 Ağustos 2010.

HPV'ye dayalı “tarama ve tedavi” yöntemi HIV pozitif kadınlarda servikal kanserin önlenmesinde etkilidir

Polly Clayden, HIV i-Base

Louise Khun ve arkadaşları, HIV pozitif Güney Afrikalı kadınlar üzerinde basit bir kanser önleme stratejisini denemek üzere yapılan, sitolojik olmayan tarama yöntemlerinin kullanıldığı [ör: HPV DNA testi veya asetik asit ile görsel inceleme (AGİ)] ve gereken durumlarda acil tedavinin başlatıldığı bir çalışmanın sonuçlarını bildirmektedirler. Bu çalışma AIDS dergisinde basım öncesinde yayımlanmıştır.

Araştırmacılar, kaynakların kısıtlı olduğu yerlerde geleneksel sitolojik yöntemlere dayanan tarama programlarının uygulanmasının zor olduğunu belirtmektedirler. Yine de iyi bilinmektedir ki, HIV pozitif kadınlarda HPV yüksek oranlarda bulunur ve bu kadınlarda servikal kanser gelişme riski artmıştır. Ayrıca, HIV pozitif kadınlar kART ile daha uzun yaşadıklarından, eğer etkin korunma stratejileri uygulamaya konulmaz ise, bu kadınların daha fazlasında servikal kanser gelişecektir.

Bu çalışma, Ocak 2000-Aralık 2002 tarihleri arasında Khayelitsha'daki üç klinikte izlenen 35-65 yaş arasındaki 7000 gebe olmayan kadın üzerinde yapılmış olan ve iki “tarama ve tedavi” stratejisinin denendiği randomize kontrollü bir çalışmadır.

Kadınlar üç çalışma kolundan birine randomize olarak alınmışlardır.

- + HPV ve tedavi - HPV testi pozitif bulunan kadınlara kriyoterapi uygulanmıştır.
- + AGİ ve tedavi - AGİ testi pozitif bulunan kadınlara kriyoterapi uygulanmıştır.
- + Kontrol grubu- değerlendirme veya tedavi 6 ay süreyle ertelenmiştir.

Tüm kadınlar randomizasyondan sonra 6 ayda bir kolposkopi ve biyopsi ile izlenmişlerdir.

Kadınların HIV durumları ile ilgili kontrolleri, başlangıçta ve daha sonra 6.,12., 24. ve 36. aylarda yapılmıştır. Araştırmacılar 956 kadının bu ziyaretlerden en az birinde HIV pozitif bulunduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, “tarama ve tedavi” stratejisinin, bir kez HIV pozitif bulunmuş kadınlar üzerindeki etkisi ile izlem boyunca negatif kalmış olan kadınlardaki etkisinin karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar bildirilmiştir.

Araştırmacılar HIV durumuna göre belirlenen “tedavi niyetli” analizlerini yapmışlardır. Birincil sonlanma noktası Evre 2 (CIN2+1) veya daha ileri servikal

intraepitelial neoplazidir.

HIV pozitif kadınlardan, “HPV ve tedavi” grubunda bulunan 148 kadına ve “AGİ ve tedavi” grubunda bulunan 104 kadına test sonuçlarının pozitif bulunması üzerine kriyoterapi uygulanmıştır. HIV negatif kadınlardan HPV grubundaki 319, AGİ grubundaki 377 kadının test sonucu pozitif bulunmuştur. Kriyoterapi uygulanan kadınlarda ortaya çıkan komplikasyon ve yan etki oranlarında, HIV pozitif ve HIV negatif olanlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

“Tarama ve tedavi” stratejisinde HPV DNA testinin kullanılması, hem HIV pozitif [RO 0,20 (%95 GA 0,06-0,69)] hem de HIV negatif [RO 0,31 (%95 GA 0,20-0,50) kadınlarda CIN2+ riskini 36 aylık süre içinde azaltmakta etkili bulunmuştur. Araştırmacılar bu kadınlarda AGİ yönteminin daha az yarar sağladığını gözlemlemişlerdir. Bu strateji HIV pozitif kadınlarda [RO 0,51 (%95 GA 0,29-0,89) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak aynı durum HIV negatif kadınlar [RO 0,76 (%95 GA 0,52-1,1) için geçerli olmamıştır.

Araştırmacıların tahminine göre, taramadan geçirilen her 100 kadında, HIV pozitif olanlar arasında HPV ve tedavi programı ile 11,9 CIN2+ olgusunun önlenmesi mümkün olurken, bu sayı HIV negatif olanlarda 3,1'dir. AGİ ve tedavi programı ile HIV pozitiflerde 7,4 olgu önlenirken, bu sayı HIV negatiflerde 1,1'dir.

Kontrol grubunda 36 aylık sürede, HIV pozitiflerde (%14,9), HIV negatiflere göre (%4,6) daha yüksek sayıda CIN2 + olgu saptanmıştır (P=0,0006).

Oranlar, HPV ve tedavi grubunda belirgin şekilde düşmüş ve HIV pozitif kadınlarda %3,1, HIV negatiflerde ise %1,4 olarak saptanmıştır (p<0,0001). Oranlarda gözlenen bu düşüşün AGİ ve tedavi grubunda daha az gerçekleştiği ve HIV pozitif kadınlarda %7,6 (p=0,002) iken, HIV negatif olanlarda %3,5 olduğu belirlenmiştir (P=0,08).

Çalışmanın başında, kontrol grubu içinde 36 aylık sürede gelişecek CIN2+ olguları saptamak amacıyla yapılan HPV DNA testinin duyarlılığı, HIV negatif kadınlarda %87, pozitiflerde ise %94,4 olarak saptanmış, AGİ grubunda ise bu oranların sırasıyla %47,8 ve %63,9 oldukları görülmüştür. HPV testinin pozitif kestirici değeri HIV pozitif kadınlarda negatiflere göre biraz daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %29,9 ve %22,7). AGİ grubunda bu oranın

HIV pozitiflerde, negatiflere göre nerdeyse üç kat daha fazla olduğu görülmüştür. Araştırmacıların açıklamasına göre bu durumun nedeni, AGİ testi pozitif olan HIV pozitif kadınların %62,2'sinin aynı zamanda HPV DNA açısından da pozitif olması ve bu oranın HIV negatiflerde %26,6 olarak saptanmış olmasıdır.

Araştırmacılar, kriyoterapi uygulamasının HIV pozitif ve HIV negatif kadınlar arasındaki başarısızlık oranlarını karşılaştırdıklarında, HPV ve tedavi grubunda, kriyoterapi sonrasında CIN2+ görülme oranının HIV pozitiflerde (%2,8) HIV negatiflere (%7,1) göre biraz daha düşük olduğunu görmüşlerdir

(P=0,05). AGİ ve tedavi grubundaki başarısızlık oranları HIV pozitiflerde (%4,8) ve HIV negatiflerde (%2,8) benzer bulunmuştur (P=0,43).

Araştırmacıların belirttiğine göre, elde ettikleri veriler “HPV’ye dayalı tarama ve tedavi ” yönteminin HIV pozitif kadınlarda güvenli ve etkin olduğuna ilişkin bir kanıt oluşturmuştur. Bir HPV testi ile bir tur tarama yapılması ve ardından tüm pozitif bulunanlara kriyoterapi uygulanmasının yüksek dereceli servikal kanser öncülerini %80 oranında azalttığı ve bu olumlu durumun 36 ay boyunca korunduğu bildirilmektedir. +

Kaynak: Kuhn L ve ark. Efficacy of human papillomavirus-based screen and treat for servical cancer prevention among HIV-infected women AIDS 2010, basımdan önce yayımlanmıştır 11 Ağustos 2010.

KILAVUZLAR

ABD pediatri kılavuzu güncellendi: Ağustos 2010

Polly Clayden, HIV i-Base

ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Şubesi (Department of Health and Human Services-DHHS) Pediatrik Enfeksiyonlarda Antiretroviral İlaçların Kullanımı Kılavuzu, 16 Ağustos 2010'da güncellenmiştir. 23 Şubat 2009 sürümü ile kıyaslandığında yapılmış olan önemli değişiklikler aşağıda belirtilmiştir:

Tam

Yüksek risk taşıyan bebeklere, örneğin, prenatal bakım uygulanmamış ya da prenatal antiretroviral tedavi kullanmamış ve doğum anında viral yükü >1000 kopya/mL olan HIV pozitif annelerden doğan bebeklere, doğum anında viral tanı testlerinin yapılması önerilmektedir. HIV ile karşılaşmış bebekler için 14-21. günlerde, 1-2. aylarda ve 4-6. aylarda test yapma önerisi halen sürmektedir.

Kılavuzda ayrıca, niteliksel bir HIV RNA testinin (APTIMA HIV-1 RNA Niceliksel Test) alternatif test olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

Ne zaman başlamak?

Kılavuz halen bir yaş ve altındaki bebeklerin tedavi almasını önermektedir.

CD4 T hücresi sayısı >%25 (veya beş yaşından büyükse >350 hücre/mm³) ve viral yükü >100.000 kopya/mL olan asemptomatik ya da hafif semptomlu bebekler için daha sağlam öneriler yapılmıştır.

Kılavuzun önceki sürümünde bu çocuklar için tedavi “düşünülmeli” önerisi yapılırken, son sürümde tedavi “önerilmektedir”.

Ayrıca, CD4 T hücresi sayısı >%25 (veya beş yaşından

büyükse >350 hücre/mm³) ve viral yükü <100.000 kopya/mL olan asemptomatik ya da hafif semptomlu bebekler için önceki sürümde tedavinin ertelenmesi önerilirken, son sürümde tedavi “düşünülebilir veya ertelenebilir” önerisi yapılmıştır.

Aşağıdaki durumlarda ise özel önerilerde bulunulmuştur:

+ Bir yaşından küçük ve AIDS olan ya da bariz belirtilere (Klinik Kategori C veya Klinik Kategori B'nin çoğu belirtileri) sahip çocuklar için, CD4 T hücresi yüzdesine ve viral yük değerine bakılmaksızın antiretroviral tedavi başlanması “önerilir”.

+ Bir yaşında veya daha büyük olup tedavi başlanması için yaşla ilintili CD4 eşik değerine (bir ile beş yaş arasındaki çocuklarda CD4 <%25 ve beş yaşından büyük çocuklarda <350 hücre/mm³) ulaşmış çocuklarda da, belirtilere veya viral yüke bakılmaksızın tedavi başlanması “önerilir”.

+ Tedavi ayrıca, bir yaştan üzerinde olup asemptomatik veya hafif belirtilere sahip (Klinik Kategori N ve A veya Klinik Kategori B koşullarından tek ciddi bakteriyel enfeksiyon atağı veya lenfoid interstisyel pnömoni) ve CD4 T hücresi düzeyi bir ile beş yaş arası çocuklarda ≥%25 ve beş yaşından büyük çocuklarda ≥350 hücre/mm³ ve viral yükü ≥100.000 kopya/mL olan çocuklarda da “önerilir”.

+ Asemptomatik veya hafif belirtilere sahip olan bir yaş ve üzerindeki çocuklarda, bir ile beş yaş arasındakilerde CD4 T hücresi sayısının ≥%25, beş yaşın üzerindekielerde ise ≥350 hücre/mm³ ve viral

yükün <100.000 kopya/mL olması durumunda tedaviye başlanması “düşünülebilir veya ertelenebilir”.

Ne başlanmalı?

Kılavuzda, anneden bebeğe geçişin önlenmesi amacıyla tek doz nevirapine maruz bırakılmış çocuklarda nevirapin temelli rejimlerle lopinavir/ritonavir temelli rejimlerin kullanımını kıyaslayan çalışmalardan elde edilmiş yeni veriler tartışılmıştır. NNRTI temelli tedavi, tek doz nevirapine maruz kalmış bebeklerde veya <3 yaş çocuklarda önerilmez. Altı yaşından büyük çocuklarda darunavir/ritonavir,

başlangıç tedavisi için alternatif olarak önerilmektedir.

Nelfinavir, başlangıç tedavisi için alternatif bir proteaz inhibitörü olarak önerilirken, yeni kılavuzda, >2 yaş çocuklarda özel durumlarda kullanılabilecek bir proteaz inhibitörü olarak belirlenmiştir.

Yeni kılavuzda yapılmış olan belli başlı değişiklikler sarı renk ile işaretlenmiştir.

Yeni kılavuzda, kanıt düzeylerinin gücü ve kalitesi de belirtilmiş ve eklerde bazı düzeltmeler de yapılmıştır. 

Kaynak: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 16 Ağustos 2010.

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf> <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf>

DÜNYA AIDS KONFERANSI 2010

Giriş

Uluslararası AIDS Derneği (IAS-International AIDS Society) Dünya AIDS Konferansları, en geniş kapsamlı dünya konferanslarından biri olup HIV araştırmalarının çok farklı yönlerini kapsamaktadır.

Bu özetler, bu konferansa ilişkin en ilginç haberlerden bazılarını içermektedir.

Bu toplantıda, temel bilimler ve erken dönemdeki ilaç buluşlarından tedavi ve tedaviye erişime; küresel fonlardan insan hakları ve uluslararası hukuka; HIV’in bulaş örüntülerinin haritalanması çalışmalarından HIV’i önleme stratejilerine (tedaviden yararlanma konusuna kilit bir bağlantısı vardır) kadar değişen konular vardı.

Bu, tıbbi konferanslar arasında muhtemelen topluma en çok odaklanan toplantıdır ve iki yılda bir düzenlenmektedir. Bütün araştırmaların yanı sıra (6000’den fazla çalışma sunulmuştur), toplantının en unutulmaz yanı, değişik ülkelerden insanlarla karşılaşma ve tanışma fırsatıdır. Bu insanların çoğu çok zor şartlar altında çalışmakta ve konferans bittiğinde evlerine, bizim İngiltere’de olağan kabul ettiğimiz kaynakların çoğuna sahip olmayan ülkelere dönmektedirler.

Bu toplantı, Güney Afrika Durban’da yapılalı on yıl oluyor. Bu uluslararası konferans ilk kez insanların çoğunun tedaviye erişemediği bir ülkede düzenlenmiştir. O zamandan bu yana alınacak en önemli haber, tedaviye evrensel erişimin sağlanması olacaktır. İyi haber, beş milyondan fazla insanın, başlangıçta sadece Batı ülkeleri için geliştirilmiş olan

tedavilere artık erişebilir olmasıdır. Kötü haber ise tedavinin, gereksinimi olanların sadece yarısından azına ulaşmasıdır. HIV-pozitif hamile kadınların yarısından daha azı, bebeğe bulaşma riskini azaltacak olan tedaviye erişebilmektedir. Salgının madde enjeksiyonu yoluyla yayıldığı bazı ülkelerde ise, eski ya da yeni madde kullanıcılarının %10’dan daha azı HIV ilaçlarına erişebilmektedir.

Yüksek kalitede jenerik ilaçların ve uluslar arası fonların kullanıma sunulması, tedaviye erişimdeki bu artışı sağlamıştır. Toplantı sırasında bu programların nasıl sürdürüleceği konusu büyük bir kaygı konusu olarak dile getirilmiştir.

Küresel anlamda tedaviye erişimi sağlayan en büyük kuruluşlar Global Fund (Küresel Fon) ve PEPFAR’dır. Ekonomik kriz, Batı ülkelerinden bu ve benzeri programlara sağlanan finansmanı azaltmıştır. Halk sağlığı programları kapsamında yapılan tedaviler bazı ülkelerde artık durdurulmuştur. Yeni hastalar, hasta olsalar dahi bekleme listesine alınmaktadır.

Ekim 2010’da Küresel Fon yeni bir üç yıllık finansman döngüsüne girecektir. Bu durumda, daha varlıklı ülkelerin finansman vaatlerini artırmaları gerekmektedir. Sabit bütçe 12 milyar \$ gibi görünse de, hem 2008’de hem de 2009’da 9 milyar \$’ın altında kalmıştır. İnsanlara Dünya Sağlık Örgütü’nün kılavuzlarına göre tedavi veren bir program için bunun 18-20 milyar \$’a ulaşması gerekir.

Konferansta, fondan yararlanan ülkelerin, 2001 yılında, bütçelerindeki sağlık harcamalarını en az %15 artırmayı büyük ölçüde kabul ettikleri öğrenilmiştir.

Ancak bu ülkelerin çok azı bunu başarabilmiştir. Birçoğu da sadece çok küçük girişimlerde bulunmuştur. Tanı konmamış kişileri tetkike getirmek, bulaşmayı azaltmanın temelidir ama tedavi umudu olmazsa insanlar tetkik yaptırmazlar. Neyse ki ARV tedavisi de giderek HIV bulaşını önlemenin en etkili yolu olarak tanınmaya başlamıştır. Viral yükün azaltılması etkili bir önlemdir ve bu, konferansın bir başka önemli konusunu teşkil etmektedir.

Viyana'da delegeleri nemli akşamlarda soğan sivrisineklerle "mosotos" eşlik etmiştir. MOSOTOS (More Of the Same Old Talk, Opinions, Speeches- Hala Aynı Eski Konuşmalar, Görüşler, Konuşmalar) bir grup tarafından her şeyin, özellikle TB konusunda, ne kadar yavaş değiştiğini vurgulamak üzere kullanılmış bir sözcüktür. Bu grup rozetler ve etiketler için, HAREKETE GEÇ "sessizlik=ölüm" sloganını MOSOSTOS=ÖLÜM ve EYLEM=YAŞAM şeklinde uyarlamıştır. Bu grup, tarama oranı %1'den %4'e çıksa bile hala taranmamış olan %96 insan kaldığını vurgulamak üzere "HIV/AIDS ile yaşayanlarda tüberküloz taraması %400 artıyor" gibi başlıkları olan muzip bir bülten çıkarmıştır. Yine de 40 yıldır hâlâ yeni tüberküloz vakaları görmekteyiz ve tüberküloz tanısını daha etkin biçimde ve daha kesin olarak koymayı sağlayacak yeni tetkiklerde heyecan verici gelişmeler olmaktadır.

Toplantıda birçok Afrika ülkesindeki homofobik mevzuattaki sorunları, insan hakları bakış açısıyla inceleyen oturumlar gerçekleştirilmiştir. Diğer dikkate değer oturumlarda cinsiyete dayalı şiddet, madde kullananlar için hizmete erişim ve daha yaşlı HIV-pozitif kişiler yönünden İngiltere'de yapılan çalışmalar ele alınmıştır. HIV ve yaşlanma giderek önem kazanan bir konudur.

Viyana bildirgesi, madde kullananlar için sağlık politikaları oluşturmak için bilimsel kanıt çağrısıyla yapmak üzere konferansta konu edilmiştir. Uyuşturucu ikame tedavisine (metadon ve buprenorfin) erişim ve iğne değiştirme programları, halen çok az sayıda madde kullanıcısına sağlanan, etkinliği kanıtlanmış sağlık önlemleridir; ancak, aralarında Rusya'nın da bulunduğu bazı ülkeler, Metadon tedavisini yasal bir tedavi olarak onaylamayı reddetmektedir.

Aktif madde kullanıcılarının muhtemelen %10'dan azı küresel olarak ARV tedavisine erişebilmektedir. Uygun destek ile birlikte uygulanan ARV tedavisinin etkinliğinin, madde kullanmayan nüfustaki etkinliğe benzer olduğunu gösteren sayısız çalışmaya rağmen bu böyledir.

Şimdilik 16.000 imza sahibi bildirgeyi çevrimiçi okumuş ve imzalamıştır:

<http://www.viennadeclaration.com/> 

Tenofovir jel HIV enfeksiyonlarını azaltıyor

Konferans başlıkları açısından en çok öne çıkan haber CAPRISA 004 adı verilen bir çalışmanın sonuçlarından gelmiştir. Ancak birçok çalışmada olduğu gibi ayrıntılar başlıklardan daha ilginç ve önemlidir.

Bu bir Güney Afrika çalışmasıdır; CAPRISA'nın açılımı Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (Güney Afrika AIDS Araştırma Programı Merkezi) şeklindedir.

Bu çalışmada %1 tenofovir (mikrobisit-mikrop öldürücü adı verilir) içeren bir jel kullanan kadınlarda HIV'e yakalanma oranında %39 oranında azalma olduğu bildirilmiştir. (1) Daha önceki mikrobisitlerin (HIV ilaçlarının dışında) işe yaramadığı belirtilmiştir. Ne kadar sınırlı da olsa olumlu bir sonuç muhtemelen çok önemli kabul edilecektir. Sonuçlar sunulduğunda bazı izleyiciler, sunumu yapanları ayakta alkışlamıştır. Bir HIV ilacını bir jel içinde kullanmanın teorik yararı, temas öncesi ve sonrasında profilaksi (koruyucu tedavi) (TÖP ve TSP) kullanımının yararı ile aynıdır. Jel, ilacın vücutta HIV ile ilk karşılaşan dokular tarafından emilmesini sağlar. Bu uygulamanın,

enfeksiyon riskini azaltacağı ümit edilmektedir.

Birçok çalışmada olduğu gibi, ayrıntılar, sonuçları karmaşık hale getirmektedir. Sunumu yapanlar, bu erken bulguların, aslında acilen yeni çalışmalar yapılması gerektiğine işaret ettiğini vurgulamışlardır.

Kadınlara jel iki kez kullanmaları önerilmektedir; (1) seksten 12 saat öncesine kadar ve (2) seksten sonra olabildiğince çabuk. Yirmi dört saatlik bir süre içinde iki dozdan fazlası kullanılmamıştır. Bu aslında görüldüğü kadar karmaşık değildir. Belli bir sabit zamanlama yoktur; sadece jelin seksten ya önce ya da sonraki bir zamanda uygulanması halinde daha etkili olma şansı yüksektir. Tenofovir ilaç düzeyleri hücrelerde 12 saatten fazla sabit kalmaktadır; yani günde kaç kez seks yapılırsa yapılsın, tek uygulama, teorik olarak koruma sağlar. Jel, tampon tüpüne benzeyen ön doldurulmalı plastik bir uygulayıcı

kullanarak uygulanır.

Bu çalışma, HIV riski yüksek olan bir bölgedeki iki Güney Afrika kliniğine başvuran 18-40 yaşları arasındaki 899 kadın ile yapılmıştır. Yaşları 24 oluncaya kadar kadınların %50'si HIV-pozitif olmuştur. Bölgelerden biri Durban, diğeri şehirden 90 mil uzaklıkta kırsal bir bölgedir. Kadınların yarısı aktif jeli, yarısı da plasebo (ilaç içermeyen yalancı) bir jeli, hangi grupta olduklarını bilmeden kullanmışlardır. Her kadına bedava kondomlar ve güvenli seksin önemi konusunda danışmanlık sağlanmış ve kadınlar her ay izlenmiştir.

İzleyen 12-30 ay içinde HIV-pozitif olan 98 kadından 38'i aktif jel grubundan, 60'ı plasebo grubundandır. Buna göre aktif jel ile plasebo jelin karşılaştırılmasında genel korunma oranı %39 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu hesapta %95 güven aralığı (%95 GA) denilen bir tahmin de vardır. Bu değer, sonuçların ne kadar gerçek olduğunu (şans eseri gerçekleşmediğini) hesaplamaktadır. Güven aralığının alt ve üst sınırları arasındaki fark ne kadar dar olursa çalışma sonuçları o kadar güvenilirlerdir.

Caprisa 004 çalışmasında %95 GA sınırları %6-%60'tır; yani hayli geniştir. İstatistiksel olarak sonuçlar yine de anlamlıdır ama bu konuda daha fazla çalışmanın yapılması gereklidir.

Elli dört plansız gebelik de dâhil olmak üzere, endişe veren bir yan etki ya da riskli davranışlarda herhangi bir artış olmamıştır.

Kadınların %90'ından fazlası hafif yan etki bildirdiği halde bu oran hem aktif hem de plasebo grubunda aynı bulunmuştur. Bu hem plasebo kolunun var olmasının önemini, hem de genellikle ilaçla ilgili olmayan durumların bile yan etki gibi bildirilmesi olasılığını gösterir. Aktif jel kullananların %16'sında hafif ishal bildirilirken plasebo grubunda bu oran %11 olmuştur.

En önemlisi Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olan

kişilerde önlem almaya gerek kalmamış olmasıdır.

Çalışmaya aktif Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile katılan (her grupta 20'den az) ya da çalışma sırasında HBV'ye yakalanan (19'unda tedaviye gerek olmadan virüsün kendiliğinden temizlendiği 22 kadın) az sayıdaki kadında karaciğer enzimlerinde alevlenmeler olmamıştır.

HIV-pozitif olan kadınlar HIV açısından izlenmek üzere çeşitli programlara kaydedilmiştir. Kadınların hiçbirinde tenofovire ilaç direnci geliştiğine ilişkin kanıt görülmemiştir. Ancak çalışmanın tasarımı bu riskin çok düşük olduğu anlamına gelmektedir; çünkü her dört haftada bir kadınlara HIV testi yapılmıştır.

Tedaviye uyum oranı (jelin her iki kullanımı için) %70'tir. Jeli, girdikleri cinsel ilişkilerin % 80'inden fazlasında kullanan kadınlarda korunma oranı %39'dan %55'e yükselmiştir. Tedaviye uyumun %50'den düşük olduğu kadınlarda ise korunma %28'e düşmüştür. Bu açık bir eğilim ve mantıklı gibi görüne de çalışmanın gücü, %80'den daha düşük olan korunmayı kanıtlayacak düzeyde değildir.

Tenofovir jel grubundaki kadınların HSV-2'ye (genital herpes virüsü) yakalanma riskinin daha düşük olması beklenmeyen bir bulgudur. Bu, HIV'e karşı korunmadan daha güçlü bir korunma düzeyidir. Çalışmanın başında 400'ün üzerinde kadın HSV-2 negatif bulunmuştur. Aktif jel grubunda 29 kadına kıyasla plasebo grubunda 58 kadın herpes virüsüne yakalanmıştır. Genital herpes HIV'e yakalanma riskini artırdığı için bu sonuçları anlamak zordur. Farelerde ve deney tüpünde yapılan çalışmalarda tenofovir'in HSV-2'ye karşı koruyucu etkileri görülmesi de, tenofovire benzeyen yapıdaki ilaçlar HSV-2'ye karşı etkilidir.

Bundan sonraki çalışmalar dozlar, tedaviye uyum ve diğer etmenler üzerine odaklanacaktır. Tedaviye %100 uyum %100 korunma sağlar mı? HIV-pozitif eşin viral yükü korunmayı nasıl etkiler?

Daha fazla bilgi için: <http://www.caprisa.org> 

Yeni ilaçlar ve formüller

Her konferansta yeni ilaçları ve onların gelecekte HIV için verilecek bakım hizmetini nasıl etkileyeceğini öğrenmek istiyoruz. Viyana'da bir entegraz inhibitörünü, yeni NNRTİ'leri, yeni bir CCR5 inhibitörünü ve yeni bir “üçü bir arada” hapını öğrendik.

Rilpivirin: yeni bir NNRTİ, yeni bir “üçü bir arada” birleşimi ve çocuklar için bir formül

Rilpivirin gelişiminin erken dönemlerinde TMC-278 olarak bilinen yeni bir nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörünün (NNRTİ'nin) adıdır. Büyük çalışmaların

ilaç onayı için kullanılan ilk sonuçları (faz 3 deniyor) Viyana'da sunulmuştur (2).

Rilpivirinin daha düşük bir dozda kullanması (25 mg) nedeniyle sabit dozlu bir birleşimde yer almasının daha kolay olması, bu ilacın en önemli avantajıdır. Ancak efavirenze kıyasla bu ilaçla daha kolay yan etki

gelişebilir. Bu düşük dozun kullanımına ilişkin en önemli soru, ilacın her hastada en uygun düzeylere ulaşp ulaşmadığıdır.

Bu iki geniş çaplı, rasgele, uluslar arası çalışmanın birleşik sonuçları, konferansa geç gönderilen çalışma özetleri arasında sunulmuştur.

Birleşik sonuçlarda rilpivirin ve efavirenzin benzer olduğu ama aralarında önemli farklar bulunduğu görülmüştür. Efavirenz, viral yükü azaltma ve karma tedavi rejimleri başarısız olan kişilerde ilaç direnci oluşturmama konusunda biraz daha iyi bulunmuştur. Rilpivirinin ise yan etkileri, özellikle döküntüler, psikiyatrik etkiler, uyku bozukluğu ve baş dönmeleri, daha az olmuştur.

Rilpivirin aynı zamanda tenofovir/emtrisitabin ile günde bir kez kullanılabilecek karma bir hap olarak da hazırlanmıştır. Başka bir çalışmada bunun, ayrı olarak alınan her ilacınine eşdeğer ilaç düzeylerini sağladığı görülmüştür (3). Hem rilpivirin hem üçlü birleşim artık onaya sunulmuştur. Bu süreç 6 ay kadar kısa sürebilir.

Kısa vadede viral yükün saptanamaz hale gelmesi daha önemli olduğu için, Atripla ilk sıradaki seçenek olarak kalmaya devam edebilir. “Üçü bir arada” rilpivirin/tenofovir/emtrisitabin ilacı, efavirenz ile yan etki yaşayanlar için bir değiştirme seçeneği olarak kullanılabilir.

Rilpivirinin pediatrik bir formülü üzerinde yapılan erken dönem çalışmalarını da görmek güzeldi. Genellikle çocuk formülleri (bu durumda suda kolaylıkla eriyebilen granüller) çok daha yavaş gelişiyor (4).

Nevirapin XR: yeni bir günde birlik formül

Konferansta yeni bir nevirapin formülü üzerine bir sunum da vardı (5).

1996’da onaylanan nevirapin, günümüzde, nadiren de olsa çok ciddi yan etki gelişme riski nedeniyle Batı ülkelerinde nadir olarak yeni hastalara verilmektedir. Ancak çeşitli jenerik formüller halinde bulunduğu için, gelişmekte olan ülkelerde halen yaygın şekilde ilk seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır. Başlangıçtaki yan etkiler açısından riskli olan iki aylık dönemden sonra nevirapin çok iyi tolere edilir ve kolesterol üzerine iyi bir etki gösterir. Yeni formül daha sabit ilaç düzeyleri oluşturmaktadır. Kanda ulaştığı en yüksek düzeyler eski formüle göre daha düşüktür ve kanda ulaştığı en alt düzeyler de eski formüldekinden daha yüksektir. Bu, XR formülünü daha güvenli ve etkin kılabilir. Aynı zamanda günde bir kez kullanılan bir formüldür (şimdiki günde iki kez kullanılması gereken formül yaygın olarak günde bir kez kullanılmasına rağmen).

Geniş çaplı, rasgele tasarımlı, uluslar arası bir çalışmada, şimdiki günde iki kerelik formül yeni formül ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya ilk kez tedaviye başlayan 1000 kişi alınmıştır.

Konferansa geç gönderilen çalışma özetlerinden birinde, bu formülün, teknik olarak eski formülden daha aşağı olmadığı, yani temelde benzer oldukları gösterilmiştir. Çalışmada yeni formülün klinik avantajları olup olmadığı kanıtlanamamıştır.

Sunumu yapan kişi, en ciddi yan etkilerden Steven Johnson Sendromu (SJS) adı verilen ve ölümcül olabilen döküntüler ve karaciğer toksisitesi ile ilgili belirgin ayrıntılar vermemiş ve sonradan bir doktordan bu konuda soru gelince gülmüştür. Aslında beş kişi (%0,5) SJS nedeniyle ilacı bırakmıştır. Bu, eski formüldeki yaklaşık %0,3’lük orandan daha yüksektir. Bu olguların üçü, başlangıçtaki iki haftalık giriş döneminde, ikisi ise daha geç bir dönemde, eski formül grubunda ortaya çıkmıştır. İlk iki hafta süresince herkes düşük dozda eski formülü kullanmıştır.

Çalışmanın iki formül arasındaki farkları göstermek üzere tasarlanmamış olması sıkıntı yaratmaktadır; çünkü sonuçta bilmek istediğimiz budur. Bu çapta bir çalışmada bile bir formülün diğerinden daha iyi olup olmadığını kanıtlamak üzere incelenmesini sağlayacak sayıda ciddi yan etki görülmemiştir. Yeni bir formüle onay almak için, yeni ilacın, sadece var olan ilaç ile büyük ölçüde aynı olduğunun gösterilmesi yeterlidir.

Yeni bir entegraz inhibitörü ve yeni bir giriş inhibitörü geliştiriliyor

Şimdilik GSK572 olarak adlandırılan yeni bir entegraz inhibitörü ile ilgili erken sonuçlar da sunulmuştur.

Efavirenze kıyasla üç değişik dozu inceleyen 200 kişilik bir çalışmada, viral yükte hızlı bir düşüş ve daha az yan etki görülmüştür (6).

Bu madde ile ilgili yapılan diğer çalışmalar, ilaç direnci ve raltegravire direnç gelişmiş olan kişilerde işe yarayıp yaramayacağı üzerine odaklanmıştır (7,8). Az sayıda hastadan elde edilen bulgulara dayanılarak erken direncin bu yeni ilaçla aşılabildiği, fakat kapsamlı direncin aşılamadığı belirtilmiştir. Bu, eğer viral yükünüzü saptanamayan düzeylere düşürmemiş ise raltegraviri bırakmayı düşünmek için bir neden olabilir - ki eğer olursa onaylandığında yeni ilaçtan yarar görebilesiniz.

Yeni bir CCR5 inhibitörü ile ilgili çok erken sonuçlar da sunulmuştur. Bu, virüsü, yeni bir CD4 hücrecini enfekte etmeden önce durduran bir ilaçtır. TBR-652

adı verilen bu yeni madde günde bir kez kullanılma avantajına sahiptir. On günlük monoterapiden sonra

(sadece TBR-652 kullanarak) beş dozun dördünde viral yük 1,2-1,6 log düzeyinde azalmıştır (9).

Mevcut ilaçlarla yapılan çalışmalar

Bazı çalışmalarda, nükleozit analogları içermeyen karma rejimlerin kullanıldığı ve güçlendirilmiş Pİ'lerden raltegravire geçiş yapıldığı yeni tedavi stratejileri incelenmiştir.

Maravirok artı atazanavir

Pilot bir çalışmanın sonuçları, nükleozit analogları olmadan, güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü (atazanavir/ritonavir) ile birlikte bir CCR5 inhibitörü (maravirok) kullanılmasının, atazanavir/ritonavir ile birlikte iki nükleozit analogu (tenofovir artı FTC) kombinasyonu kadar iyi olmadığını düşündürmüştür (10).

Sonuçlar etkileyici görünmese de bu çalışma, farkların gerçek mi yoksa şans eseri mi olduğunu kanıtlamak için yeterli değildir. Şu sırada aynı birleşimlerle yürütülen daha büyük bir çalışmanın bunu yapabilmesi umulmaktadır. Bu sonuçlar, çalışma bitene kadar maraviroku tek başına atazanavir/ritonavir ile birlikte kullanmamak gerektiği konusunda bir uyarıcı niteliğindedir.

Ritonavir ile güçlendirilmemiş atazanavir artı raltegravir

Nükleozit analogu gerektirmeyen, ritonavir ile güçlendirilmemiş atazanavirin günde iki kez entegraz inhibitörü raltegravir ile birlikte kullanıldığı başka bir rejim ile elde edilen sonuçlar da, atazanavir/ritonavir artı iki nükleozit analogu (tenofovir artı FTC) içeren rejimden daha iyi bulunmamıştır. Burada atazanavire bağlı olarak artan yan etkiler nedeniyle çalışma erken durdurulmuştur (11).

Lopinavir/r (Kaletra) artı raltegravir

Nükleozit analoglarının kullanılmadığı üçüncü bir çalışmada, tedaviye ilk kez başlayan 200 kişi üzerinde lopinavir/ritonavir (Kaletra) artı raltegravir ile Kaletra artı tenofovir/FTC karşılaştırılmıştır (12).

Bir yılın sonunda, her gruptaki hastaların %10 kadarı çalışmayı bırakmıştır ve %80'den fazlasında viral yük 40 kopya/ml'nin altına inmiştir. Çalışmaya çok farklı evrelerdeki hastalar alınmıştır; bunlardan bazılarında hastalık çok ilerlemiş evrededir ve bazılarının durumu ise çok iyidir (CD4 sayısı aralığı 5 ila 750/mm³), ortalama CD4 sayısı 300/mm³ civarında ve ortalama viral yük düşüktür (20.000 kopya/ml'den az).

Genellikle iyi olan kişilerde az sayıda ciddi yan etki bildirilmiştir; buna karşılık tedavisi başarısız olan az sayıdaki kişide (bir grupta 4 ve diğerinde 3), raltegravir kullanılıyor olma durumunda direnç

gelişme eğilimi daha fazla bulunmuştur.

Çalışma sonuçlarının tamamı bir yıl sonra, tüm katılımcılar iki yıl boyunca izlenmiş olduğunda ortaya çıkacaktır. Buna DEXA taramaları (kemik erimesini saptayan test) ve lipodistrofi (yağın vücutta kötü dağılımı) oranlarındaki farkları inceleyen vücut ölçümlerinin sonuçları da dâhil olacaktır.

Raltegravire geçiş

İki İspanyol çalışmasında, kişilerin, sabit Pİ'ye dayalı tedaviden raltegravire geçirilmesi incelenmiştir.

İlk çalışma (ODIN) sabit tedavide olup, güçlendirilmiş Pİ'den (daha çok atazanavir, Kaletra ya da fosamprenavir) raltegravire geçen 220 kişiden oluşmaktadır (13).

Raltegravir dozu günde bir (149 kişi) ya da günde iki kez (73 kişi) şeklinde uygulanmıştır. Üç aydan sonra günde iki kez verilen grubun yarısı günde bire geçmiştir. Yirmi dördüncü haftada, günde bir kez grubundaki viral yük geri tepmelerinin oranı daha yüksek (%6 ile %3) saptanmış olmakla birlikte, fark anlamlı bulunmamıştır (belki yeterince büyük bir çalışma olmadığı için). Günde bir kez verilen raltegraviri inceleyen diğer çalışmalar devam etmektedir.

Daha da önemlisi, önceden nükleozit analoglarına karşı direnç öyküsü olan kişilerde başarısızlık oranlarında daha büyük bir fark görülmüştür; sırasıyla %16 ve %1'den az. Bunun nedeni, özellikle geçmişte nükleozit analoglarına karşı direncin gösterilmiş olduğu durumlarda, önceden olan herhangi bir virolojik başarısızlıktır. Lipitlerde (kolesterol ve trigliseritler) genellikle geçişten sonra biraz düzelme görülmüştür.

İkinci çalışmada (SPIRAL), sabit tedavide olan 273 kişi rastgele olarak ya güçlendirilmiş Pİ'ye devam etmiş ya da Pİ yerine raltegravire geçmiştir (14).

Bir yıl sonra her gruptan %10'un üzerinde kişi tedavi değiştirmiştir ama bu olguların yarıdan azında sebep virolojik başarısızlıktır. Bu çalışmada, güçlendirilmiş bir Pİ'den raltegravire geçtikten sonra, belki de daha fazla kişi lopinavir/r'den (Kaletra) geçiş yaptığı için, lipitlerdeki düzelme daha anlamlı bulunmuştur. Bu

durum kılavuzlar uyarınca lipit düşürücü ilaçlara gereksinimi olan kişi sayısını azaltmıştır.

Tedaviye başlama zamanı

Hangi CD4 sayısında tedaviye başlamak gerektiği tartışması ana oturumlardan birinin konusunu oluşturmuştur ve çeşitli çalışmalarda bu soru ele alınmıştır. Çevrimiçi olarak izlemek için bu iyi bir oturmudur.

Bu önemli bir konudur; çünkü bazı tedavi kılavuzları geçtiğimiz yıl değişmiştir. Bu soru üzerine uzmanlar aynı araştırmaları farklı yorumlamaktadır. Amerika'da tedaviden görülen yararın risklerinden daha fazla olduğuna inanılarak, 500'ün altındaki her CD4 sayısında tedavi ve bunun üzerindeki her sayıda tedaviyi kullanma seçeneği önerilmektedir. Avrupa kılavuzları genellikle yararların kanıtları ispat edilinceye kadar 350'de kalmayı seçseler de, Fransa da dâhil bazı ülkeler Amerika'daki değişikliği izlemişlerdir.

Viyana'da, veritabanı çalışmaları ağını kapsayan CASCADE adlı bir çalışmaya, 1994-2009 yılları arasında erken enfeksiyon tanısı almış olan yaklaşık

10.000 kişi dahil edilmiştir (15). Araştırmacılar, sağlığa ilişkin akıbeti, değişik CD4 sayılarında tedavinin başlatılması ya da ertelenmesine göre ele almışlar ve sonuçları etkileyebilecek diğer etmenleri uyarlamak üzere karmaşık analizler kullanmışlardır.

CD4 sayısı 50'nin altında ya da 50-200 arasında iken tedaviye başlanması, gerçekten bariz yararlar sağlamıştır. Tedaviye 200-350 ve 350-500 arasında başlanması da aynı etkiyi yaratmıştır ama bu grupların arasındaki farklar, en azından üç yıl boyunca daha az etkileyici bulunmuştur. Çalışmada, 500'ün üzerindeki sayılarda tedaviye başlanması yararlı bulunmamıştır.

Özetle araştırmacılar, bu tür çalışmaların sınırlılığından söz etmişlerdir. Veritabanı çalışmaları değişik etmenler arasında bir bağlantıyı gösterebilir ama bir şeyin diğerine neden olduğunu kanıtlayamaz (ör: daha erken bir tedavinin daha sağlıklı olmayı sağladığını).

Bu sadece rastgele bir çalışmada görülebilir ve araştırmacılar bu soruyu daha kesin bir şekilde yanıtlamak üzere şu anda devam eden START çalışmasının önemini vurgulamışlardır. +

Diğer Çalışmalar

Aşı genç erkekleri genital siğiller ve anal kanserden koruyor

Toplantıda İnsan Papilloma Virüsüne (HPV) karşı bir aşıya ait bir çalışmanın ilk sonuçları sunulmuştur. Bu aşı başlangıçta genç kadınlar için denenmiş ve onaylanmıştır (19).

Yüzün üzerinde HPV virüsü vardır ve bu aşı, dördünün önleme konusunda hayli etkilidir: genital siğillere neden olan HPV 6 ve 11 ile servikal ve anal kanser riskini artıran HPV 16 ve 18.

Aşı sadece bu virüslerle temas etmeden önce kullanılırsa işe yaramaktadır. Yani korunmanın işe yaraması için genç ergenlerin cinsel olarak etkinleşmeden önce aşığı olması gerekmektedir.

Çalışmaya 18 ülkeden 4000'in üzerinde genç erkek katılmış ve iki yılı aşkın sürede aşının genital lezyon riskini, HPV enfeksiyonlarını ve anal kanserle ilişkili anormal hücreleri anlamlı olarak azalttığı anlaşılmıştır.

HIV ve yaşlanma

Aralarında İngiltere'de 325 gay erkeği inceleyen bir THT araştırmasının sonuçlarını içeren bir halk toplantısının da bulunduğu bazı oturumlarda HIV ve yaşlanma ele alınmıştır (17,18).

İngiltere de dâhil olmak üzere birçok Batı ülkesi, 2015'e kadar HIV ile yaşayan kişilerin yaklaşık yarısının 50 yaşın üzerinde olmasını beklemektedir. Bunlar arasında HIV ile uzun yıllardan beri yaşamakta olup, şimdi daha yaşlı bir yaşa ulaşacak olanlar ve geç bir yaşta HIV-pozitif olanlar da vardır.

Son bir yılda araştırmacıların HIV'e bağlı tıbbi komplikasyonlara, yaşlanma, tedavi ve yaşa bağlı hastalıklara olan ilgisi artmıştır. Bu oturum aynı zamanda daha büyük boyutta tecrit olma riski, daha düşük ekonomik düzey (emeklilik planı tedaviye göre bir öncelik olmamıştır), ruhsal sağlık konuları, kendi bakımını sağlayabilme ve uzun vadedeki sağlık komplikasyonları gibi sosyal etkilere de odaklanmıştır. +

Çevrimiçi konferans

Konferans ana sayfasına <http://www.aids2010.org/> adresinden ulaşabilirsiniz. Site üzerinden sunumlara ulaşamıyorsanız ayrıntılı bilgi almak için bilgi@egehaum.com adresine başvurabilirsiniz.

Kaynaklar

Başka şekilde belirtilmedikçe, tüm kaynaklar, 18. Uluslararası AIDS Derneği Dünya AIDS Konferansı, 18-23 Temmuz 2010, Viyana, Avusturya Program ve Özet Kitabı olarak alınmalıdır.

1. Karim QA ve ark. Effectiveness of 1% tenofovir vaginal microbicide gel in South African women: results of the CAPRISA 004 trial. Sözlü özet TUSO502.

<http://pag.aids2010.org/session.aspx?s=13>

2. Cohen C ve ark. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve HIV-1-infected patients. Geç gönderilmiş sözlü özet THLB206.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=1990&AID=17280> **Web yayını:** <http://pag.aids2010.org/flash/?pid=113137>

3. Mathias A ve ark. Bioequivalence of the co-formulation of emtricitabine/ rilpivirine/tenofovir DF. Geç gönderilmiş sözlü özet LBPE17. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=17780>

4. Crauwels H ve ark. Relative bioavailability of a concept paediatric formulation of TMC278. an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Poster özet THPE0158. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=12590>

5. Gathe J ve ark. Comparison of 48 week efficacy and safety of 400 mg QD nevirapine extended release formulation (Viramune XR) versus 200 mg BID nevirapine immediate release formulation (Viramune IR) in combination with Truvada in antiretroviral (ARV) naïve HIV-1 infected patients (VERxVE). Geç gönderilmiş sözlü özet THLB202.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=1990&AID=17270> **Web yayını:** <http://pag.aids2010.org/flash/?pid=113133>

6. Nichols G ve ark. Once-daily S/GSK1349572 as part of combination therapy in antiretroviral naïve adults: rapid and potent antiviral responses in the interim 16-week analysis from SPRING-1 (ING112276). Geç gönderilmiş sözlü özet THLB205.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=1990&AID=17600>

7. Eron J ve ark. Activity of a next generation integrase inhibitor (INI), S/ GSK1349572, in subjects with HIV exhibiting raltegravir resistance: initial results of VIKING study (ING112961). Sözlü özet MOAB0105.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=631&AID=12762>

8. Clotet B ve ark. HIV integrase genotypic and phenotypic changes between Day1 and Day11 in subjects with raltegravir (RAL) resistant HIV treated with S/GSK1349572: results of VIKING study (ING112961). Poster özet TUPE0130.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=15484>

9. Martin DE ve ark. TBR-652, a potent dual chemokine receptor 5/chemokine receptor 2 (CCR5/CCR2) antagonist in phase 2 development for treatment of HIV infection. Sözlü özet MOAB0104.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=631&AID=8023>

10. Portsmouth S ve ark. Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200mg/tenofovir 300mg QD (TDF/ FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. 18th IAS Conference, 18–23 July 2010, Vienna. Geç gönderilmiş özet THLB203.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=1990&AID=17280>

11. Kozal MJ ve ark. The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300mg BID plus raltegravir (RAL) 400mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects. Geç gönderilmiş özet THLB204.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=1990&AID=17423>

12. Reyes J ve ark. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar antiviral efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected subjects (PROGRESS Study), Sözlü özet MOAB0101.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=631&AID=5384>

13. Martinez E ve ark. Simplification of antiretroviral therapy by switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir in virologically suppressed HIV-1-infected patients (SPIRAL): a randomised open-label trial. Sözlü özet MOAB0103.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=631&AID=5931>

14. Vispo E ve ark. Simplification from protease inhibitors to once or twice daily raltegravir: the ODIS trial. Sözlü özet MOAB0102.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=631&AID=124768>

15. Eron J ve ark. HAART initiation and clinical outcomes: insights from the CASCADE cohort of HIV-1 seroconverters on 'When to Start'. Geç gönderilmiş sözlü özet THLB201.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=1990&AID=16875> <http://pag.aids2010.org/session.aspx?s=1990>

16. The CD4 Initiative: Point of care CD4 testing in resource-poor settings. Satellite session WESA06. Çevrimiçi özeti yok.

http://www1.ic.ac.uk/departments/medicine/divisions/infectiousdiseases/infectious_diseases/cd4_initiative

17. Ageing and HIV: Responding to the Challenge. Community Skills Development Workshop THWS01.

<http://pag.aids2010.org/session.aspx?s=414>

18. Power L ve ark. "As I get older will the problems get worse?" - fears and concerns of gay and bisexual men over 50 aging with HIV in the UK. Poster özet WEPE0729. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=4082>

19. Jessen H ve ark. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against HPV 6/11/16/18 infection and disease in men. Geç gönderilmiş sözlü özet THLB0101.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=17491>

20. Towards a cure: HIV reservoirs and strategies to control them, 16–17 July 2010, Vienna, Austria. Program genel bakış, özetler ve özet rapor için linkler.

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=349> <http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=417>

21. Sharon Lewin S. State of the Epidemic: Strategies for a Cure. Açılış konuşması. <http://pag.aids2010.org/session.aspx?s=570>

Web yayını: <http://globalhealth.kff.org/AIDS2010/July-18/Opening-Session-LIVE-WEBCAST.aspx>

22. Katata L ve ark. Spray dried PCL-efavirenz nanoparticles for improving the current HIV/AIDS treatment. Poster abstract MOPE0031. Linkte ePoster bulunmaktadır.

<http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=13785>

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları

01 Ekim 1985 – 30 Haziran 2010

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.

Yıllar	Vaka	Taşıyıcı	Toplam
1985	1	1	2
1986	2	3	5
1987	7	27	34
1988	9	26	35
1989	11	20	31
1990	14	19	33
1991	17	21	38
1992	28	36	64
1993	29	45	74
1994	34	52	86
1995	34	57	91
1996	37	82	119
1997	38	105	143
1998	29	80	109
1999	28	91	119
2000	46	112	158
2001	40	144	184
2002	48	142	190
2003	52	145	197
2004	47	163	210
2005	37	295	332
2006	35	255	290
2007	24	352	376
2008	49	401	450
2009	75	453	528
2010*	30	249	279
Toplam	801	3376	4177

*2010, ilk 6 ay verileridir.

Türkiye’de bildirilen AIDS vaka ve taşıyıcılarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş Grupları	Erkek	Kadın	Toplam
0	17	7	24
1-4	10	17	27
5-9	6	10	16
10-12	4	2	6
13-14	2	2	4
15-19	29	40	69
20-24	224	233	457
25-29	392	246	638
30-34	487	198	685
35-39	478	110	588
40-49	603	121	724
50-59	314	106	420
60+	174	43	217
Bilinmeyen	205	97	302
Toplam	2945	1232	4177

Türkiye’de bildirilen AIDS vaka ve taşıyıcılarının olası bulaşma yoluna göre dağılımı.

Olası Bulaşma Yolu	
Homo / biseksüel cinsel ilişki	363
İV madde bağımlılığı	141
Homo / biseksüel ilişki + İV madde bağımlılığı	6
Hemofili hastalığı	11
Transfüzyon	55
Heteroseksüel cinsel ilişki	2353
Enfekte anne bebeği	65
Nozokomiyal bulaşma	22
Bilinmeyen	1161
Toplam	4177

Söyleşi

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin söyleşi köşesinin ilk konuğu T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdür Yardımcısı Dr. Mehmet Ali Torunoğlu. Sayın Torunoğlu'na dergimize konuk olduğu için teşekkür ederiz.

HTB: Dünyadaki HIV salgınının bugün ulaştığı düzeyi dikkate alarak, ülkemizde HIV enfeksiyonu ve AIDS'in durumunu nasıl değerlendirirsiniz?

MT: Ülkemiz 1985 yılından bu yana, 2010 Haziran ayı itibarı ile Sağlık Bakanlığına bildirim yapılmış olan 4.177 HIV(+) vaka sayısı ile hala, dünyadaki düşük prevalanslı ülkeler arasında yer almaktadır.

HTB: Ülkemizde HIV enfeksiyonunun prevalans ve insidansı nedir?

MT: Ülkemizde HIV prevalansı 2009 yılı sonu itibarı ile (1985'ten itibaren bildirim yapılmış kümülatif 4.177 vaka üzerinden) yüzbinde 5'tir.

HTB: Son birkaç yıldır yıllık bildirim sayılarında gözlediğimiz dikkate değer artışın nedeni sizce ne olabilir?

MT: Bildirim sayılarındaki artışın nedeni; hastalığın yaygınlaşmasının yanında, test imkânlarının artmış olması, konu ile ilgili toplum farkındalığının artması ve aynı zamanda hekimlerin de bildirim konusunda duyarlılıklarının artmış olması olarak değerlendirilmektedir.

HTB: Ülkemizde HIV ile enfekte kişilerin gerçek sayısının ne olduğu konusunda bir tahmin yapabilir misiniz?

MT: Elimizdeki vaka sayıları, İl Sağlık Müdürlükleri aracılığı ile Sağlık Bakanlığına yapılan bildirimlerden yani pasif sürveyans verilerinden oluşmaktadır. Hastalığın sosyal boyutunun yanında bildirimler konusunda maalesef hekimlerin hala yeteri kadar duyarlı olmadıkları da bilinmektedir. Yapılan projeksiyon ve tahmin çalışmaları ile ülkemizde HIV ile enfekte kişi sayısının yaklaşık 7.000 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir.

HTB: HIV ile enfekte kişilerin tedavi ve izleminde bir standart oluşturma konusunda Sağlık Bakanlığı tarafından herhangi bir çalışma yürütülüyor mu?

MT: 2010 yılı içerisinde Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü başkanlığında Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Bilim Kurulu oluşturulmuştur. Bu bilim kurulu içinde "HIV/AIDS Standart Tanı ve Tedavi Protokolü"nü oluşturmak üzere, bir "Standart Tanı ve Tedavi Alt Çalışma Grubu" bu konudaki çalışmalarını yürütmektedir.

HTB: Dirençli HIV olgularının sayısında yakın zamanda bir artış bekleniyor mu? Bu olguların tedavisinde gerekli olan, fakat ülkemizde henüz lisans almamış yeni ilaçların ülkemizde de kullanıma sunulmasını hızlandırmak için yapılan bir çalışma var mı?

MT: Dirençli HIV olguları konusunda mevcut sürveyans sistemi dâhilinde Bakanlığımıza herhangi bir bildirim yapılmamaktadır, dolayısı ile elimizde bu konu ile ilgili veri bulunmamaktadır. Lisans almamış ilaçların ülkemizde kullanımı mevcut mevzuat çerçevesinde mümkün değildir.

HTB: Erken tanıda yararı tartışılmaz olan gönüllü test ve danışmanlık merkezlerinin sayısı ve kapasitesi yeterli midir? Bu konuda bir iyileştirme yapmayı düşünüyor musunuz?

MT: Kuşkusuz Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezleri erken tanıda önemli merkezlerdir. Ancak bu merkezler ülkemizde hala yeteri kadar bilinmemekte ve yeteri kadar kullanılamamaktadır. Bu merkezlerin çalışmaları incelenmektedir. İnceleme sonrasında gerekli düzenlemeler yapılarak ülke geneline yaygınlaştırılması ve topluma tanıtılması yönünde çalışmalar yürütülmesi planlanmaktadır. Halen 11 olan merkez sayısını 23'e çıkarmakla ilgili faaliyetlerimiz devam etmektedir.

HTB: Hâlihazırda yapılan pasif sürveyans, HIV enfeksiyonunu kontrol altına almak için yeterli midir? Aktif ikinci nesil sürveyansa geçmek için herhangi bir çalışma yapıyor musunuz?

MT: HIV enfeksiyonunu kontrol altına almak, yayılımını azaltmak hatta durdurmak, Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı'nın Binyıl Kalkınma Hedefleri arasında da yer almaktadır. Ülkemizde de HIV/AIDS ve cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların kontrolü ve yayılımını önlemek amacıyla ulusal politika belirlenmesi ve bu doğrultuda ulusal eylem planının hazırlanmasına yönelik tavsiye kararları almak, sektörler arası işbirliğini ve koordinasyonu sağlamak üzere 1996'da Ulusal AIDS Komisyonu kurulmuştur. Bu komisyon tarafından "2007-2011 HIV/AIDS Ulusal Program Çerçevesi" hazırlanmıştır. Çerçeve planı dâhilinde izleme ve değerlendirme çalışmalarının güçlendirilmesi de yer almaktadır. Bu doğrultuda ve

ayrıca ülke genelinde yürütülmekte olan ve yukarıda da değinildiği gibi, klinisyenler tarafından uluslar arası uygulamaya paralel bir şekilde isim ve diğer kimlik bilgileri belirtilmeden, kodlu olarak yapılan bildirimlere dayanan pasif sürveyans çalışmalarının değerlendirilerek, daha yapılandırılmış bir HIV/AIDS bildirim sistemine geçilmesi planlanmaktadır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı 2010–2014 Stratejik Planı'nda her yıl ortaya çıkan yeni vaka sayısını 400'ün altına indirmek hedefi benimsenmiştir.

HTB: HIV bulaşı açısından yüksek risk taşıyan gruplar için yapılan ya da planlanan çalışmalar var mı?

MT: HIV bulaşı açısından sadece yüksek riskli gruplara değil tüm topluma yönelik koruyucu sağlık hizmetleri açısından ücretsiz kondom dağıtımı, silâh altına alınan er ve erbaşlara yönelik bilgilendirme ve bilinçlendirme eğitimleri yürütülmektedir. Ayrıca kayıt altındaki seks çalışanları belirli aralıklarla ile cinsel yolla bulaşan bütün hastalıklar açısından taramadan geçirilmektedir.

HTB: Sağlık Bakanlığı'nın HIV izlemi yapan hekimler, öğretim üyeleri ve HIV/AIDS konusunda çalışan sivil toplum örgütleri ile ilişkileri konusunda bilgi verir misiniz?

MT: Sağlık Bakanlığı; HIV/AIDS alanında çalışan bütün hekim, kurum ve kuruluşlar yanında uluslar arası kuruluşlar ile de çeşitli çalışmalar yürütmektedir. Ancak hekimlerin bildirimler konusundaki duyarlılığının yeteri kadar yüksek olmaması nedeni ile sıkıntılar yaşanmaktadır.

HTB: Gelecek on yıl içinde ülkemizde HIV

enfeksiyonunun ulaşacağı boyut konusunda bir tahmin yürütebilir misiniz?

MT: HIV enfeksiyonunun artışı azaltmak hatta durdurmak bunun için de korunma yollarının topluma aktararak bu konu ile ilgili farkındalığı artırmaya çalışıyoruz.

HTB: HIV enfeksiyonunu kontrol altına almak ve HIV ile enfekte bireylere daha kaliteli bir sağlık hizmeti sunmak için yapılması gereken çalışmalar nelerdir? Bunların ne kadarı gerçekleştirilebilmiştir? Gelecek için ne gibi çalışmalar planlanmaktadır?

MT: Son yıllarda HIV ile enfekte bireylerin yaşamlarını oldukça kolaylaştıran bir uygulama hayata geçmiştir; Sosyal Güvence kapsamında hastaların bütün tedavi giderleri Devlet tarafından karşılanmaktadır. Ancak bu elbette yeterli değildir. HIV ile enfekte bireylerin sosyal yaşamdaki en önemli sıkıntılarından olan damgalanma ve ayrımcılığa uğrama konusunda çeşitli düzeylerde ve ulusal boyutta farkındalığı artırmaya yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Bu konuda Sağlık Bakanlığı ve Milli Eğitim Bakanlığı yanında, sivil toplum kuruluşları, mezuniyet sonrası eğitimler açısından da çeşitli tıbbi meslek örgütlerine de büyük görevler düşmektedir.

HTB: Sağlık Bakanlığı'nın bütçesinde HIV/AIDS'in yeri/payı nedir?

MT: Sağlık Bakanlığı bütçesinde HIV/AIDS ya da herhangi başka bir hastalığa yönelik özel bir bütçe bulunmamaktadır. Koruyucu sağlık hizmetlerine yönelik harcamalar, Temel Sağlık Hizmetleri ve Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü bütçesinden karşılanmaktadır. +

1 Aralık Dünya AIDS Günü

1 Aralık 1988 yılında kabul edilen Dünya AIDS günü Türkiye çapında 30 ilde 55 kurum ve kuruluşun desteği ile bir kez daha kutlandı. Gençlik - kadın ve insan hakları örgütleri, hekimler, avukatlar, sanatçılar, HIV pozitifler ve yakınları hep beraber "POZİTİF BAK! HIV Hepimizi İlgilendirir" ana sloganıyla mesajlarını topluma iletiler. En kapsamlı etkinlik ise Pozitif Yaşam Derneği öncülüğünde İstanbul'da gerçekleştirildi.

Katılımcılar, HIV/AIDS'e ve HIV pozitif insanların sorunlarına ilişkin farkındalık yaratmak amacıyla, ellerinde taşıdıkları dövizlerle birlikte onlara eşlik eden kurdele kadın, tahta bacaklar, pandomima, jonglör ekibi ve Sambistanbul perküsyon grubunun

neşeli ritimleriyle Galatasaray Lisesi'nin önünden Taksim Meydanı'na kadar kortej halinde yürüdüler. Yürüyüşe sanatçı Arzu Yanardağ, Deniz Türkali, Önder Bora ile yazar Yıldırım Türker ve Kürşad Kahramanoğlu da katıldı.

Yürüyüş sonunda Taksim Meydanında el ele tutuşarak oluşturulan kırmızı kurdele ilgi çekti. Yürüyüş boyunca çekilen fotoğrafların arkasına karar vericilere yönelik talepler yazıldı ve renkli mandallarla panoya asıldı.

Etkinliğin açılış konuşmasını gerçekleştiren T.C Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Uzm. Dr. Muzaffer Fincancı,

“Bugün Türkiye’de de 15 yıldan uzun süredir ilaç kullanan pek çok HIV ile enfekte kişi sağlıklı olarak yaşamlarına devam etmektedir. HIV ile enfekte kişiler artık ölümden korkmuyor, geleceğe umutla bakıyor. Kazanacaklarını bilerek, hastalığa karşı sağlık çalışanları ile birlikte mücadele ediyor ve pek



çoğu HIV ile enfekte olmayan kişiler nasıl yaşıyorsa öyle yaşıyor” dedi.

“Türkiye’de sinsice yayılıyor” diyerek artan sayılara dikkat çeken Fincancı; “Özellikle batılı ülkelerde yeni olgu sayıları önceki yıllara göre azalırken ülkemizde ne yazık ki artıyor. 2000’li yılların başında her yıl yaklaşık 100 yeni olgu ortaya çıkarken, son yıllarda her yıl 550-600 yeni tanı konmaktadır ve her yıl yeni olgu sayısı bir önceki yıla göre daha fazladır. Bu da hastalığın yayılmasını tam olarak kontrol altına alamadığımızı göstermektedir” diyor ve ekliyor “Haziran 2010 tarihindeki verilere göre ülkemizde tanı konan 4.177 HIV ile enfekte kişi arasında enfeksiyonu annesinden almış 13 yaş altında 72 çocuk, sadece eşi ile korunmasız cinsel ilişki kuran pek çok kadın, toplumun her sosyal, kültürel ve ekonomik kesiminden insanlar vardır. Korunmasız cinsel ilişki hala çok yaygındır ve yeni olguların büyük çoğunluğundan sorumludur”.

Erken tanının önemine de vurgu yapan Fincancı, “Enfeksiyonun kontrol ve tedavi edilebilmesi için önce tanı konması gerekir. Bu nedenle riskli davranış gösteren herkesin, toplumun hangi sosyal, ekonomik ve kültürel kesiminden olursa olsun, HIV testi yaptırması gerekir. Böylece erken kontrol ve tedavi önlemleri ile kişi sağlığı hiç bozulmadan uzun yıllar yaşayabilecektir. Erken tanı ve tedavi hastalığın toplumda yayılmasını da önleyecektir. Kişinin sonucu yalnızca kendisinin bileceği şekilde ve ücretsiz olarak HIV testi yaptırması mümkündür. Bu nedenle HIV/AIDS şüphesi olan herkesi test yaptırmaya çağırıyoruz” dedi.

Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu (UNFPA) Üreme

Sağlığı Koordinatörü Dr. Gökhan Yıldırımkaaya konuşmasında;

“Ülkemiz penceresinden bakınca da hala istenilen düzeyde bir kayıt ve izleme sisteminin olmaması en önde gelen eksikliklerden. Özellikle okul programlarında HIV/AIDS konusunda yapılandırılmış bilgilere yer verilmemesi, korunma yöntemlerinin ve güvenli davranışların yer almaması kısa vadede aşılması gereken en önemli sorun olarak önümüzde duruyor” dedi.

Pozitif Yaşam Derneği Başkanı Nejat Ünlü ise HIV ile yaşayan kişilere yönelik ayrımcılığa vurgu yaparak;

“2008 – 2009 dönemi hak ihlalleri raporumuzda yaptığımız incelemelere göre, HIV ile yaşayanların en fazla ihlâl uğradıkları alan hala sağlık kuruluşları. HIV pozitif kişilere gerekli tıbbî özen



gösterilmiyor, yanlış ve eksik bilgilendirme yapıyor. Sağlık kuruluşlarını, çalışma hayatı ve işyerleri izliyor. Çalışma hakları açısından hiçbir yasal engeli bulunmayan HIV pozitiflerin, tanılarının öğrenilmesi durumunda işe alınmadıkları ya da işten çıkarıldıkları görülüyor. Yasalar önünde evlenmesine engel bulunmayan HIV pozitifler yasal dayanağı olmayan uygulamalara maruz kalarak aile ve sosyal çevreye deşifre edilmekte ve evlenmeleri engellenebilmekte. Medya, HIV pozitif kişilerle ilgili haber yaparken bilgilerin gizliliğine özen göstermiyor, mahremiyet haklarını korumuyor ve kişiyi deşifre ediyor. Haberler içerisinde HIV ve AIDS ile ilgili yanlış mesajlar veriliyor” dedi.

“HIV gerçeğine, HIV ile yaşayanlara ve HIV testine POZİTİF BAKALIM!”

HIV Hepimizi ilgilendirir...” ➕

HIV Tanısının Ruh Sağlığına Etkisi ve HIV Tedavisinde Akran Desteğinin Rolü

Akın Tırpanoğlu

HIV, belki de beden sağlığından çok ruh sağlığını etkileyen bir virüstür. HIV tanısı alan pek çok kişiye şaşkınlık, kabullenmeme, öfke, panik ve bunların neticesinde depresyon görülebilmektedir. Bazı durumlarda daha da ileri boyutlara gelerek kişilerde intihar eğilimleri görülmüştür.

Kişilerde bu bozulmuş psikolojinin süresi ve boyutu, onun HIV/AIDS ile ilgili yerleşik yargılarına bağlı olduğu kadar kişinin tanısını bilen sağlık çalışanları, eşi, ailesi ve arkadaşları gibi sosyal çevrenin kendisine yaklaşımı ile de doğrudan ilintilidir. Kişinin psikolojisine etki eden en önemli süreçlerden biri de hiç kuşkusuz ki HIV testi öncesi ve sonrasında verilen danışmanlıklardır. Bu danışmanlıkları aydınlatıcı bir şekilde alan HIV pozitifler diğerlerine göre tanı alma sürecini daha kolay atlatabilmektedir.

Kişiler, HIV tanısını çoğu zaman en yakınlarıyla dahi paylaşamazlar. Bazen paylaşacakları kişilerin tepkilerinden korkarlar bazen de onları üzmemekten. Evde ya da işyerinde ilaçlarını gizli gizli alırlar. Cinsel isteksizlik yaşayabilirler ya da cinsel yaşama geri dönmekte zorlanabilirler. Kişiyi yalnızlığa iten bu süreçte onlara en fazla destek olabilecek olan kişilerden biri, kendisine rol model olabilecek bir akrandır. Geçmişte HIV tanısı almış, HIV ile yaşamının üstesinden gelmiş kişilerle yeni HIV tanısı almış kişilerin paylaşımının inanılmaz olacak şekilde olumlu etkisi olabilmektedir.

Bugüne kadar yüzlerce HIV tanısı almış ama kabullenme sürecini tamamlayamamış kişiye verdiğim akran danışmanlıklarında bu olumlu etkiyi bizzat yaşadım. ‘Ben de HIV pozitifim’ dediğimde onlarda bir hafifleme hali oluştuğunu, ‘yalnız değilim, o da benim gibi ama sağlıklı ve mutlu’ diye akıllarından geçirdiklerini gördüm. Bir HIV pozitifin tedavisine uyum göstererek sağlıklı ve uzun bir ömür sürdürebileceğini, çalışabileceğini, evlenip çocuk sahibi olabileceğini bir başka HIV pozitiften duyması ve onun kendisiyle barışık bir şekilde yaşamına devam ettiğini görmesi, danışmanlık alan kişiye son derece olumlu yansımakta. Bu olumlu etkinin, kişinin antiretroviral tedavisini başarılı bir şekilde sürdürmesine de katkı yaptığını biliyorum. Verdiğim akran desteği sonrasında kişilerin ilaçlarını daha

düzenli kullandıklarını, test rutinlerine uyarak gerekli zamanlarda testlerini yaptırdıklarını pek çok kez gözlemleme şansım oldu. Bu açıdan bakıldığında HIV pozitiflerin tedavisini üstlenen doktorların, rol model olabilecek olan HIV pozitiflerle yeni tanı almış olan HIV pozitifleri bir araya getirmesini, tedavi sürecine katkısı açısından son derece faydalı buluyorum.

Akran danışmanlığında kişileri akran kılan farklı bileşenlerin danışmanlık üzerinde etkili olduğunu da belirtmeliyim. Bir hamile HIV pozitive daha önce çocuk sahibi olmuş başka bir HIV pozitifin danışmanlık vermesiyle benim vereceğim danışmanlık arasında muhakkak ki fark olmaktadır. HIV tanısının yanı sıra kişileri ortaklaştıran diğer unsurların da hesaba katılması, akran danışmanlığının başarısını artırmaktadır.

Dikkat edilmesi gereken bir diğer konu ise, akran danışmanlığı veren kişinin gerçekten rol model oluşturabilecek bir yapıda olması ve kendisiyle barışık bir yaşantı sürdürmesidir. Bunun olmadığı durumlarda akran danışmanı da danışmanlık alan yeni tanı almış kişi de bu paylaşımdan olumsuz etkilenebilir.

HIV tanısının bir kabus gibi üzerime çöktüğü ve kendimi çaresiz hissettiğim zamanları geride bıraktıktan sonra yaşamımı anlamlı kılan uğraşılarımdan biri oldu akran danışmanlığı. Akranlarımdan güçlendiğimi gördükçe ben de daha çok güçlendim ve yaşamı daha çok sevmeye başladım. +

HIV Pozitif Kişilerin Eşlerine Hastalığı Bildirme(me)nin Yasal ve Etik Açısından Değerlendirilmesi

Mehmet Karataş*, Adnan Ataç**, Muharrem Uçar**, Muhammed Nabi Kantarcı***

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Malatya

**GATA, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara

***Adalet Bakanlığı Ağrı İli Adli Tıp Kurumu, Ağrı

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Vol. 17 (3) 215-222 (2010)'da yayınlanan makalede Karataş ve arkadaşları, hem uluslararası kılavuzları hem de Türkiye'deki etik ve yasal düzenlemeleri ortaya koyarak konuyu irdilemişlerdir. Ayrıca Türkiye'de konuya ilişkin olarak açılan iki dava da makalede ele alınmıştır. Epeyce kapsamlı olan makalenin tümüne yer veremsek de, sağlık çalışanları ve HIV ile yaşayan kişileri yakından ilgilendirmesi sebebiyle tartışma bölümünü alıntılarla yayınlamayı uygun gördük.

Türk Tabipleri Birliği "Hekimlik Meslek Etiği Kuralları'nın, HIV pozitif kişilerin eşlerine hastalığı bildirme(me)si konusunda daha çok hastayı öne çıkardığı ve hastanın mahremiyet sınırlarını kendisinin belirlemesi gerektiğine vurgu yaptığı görülmektedir. "Türk Ceza Yasası"ndaki ilgili düzenlemelerde, hekimin görevine ilişkin sırları üçüncü kişilere açıklanmasının yasaklanması konusu göz önüne alındığında HIV pozitif kişinin eşinin hekim tarafından bilgilendirilmemesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu durumda hekimin bilerek bir insanın zarar görmesine göz yumması ve hekimlik mesleğinin temel etik ilkelerinden biri olan "zarar vermeme" ilkesini bilerek ihlali söz konusudur. Bu konuda hekimler yasal zorunluluk, hasta sırrının korunması ve zarar vermeme ilkesi arasında kalıp ikilem yaşamaktadır.

Türkiye'deki yasal ve etik düzenlemeler çerçevesinde HIV pozitif hastaya ait tıbbi bilgilerin gizlilik prensibi gereğince hekim tarafından saklanması gerekir. Hekimin hastasının tanı ve tedavisini üçüncü kişilere yasal olarak açıklama hakkı, ancak belli koşullarda mümkündür. Bu bilgilerin açıklanması HIV pozitif hastanın partneriyle korunmasız cinsel ilişkiye girmesi ve dolayısıyla başka bir kişinin zarar görmesi endişesiyle yapılmaz ancak tıbbi konsültasyon ya da mahkeme talebi için yapılır.

Dünya Tabipler Birliği'nin (1987 Madrid) 39. Genel Kurulu "AIDS ile İlgili Geçici Bildiri"sinde "Hasta bilgisinin gizliliğinin büyük oranda korunması mümkün iken, enfekte bir bireyin şüphe taşımayan

cinsel eşini uyarmak için bir yöntem belirlenir. Yöntem, risk altındaki bireyleri uyarmak için profesyonel zorunluluk taşıyan hekime yeterli yasal koruma gücünü vermelidir." ifadesine yer vermiştir.

Konuyla ilgili olarak 1996 yılının Eylül ayında UNAIDS ve BM İnsan Hakları Yüksek Komiserliği tarafından İkinci Uluslararası HIV/AIDS ve İnsan Hakları Danışma Kurulu toplantıya çağırılmış, bu toplantıda "Uluslararası HIV/AIDS ve İnsan Hakları Rehberi" hazırlanmıştır. 1998 yılında BM İnsan Hakları Yüksek Komiserliği Rehberi altı dilde yayınlamıştır. "Uluslararası HIV/AIDS ve İnsan Hakları Rehberi"ne göre istisna durumlar hariç, eşin gönüllü olarak bilgilendirilmesi desteklenmektedir. Rehberde göre HIV ile yaşayan bireylerin cinsel partnerlerinin bilgilendirilmesi için yasal mevzuatın sağlık personeline yetki vermesi, fakat bunun için sağlık personelinin zorunlu tutulmaması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Sağlık personeli, her vakayı kendi durumu çerçevesinde değerlendirerek ve etik ilkeleri de göz önünde bulundurarak hastasının cinsel partnerini bilgilendirmek konusunda karar verir. Bazı yasal sistemlerde eşin bilgilendirilmesinin konsültasyon ile sağlanması öngörülmüştür. Eşin bilgilendirilmesi için sağlık personeli ya bir başka meslektaşının görüşüne başvurur ya da uzmanlardan oluşan bir kurul, etik ve yasal danışmanlık sağlar.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve UNAIDS tarafından 2000 yılında bir rehber yayınlanmıştır. Sağlık personelinin ısrarlı tutumuna karşın HIV (+) kişi, eşini bilgilendirmeyi reddediyorsa ve eğer bilgilendirilmeme durumu eş için bir tehlike oluşturuyor ve kimliği sağlık personeli tarafından biliniyorsa, sağlık personelinin onam almadan HIV (+) kişinin eşini bilgilendirmeye yetkili olduğu belirtilmektedir. Sağlık personelinin bu kararı almadan önce aşağıdaki koşulların yerine getirildiğinden emin olması gerekmektedir:

HIV pozitif kişiye eşini bilgilendirme doğrultusunda yeterli biçimde danışmanlık verilmiş olmalı.

Danışmanlık sonucunda güvenli cinsel davranış

dahil olmak üzere uygun davranış değişikliğinin sağlanmamış olması.

HIV pozitif kişi eşini bilgilendirmeyi reddetmiş ya da eşinin bilgilendirilmesine onam vermemiş olmalı.

Saptanabilen eş için gerçek bir bulaşma riski bulunmalı.

HIV pozitif kişiye sağlık personeli tarafından yeterli süre tanınmış olmalı.

Eğer pratik olarak mümkünse HIV pozitif kişinin kimliği eşinden gizlenmeli.

Her iki taraf için gerekli destek sağlanmalı, şiddet ve aile sorunlarının ortaya çıkmasını önlemek için izleme sistemi oluşturulmuş olmalıdır.

Özellikle HIV pozitif kadınların eşlerinin bilgilendirilmeleri sonucunda kadınlar sıklıkla şiddete maruz kalabilmektedir. Bu nedenle her vaka ayrı olarak ele alınmalı ve bilgilendirme durumundaki yarar/zarar ile bilgilendirmeme durumundaki olumlu/olumsuz sonuçlar değerlendirilerek karar verilmelidir. Ayrıca bilgilendirmeyi yapacak sağlık personelinin güvenliği de göz önüne alınmalıdır. 

Kaynak: <http://medicine.inonu.edu.tr/tfdergi/index.php/public/article/viewArticle/122>

2011 Toplantı Takvimi

18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

27 Şubat-03 Mart 2011, Boston, ABD

<http://www.retroconference.org>

15th International Workshop on HIV Observational Databases

24-26 Mart 2011 Prag, Çek Cumhuriyeti

<http://www.hivcohorts.com>

İleri Seviye HIV / AIDS Kursu

01-03 Nisan 2011 İzmir, Türkiye

gkengin@yahoo.com

21st Annual Meeting of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

07-10 Mayıs 2011 Milano, İtalya

<http://www.escmid.org/>

6th International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence

22-24 Mayıs 2011 Miami, ABD

<http://www.iapac.org>

6th International Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2011)

17-20 Temmuz 2011 Roma İtalya

<http://www.ias2011.org/>

13th European AIDS Conference

12-15 Ekim 2011 Belgrad, Sırbistan

<http://www.eacs-conference2011.com/>

I-BASE YAYINLARI

The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)

Yeni başlayanlar için eğitim amaçlı kullanılabilecek 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, uluslararası 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.

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>