

hiv + tedavi bülteni

türkiye Nisan 2014 sayı:1

EDİTÖRDEN

03

KONFERANS RAPORLARI

04

14. Avrupa AIDS Klinik Derneği Konferansı

04

16-19 Ekim 2013 Brüksel, Belçika

Fırsatçı enfeksiyonlar ve komplikasyonlar

- + Orta yaştaki kişilerde HIV değil, klasik risk faktörleri arteriyel damar sertliği ile ilişkili bulundu
- + Osteoporoz, 1000 kişilik Amerika Birleşik Devletler HIV grubunda geç kırık riskini üç kat artırıyor

4. Uluslararası HIV ve Kadınlar Atölyesi

07

10-13 Eylül 2013, Denver, ABD

Pediyatrik bakım

- + HIV pozitif kızlarda qHPV aşısına karşı düşük bağışık yanıt

Metabolik komplikasyonlar

- + Kemik hastalığı ve yaşlı HIV(+) kadınlar

21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı

10

3-6 Mart 2014, Boston, ABD

Temel bilimler ve immünoloji

- + HIV enfeksiyonu muhtemelen şifa ile sonuçlanan ikinci bir bebeğe ilişkin rapor: henüz kesin değil

Bulaşma ve korunma

- + Temas öncesi korunma amacıyla üç ayda bir yapılan enjeksiyonlar anal seks sırasında virüsle karşılaşmaya karşı koruyucu olabilir

- + Viral yükün saptanabilir düzeyin altında olduğu durumlarda HIV bulaşı yok: PARTNER çalışmasının bulguları daha uzun süreli izleme gereksinim olduğunu ortaya koyuyor

Anneden bebeğe geçişin önlenmesi ve anne sağlığı

- + Annede tenofovir kullanımı halinde bebekte kemik mineral içeriğinde azalma

Direnç-Tedavi stratejileri

- + Viral yükü saptanabilir düzeyin altında iken

tedavisini kesen bireylerin %12'sinde nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine direnç gelişiyor: stokların tükenmesinin olası etkileri

- + Viral yükün yüksek olduğu durumlarda ikili tedavi daha az etkili: raltegravir/darunavir/ritonavir ile NEAT001 çalışması

- + Ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleriyle yapılan monoterapide viral geri tepme oranı %35: beş yıllık PIVOT çalışmasının sonuçları

ANTİRETROVİRALLER

21

Daha önce tedavi kullanmamış hastalarda atazanavir, raltegravir ve darunavir virolojik açıdan eşdeğer olsa da tolere edilebilirlik açısından farklılıklar sergilemektedir: ACTG 5257 çalışmasının bulguları

YAN ETKİLER

22

- + D:A:D çalışmasında yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olaylarla abakavirin bağlantısı sürüyor
- + Efavirenz, dört ACTG çalışmasının meta analizinde yüksek intihar riski ile ilişkili bulundu

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

25

- + Editörün seçtikleri
 - Farklı HIV-1 alt tiplerinde lopinavir/ritonavirin uzun dönemde karşılaştırılabilir düzeydeki etkinlik ve benzer ilaç direnci profilleri
 - Antiretroviral çalışmalarında değişiklik/basitleştirme yaklaşımının etik yönleri: Eşdeğer etkinlik mi, yoksa düşük etkinlik mi?
- + Pozitif Köşe
- + Röportaj

I-BASE YAYINLARI

31

hiv +tedavi bülteni türkiye

Nisan 2014 / sayı: 1

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

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

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

Ege Üniversitesi HIV/AIDS
Uygulama ve Araştırma Merkezi
(EGEHAUM)
35100 Bornova İZMİR
Tel. ve Faks. +90 232 343 71 30
www.egehaum.com
e-posta: 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
yayınları kapsayan, yılda üç kez hem basılı
hem de elektronik formatta yayımlanan
bir bültenidir. Amacı, sağlık çalışanlarına
ve HIV pozitif bireylere, HIV tedavisi
konusundaki en güncel bilgileri zamanında
aktarmaktır.

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

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

International HIV Partnerships (www.ihivp.org), HIV ve HIV ile ilişkili durumlarda
hızlı ve etkin yanıtlar oluşturmak amacıyla,
HIV konusundaki paydaşlar ile stratejik
ortaklıklar kurar. IHIVP'nin danışmanları
Benjamin Collins ve Ben Cheng, proje
geliştirme, tedavi ve araştırma konusunda
bilgi sağlama, savunuculuk, hastalar,
aktivistler, doktorlar, hemşireler ve
diğer sağlık çalışanları, bilim insanları,
araştırmacılar, akademisyenler, 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.

Abbvie tarafından koşulsuz desteklenmiştir.

abbvie

EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye’nin, 2014 yılının ilk sayısı ile yine birlikteyiz. Bültenin bu sayısında HIV ve AIDS ile ilgili üç önemli konferansta sunulmuş önemli makaleler yer alıyor. Viral yükün saptanabilir düzeyin altında olduğu durumlarda eşler arasında HIV bulaşının olmadığı konusunda önemli bulgular sunan çalışma ve HIV enfeksiyonu muhtemel şifa ile sonuçlanan yeni bir bebek hastaya ilişkin bulguların sunulduğu yayın, bu sayının en çok ses getirecek makaleleri niteliğini taşıyor. Ayrıca ülkemizde sık kullanılan antiretrovirallere ilişkin yeni bulguların sunulduğu çeşitli çalışmalar da bu sayının dikkate değer makaleleri arasında yer alıyor.

Türkiye’den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, Ankara’da uzun yıllardan bu yana HIV pozitif hastalara psikolojik destek veren değerli psikiyatrist doktor Göksel Bayam konuk oldu. Ayrıca, biri uzun yıllardan bu yana kullanmakta olduğumuz lopinavir/ritonavirin etkinlik ve direnç profili, diğeri de antiretroviral ilaç değiştirme stratejileri ile ilgili iki çalışmanın geniş özetini de bu sayfalarda ilgiyle okuyacağınızı düşünüyorum.

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

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

KONFERANS RAPORLARI

14. Avrupa AIDS Klinik Derneği Konferansı
14th European AIDS Clinical Society Conference
16-19 Ekim 2013 Brüksel, Belçika

Fırsatçı enfeksiyonlar ve komplikasyonlar

Orta yaştaki kişilerde HIV değil, klasik risk faktörleri arteriyel damar sertliği ile ilişkili bulundu

Mark Mascolini, NATAP.org

Amsterdam'da 45 yaş ve üzerindeki HIV enfeksiyonu olan ve olmayan kişiler arasında yapılan bir karşılaştırmada, sigara kullanımı ve hipertansiyonun, kardiyovasküler hastalığın olası habercisi olan arteriyel damar sertliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (1)

Bin kişiyi kapsayan bu çalışmada, HIV enfeksiyonu tek başına damar sertliğindeki artış ile ilişkili bulunmamıştır.

HIV pozitif kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu, çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Nabız dalgası yüksekliği olarak ölçülen arteriyel damar sertliğinin, genel toplumda kardiyovasküler hastalığın güvenilir ve bağımsız bir göstergesi olduğu belirlenmiştir. Meta analiz gösterdiğine göre, nabız dalgası yüksekliğindeki her 1 m/s artış, tüm kardiyovasküler olayların gelişme riskini %14 oranında artırmaktadır. (2)

HIV pozitif kişilerde damar sertliği ile ilgili bugüne dek yapılmış olan çalışmaların kapsamı dar ve sonuçları tutarsız olduğundan, Amsterdam'da AGEHIV grubuyla çalışan araştırmacılar bu çalışmayı yürütmüşlerdir.

AGEHIV kohortu, hepsi 45 yaş ve üzerinde olan HIV pozitif 597 ve HIV negatif 551 kişiyi içermektedir. Araştırmacılar 2010-2012 yılları arasında bazal ölçümleri yapmışlar ve grup üyelerinin tümünde nabız dalgası yüksekliğini ve kan basıncını ölçmüşlerdir. Bu analiz HIV pozitif 566 (%89'u erkek) ve HIV negatif 507 (%86'sı erkek) kişiyi kapsamaktadır.

HIV pozitif ve negatif gruplar arasında, yaş ortalamaları (sırasıyla 52,8 ve 52, p=0,07) veya eşcinsel erkeklerin oranı (sırasıyla %71,4 ve %76,4, p=0,07) yönünden belirgin bir fark yoktur.

HIV grubunda hâlihazırda sigara içenlerin oranı, HIV

negatif olanlardakine göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %24,8 ve %32,9) ve HIV pozitif olanların, HIV negatif olanlara göre daha fazla miktarda sigara içtikleri (sırasıyla 22,5 ve 14,7 paket-yılı; p<0,001) saptanmıştır.

HIV pozitif grupta damar içi ilaç kullanmış olanların oranı HIV negatif olan gruptakine göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %3,2 ve %1; p=0,02), ancak çalışmaya dâhil edilme anında ileri düzeyde alkol kullanma (sırasıyla %6,6 ve %5,1) veya eğlence amaçlı ilaç kullanımı (sırasıyla %21,5 ve %22,8) açısından gruplar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır.

HIV pozitif kişilerde negatiflere göre ortalama bel-kalça oranının daha yüksek (sırasıyla 0,97 ve 0,92; p<0,001) ve HIV pozitifler arasında daha fazla kişide hipertansiyon olduğu veya bu kişilerin zaten anti-hipertansif kullanmakta olduğu (sırasıyla %31,3 veya %25,1 ve %11,8 veya %22,4; p=0,02 ve p<0,001) bildirilmiştir. HIV pozitiflerde diğerlerine göre 2 kat daha fazla sayıda kişide zaten bir veya daha fazla kardiyovasküler problem bulunduğu (sırasıyla %11,3 ve %6; p<0,003) belirlenmiştir.

HIV pozitif kişilerde yangı ve immün aktivasyon göstergeleri belirgin olarak daha yüksek iken, HIV negatiflerde bir koagülasyon göstergesi olan D-dimer düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. HIV negatifler ile karşılaştırıldığında HIV grubunda total/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol oranı (sırasıyla 3,9 ve 4,2; p=0,01), trigliseritler (sırasıyla 1,4 ve 1,6 mmol/L) ve serbest yağ asitleri de daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 0,28 ve 0,31 mmol/L) (her ikisi için p<0,001).

HIV pozitif bireylerin ortanca olarak 12,1 yıldır enfekte oldukları belirlenmiştir; bu grupta en düşük ortanca CD4 T lenfosit sayısı 170 hücre/mm³, hâlihazırda ortanca CD4 T lenfosit sayısı ise 570 hücre/mm³ bulunmuştur. HIV pozitiflerin çoğunun

(%95) antiretroviral tedavi almakta olduğu ve %91,3'ünde viral yükün saptanabilir sınırın altında olduğu tespit edilmiştir.

Ortanca nabız dalgası yüksekliği, HIV negatif bireyler ile karşılaştırıldığında HIV grubunda hafifçe ama anlamlı derecede daha yüksek (sırasıyla 7,7 m/s ve 7,9 m/s; $p=0,004$), benzer şekilde, ortalama arteriyel basınç (sırasıyla 97 mm Hg ve 99 mm Hg; $p=0,02$) ve diyastolik basınç (sırasıyla 82,3 mm Hg ve 83,8 mm Hg; $p=0,006$) da daha yüksek bulunmuştur. Sistolik basıncın HIV grubunda sınırda yüksek olduğu (sırasıyla 126,5 mm Hg ve 129,3 mm Hg; $p=0,09$) belirlenmiştir.

Yaş, ortalama arteriyel basınç ve cinsiyete göre uyarlanmış istatistiksel analizde, HIV pozitif bireylerde nabız dalgası yüksekliğinin HIV negatif olanlara göre 0,19 m/s daha fazla olduğu ve bunun da daha fazla arteriyel damar sertliğine işaret ettiği gösterilmiştir (%95 güvenlik aralığı-GA 0,01 ila 0,36; $p=0,04$). Ancak, analize sigara içme ve hipertansiyon dâhil edildiğinde, HIV enfeksiyonu ile nabız dalgası yüksekliği arasındaki ilişkinin büyük ölçüde ortadan kalktığı belirlenmiştir. AGEHIV kohortunda nabız dalgası yüksekliğinin daha fazla olması ile ilişkili olan çeşitli değişkenlerin bulunduğu bildirilmiştir.

Nabız dalgası yüksekliğindeki farklılıklar, m/s (%95 güven aralığı):

Her 5 yıllık yaş artışı: +0,219 (0,15 ila 0,28); $p<0,001$

Her 5 paket-yılı sigara kullanma (halen kullananlar):

+0,121 (0,09 ila 0,15); $p<0,001$

Her 5 paket-yılı sigara kullanma (geçmişte kullananlar): +0,051 (0,02 ila 0,08); $p<0,001$

Antihipertansif ilaç kullanımı: +0,527 (0,28 ila 0,77); $p<0,001$

Hollanda doğumlular: +0,22 (0,01 ila 0,44); $p=0,04$

Her mg/L hsCRP: +0,039 (0,02 ila 0,06); $p=0,001$

Her 100 ng/ml sCD163 (sadece erkeklerde): +0,056 (0,00 ila 0,11); $p=0,04$

Menopoz sonrasında olma durumu: +0,610 (0,09 ila 1,12); $p=0,02$

Her mmol/L HDL kolesterol: -0,304 (-0,20 ila 0,01); $p=0,004$

En düşük CD4 T lenfosit sayısından her 100 hücre fazlalık: -0,103 (-0,20 ila 0,01); $p=0,04$

Araştırmacılar, arteriyel damar sertliğinin HIV pozitif kişilerde HIV negatiflere göre hafif ama anlamlı derecede yüksek bulunmasının klinik olarak önem taşıdığını ileri sürmektedirler. Ancak, çalışmanın gösterdiğine göre, sigara kullanma ve hipertansiyon için istatistiksel uyarlama yapıldığında, HIV enfeksiyonunun arteriyel damar sertliğinde artış ile bağımsız bir ilişki sergilemediği belirlenmiştir. HIV pozitiflerde HIV negatiflere göre daha yüksek oranda olan sigara kullanma, yüksek kan basıncı ve yangı (hsCRP) ve immün aktivasyon (sCD163) göstergeleri değişkenlerinin arteriyel damar sertliğinde artış ile bağımsız bir ilişki sergiledikleri bildirilmiştir. 

Kaynaklar

1. Kooij KW, Wit F, Schouten J, et al. Greater arterial stiffness in middle-aged HIV-positive men on cART may be explained by an increased prevalence of hypertension, smoking and systemic inflammation. 14. European AIDS Conference, 16-19 Ekim 2013, Brüksel. Özet PS 1/2. <http://www.eacsmobile.org/libraryEntry/show/348307362849547512>

2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1318-1327.

Dış web sitelerinin bağlantıları makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Osteoporoz, 1000 kişilik Amerika Birleşik Devletler HIV grubunda geç kırık riskini üç kat artırıyor

Mark Mascolini, NATAP.org

US HOPS ve SUN Çalışması HIV Kohortları'nın birleşik analizinde, sadece üç faktörün bağımsız olarak yeni bir kırığa neden olabileceği gösterilmiştir. Bunlar, ileri yaş, sigara kullanımı ve osteoporozdur. Tek değişkenli veya çok

değişkenli analizlerde, osteopeninin kırık riskini etkilemediği görülmüştür. (1)

Birçok çalışmada, HIV enfeksiyonu olan kişilerde, olmayanlara göre kırık riskinin daha yüksek olduğu onaylanmıştır. Örneğin, 5826 kişiden oluşan HIV Ayaktan İzlem Çalışması'nın (HIV Outpatient Study-

HOPS) analizinde, 25-54 yaş arasındaki HOPS üyelerinde kırık oranlarının ve fragilite kırıklarının görece oranının, kontrol grubunu oluşturan, genel toplumdan seçilmiş kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (2) HIV pozitif kişilerde düşük kemik mineral dansitesi (KMD) sık görülen bir durum olsa da, böyle kişilerde düşük KMD ile sonradan oluşan kırıklar arasında bir bağlantı kurulamamıştır.

Düşük KMD ile geç dönem kırıkları arasında genel toplumda gösterilmiş olan ilişkinin benzerini HIV pozitif toplumda araştırmak üzere, Centers for Disease Control araştırmacıları ve yardımcıları, Amerika Birleşik Devletleri'nde ileriye dönük iki kohort olan SUN Çalışması ve HOPS'un birleşik verilerini analiz etmiştir. Araştırmacılar, KMD'nin saptanması için yapılmış en az bir DEXA taraması olan ve son izlem tarihine kadar ya da SUN grubu için Haziran 2012'ye, HOPS grubu için Eylül 2012'ye kadar izlenen hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Osteopeni ve osteoporozu standart biçimde DEXA ile ölçülen T skoru olarak ve tesadüfî kırıkları da tüm kırıklar olarak tanımlamıştır.

Topluca değerlendirilen 1008 kişilik grupta ortalanca yaş 42 (Çeyrek değerler genişliği-ÇDG 35 ila 48) bulunmuştur; katılımcıların %83'ü erkek, %68,5'i eşcinsel erkeklerdir ve %67'si İspanyol dışı beyazlardan oluşmaktadır. Ortanca CD4 T lenfosit sayısı 408 hücre/mm³ (ÇDG 254 ila 598) bulunmuştur. Kohort üyelerinin yarıdan fazlası (%54) halen sigara kullanan veya geçmişte sigara kullanmış kişilerdir ve %12'sinde HCV enfeksiyonu vardır.

DEXA taraması 366 kişide (%36,3) osteopeni ve 29 kişide (%2,9) osteoporoz olduğunu göstermiştir. Altmış kişide (%6) izlem başlamadan önce kırık oluşmuştur. Osteopeni veya osteoporozu olan kişiler olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yaşlıdır ve yine anlamlı düzeyde erkekler, eşcinsel erkekler ve beyazlardan oluşmaktadır. Osteoporozu olanlarda en düşük CD4 T lenfosit değeri, olmayanlara göre anlamlı derecede daha az bulunmuştur (sırasıyla 92 ve 200; p=0,0008). HCV enfeksiyonunun, osteoporozu (%27,6) veya osteopenisi olanlarda (%14,5), her ikisi de olmayanlara (%10,1) (p=0,003) göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir.

Çalışmanın izlem aşaması başladığında geçmişte kırık öyküsü bulunanların oranı, osteoporozu olanlarda, osteopenisi olanlara veya her ikisi de olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %20,7, %6,6, %4,9, p=0,009); ayrıca, izlem sırasında yeni bir kırık gelişme oranı da osteoporozu olanlarda, diğer gruplardakine kıyasla daha fazla

olmuştur (sırasıyla %31, %10,1, %8; p=0,003).

Ortanca 5 yıllık izlem süresince, 95 kişide (%9,4) bir kemik kırığı oluşmuştur. Kırıklar daha çok kaburga/sternum (18), el (17), ayak (15) ve el bileğinde (11) meydana gelmiştir. İzlem sırasında kırık meydana gelmeyen kişilere göre, kırık oluşan kişilerin anlamlı derecede daha yaşlı (sırasıyla ortalanca 41 ve 43; p=0,007) oldukları, halen sigara içmekte oldukları veya önceden sigara kullanmış oldukları (sırasıyla 53,1 ve 65,3, p=0,031), HCV enfeksiyonları bulunduğu (sırasıyla %11,4 ve %20; p=0,023) ve geçmişte kırık öyküleri bulunduğu (sırasıyla %5,3 ve %12,6; p=0,008) belirlenmiştir.

Yeni kırığı olan kişilerde normal kemik dansitesi (T skoru >-1) saptanma oranının daha düşük ve T skorunun -2,5 olma oranının daha yüksek olduğu ve bunun da osteoporozu işaret ettiği belirlenmiştir (p=0,002). İzlem sırasında kırıkları oluşan kişilerde ortalanca KMD -1 (ÇDG -2,1 ila -0,4) bulunmuştur; bu sayı kırık olmayan kişilerde -0,7'dir (ÇDG -1,4 ila -0,1).

Çok değişkenli analizin sonuçlarına göre, izlem sırasında kırık oluşma riski ile ilişkili bulunan üç faktör belirlenmiştir.

Osteoporoz bulunması, kırık riskini üç katına çıkarmaktadır (uyarlanmış tehlike oranı (uTO) 3,0, %95 güven aralığı-GA 1,5 ila 6,3), ilave her 10 yaş riski %40 artırmaktadır (uTO 1,4, %95 GA 1,1 ila 1,7) ve geçmişte ya da halen sigara kullanmak riski %50 artırmaktadır (uTO 1,5, %95 GA 1,0 ila 2,3) (her ilişkili durum için p <0,05). Bu analizde tesadüfî kırıklarla aralarında bağımsız bir ilişki olmayan durumlar osteopeni, CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, cinsiyet, eşcinsel yolla bulaşma riskine göre damar içi ilaç kullanma, özel sigortaya göre genel sigortalı olma ve HCV enfeksiyonu olarak belirlenmiştir.

HOPS/Sun ekibi, bu analizin fragilite kırıklarını diğer kırıklardan ayırt edebilmede sınırlı kaldığını belirtmişlerdir. Kırık ve sigara kullanımına ilişkin bildirimlerin tam yapıp yapılmadığı konusunda emin değillerdir ve kırıkların tümünün bildirilmediğini düşünmektedirler. Araştırmacılar peşin hükümlerin sonuçları etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir; örneğin, DEXA taramasına gönderilen hastalar belki de kırık riski için daha fazla sayıda faktöre sahip olanlardır. Araştırmacılar ayrıca, kadınların çalışma grubunun sadece %17'sini oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bu analizin, hayli genç kişilerden oluşan grupta osteoporoz ile sonradan oluşan kırıklar arasında kuvvetli bir ilişkiyi göstermiş olması nedeniyle, araştırmacılar DEXA taramasının HIV enfeksiyonu olan kişilerde değerli bir klinik araç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. +

Kaynaklar

1. Battalora L, Buchacz K, Armon C, et al. Low bone mineral density is associated with increased risk of incident fracture in HIV-infected adults. 14. European AIDS Conference. 16-19 Ekim 2013 Brüksel Özet PS1/4.

<http://www.eacsmobile.org/libraryEntry/show/1123575513598368155>

2. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. Clin Infect Dis. 2011; 52:1061-1068.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/8/1061.long>

Dış web sitelerinin bağlantıları makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

KONFERANS RAPORLARI

4. Uluslararası HIV ve Kadınlar Atölyesi

4th International Workshop on HIV and Women
13-14 Ocak 2014, Washington DC, ABD

Pediyatrik bakım

HIV pozitif kızlarda qHPV aşısına karşı düşük bağışık yanıt

Polly Clayden, HIV i-Base

Dört değerlikli insan papilloma virüsü (qHPV) aşısına karşı HIV pozitif kızların HIV negatif olanlara göre daha düşük bağışık yanıt verdiği gözlenmiştir. Ancak bu yanıt, daha yaşlı negatif kadınlarda elde edilen ve HPV'ye karşı korunma sağlayan düzey ile kıyaslanabilir bir düzeydedir.

Dört değerlikli insan papilloma virüsü aşısı, 2006'da HIV negatif gençlerde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Dokuz ile on üç yaş arasındaki HIV negatif kızlar aşıya karşı en yüksek düzeyde antikor yanıtını vermektedir. HIV pozitif gençlerde ise aşının nasıl etki göstereceğine ilişkin sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Deborah Money, 13-14 Ocak 2014 tarihlerinde Washington DC Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen 4. Uluslararası HIV ve Kadınlar Atölye Çalışması'nda, aşının güvenilirlik ve immünojenitesini değerlendirmek üzere 9-13 yaşları arasındaki Kanadalı kızlarda yaptığı bir alt analizin verilerini sunmuştur.

Çalışma Kasım 2008-Aralık 2012 tarihleri arasında, Kanada'da 11 bölgede, 407 HIV pozitif kız ve kadın üzerinde yürütülmüştür.

Alt çalışmaya dâhil edilen kızların en küçüğü 9

yaşındadır; katılımcıların tümü onam verecek yaştadır ve serviksleri mevcuttur. Her katılımcı için çalışma süresi 27 aydır ve bu süre içinde katılımcıların her birine 0., 2., ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz qHPV aşısı uygulanmıştır.

Aşılama öncesinde ve sonrasındaki 7.,12.,18. ve 24. aylarda HPV tipleri 6, 11, 16 ve 18'e karşı oluşan antikorların geometrik ortanca titreleri (GOT) ölçülmüştür. Sonuçlar, daha önce aynı yaştaki HIV negatif kızlarda (s=252) 3 doza karşı 2 dozun karşılaştırıldığı bir çalışmadaki 3 doz kolundan elde edilmiş sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya 9-13 yaşları arasında 32 HIV pozitif kız dâhil edilmiştir; katılımcılardan biri başlangıçta HPV 18'e karşı seropozitif bulunmuştur; diğerleri aşının içeriğinde bulunan 4 tipe karşı seronegatifdir. Kızların tümü aşı şemasını tamamlamıştır. Aşıyla ilgili istenmeyen bir etki bildirilmemiştir.

HIV pozitif kızların yaş ortalaması 11'dir; %4'ü beyaz, %70'i siyah ve %26'sı Asya ırkındandır. HIV tanısı almalarından beri geçen ortalama süre 9 (5-11) yıldır. Bazal CD4 T lenfosit sayıları ortanca 692 hücre/mm³ (Çeyrek değerler genişliği - ÇDG 557 ila 960) olarak belirlenmiştir; %76'sı antiretroviral tedavi (ART) almaktadır ve %59'unun viral yükü saptanabilir sınırın altında bulunmuştur.

Araştırmacılar, HIV pozitif ve negatif kızlarda (önceki

çalışmadan) 7. ayda yaptıkları yaşa göre uyarlanmış bir analizde GOT'leri karşılaştırmış ve HIV negatif kızlarla karşılaştırıldığında HIV pozitif kızlarda her

bir HPV tipine karşı oluşan antikorların GOT'lerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu saptamışlardır (Tablo 1).

Tablo 1. 9-13 yaşları arasındaki HIV pozitif ve HIV negatif kızlarda 7.ayda antikorların geometrik ortalama titreleri (mMu/ml)

<i>HPV tipi</i>	<i>HIV pozitif</i>	<i>HIV pozitif</i>	<i>p-değeri</i>
16	4382	7650	<0,01
18	640	1703	<0,0001
6	830	1856	<0,001
11	977	2096	<0,0001

Araştırmacılar, HIV pozitif kadınlarda ölçülen GOT'lerin 18-26 yaşlar arasındaki HIV negatif kadınlarda (bunlarda aşının etkili olduğu gösterilmiştir) ölçülen düzeylerle kıyaslanabilir olduğunu belirtmişlerdir. Yirmi dört haftalık izlem verileri incelendiğinde, HIV pozitif kızların bir alt grubunda (s=16) tüm HPV tiplerine karşı etkinliğin, HIV negatif olanlardakine göre anlamlı ölçüde azalmış olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. 9-13 yaşları arasındaki HIV pozitif ve HIV negatif kızlarda 24. ayda antikorların geometrik ortalama titreleri (mMU/ml)

<i>HPV tipi</i>	<i>HIV pozitif</i>	<i>HIV pozitif</i>	<i>p-değeri</i>
16	628	1739	<0,01
18	55	267	<0,0001
6	101	359	<0,0001
11	105	422	<0,0001

Dört HPV tipine karşı 7. aydaki GOT sonuçları, viral yükleri <50 kopya/ml olan HIV pozitif kızlarda (s=19), viral yükleri saptanabilir düzeyde olan kızlara (s=13) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 3)

Tablo 3. 9-13 yaşları arasında olup viral yükleri saptanabilir ve saptanamaz düzeyde bulunan HIV pozitif kızlarda 7. ayda antikorların geometrik ortalama titreleri (mMU/mL)

<i>HPV tipi</i>	<i><50 c/mL</i>	<i>>50 c/mL</i>	<i>p-değeri</i>	<i>GOT oranları</i>
16	5851	1739	0,05	<0,01
18	1032	330	0,03	<0,0001
6	1083	562	0,09	<0,0001
11	1307	639	0,05	<0,0001

GOT, geometrik ortalama titre

Sonuç olarak araştırmacılar, “HIV negatif ve HIV pozitif kişilerde korunma ile ilgili immün bir korelasyon tanımlanıncaya kadar, antikor düzeylerinin anlamlandırılması sınırlı kalacaktır” demişlerdir.

HIV pozitif kızlar ve kadınlarda aşının tekrar dozlarının rolünün araştırılması gerekmektedir.

Kaynak

Money D et al. Lower immune response in HIV positive girls to the qHPV vaccine. 4. International Workshop on HIV & Women, 13-14 Ocak 2014, Washington DC. Sözlü sunum özeti_15.

http://regist2.virology-education.com/2014/4hiwwomen/docs/21_Money.pdf

Dış web sitelerinin bağlantıları makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Metabolik komplikasyonlar

Kemik hastalığı ve yaşlı HIV(+) kadınlar

Polly Clayden, HIV i-Base

Kemik hastalığı ve kırık riski arasındaki ilişki, HIV pozitif kişilerde, özellikle de yaşlı HIV pozitif kadınlarda iyi anlaşılammış bir konudur.

Kanada'daki Women's College Hospital'den Savannah Cardew, 13-14 Şubat 2014'de Washington DC Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen 4. Uluslararası HIV ve Kadınlar Atölye Çalışması'nda, bu hasta grubunda bilinen ve bilinmeyenleri güzel bir şekilde özetlemiştir. Dr. Cardew konuşmasına bazı tanımlamalarla başlamıştır; bunlar önemlidir, çünkü HIV ve kemik hastalığı konusundaki araştırmaların çoğu genç erkekler üzerinde yapılmıştır. T-skoru, sağlıklı, genç, aynı cinsiyetteki kişilerdeki ortalama kemik mineral dansitesinin altındaki standart sapmaların değerini gösterir. Menopoz sonrasındaki kadınlar ve 50 yaş ve üzerindeki erkekler için T-skorunun -2,5 ve altında olması veya kalçada ya da omurgada frajilite kırığı olması ile osteoporoz tanısı konur. Dr. Cardew, bu tanımlamanın diğer toplumlar için kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir. Genç insanlar için -2,0 veya altındaki Z- skoru, yaşlarına göre beklenenden düşük bir değerdir.

HIV pozitif kişilerde, kemik mineral dansitesinin düşük olmasına neden olabilecek bazı bilinen risk faktörlerinin prevalansı yüksek olabilir. Bu faktörler, düşük beden kitle indeksi, glukokortikoidler, yandaş hastalıklar, hepatit C ve karaciğer hastalığı, sigara kullanma ve erken menopozdur. Ayrıca, HIV enfeksiyonu, yangısal sitokinlerin artmasına ve dolayısıyla kemik kaybına yol açar ve antiretroviral tedavi (ART), özellikle de tenofovir ve efavirenz, kemik mineral dansitesinin kaybının daha da artmasına neden olur.

HIV pozitif kişilerde beden kitle endeksi (BKE) değerinin düşük bulunması konusunda yürütülen çalışmalarla herhangi bir sonuca varılamamıştır. Yirmi ile otuz yaş arasındaki HIV pozitif kişilerde yapılan bir çalışmada, HIV negatif kontrollere göre BKE'de bir farklılık saptanmamıştır. Boylamsal çalışmaların meta analizinde, ART başlanması kemik kaybını hızlandırdığı, bu durumun bir yıl kadar sürdüğü, sonrasında ise kemiklerin stabil hale geldiği veya arttığı görülmüştür.

HIV pozitif bireylerdeki düşük BKE'ye ilişkin çalışmaların çoğunluğunun genç erkeklerde yapılmış olması, kadınlardaki durumun yorumlanmasında güçlük oluşturabilmektedir. Çalışmalardan elde edilen bulgular, ART'in etkisi, AIDS tanımlayan hastalıklar ve en düşük CD4 T lenfosit sayı gibi HIV'e özgü risk faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir. Yaşlı HIV pozitif kadınları incelemek amacıyla yürütülen ve menopoz sonrasındaki Latin ve Afrikalı-Amerikalı 92 HIV pozitif ve 95 HIV negatif kadını kapsayan ileriye dönük bir çalışmada, HIV pozitif kadınlarda omurga ve total kalçada BKE'nin daha düşük olduğu ve bunun, kemik yenilenme göstergelerindeki artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Dr. Cardew, bu farklılığın, anlamlı olsa da az olduğunu ve kontrol grubunun klinikteki hastalardan oluştuğunu bildirmiştir. Antiretroviral tedavi kullanan ve kullanmayan HIV pozitif kadınların BKE'lerinde bir farklılığa rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, bir merkezde boylamsal olarak izlenen bir grup kadında, HIV pozitif olma durumunun, bir yıl içinde omurgada biraz daha fazla kemik kaybı meydana gelmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer merkezlerdeki kadınlarda farklılık saptanmamıştır.

Tenofovirin daha fazla kemik kaybına neden olduğu belirtilmiştir.

Dr. Cardew, bu çalışmaların menopoza sonrası dönemdeki HIV pozitif kadınlarda düşük BKE'yi araştıran yegâne çalışmalar olduğunu belirtmiştir. Daha sonra, HIV pozitif kişilerin daha fazla kırık riski taşıyıp taşımadıklarını araştıran çalışmaların bulgularını sunmuştur.

İspanya'da 2007-2009 yıllarında 40 yaş üzerindeki HIV pozitif kişilerde (%75'i erkek) yapılan toplum kökenli, geriye dönük, olgu kontrollü bir çalışmada, yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş risk oranı, tüm kalça kırıkları için 6,2 ve tüm belli başlı kırıklar için (kalça, omurga, pelvis, tibia, çoklu kaburga, bilek-ökol) 2,7 bulunmuştur. Dr. Cardew, ikinci değerin birinciye göre daha anlamlı olabileceğini, çünkü etki karışımı yaratan faktörlerin ayırt edilemediğini öne sürmüştür. Bu çalışma, ART kullanımı için kontrollü yapılmamıştır.

Danimarka'da 1995-2010 yılları arasında, çoğunluğu 16 yaşından büyük erkekleri ve toplumdan seçilmiş kontrolleri temel alan bir çalışmada, sadece HIV pozitif olanlarda genel kırık insidansı hızının her 100 hasta yılı için 1,3 olduğu, HIV/HCV koenfeksiyonu olanlarda ise insidansın 2,9/1000 hasta yılı düzeyine yükseldiği saptanmıştır. Bu grupta HCV, damar

içi ilaç ve alkol kullanımıyla ilişkili bulunmuştur. 1996-2008 yılları arasında yapılan ve kalça, bilek ve omurga kırıklarını araştıran, geriye dönük, geniş çaplı ve kontrollü bir olgu çalışmasında, kırık prevalansı her 100 HIV pozitif kişide 2,87 ve her 100 kontrol için 1,77 saptanmıştır; bu da kırığın HIV pozitiflerde %60 daha fazla görülmesi anlamına gelmektedir.

2002-2008 yılları arasında yürütülen, ileriye dönük, olgu kontrollü bir çalışmada, (%66'sı ART kullanan 1728 HIV pozitif kadın ve 663 klinik temelli kontrol olgusu) çoğu menopoza öncesi dönemde bulunan, beyaz ırk dışındaki kadınlar izlenmiştir. Çalışmada, kontrollerle kıyaslandığında HIV pozitif kadınların daha yaşlı (sırasıyla 36 ve 40) olduğu, çoğunun menopoza sonrasında ve BKE'lerinin daha düşük (sırasıyla 30 ve 28,5) olduğu saptanmıştır. Öte yandan bu kadınlarda hormon yerine koyma tedavisi görme ve kalsiyum ve/veya D vitamini alma oranı daha yüksek bulunurken, sigara kullanma eğiliminin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada yapılan çok değişkenli analizde, HIV enfeksiyonunda kırık riskinin arttığı saptanmamıştır, ancak geleneksel risk faktörlerinin kestirici olduğu bildirilmiştir.

Dr. Cardew, bu toplumda sorunun boyutunu görebilmek ve tedavi seçenekleri ve stratejilerini geliştirebilmek için daha fazla araştırmanın gerekli olduğu sonucuna vardığını belirtmiştir. 

Kaynak

Cardew S. Osteoporosis in elderly HIV infected women. 4th International Workshop on HIV & Women. 13-14 January, 2014. Washington DC. Davetli konferans.

http://regist2.virology-education.com/2014/4hivwomen/docs/22_Cardew.pdf

Dış web sitelerinin bağlantıları makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

KONFERANS RAPORLARI

21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı

21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

3-6 Mart 2014, Boston, ABD

Temel bilimler ve immünoloji

HIV enfeksiyonu muhtemelen şifa ile sonuçlanan ikinci bir bebeğe ilişkin rapor: henüz kesin değil

Richard Jefferys, TAG

3-6 Mart 2014 tarihlerinde Boston'da düzenlenen 21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic

Infections-CROI) sırasında öne çıkan haber başlıklarından biri, Johns Hopkins Üniversitesi'nden Deborah Persaud tarafından yapılan bir sunuma ilişkindir.

Bu sunumda Persaud, doğumdan sonraki ilk dört saat içinde tedavi edilen HIV ile enfekte bir bebek tanımlamıştır. Dokuz aylık izlem sonucunda bebekte saptanabilir düzeyde HIV görülmemiştir.

HIV enfeksiyonu tanısı, HIV DNA testinin pozitif bulunması ve kanda viral yük ölçümünün 217 kopya/mL (doğumdan 36 saat sonra) ve beyin omurilik sıvısında 32 kopya/mL (doğumdan sonraki 6. günde menenjit için yapılan örnekleme sırasında) saptanması üzerine konmuştur. Bebek halen antiretroviral tedavi (ART) almak zorunda olduğundan şifa olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Habere göre, çocuk iki yaşına ulaştığında saptanabilir düzeyde HIV bulunmadığı takdirde, doktorlar, ART'ye ara vermeyi düşünebilecektir.

Boston'da kök hücre nakli yapıldıktan sonra saptanabilir düzeyde HIV bulunmayan iki erişkinde ART'nin kesilmesinden sonra viral yükün geri teptiğine dair yakın tarihli rapor, sadece virolojik testlere dayanılarak şifa olduğu sonucuna varma konusunda dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Gazete haberlerinin çoğunda bu nokta doğru şekilde vurgulanmamaktadır. Donald G. McNeil Jr., New York Times'daki makalesinde, "Tedavinin işe yaradığı konusundaki kuşku son derece küçüktür"

ifadesini kullansa da bu konu halen büyük ölçüde kuşkuludur. Geçen yıl CROI'da Persaud tarafından bildirilmiş ve yakın tarihte de yayımlanmış olan Mississippi bebeğine ek olarak bu ikinci olası, fakat kanıtlanmamış olgu, erken ART'nin şifa sağlayacağına dair bilimsel bir kanıt oluşturmaktan çok, bunun mümkün olabileceğine dair ümitleri yeşertmekte ve IMPAACT iletişim ağı tarafından halen planlanmakta olan klinik bir çalışmanın yürütülmesi için bir gerekçe sağlamaktadır.

McNeil Jr. ayrıca, Persaud'nun "HIV antikoru testi sonuçları" tanımını da yanlış anlayarak, "En duyarlı testler, replike olan virüs saptamadığından, bebeğin serolojik olarak HIV negatife döndüğünü söylemiştir" şeklinde bir ifade kullanmıştır. Serolojik olarak negatife dönmek, antikor yanıtları ile ilişkili bir durumdur; HIV'i aramak için kullanılan "duyarlı kan testleri" ile ilişkili değildir ve ART ile erken tedavi edilen bebeklerde, viral genetik materyal saptanmaya devam etse de, HIV antikor yanıtlarının kaybolması sık rastlanan bir durumdur. Bu nedenle Persaud'nun tanımı, bu olgu için özel bir tanım değildir.

Persaud'nun bu konuşmasını, CROI 2014 web yayınlarından izlemek olasıdır.

Ahntı: TAG Basic science blog. Reports of a second baby possibly cured of HIV: uncertainty remains. (06 Mart 2014). 

Kaynak

Persaud D et al. Very Early Combination Antiretroviral Therapy in Perinatal HIV Infection: Two Case Studies. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Sözlü sunum özeti 75LB.

<http://www.croiwebcasts.org/console/player/22149>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Bulaşma ve korunma

Temas öncesi korunma amacıyla üç ayda bir yapılan enjeksiyonlar anal seks sırasında virüsle karşılaşmaya karşı koruyucu olabilir

Simon Collins, HIV i-Base

3-6 Mart 2014 tarihlerinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) Aaron Diamond AIDS Research Centre'dan Chastity Andrews ve arkadaşları tarafından sunulan yeni bir çalışmada, virüsle birden çok kez

rektal yolla karşılaşmadan korunmak için GSK-744 adlı maddenin koruyucu düzeyleri araştırılmıştır.

Makaklardan elde edilmiş olan veriler, halen araştırma aşamasında olan GSK-744 adlı entegraz inhibitörünün, temas öncesi korunma (TÖK) amacıyla kullanıldığında en az tenofovir kadar etkili olduğunu ve bunun, anal seks sırasındaki cinsel yolla bulaşmayı

önleyici etkiyi de kapsadığını ortaya koymaktadır.

GSK-744'ün uzun etkili enjeksiyon formülasyonunun yeterince uzun bir yarılanma ömrüne sahip olması sayesinde, enjeksiyonların üç aya kadar varan bir süre boyunca korunma sağlama potansiyeli bulunduğunu gösteren farmakokinetik veriler, yeni kuşak TÖK'nin ümit vaat ettiğini ortaya koymaktadır.

On iki makaktan oluşan bir gruba sadece bir kez kas içine GSK-744 enjeksiyonu yapılmış ve makaklar, enfekte oluncaya dek SIV'e maruz bırakılmıştır. İşlem uygulanan hayvanlar, 7-16 kez SIV ile karşılaşma halinde korunurken, kontrol grubunda bu sayı 1-7 olmuştur.

Koruyucu ilaç düzeyleri, plazmadaki GSK-744 proteinine göre uyarlanmış enfeksiyöz konsantrasyon (IC)₉₀ (PAIC₉₀) değeri esas alınarak hesaplanmıştır. Plazma düzeyleri PAIC₉₀ değerinin üç katından daha yüksek olduğunda (%100 korunma), virüsle 59 kez karşılaşma olmasına karşın enfeksiyon gelişmemiştir. Buna karşılık, plazma düzeylerinin PAIC₉₀ değerinin 1-3 katı kadar olması halinde (%97 korunma) 22 kez karşılaşmanın birinde ve plazma düzeyleri PAIC₉₀ değerinin altında olması

halinde de 43 kez karşılaşmanın 11'inde makaklarda enfeksiyon gelişmiştir. Plasebo grubunda virüsle 26 kez karşılaşmanın 12'si enfeksiyon gelişmesi ile sonuçlanmıştır.

Enfekte olan hayvanlarda enfeksiyon anında entegraz ile ilişkili mutasyon görülmemiştir; GSK-744'ün uzun yarılanma ömrü dikkate alındığında, bu bulgunun kalıcılığını doğrulamak için daha uzun süreli izlem gerekmeyeceği düşünülmektedir.

İnsanlarda da kas içine 800 mg dozunda tek GSK-744 enjeksiyonu ile benzer ilaç düzeyleri elde edilmiş olması, gelecekte üç ayda bir yapılacak enjeksiyonların TÖK için uygulanabilir olduğunu düşündürmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Centers for Disease Control'den J. Gerardo Garcia-Lerma tarafından sunulan ve domuz kuyruklu makakları kapsayan bir çalışmada, virüsle vajinal karşılaşma halinde de benzer korunma düzeyleri elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, GSK-744 enjeksiyonu yapılan altı hayvanda ve altı kontrol olgusunda aylık enjeksiyonlarla elde edilen korunmaya ilişkin bulgular ayrı bir poster şeklinde de sunulmuştur. [2, 3] 

Kaynaklar

1. Andrews CD et al. Correlating GSK1265744 plasma levels to prevention of rectal SHIV transmission in macaques. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Sözlü sunum özeti 39.
<http://www.croiwebcasts.org/console/player/22066>
2. Garcia-Lerma JG et al. Monthly GSK744 long-acting injections protect macaques against repeated vaginal SHIV exposures. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru sözlü sunum özeti 40LB ve poster 941LB.
<http://www.croiwebcasts.org/console/player/22067>
3. Andrews CD et al. GSK1265744 long-acting protects macaques against repeated high-dose intravaginal challenges. Geç başvuru poster 941LB.

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Viral yükün saptanabilir düzeyin altında olduğu durumlarda HIV bulaşı yok: PARTNER çalışmasının bulguları daha uzun süreli izleme gereksinim olduğunu ortaya koyuyor

Simon Collins, HIV i-Base

PARTNER çalışması, HIV serolojisi açısından birbiri ile uyumsuz olan ve kondom kullanmayan eşlerde, HIV pozitif birey antiretroviral tedavi (ART) kullanırken ve viral yükü saptanabilir düzeyin altında iken HIV bulaşma riskini tahmin eden uluslararası gözlemsel bir çalışmadır.

Bu sadece akademik amaca hizmet eden bir konu değildir; korunma amaçlı tedavi yaklaşımının etkisini vurgulayan programların güvenilirliğini tanımlamak açısından bu konunun açıklığa kavuşturulması son derece önemlidir. Ayrıca bireylerin, kendi risk düzeyleri konusunda kendi kararlarını vermelerini de sağlamak açısından gereklidir.

Bu çalışmanın ara dönem analizlerinde elde edilen ve Londra Üniversitesi'nden Alison Rodger tarafından,

3-6 Mart 2014 tarihlerinde Boston'da düzenlenmiş olan Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) sunulan bulguları, 900 çift-yılı boyunca süren izlemde, eşle bağlantılı herhangi bir bulaşmanın olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, 586 heteroseksüel ve 308 eşcinsel erkek eşe aittir. (1)

Çalışmaya dâhil edilme ölçütlerinden biri, rutin olarak kondom kullanmıyor olmaktır. Farklı cinsel ilişki türlerinde rezidüel bulaşma riskinin erimi hakkında daha kesin bir fikre sahip olabilmek için, cinsel davranışlara ilişkin bir anket uygulanmıştır. HIV tedavisi bu riski önemli ölçüde azaltmakla birlikte, bu bilgi, büyük oranda heteroseksüel ve sıklıkla kondom kullanmaya devam eden çiftlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiş çok az sayıda veriye dayanılarak edinilmiştir.

Kasım 2013 tarihine dek PARTNER çalışmasına 1.110 çift dâhil edilmiştir. Antiretroviral tedavi kullanma süresi ortanca beş yıldır (Çeyrek değerler genişliği-ÇDG 1,9-11,4) ve çiftler, ortanca iki yıl boyunca kondomsuz cinsel ilişkide bulunduklarını beyan etmişlerdir (ÇDG 0,5-6,3). İzlem boyunca, kondomsuz 44.500 kez cinsel ilişkide bulunulmuştur; bunlara 21.000 kez girilen anal ilişki de dâhildir (bakınız Tablo 4). Çiftler, yılda ortanca 45 kez (ÇDG 16-90) kondomsuz ilişkide bulunmuşlardır.

Bu analize dâhil edilmek için, pozitif eşin viral yükünün <200 kopya/mL olması gerekir. Bazı HIV negatif bireyler çalışma sırasında pozitifleşmiş olsa da, filogenetik analizler, bu bulaşmaların HIV pozitif eş ile bağlantılı olmadığını ortaya koymuştur. İzlem süresinde eşleri dışında kişilerle kondomsuz ilişki tanımlayanların oranı, eşcinsel çiftlerde %34, heteroseksüel HIV negatif eşlerde ise %3 olmuştur.

Risk kestirimi basitçe gerçekleşen veya gerçekleşmeyen bulaşmaların sayısına değil, araştırmacıların, bu bulguların sadece şans eseri ortaya çıkmadığını kanıtlayacak istatistiksel hesaplamalarına da dayanmaktadır. Aynı bulgunun şans eseri ortaya çıkma olasılığının %5 olmasını kabul edilebilir bulma şeklindeki standart varsayıma dayanılarak, bu, %95 güven aralığının (%95 GA) üst sınırı olarak belirlenmektedir.

Çalışmada yapılan analizler, eşler arasında HIV bulaşma hızının sıfır olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, %95 GA'nın üst sınırı, tüm çalışma için her 100 çift-yılı başına 0,40, anal seks için her 100 çift-yılı başına 0,96 (eşcinsel ve heteroseksüel çiftler birlikte)

ve ejakülasyon ile veya ejakülasyon olmadan alıcı anal seks için (eşcinsel çiftler) de her 100 çift yılı başına 1,97 bulunmuştur.

Her cinsel eylem için bulaşma riski, vajinal ilişkide bulunan HIV negatif bir erkek için 1:5000'den, alıcı anal seks yapan HIV negatif bir erkek için 1:2000'e kadar değişmektedir.

PARTNER çalışmasında elde edilen bulgulara dayanılarak, bu riskler için yapılan teknik olmayan açıklama, bir çift için on yıl içinde bulaşma riski, ortalama bir katılımcı için (yılda 45 kez ilişkiye girdiği kabul edilerek) %4, anal seks içinse %9 kadar yüksek olabilir şeklindedir. Alıcı anal seks için on yıl içinde bu oran %32'ye ulaşmaktadır. Bu risklerin daha da yüksek olma şansı ise %2,5'dir.

Çalışmaya dâhil edilen katılımcılar ART kullanmıyor olsalardı, cinsel eylem başına yapılan iki meta-analizin bulgularına dayanılarak heteroseksüel çiftlerde 15, eşcinsel çiftlerde ise 86 bulaşma olması beklenirdi.

PARTNER çalışmasından elde edilen veriler, bu soruyu irdeleyen daha önceki dört farklı çalışmada elde edilenlerden daha değerlidir. Ancak, bu üst sınır tahminleri izlem süresine bağlıdır ve çalışma henüz tamamlanmamıştır. Eğer ilerleyen yıllarda da benzer bulgular elde edilirse, üst sınırlar daha da düşecektir.

PARTNER çalışmasına dâhil edilmiş olan katılımcılardan elde edilen son bulguların yanı sıra, bu çalışmanın devamı niteliğini taşıyacak olan PARTNER 2 çalışmasına 450 eşcinsel erkek çift dâhil edilmesi ve böylece anal seks için yaklaşık 2000 hasta yılı sürecek bir izlem süresi elde edilmesi planlanmaktadır. Bu şekilde, vajinal seks için elde edilmiş olana benzer güven düzeyleri sağlanmış olacaktır.

Araştırmacılar, bu bulguların yorumlanabilmesi için çevrimiçi kaynaklar da sağlamıştır. (2, 3)

Tablo 4. HIV negatif eşin riskli davranışları ve eşler arasında HIV bulaşının tahmini oranları

Eşlerin HIV durumu ve cinsel yönelimi	HIV negatif eş tarafından kondomsuz uygulanan cinsel ilişkinin tipi	Bağlantılı geçiş (s)	İzlem süresi (Çift yılı)	Kondomsuz cinsel ilişkilerin yaklaşık sayısı	Her 100 çift yılı için oran (%95 GA)	10 yıllık risk (%95 GA)
Tüm çalışma grubu	Her tür seks (VY <200)	0	894	44.450	0 (0-0,00008)	0 (%0-3,9)
	Her tür seks (VY < 50)	0	836	41.480	0 (0-0,00009)	0 (%0-4,2)
	Anal seks	0	374	21.030	0 (0-0,00017)	0 (%0-9,2)
Heteroseksüel çiftler (erkek pozitif)	Seks	0	288	13.730	0 (0-0,00028)	0 (%0-11,7)
	Vajinal seks (ejakülasyon ile)	0	191	8.910	0 (0-0,00043)	0 (%0-17,1)
	Vajinal seks (ejakülasyon olmadan)	0	174	6.380	0 (0-0,00060)	0 (%0-18,7)
Heteroseksüel çiftler (kadın pozitif)	Seks	0	298	14.300	0 (0-0,00027)	0 (%0-11,4)
	Vajinal seks	0	272	14.150	0 (0-0,00027)	0 (%0-12,4)
Erkek eşcinsel çiftler	Anal seks	0	308	16.420	0 (0-0,00023)	0 (%0-11,0)
	Alıcı anal seks (ejakülasyon ile veya olmadan)	0	182	7.750	0 (0-0,00050)	0 (%0-17,9)
	Anal seks	0	262	11.750	0 (0-0,00033)	0 (%0-12,8)

GA, güven aralığı; VY, viral yük.

Simon Collins PARTNER çalışmasının Yönetim Kurulu'nda HIV pozitif toplumunun temsilcisidir. +

Yorum

Teknik açıdan kolay olmasa da, riskle ilintili güven aralıkları kavramını açıklayabilmek önemlidir. Ancak, PARTNER gibi ileriye dönük çalışmalarda gözlenen oranlara benzer şekilde güvenilir veriler elde edilmediği takdirde bunu sağlamak mümkün değildir.

Elde edilmiş olan bulgular, viral yük saptanabilir düzeyin altında olduğunda kondomsuz seks yapmanın güvenilirliğini kanıtlamamakta, sadece, yıllardır kondom kullanmadan cinsel ilişkide bulunmakta olan bireylerin risk düzeyine ilişkin en güvenilir kanıtları sunmaktadır. HIV enfeksiyonuna genetik predispozisyon bulunması ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar gibi risk üzerinde etkili olabilecek diğer faktörler, toplum düzeyinde değil, daha çok bireysel düzeyde riski artırır.

Yine de bu bulgular son derece olumludur ve İngiltere'de, özellikle eşcinsel erkeklerde ortaya çıkan yeni enfeksiyonların, henüz tam almamış bireylerden kaynaklanacağını ve sıklıkla primer enfeksiyondaki yüksek viremi düzeyine bağlı olduğunu ortaya koyan modelleri destekler niteliktedir.

Kaynaklar

1. Rodger A et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru sözlü sunum özeti 153LB. <http://www.croiwecasts.org/console/player/22072>
2. Q&A fact sheet and resource on the interim results from the PARTNER Study.

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Anneden bebeğe geçişin önlenmesi ve anne sağlığı

Annede tenofovir kullanımı halinde bebekte kemik mineral içeriğinde azalma

Polly Clayden, HIV i-Base

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Puerto Rico'da yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada, annede tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanımının, yenidoğanın kemik mineral içeriğinde anlamlı ölçüde azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Tenofovir disoproksil fumarat günümüzde British HIV Association (BHIVA) ABD Department of Health and Human Services (DHHS) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarında gebe kadınlarda kullanılmak üzere önerilmektedir. Ancak bu ilacın, bebeklerin kemikleri üzerindeki etkisi hakkında yeterince bilgi yoktur.

National Institute of Health (NIH)'den (Ulusal Sağlık Enstitüsü) George Siberry, in utero TDF'ye maruz kalmış ve kalmamış bebeklerde kemik mineral içeriğini karşılaştırmak amacıyla yürütülmüş olan bir çalışmanın bulgularını sunmuştur.

Bu araştırma, Pediatrik HIV Kohortu Çalışması'nın (Pediatric HIV Cohort Study-PHACS) Antiretroviral Toksisitelerinin İzlenmesi (Surveillance Monitoring of Antiretroviral Toxicities-SMARTT) bileşeninin bir parçasıdır. Çalışmaya gebe HIV pozitif kadınlar ve bu kadınlardan doğan ve HIV ile enfekte olmayan 0-1 haftalık bebekler dâhil edilmiştir.

Tenofovir disoproksil fumarat alt çalışmasına ABD'den 14 ve Puerto Rico'dan 9 merkezden, HIV ile karşılaşmış fakat enfekte olmamış, gestasyonel yaşı en az 36 hafta olan yenidoğan bebekler dâhil edilmiştir. Bebekler iki gruba ayrılmıştır; TDF grubu, anneleri gebeliğin üçüncü üç ayında sekiz hafta veya daha uzun süre bu ilacı kullanan bebekleri kapsamaktadır. TDF-olmayan grup ise gebeliği boyunca herhangi bir zamanda TDF kullanmamış annelerden doğan bebekleri içermektedir.

Bebeğin kemik mineral içeriğini ölçmek amacıyla, doğduktan sonraki dört hafta içinde bebeğin tüm vücudu dual enerjili X ışınli abzorpsiyometri (DEXA) ile taranmıştır. Elde edilen ölçümler, kafa ölçümleri dâhil edilerek ve edilmeyerek analiz edilmiştir. Taramalar standardize edilmiş ve merkezi olarak yönetilmiştir.

Çalışma, kollar arasında kemik mineral içeriğindeki 0,5'lik standart sapmayı veya ortalama %7'lik farkı saptayacak %80 güce sahiptir. Bu durumda, her kolda değerlendirilebilir nitelikte en az 63 olgu elde edebilmek için 75 bebeğin çalışmaya dâhil edilmesi hedeflenmiştir. Dr. Siberry, çalışmanın, kemik mineral içeriğinin normal veya anormal olması temeline dayanmadığını, çünkü bebekler için normların belirlenmemiş olduğunu belirtmiştir.

TDF grubunda değerlendirilebilir 74 bebek, TDF-olmayan grupta ise 69 bebek vardır. Annelerde TDF kullanımı, annenin izlendiği merkeze göre değişkenlik göstermiştir ($p < 0,001$). TDF grubundaki annelerde evli olma oranları ve ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörü kullanma oranları, TDF-olmayan gruptakilerden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %31 ve %22; $p = 0,04$ ile %86 ve %64; $p = 0,005$). Bunun dışında gruplar demografik özellikleri, bebeklerin vücut ağırlığı z skoru ($p = 0,38$), boy z skoru ($p = 0,21$) ve gestasyonel yaşı ($p = 0,6$) açısından benzer bulunmuştur. Üçüncü üç ayda CD4 T lenfosit sayısı >250 hücre/mm³ ve viral yükü <400 kopya/mL olan annelerin sayısı iki grupta birbirine benzerdir.

TDF grubunda en yaygın olarak kullanılan rejimler TDF/emtricitabin (FTC)/ritonavirle güçlendirilmiş atazanavir (%52) ve TDF/FTC/ritonavirle güçlendirilmiş darunavir (%16) olmuştur. TDF-olmayan grupta ise zidovudin (AZT)/lamivudin (3TC)/ritonavirle güçlendirilmiş lopinavir (%41) ve AZT/3TC/abakavir (ABC) (%21) en yaygın kullanılan rejimler olarak belirlenmiştir.

Bebeklerin tüm vücut kemik mineral içeriğinin düzeltilmemiş ortalama değeri, TDF grubunda, TDF-olmayan gruptakinden 7,9 g daha düşük (sırasıyla 56 g ve 63,8 g; %12,2, 0,5 standart sapma; p=0,002) bulunmuştur. Bu etki, çok değişkenli modelde de devam etmiş (merkeze, bebeğin gestasyonel yaşına, boyuna, etnik özelliğine, DEXA sırasındaki yaşına, annenin kullandığı güçlendirilmiş proteaz inhibitörü kullanımına, annenin yaşına ve sigara kullanma özelliğine göre uyarlanmış) ve kemik mineral içeriği TDF grubunda diğer gruba kıyasla 6,4 g daha düşük (%95 güven aralığı 2,1 ile 10,7) bulunmuştur (p=0,004). Tüm vücut kemik mineral içeriği analizine kafa dâhil edilmediğinde de benzer bulgular elde

edilmiştir.

Dr. Siberry, annenin CD4 T lenfosit sayısının ve viral yükünün iki grupta benzer olması nedeniyle, bu parametrelerin bebekteki kemik mineral içeriği ile bir bağlantısı olmadığı sonucuna vardıklarını ifade etmiştir. Ancak çalışmanın randomize olmaması ve TDF-olmayan grupta proteaz inhibitörü kullanımı ve üçlü nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü kullanımı oranlarının yüksek olması gibi etki karışımı yaratabilecek unsurların bulunması şeklindeki faktörlerin çalışmayı sınırladığını belirtmiştir. SMARTT çalışmasının kapsamında bu bebeklerin uzun yıllar boyunca izlenecek olmaları da çalışmanın avantajıdır. 

Yorum

Çalışmadan sonra sorulan en önemli soru, bu verilerle ne yapılması gerektiği olmuştur. Dr. Silberry, bu bulguların, gebelikte TDF kullanımına ilişkin güncel önerilerin değiştirilmesi için yeterli olmadığını vurgulamıştır. Ancak, “Bu, annenin TDF kullanımının bebeğin kemikleri üzerindeki etkisi konusundaki uzun süredir dile getirilen endişeleri ele alan ilk çalışmadır ve bu endişelerin haklı olabileceğine dair kanıtlar sumaktadır.” demiştir. Dr. Silberry, bu fenomeni daha iyi anlayabilmek için boylamsal çalışmaların bulgularına ihtiyaç olduğunu ileri sürmüştür.

SMARTT çalışmasının izlem sürecinin yanı sıra, IMPAACT 1077 PROMISE anne ve bebek sağkalımı çalışmasının bir alt çalışmasında (IMPAACT P1084S), TDF’nin HIV pozitif kadınlarda gebelik ve emzirme sırasında kemik ve böbrekler üzerindeki etkileri incelenmektedir. (2) Bu çalışma Afrika’da birkaç merkezde yürütülmektedir ve ayrıca, bebeklerde kemik ve böbreklerin de incelenmesini kapsamaktadır. Tenofovir disoproksil fumarata maruz kalmış ve kalmamış bebekleri kıyaslamak amacıyla randomize edilmiştir ve bulgularının 2016 yılında elde edilmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Siberry et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 3-6 Mart 2014. Boston. Sözlü sunum özeti 71. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22145>
2. Clinical trials.gov. Study of effects of tenofovir on bone health and kidneys during pregnancy and breastfeeding. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066858>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Direnç-Tedavi stratejileri

Viral yükü saptanabilir düzeyin altında iken tedavisini kesen bireylerin %12’sinde nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine direnç gelişiyor: stokların tükenmesinin olası etkileri

Simon Collins, HIV i-Base

Antiretroviral tedavinin kesilmesi önerilmese de, bazı ülkelerde ilaç stoklarının tükenmesi nedeniyle tedavi zorunlu olarak kesintiye uğramaktadır.

İngiltere İlaç Direnci Veritabanı’ndan elde edilen veriler, bu kesintilerin ilaç direnci gelişmesi açısından risk oluşturduğuna dikkat çekmektedir.

Londra Üniversitesi'nden Valentina Cambiano ve arkadaşları, viral yükü en azından altı aydır <200 kopya/mL olan ve geçmişte nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü(NNRTI) direnci öyküsü bulunmayan bireylerde, NNRTI temelli tedaviye ara verildikten sonra viral yükte ortaya çıkan geri tepme sırasında ilaç direncine ilişkin mutasyonları incelemişlerdir.

Tedaviyi kestikten sonra direnç testi yapılmış olan 208 hastadan %39'u efavirenz ve %61'i de nevirapin kullanmaktadır. Olguların çoğunda omurga tedavisi için lamivudin (3TC) (%85) ve zidovudin (AZT) (%63) kullanılmıştır. Tedavi, ortalama 12 ay boyunca antiretroviral tedavi kullanıldıktan sonra kesilmiştir (çeyrek değerler genişliği - ÇDG 5-32 ay).

Tedavi kesildikten sonraki ilk direnç testinde 25/208 hastada (%12; %95 güven aralığı-GA 8-17) en az bir adet majör NNRTI mutasyonu saptanmıştır. Tedavisini bölmeli kesen (NNRTI'yı kesip, NRTI tedavisine en az 7 gün daha devam eden) 20/208 olguda direnç oranının daha düşük olduğuna dair

bir bulgu elde edilmemiştir; ancak olgu sayısının az olması nedeniyle bu kestirimlerin güven aralıkları geniş bulunmuştur. Bu olgularda direnç testi, ilaç kesildikten ortalama 12 ay sonra yapılmıştır (ÇDG 3-20).

En sık rastlanan mutasyonlar K103N (%64) ve G190A (%12) olmuştur; K101E, V108I, Y181C, L100I, V106A, Y188L ve P225H olguların %8 (s=2) veya daha azında saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, NNRTI direnci ile ilişkili mutasyonların kestirilmesini sağlayan tek bağımsız faktör, en düşük CD4 T lenfosit sayısı olarak belirlenmiştir (her 100 daha fazla hücre için risk oranı=0,67; %95 GA 0,53-0,85; p=0,001).

Yazarlar, bu konuda günümüze değin yapılmış en geniş çaplı çalışma olan bu araştırmada, incelenen olguların %12'sinde saptanan NNRTI direncinin sık rastlanan bir durum olduğu sonucuna varmışlardır. Bu geriye dönük bir analiz olmakla birlikte, tedavinin kesilmesi ile ilaç direnci araştırılması arasında geçen zaman dikkate alınacak olursa, direnç gelişme riskinin bu çalışmada belirtilenden daha yüksek olabileceği düşünülebilir. 

Yorum

Bu bulgular, ilaç stoklarının çok güvenli olmadığı ve AZT ve/ya 3TC ile birlikte NNRTI temelli rejimlerin kullanıldığı ülkeler açısından önem taşımaktadır. Bu bağlamda, tenofovirin diğer nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörlerine göre daha uzun bir yarı ömrü olmasının, NNRTI direnci üzerinde koruyucu bir etki oluşturup oluşturmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Bu çalışma ayrıca, antiretrovirallere kesintisiz ulaşma güvencesine sahip olmayan bireylerde klinik akıbetin ne olduğunda dair çalışmaların bulunmadığı konusunun da altını çizmektedir. Stoklarda tükenme sık bildirildiği halde, bunun kliniğe ve prognoza nasıl yansdığı konusunda herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

HIV Medicine'deki yakın tarihli bir makalede, atazanavir/ritonavir temelli rejimler (büyük oranda hasta uyumunun yetersiz olması nedeniyle) kesildikten sonra gelişen dirence ilişkin veriler bildirilmiş ve stokların sıkça tükendiği ülkelerde ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerini temel alan rejimlerin yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bu, İrlanda'da 110 hastayı kapsayan geriye dönük bir çalışmadır ve olgularda proteaz inhibitörlerine dirençle ilişkili minör mutasyonlar saptanmakla birlikte, atazanavir/ritonavir yeniden başlandıktan sonra viral yükün yeniden baskılanabildiği görülmüştür. (2)

Kaynak

1. Cambiano V et al. Detection of NNRTI resistance mutations after interrupting NNRTI-based regimens. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 593.

<http://croiconference.org/sites/all/abstracts/593.pdf> (PDF)

2. Tinago W et al. Characterisation of associations and development of atazanavir resistance after unplanned treatment interruptions. HIV Medicine (2014), 15 (4) 224-232. DOI: 10.1111/hiv.12107.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215370>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Viral yükün yüksek olduğu durumlarda ikili tedavi daha az etkili: raltegravir/darunavir/ritonavir ile NEAT001 çalışması

Simon Collins, HIV i-Base

Viral yükü yüksekken tedaviye başlayan bireylerde bir entegraz inhibitörü ile güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü (PI) kombinasyonu ile uygulanan ikili tedavinin, 96. haftada PI temelli üçlü tedaviden daha aşağı olmadığı gösterilmiştir.

Nantes'deki Üniversite Hastanesi'nden Francois Raffi, daha önce tedavi kullanmamış hastalarda günde bir kez darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg) ile günde iki kez raltegravir kombinasyonunu (s=401), yine aynı dozda darunavir/ritonavir ile günde bir kez tenofovir/emtrisitabin kombinasyonu (s=404) ile karşılaştıran, Avrupa'da yürütülmüş bir bağımsız araştırmacı işbirliği çalışmasının sonuçlarını sunmuştur.

Bu NEAT001 çalışmasıdır (Fransa'da ANRS143) ve 15 ülkeden 78 merkezi kapsayan, bağımsız araştırmacılardan oluşan bir Avrupa Birliği ağının yürüttüğü ilk çalışmadır. NEAT001 randomize, faz 3, açık etiketli, 96 haftalık bir çalışmadır. Çalışmanın birincil birleşik sonlanma noktası, virolojik ya da klinik başarısızlık gelişene dek geçen zaman olarak belirlenmiştir. Raltegravir için yapılmış bir aşağı olmama çalışması olan bu araştırmada, tedavi niyetli analizde %9'luk mutlak fark başarısızlık olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri, CD4 T lenfosit sayısının <500 hücre/mm³ olması, hastaların hepatit B ile enfekte olmaması ve majör ilaç direnci mutasyonlarının bulunmamasıdır.

Virolojik başarısızlık, viral yükte 18. haftaya dek <1 log azalma olmaması veya viral yükün 24. haftada >400 kopya/mL olması veya 32. haftada ya da bundan sonra viral yükün >50 kopya/mL olması şeklinde tanımlanmıştır. Klinik sonlanma noktaları ise yeni ortaya çıkan veya yineleyen ciddi olayları kapsamaktadır.

Katılımcıların çoğunluğu erkektir (%88) ve beyazdır (%82); ortalanca yaş 37 yıldır. Başlangıçta, viral yükün ortalanca değeri 4,8 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 4,2, 5,1) log kopya/mL bulunmuştur; raltegravir ve tenofovir/emtrisitabin kollarında sırasıyla olguların %36 ve %32'sinde >100.000 kopya/mL ve %6 ve %5'inde de >500.000 kopya/mL saptanmıştır. CD4 T lenfositlerinin ortalanca sayısı sırasıyla 340 (ÇDG 260, 394) ve 325 (ÇDG 248

ve 401) hücre/ mm³ bulunmuştur; olguların yaklaşık %15'inde >200 hücre/mm³ düzeyindedir.

Tenofovir/emtrisitabin koluyla kıyaslandığında raltegravir kolunda, çalışmanın 96. haftasından önce tedaviyi bırakanların sayısı (sırasıyla s=38 ve 22) daha yüksek bulunmuştur; bunun başlıca nedeni, izlemiden çıkan hastaların daha fazla olmasıdır (sırasıyla s=24 ve 15). Ölen olguların sayısı da raltegravir kolunda, tenofovir/emtrisitabin koluna göre daha yüksek olmuştur (sırasıyla s=4 ve 0). Çalışmanın 96. haftasındaki birincil sonlanma noktasına ulaşma ihtimali raltegravir kolunda tenofovir/emtrisitabin koluna görece sayısal olarak daha yüksek olsa da (sırasıyla %17,4 ve %13,7), çalışma kolları arasındaki %3,7'lik farka göre düzeltme yapıldığında bu bulgu, aşağı olmama ölçütlerini karşılamıştır (%95 güven aralığı-GA %1,1 ile %8,6; p=0,12)

Bu fark, 32. haftadan sonra viral yükü >50 kopya/mL olan hasta sayısının raltegravir kolunda, diğer kola göre daha fazla olmasından (sırasıyla s=32 ve 22) kaynaklanmıştır. Çalışmanın 96. haftasında, raltegravir ve tenofovir/emtrisitabin kollarında hastaların sırasıyla %89 ve %93'ünde viral yük <50 kopya/mL düzeyine ulaşmıştır. AIDS ile ilintili ciddi olaylar raltegravir kolunda 5, tenofovir/emtrisitabin kolunda 3 hastada ortaya çıkmış, AIDS ile ilintili olmayan olaylar ise her kolda yedişer hastada görülmüştür.

Planlanmış tabakalı bir analizde, raltegravir, hastalığı ilerlemiş olan hastalarda tenofovir/emtrisitabine göre daha aşağı bulunmuştur. Başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlarda 96. haftada birincil sonlanma noktasına ilişkin oranlar raltegravir ve tenofovir/emtrisitabin kollarında sırasıyla %39 ve %21,3 bulunurken (p=0,02), başlangıçtaki viral yükü >100.000 kopya/mL olanlarda aşağı olmama eğilimi ortaya çıkmıştır (sırasıyla %36 ve %27; p=0,09).

Virolojik başarısızlık saptanan 15 olgudan 13'ünde viral direnç saptanmamıştır; genotipik analizde tenofovir/emtrisitabin kolunda mutasyon görülmezken, raltegravir kolunda 28/36 olguda beş majör mutasyon ortaya çıkmıştır. Bunlara, bir K65R olgusu ve N155H mutasyonu olan beş hasta da dâhildir. Sunumdan sonra sorulan sorulara verilen yanıtta, bu beş olgudan dördünde, başlangıçtaki viral yükün 500.000 kopya/mL düzeyinden çok daha

yüksek olduğu ifade edilmiştir.

Ciddi yan etkilerin sayısı tenofovir/emtrisitabin kolu ile kıyaslandığında raltegravir kolunda daha yüksek olsa da (sırasıyla 61 ve 73 olguda 75 ve 89 olay; insidans hızı sırasıyla 8,3 ve 10,2/100 hasta yılı; $p=0,17$), bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Raltegravir kolundaki dört ölümün nedeni Burkitt lenfoması, DRESS sendromu, melanom ve intihar olmuştur; tenofovir/emtrisitabin kolundaki tek ölüm ise aşırı dozda morfin kullanımına bağlanmıştır. Raltegravir kolunda 8 [kreatin kinaz değerlerinde yükselme ($s=5$), hepatit, Hodgkin lenfoma ve pankreatit] ve tenofovir/emtrisitabin kolunda 4 olguda [kreatin kinaz değerlerinde yükselme ($s=2$), miyokard enfarktüsü ve gama glutamil transferaz yüksekliği] yaşamı tehdit edici olaylar ortaya çıkmıştır.

Kaynak

Raffi F et al. First-line raltegravir (RAL) + darunavir/ritonavir (DRV/r) is non-inferior to tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + DRV/r: the NEAT 001/ANRS 143 randomised trial. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3–6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru sözlü sunum 84 LB.

<http://www.croiwebcasts.org/console/player/22164>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleriyle yapılan monoterapide viral geri tepme oranı %35: beş yıllık PIVOT çalışmasının sonuçları

Simon Collins, HIV i-Base

İngiltere’de Tıbbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council-MRC) tarafından desteklenen uzun vadeli bir strateji çalışmasında, ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri (PI) ile yapılan monoterapide, ciddi komplikasyon gelişme oranının düşük olduğu ve maliyeti azaltma potansiyeli bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, ritonavirle güçlendirilmiş PI grubundaki olguların üçte birinden fazlasında viral yükte geri tepme olurken, standart kombinasyon tedavisini kullananlarda bu oran %3 bulunmuştur.

İngiltere’de yürütülen PIVOT çalışmasına, stabil tedavi ile viral yükü saptanabilir düzeyin altına indirilmiş olan 587 hasta dâhil edilmiştir; hastalar, proteaz inhibitörü/ritonavir (PI/r) veya üçlü tedavi kullanmak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın izlem süresi dört yıl (ortanca 44 ay, en fazla 59 ay)

Raltegravir grubunda açlık lipit değerlerindeki yükselme, tenofovir grubundakine kıyasla daha belirgin olmuştur (total kolesterol-TK $p<0,001$, LDL-c $p=0,02$, HDL-c $p<0,001$ ve trigliserit $p=0,49$); fakat TK:HDL-c oranında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,7$). Raltegravir ve tenofovir/emtrisitabin kollarında kreatin kinaz değerlerinde 3./4. dereceden yükseklik sırasıyla olguların %6,2 ve %5,0’inde ve alanin aminotransferaz değerlerinde 3./4. dereceden artış olguların %3,0 ve %1,0’inde ortaya çıkmıştır.

Çalışmanın 96. haftasında, tahimini glomerüler filtrasyon hızı ile ölçülen kreatinin klirensi, raltegravir grubunda 0,9 artarken, tenofovir/emtrisitabin grubunda -3,8 azalmıştır ($p=0,02$); azalma tedavinin ilk dört haftası içinde olmuştur. 

olmuştur ve çalışmanın birincil sonlanma noktası, ilaç direnci gelişmesi nedeniyle gelecekteki tedavi seçeneklerinin kaybedilmesi olarak belirlenmiştir.

Monoterapi kolundaki katılımcıların viral yük düzeyi üç kez >50 kopya/mL bulunduğu takdirde (yeniden incelenen örnek de dâhil) veya yan etki gelişmesi durumunda ya da hastanın isteği üzerine tekrar üçlü tedaviye geçilmiştir. Ritonavirle güçlendirilmiş PI monoterapisi kolunda bulunan olguların yaklaşık %80’i darunavir/r, %14’ü lopinavir/r ve %7’si bir başka PI kullanmıştır.

Hastaların başlangıçtaki ortanca yaşı 44 yıl (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 38-49) bulunmuştur, olguların %23’ü kadın, %60’ı eşcinsel erkek, %68’i beyaz, %28’i siyah, %4’ü de diğer ırklardandır. Başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı ve en düşük CD4 T lenfosit sayısı sırasıyla 513 hücre/mm³ (ÇDG 392 – 682) ve 178 hücre/mm³ (ÇDG 86 – 250) bulunmuştur. Antiretroviral kullanma süresi ortanca 4,0 yıldır (ÇDG 2,2 – 6,7) ve ortanca 4 ayrı ilaç kullanılmıştır (ÇDG 3 – 6). Çalışmaya dâhil edilme anında katılımcıların

yaklaşık yarısının PI temelli, yarısının da nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) temelli rejimleri kullanmakta olduğu belirlenmiştir.

Her iki kolda da tedavi seçeneklerinin kaybedilme oranı düşük bulunmakla birlikte, PI/r monoterapi kolunda tedavi seçeneklerini kaybeden olguların sayısı, üçlü tedavi kolundakinden daha fazla olmuştur. Bu olguların sayısı 36 ay sonra sırasıyla 6 (%2,1) ve 2 (%0,7) [fark %1,4 (%95 güven aralığı-GA -%0,4 ile %3,4); p=0,15] ve çalışmanın sonunda 6 (%2,1) ve 4 (%1,8) [fark -%0,2 (%95 GA -%2,5 ile %2,46); p=0,85] bulunmuştur.

Ancak, monoterapi kolunda viral yük, diğer kola kıyasla daha sık geri tepmiştir [sırasıyla %35 ve %3,2; fark %31,8 (%95 GA %24,5 ile %39,0); p<0,001]. Viral geri tepme gelişen olguların tamamında viral yük ya kendiliğinden ya da iki adet nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ekledikten sonra tekrar saptanabilir düzeyin altına inmiştir.

Kollar arasında CD4 T lenfosit yanıtı (p=0,21), ciddi

komplikasyon sayısı (p=0,15) veya nörobilişsel işlevde değişiklik (ortalama NPZ skorunda değişiklik, p=0,86) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, monoterapi grubunda 3/4. dereceden ciddi olayların sıklığı, üçlü tedavi grubuna kıyasla daha az olmuştur [sırasıyla s=137 ve 159 (%46 ve %55; fark -%8,4; %95 GA -%16,4 ile %0,3); p=0,043].

Posterde, monoterapi kolunda üçlü tedavi koluna görece gözlenen daha yüksek sayıdaki ölümler (sırasıyla s= 3 ve 1) hakkında herhangi bir ayrıntı bulunmamakla birlikte, bunların büyük oranda kanserlere bağlı olduğu ve tedavi stratejisine atfedilemeyeceği ortadadır.

Son olarak, elde edilen bulgular, PI/r monoterapisi ile genelde ortalama (standart hata) £21.260 (700) harcanırken, üçlü tedavinin maliyetinin £30.230 (860) olduğunu ve beş yıl içinde kişi başına £8.970 (-6.790 ile -11.160) tasarruf yapıldığını ortaya koysa da, bu hesaplar, viral geri tepme olan hastalarda yapılan tedavi değişikliğine ilişkin ek maliyeti dikkate almamıştır. 

Yorum

PI monoterapisi kullanan hastalarda gözlenen çok yüksek viral geri tepme oranları, reçetelene kılavuzlarında bu çalışmayı temel alan değişikliklerin pek olası görünmediğini düşündürmektedir. Uzun süreli ve ayrıntılı izlem sonucunda elde edilen veriler dikkate alındığında, posterde çok az bilgi bulunuyor olması ilginçtir.

Virolojik başarısızlığın geçmişte kullanılan tedavilerle, seçilen PI ile, hastanın uyumuyla (ilaçların gıdalarla birlikte alınmaması dâhil) veya başka faktörlerle ilişkili olup olmadığına dair hiçbir analizin bulunmama nedeni açık değildir. Ayrıca, çalışmadaki ölümlere ilişkin hiçbir ayrıntının neden verilmemiş olduğu da belli değildir.

Hastanın bütünsel yönetiminin ayrıntılı analizi yerine sadece ilaç fiyatlarına bağlı olarak ortaya çıkan maliyet farklılıklarını değerlendirmek ve yorumlamak güçtür.

Bu çalışmanın bulguları, Liverpool'daki British HIV Association (BHIVA) konferansında sözlü olarak ve daha fazla ayrıntı ile sunulacaktır.

Kaynaklar

Paton N et al. Randomised controlled trial of a PI monotherapy switch strategy for long-term HIV management. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2014, Boston. Geç başvuru poster özeti 550LB.

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

ANTİRETROVİRALLER

Daha önce tedavi kullanmamış hastalarda atazanavir, raltegravir ve darunavir virolojik açıdan eşdeğer olsa da tolere edilebilirlik açısından farklılıklar sergilemektedir: ACTG 5257 çalışmasının bulguları

Simon Collins, HIV i-Base

ACTG 5257 çalışmasının birincil bulguları, Amerika Birleşik Devletleri Department of Health and Human Sciences (DHHS) kılavuzunda ilk seçenek olarak belirtilen üç ilacın varsayımsal olarak birbirine görece denkliliğinin bozulmasına neden olmuştur. Los Angeles'deki California Üniversitesi'nden Raphael Landovitz, 3-6 Mart 2014 tarihlerinde Boston'da düzenlenen 21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI), daha önce tedavi görmemiş 1800'den fazla katılımcı ile yürütülen bu ilk geniş çaplı, açık etiketli randomize çalışmanın bulgularını sunmuştur. (1)

Çalışma, üç ilaç grubunun eşdeğer olduğu hipotezi temel alınarak ve herhangi bir ikili karşılaştırmayı tanımlamak için %90 güce sahip olacak şekilde tasarlanmıştır.

Eşdeğerlik, 96. haftadaki olayların birikimli insidansı temel alınarak, bulguların %97,5 güven aralığı (GA) +/- %10 sınırları içinde olması ile tanımlanmıştır. Üstünlük için %97,5 GA'nın %10'dan fazla ve alt sınırın da sıfırdan büyük olması öngörülmüştür. Üç çalışma grubunda da omurga rejimi olarak tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC) kullanılmıştır. Atazanavir (ATV)/ritonavir (r) (300 mg/100 mg) ve darunavir (DRV)/r (800 mg/100 mg) tek doz ve raltegravir (400 mg) günde iki kez uygulanmıştır.

Tüm grup esas alındığında çalışmanın performansı beklenenden daha iyi olmuştur; beklenen ve gerçek oranlar virolojik başarısızlık için sırasıyla %25 ve %16, tolere edilebilirlikte başarısızlık için sırasıyla %10 ve %7 ve izlemiden çıkma için sırasıyla %12 ve %5 bulunmuştur. Çalışmanın tüm kollarında iyi sonuç alınmış olmakla birlikte, virolojik başarısızlık

gelişene dek geçen zaman veya toksisite nedeniyle tedaviyi kesmeye kadar geçen birikimli zaman şeklindeki birincil sonlanma noktalarında, bazı karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Çalışmanın tüm kollarında başlangıçtaki özellikler iyi dengelenmiştir. Ortalama yaş 37 yıldır; katılımcıların %24'ü kadındır. Olguların %42'si siyah, %36'sı beyaz ve %22'si İspanyoldur. CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı 308 hücre/mm³ (çeyrek değerler genişliği-ÇDG170-425; %30 olguda <200 hücre/mm³) ve viral yük 4,6 log kopya/mL (ÇDG 4,1-5,1; %30 olguda >100.000 kopya/mL ve bunların %7'sinde >500.000 kopya/mL) bulunmuştur.

Olguların yaklaşık %8'i iki yıl içinde izlemiden çıkmıştır; çalışmanın 96. hafta analizine olguların %92'si dâhil edilmiştir.

Çalışmanın ATV/r, raltegravir ve DRV/r kollarında tedavi niyetli (TN) analizde (tolere edilmeme durumunda ilaç değişikliğine izin verilmiştir) olguların sırasıyla %88, %94 ve %89'unda ve yine tedavi niyetli analizde (antiretroviral tedavinin kesilmesi=başarısızlık) sırasıyla %63, %80 ve %73'ünde viral yük <50 kopya/mL düzeyine indirilerek virolojik baskılanma elde edilmiştir.

İkili karşılaştırmalarda üç rejimin birbirine eşdeğer olduğu gösterilmiştir-ATV/r ile raltegravir (fark %3,4; %97,5 GA - %0,7, %7,4); ATV/r ile DRV/r (fark -%2,2; %97,5 GA -%6,7, %2,3) ve DRV/r ile raltegravir (fark %5,6; %97,5 GA %1,3, %9,9).

Tolere edilebilirlikteki başarısızlığın birikimli insidansına ilişkin analizde, DRV/r ve raltegravirin aşağı olmadıkları belirlenmiştir (fark %3,6; %97,5 GA %1,4, %5,8). Ancak, ATV/r, hem DRV/r'den (fark %9,2; %97,5 GA %5,5, %13) hem de raltegravirden daha aşağı bulunmuştur (fark %13; %97,5 GA %9,4, %16).

Bu fark, yan etkilerden kaynaklanmıştır; ATV/r, raltegravir ve DRV/r kollarında sırasıyla olguların %16'sı, %1'i ve %5'i yan etki nedeniyle tedaviyi kesmiştir (gastrointestinal yan etkiler için sırasıyla s=25 ve 2 ve 14; bilirübinde artış/sarıklık için sırasıyla s=47 ve 0 ve 0 ve böbrek taşları için sırasıyla s=4

ve o ve o). Bilirubin düzeyleri artan/sarılık gelişen 47 olgudan 8'inde tedavi erken değiştirilmiştir ve bunların 30'u zaten virolojik başarı elde edilmiş olgulardır.

Virolojik başarısızlık gözlenen hastaların yaklaşık %75-80'inde genotipik direnç testi sonuçları elde edilebilmiştir; ATV/r, raltegravir ve DRV/r kollarında sırasıyla olguların %2,8, %3,3 ve %2'sinde birincil mutasyonlar [başlıca M184V ve diğer nükleozit analogu revers transkriptaz (NRTI) mutasyonları] saptanmıştır. Ancak, raltegravir grubunda direnç saptanan 11/18 hastada, NRTI mutasyonları ile birlikte ya da tek başına entegraz

mutasyonları olduğu tespit edilmiştir.

Tolere edilebilirliğe ilişkin iki alt çalışmanın daha bulguları sunulmuştur. Proteaz inhibitörü/r kullanımını içeren her iki çalışma kolunda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve trigliserit düzeyleri, ritonavir ile karşılaşmadan bağımsız olarak raltegravir koluna kıyasla daha fazla artış sergilemiştir ($p<0,001$).

CD4 T lenfosit düzeylerindeki artışlar çalışmanın tüm kollarında benzer bulunmuştur (+284; ÇDG 270, 300); ancak DRV/r kolunda, istatistiksel anlamlılık sergilememekle birlikte artış biraz daha az olmuştur (+256; ÇDG 240, 271). 

Yorum

Bu çok geniş çaplı bir çalışmadır ve bu da, istatistiksel anlamlılık sergileyen bazı bulguların klinik açıdan o kadar da önemli olmadığı anlamına gelebilir. Bu veri kümesi, kardiyovasküler, metabolik, iskelet sistemi, lipid düzeyleri, biyogöstergeler, davranış, ilaca uyum ve kilit niteliğindeki alt gruplar gibi pek çok başka faktörlerin analizi için de kullanılabilir.

Atazanavir ile ilişkili yan etkilerin insidansı, faz III çalışmalarında bildirilene benzer olsa da, diğer ilaçların kesilme oranları, çalışmada beklenenden daha düşük olmuştur.

Kaynaklar

1. Landovitz RJ et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/tenofovir: ACTG 5257. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Sözlü sunum özeti, 85. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22165>
2. Ofotokun I et al. Darunavir or atazanavir vs raltegravir lipid changes are unlinked to ritonavir exposure: ACTG 5257. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 746.
3. Brown T et al. Bone density changes after antiretroviral initiation with protease inhibitors or raltegravir. 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru poster özeti 779 LB.

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

YAN ETKİLER

D:A:D çalışmasında yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olaylarla abakavirin bağlantısı sürüyor

Simon Collins, HIV i-Base

3-6 Mart 2014 tarihlerinde Boston'da düzenlenen 21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) Londra Üniversitesi'nden Caroline Sabin tarafından sunulan bir posterde, 2008 yılında, kardiyovasküler riski yüksek olan bireylerde abakavir kullanımı ile miyokard enfarktüsü (ME) arasında

bir bağlantı olduğuna dair elde edilen ilk bulgulardan bu yana D:A:D çalışmasında yapılan izlemin sonuçları bildirilmiştir. (1)

Başlangıçta elde edilen bulgulara atfedilen önem dikkate alındığında, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riski yüksek olan hastalarda abakavirin daha az reçete ediliyor olması ve etki karışımı yaratacak bu yanlı tutumun, bu ilaç ile KVH riski arasında bir ilişki olduğuna dair görüşleri haksız çıkaracak bir etki yaratması beklenir.

İngiltere kılavuzunda, 10 yıllık Framingham skorunun >%20 bulunması sonucunda KVH gelişme riski yüksek olarak tanımlanan HIV pozitif olgularda abakavir kullanılması artık önerilmemektedir. (2) Bu yaklaşım, abakavir ile KVH arasında bir ilişki olduğunu bildiren kohort çalışmalarının sonuçlarına dayanmaktadır; antiretrovirallerle KVH arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla tasarlanmış olan ileriye dönük D:A:D çalışması bunlar arasında en geniş çaplı olanıdır ve bu ilişkiyi ilk kez 2008 yılındaki CROI'da ortaya koyan ilk çalışmadır. (3)

Bu çalışmada, Mart 2008'den önce ve sonra, KVH ve abakavir kullanımını karşılaştırmak için lojistik regresyon modeli kullanılmıştır.

Abakavir kullanımı tabakalı olarak incelendiğinde, KVH riski ılımlı veya yüksek olanlarda Mart 2008'den önce abakavir kullanma eğilimi daha fazla iken

(uyarlanmış odds oranı-uOO 1,14; %95 güven aralığı-GA 0,90, 1,44), bu tarihten sonra azalmıştır (uOO 0,74; %95 GA 0,48, 1,13) (etkileşim için $p=0,007$). Mart 2008'den sonra, daha önce abakavir kullanmakta olan ve KVH riski ılımlı/yüksek olanlarda abakaviri bırakma eğilimi, KVH riski düşük olanlara veya bilinmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur [görece oran-GO 1,49 (%95 GA 1,34-1,65)].

Yeni analizde hâlihazırda abakavir kullanımı halinde ME hızı 0,47 bulunurken (%95 GA 0,42-0,52), abakavir kullanmayanlarda 0,21 olmuştur (%95 GA 0,19-0,22). Abakavirin, ME riskini %98 artırdığı saptanmıştır (GO 1,98; %95 GA 1,72-2,29). Erken ve geç dönemler arasında herhangi bir fark bulunmamıştır ve bulgular, KVH ile ilintili diğer faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra da değişmemiştir. 

Yorum

D:A:D çalışmasının ilk bulgularından sonra bu ilişkiyi yeniden değerlendirebilmeye yetecek miktarda yeni verinin ancak beş yıl içinde toplanabilmiş olması dikkate değer bir bulgudur.

Kaynak

Sabin C et al. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 747 LB.

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Efavirenz, dört ACTG çalışmasının meta analizinde yüksek intihar riski ile ilişkili bulundu

Matt Sharp; HIV i-Base

Efavirenz, kaygı, duygu durum değişiklikleri, uyku bozuklukları, depresyon, intihar düşüncesi ve intihar riski gibi ciddi psikiyatrik yan etkilerin de dâhil olduğu bir yan etki profiline sahip olmasına karşın, en yaygın olarak kullanılan antiviral ilaçlardan biridir. Yeni yapılan bir analizin sonuçları, efavirenz ile ilgili bu sorunların varlığını desteklemektedir.

IDWeek'deki bir sunumda Katie Mollan ve arkadaşları, dört bağımsız araştırmacı tarafından 2001-2007 yılları arasında intihar düşüncesi ve intihar davranışı gösteren olguları saptamak amacıyla yürütülmüş olan ACTG çalışmalarının (A5095, A5142, A5175, A5202) verilerini geriye dönük olarak analiz etmişlerdir. Her ACTG çalışmasında, daha önce antiretroviral

kullanmamış kişilerde randomize olarak efavirenzin ve efavirenz dışı (3'ü proteaz inhibitörü temelli, 1'i üçlü nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü) ilaçların kullanılacağı kollar oluşturulmuştur. Dört çalışmanın üçünde efavirenz açık etiketli olarak kullanılmıştır.

Bu analiz, ortanca 150 hafta boyunca izlenen 5332 katılımcıyı (3241 efavirenz, 2091 efavirenz dışı) kapsamaktadır. Katılımcıların yaklaşık olarak %74'ü Amerika Birleşik Devletleri'nde çalışmaya alınmıştır ve %73'ü erkektir; ortanca yaşları 37'dir (Çeyrek değerler genişliği-ÇDG 30,43) ve %32'si önceden psikiyatrik bir tanı almıştır ya da çalışmaya alınmadan önceki 30 gün içinde psikoaktif bir ilaç kullanmıştır. Bu kişilerin %10'dan azı damar içi ilaç kullanmıştır.

Primer analizde, efavirenz kolunda 47 intihar olayı gerçekleşirken, efavirenz almayanlarda bu sayı 15

bulunmuştur (her 1000 kişi yılı için sırasıyla 8,08 ve 3,66); tehlike oranı (TO) 2,28'dir (%95 Güven aralığı-GA 1,27 ila 4,10; p=0,006). Tamamlanmış veya teşebbüste kalmış intihar sayısı da efavirenz grubunda diğerine göre daha yüksek (sırasıyla 17 ve 5) bulunmuş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tedavi niyetli analizde ise intihar edenlerin sayısı sırasıyla 27 ve 7 olmuş ve bu fark daha fazla anlamlılık sergilemiştir (TO 2,61; %95 GA 1,1 ila 5,9; p=0,03).

Çok değişkenli analizde, dört risk faktörünün intiharla ilişkili olduğu saptanmıştır; bunlar, efavirenz kullanımı (TO 2,15; %95 GA 1,20 ila 3,87; p=0,01), 45 yaş ve üstündekilerle karşılaştırıldığında 30 yaşın altında olma (TO 2,82; %95 GA 1,25 ila 6,34; p=0,04), damar içi ilaç kullanma öyküsü (TO 2,18; %95 GA 1,11

ila 4,30; p=0,02) ve bir psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması veya psikoaktif ilaç kullanımı (TO 3,90; %95 GA 2,23 ila 6,82; p<0,001) şeklinde belirtilmiştir. Ülkeler arasındaki risk değerlendirmesinde, Amerika Birleşik Devletleri'nin (TO 2,32; %95 GA, 1,23 ila 4,38) diğer ülkelere göre (TO 2,02; %95 GA 0,43 ila 9,53) daha yüksek risk taşıdığı belirlenmiştir.

Bir yıl içinde 217 intihar düşüncesi veya davranışı ve 538 intihar girişimi veya tamamlanmış intihar ile zarar riski için gereken sayılara ulaşılması sonucunda, efavirenzin intihar riskini ikiye katladığı belirlenmiştir.

Bu analizde, intihar riskinin toplamda düşük olduğu saptanmış olsa bile, yazarlar efavirenz ile tedavi edilen kişilerin intihar riski yönünden izlenmeleri gerektiğini belirtmektedirler. 

Yorum

Bu analizden anlaşılabileceği gibi, nadir görülen olaylar küçük gruplarda yapılan çalışmalarda istatistiksel bir anlam göstermeyebilirler. Bu çalışma 3 yıllık izlem süresi olan geniş bir çalışmadır. Sonuçlar, diğer randomize ACTG çalışmalarında olduğundan daha geniş bir analizi gerektirmektedir.

İntihar düşüncesi pek fazla bildirilmediğinden ve olası etki karışımları sadece aradaki ilintiği bildirmeye olarak tanıdığından, D:A:D de dâhil olmak üzere kohort çalışmalarında intihar ve efavirenz kullanımı ile ilgili yapılan analizler, hasta sayılarının büyük ve izlem dönemlerinin uzun olması nedeniyle önemlidirler.

Kaynak

Mollan K et al. Hazard of suicidality in patients randomly assigned to efavirenz for initial treatment of HIV-1: a cross-study analysis conducted by the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). IDWeek 2013. 2-6 Ekim 2013, San Francisco. Özet 670.

<https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper40032.html>

Dış web sitelerinin bağlantıları makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

Farklı HIV-1 alt tiplerinde lopinavir/ritonavirin uzun dönemde karşılaştırılabilir düzeydeki etkinlik ve benzer ilaç direnci profilleri

Alıntı yapılan kaynak: Grossman Z, Schapiro JM, Levy I, Elbirt D, Chowders M, et al. (2014) Comparable Long-Term Efficacy of Lopinavir/Ritonavir and Similar Drug-Resistance Profiles in Different HIV-1 Subtypes. PLoS ONE 9(1): e86239. doi:10.1371/journal.pone.0086239

Temel Bilgiler: Lopinavir/ritonavirin (LPV/r) B dışındaki alt tipler üzerinde gösterdiği farklı etkinin analizi, farklı ülkelerdeki koşulların farklı olması nedeniyle karışıklığa neden olmaktadır. (1-6) Bu araştırmada, İsrail'de B ve C alt tipleri ile enfekte olan ve aynı tedavi rejimini kullanan toplumlardaki LPV/r'in etkisi, geriye dönük olarak karşılaştırılmıştır.

Yöntemler: Klinik ve demografik veriler, hekimler tarafından bildirilmiştir. Direnç, tedavi başarısızlığından sonra test edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Bu geriye dönük araştırmaya, İsrail'de AIDS tedavisi uygulayan yedi merkezden altısı katılmıştır. Ağustos 2007 tarihinden önce en az 3 ay boyunca LPV/r kullanmış, tedavi tarihleri belgelenmiş ve tedavinin başlatıldığı ve durdurulduğu/sona erdiği tarihteki HIV RNA viral yük (VY) düzeyleri ve CD4+ T lenfosit sayıları bilinen tüm hastalar (365 erkek ve 242 kadın olmak üzere toplam 607 hasta) çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalar, alt tipe, cinsiyete, LPV/r'den önceki protez inhibitörü (PI) kullanımına ve araştırma sırasında LPV/r tedavisine devam etmelerine ya da tedaviyi bırakmalarına göre gruplandırılmıştır. Hastaların 139'unda HIV alt tip B, 391'inde alt tip C ve 77'sinde diğer alt tipler saptanmıştır. Araştırmanın sonunda, 429 (%71) hastanın LPV/r kullanmakta olduğu belirlenmiştir. Tedavinin başlangıcında ve sonunda, alt tipler arasında PI tedavi öyküsü ve ortalanca VY değeri açısından anlamlı farklılıklar olmadığı saptanmıştır. LPV/r'nin ilk seçenek PI olarak kullanıldığı hastaların %81'inde ve ikinci PI olarak kullanıldığı hastaların %67'sinde, VY saptanabilir düzeyin altına düşmüştür ($p=0,001$). Viral yükte başlangıca göre gerçekleşen ortalanca düşüş $1,9 \pm 0,1$ log olarak belirlenmiş ve alt tipe anlamlı ölçüde bağlantılı bulunmamıştır. CD4 T lenfosit sayısında gözlenen ortalanca artış, ilk ve ikinci PI olarak LPV/r kullanan hastalar için sırasıyla 162 ve 92 hücre/mm³ ($p=0,001$), B ve C alt tipleri için sırasıyla 175 ve 98 hücre/mm³

($p<0,001$) olmuştur. Viral yükü ≥ 1.000 kopya/mL olan ve LPV/r tedavisi uygulanan 237 hastadan alınan üç yüz örnekte genotip belirlenmiştir. Tüm alt tipler için en sık görülen direnç mutasyonunun I54V olduğu (mutasyonlar saptanan örneklerin %70'inde) ve bunu V82A (&61) ile M46I (%47) mutasyonlarının izlediği belirlenmiştir. Tedavi başarısızlığı olan 114 hastada (%48), zemindeki nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) mutasyonları da dâhil olmak üzere hiçbir direnç mutasyonu saptanmamış olması dikkate değer bir noktadır.

Test edilen 237 hastadan yalnızca 52'sinde (%22) LPV/r'ye karşı tam direnç saptanmış, 11 hastanın (%5) kısmi dirençli, 174'ünün (%73) ise duyarlı olduğu ve bu rakamın mevcut tüm PI'lara karşı duyarlılığın yarısını oluşturduğu belirlenmiştir. LPV/r ilk seçenek PI olarak uygulandığında, örneklerin %8,7'sinde direnç saptanmıştır ve bu oran, Barber ve ark. [48] ve van Zyl ve ark. ($p=0,5$) [33] tarafından bildirilen oranlara benzerdir. Öte yandan, LPV/r ikinci seçenek ya da tedavi rejimleri sıralamasında sonraki PI olduğunda, örneklerin %46'sında ilaç direnci olduğu gösterilmiştir. LPV/r direnci oranı açısından B ve C hastaları arasında herhangi bir farklılık saptanmamış ($p=0,1 - 0,7$), ancak anlamlı ölçüde daha fazla alt tip B örneğinin tüm ilaçlara karşı duyarlı olduğu görülmüştür ($p=0,009$).

Sonuçlar: LPV/r tedavisinin hem B, hem de C alt tiplerinde etkili olduğu saptanmıştır; öte yandan virolojik baskılanma sağlanan B alt tipine sahip hastalarda CD4 T lenfosit sayısındaki artışın anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki alt tipe de, LPV/r tedavisi ilk seçenek PI olarak verildiğinde daha fazla fayda sağlamıştır. Tedavinin bırakılmasına yol açan nedenler, çoğunlukla direnç gelişmesi dışındaki diğer nedenlerdir. 

Çalışmada, LPV/r tedavisinin ilk seçenek tedavi olarak tercih edildiği hastalarda viral yük ve CD4 T lenfosit sayısında daha fazla düzelme sağlanması ve klinik faydanın belirgin olarak daha fazla olması dikkat çekicidir. Bu sonuç, antiretroviral tedavide başlangıç rejiminde bir protez inhibitörü bulunması önerisini desteklemektedir. Ayrıca, yıllardan beri LPV/r tedavisine karşı direnç oranında değişiklik gözlenmemiş olması, bu ilacın karma antiretroviral tedavi rejiminde, özellikle de ilk seçenek PI olarak kullanıldığında anlamlı ölçüde avantaj sağlayabileceğini ve gelecekteki tedavi seçeneklerini etkin biçimde koruyabileceğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Lockman S, Hughes M, Sawe F, Zheng Y, McIntyre J, et al. (2012) Nevirapineversus lopinavir/ritonavir-based initial therapy for HIV-1 infection among women in Africa: a randomized trial. PLoS Med 9: e1001236.
2. Taiwo B, Murphy RL, Katlama C (2010) Novel antiretroviral combinations in treatment-experienced patients with HIV infection: rationale and results. Drugs 70: 1629–1642.
3. Hamers RL, Oyomopito R, Kityo C, Phanuphak P, Siwale M, et al. (2012) Cohort profile: The PharmAccess African (PASER-M) and the TREAT Asia (TASER-M) monitoring studies to evaluate resistance–HIV drug resistance in sub-Saharan Africa and the Asia-Pacific. Int J Epidemiol 41: 43–54.
4. Hamers RL, Sigaloff KC, Kityo C, Mugenyi P, de Wit TF (2013) HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve patients in sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis 13: 196–197.
5. Levison JH, Orrell C, Gallien S, Kuritzkes DR, Fu N, et al. (2012) Virologic failure of protease inhibitor-based second-line antiretroviral therapy without resistance in a large HIV treatment program in South Africa. PLoS One 7: e32144.
6. Wallis CL, Mellors JW, Venter WD, Sanne I, Stevens W (2011) Protease Inhibitor Resistance Is Uncommon in HIV-1 Subtype C Infected Patients on Failing Second-Line Lopinavir/r-Containing Antiretroviral Therapy in South Africa. AIDS Res Treat 2011: 769627.

Antiretroviral çalışmalarında değişiklik/basitleştirme yaklaşımının etik yönleri: Eşdeğer etkinlik mi, yoksa düşük etkinlik mi?

Andrew Carr, Jennifer Hoy, Anton Pozniak

Alıntı yapılan kaynak: Carr A, Hoy J, Pozniak A (2012) The Ethics of Switch/Simplify in Antiretroviral Trials: Non-Inferior or Just Inferior? PLoS Med 9(7): e1001240. doi:10.1371/journal.pmed.1001240

Antiretroviral tedavinin yüksek etkinliği, HIV enfeksiyonu tamamen kontrol altında olan hastaların mevcut tedavilerinde değiştirme veya basitleştirmeye yönelik daha fazla çalışma yapılmasına neden olmuştur. Bu çalışmaların neredeyse yarısında birincil sonuç, virolojik açıdan aşağı olmama şeklindedir. (1-4) Katılan hastaların mevcut tedavilerinde HIV enfeksiyonları zaten tamamen kontrol altında olduğundan, bu çalışmalar virolojik açıdan fayda sunmamaktadır. Pek çok çalışma (i) tedavi değişikliğinden fayda görmeyen hastaları dâhil etmekte, (ii) tüm potansiyel

riskleri dikkate almamakta (bildirmemekte) ve (iii) katılan hastalara sağlayacağı faydadan ziyade, ilaç şirketine sağlayacağı kâr gözönüne alınacak şekilde tasarlanmaktadır. Tedavide değişiklik/basitleştirme yapmaya yönelik bir çalışma, ancak katılımcılar tedavi değişikliğinden anlamlı bir yarar sağlayabilecekse, bu fayda görecekları zarardan daha fazla olacak ise ve çalışmanın gücü beklenen kilit faydayı değerlendirecek şekilde kurgulanmış olup, tüm sonuçları noktalarını bildiriyorsa etik olabilir. (5) Tedavi değişikliğinin olası avantaj ve dezavantajları Tablo 5’de gösterilmiştir. +

Tablo 5. HIV replikasyonu kontrol altına alınmış bir hastada antiretroviral tedavinin değiştirilmesi ve basitleştirilmesi.

Tedavinin Özelliği	Tedavi Değişikliğinin ya da Tedaviyi Basitleştirmenin Potansiyel Avantajları	Tedavi Değişikliğinin ya da Tedaviyi Basitleştirmenin Potansiyel Dezavantajları
Etkinlik	İlaç düzeylerinin artması etkinliği artırabilir	Virolojik kontrolün kaybı
Kullanılan ilaç yükü	Günlük doz, bir günde alınan tablet sayısı ya da öğün kısıtlamaları azalır (yaşam kalitesini artırır)	İlaç dozu ya da sayısında artış
Toksisite	Toksisiteyi önler ya da ortadan kaldırır	Yeni ilacın toksisitesi, mevcut ilacın toksisitesinden daha fazla olabilir (yeni ilaçların uzun vadeli güvenlik verileri, eski ilaçlara kıyasla daha azdır) Toksikite ortadan kalkmayabilir Tedavi değişikliğinin etkinliği, örneğin hiperkolesterolemi için statinler, kardiyovasküler risk için sigaranın bırakılması gibi diğer yaklaşımlardan daha düşük olabilir
İlaç etkileşimleri	İlaç etkileşimlerini önler ya da azaltır	Öngörülemeyen yeni etkileşim
Yandaş hastalık	Yandaş hastalıkları önler ya da azaltır	İstenmeyen etkileşim; örneğin kardiyovasküler hastalığı olan bir hastada lipit artışı
Gebelik	Anne veya bebeğe toksisiteyi önler	Anne ya da fetus için yeni toksisite
Maliyet	Hastaya maliyeti azaltır veya aynı miktarda harcama ile daha geniş kapsayıcılık sağlar	Yeni tedavi ile daha fazla virolojik başarısızlık, toksisite nedeniyle maliyetler artabilir Gelecekte pazar fiyatları değişebilir
Gizlilik	İlacın dolapta saklanması veya isteyken alınması gereğini ortadan kaldırarak mahremiyeti artırır	
Tedavi seçenekleri	İlacın güvenliğine veya etkinliğine dair endişeler ortadan kalkmış olduğundan, daha önce kullanılmayan bir ilacın kullanılabilir olmasını sağlar	Gelecekteki seçenekler azalmaktadır – klinik geliştirme aşamasındaki yeni HIV ilaçlarının sayısı azdır ve giderek azalmaktadır
Eczane	Eczane maliyetini azaltır	Hasta yanlış doz ya da yanlış ilaçlar kullanabilir. Eczane yanlış bir ilaç verebilir. İlaç etkileşimleri ya da eşlik eden toksisiteler unutulabilir

Yorum

Bu değerlendirmenin sonuçları, mevcut tedavi rejimleri ile virolojik baskılanma sağlanmış olan ve HIV enfeksiyonunun kontrol altına alınmış olduğu hastalarda, tedaviyi basitleştirmeye veya değiştirmeye yönelik yaklaşımların, tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, rejim değişikliğinin hasta açısından sağlayacağı yararlar ve olası zararlar dikkate alınarak tekrar değerlendirilmelidir. Nitekim, tedavide değişiklik ya da tedaviyi basitleştirmeye yönelik bir çalışma, ancak katılımcılar tedavi değişikliğinden anlamlı fayda sağlayabilecekse ve bu fayda, ortaya çıkabilecek zarardan daha fazla olacak ise yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, et al. (2003) TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. HIV Med 4: 79–86.
2. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, et al. (2006) Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. JAMA 296: 769–781.
3. Soriano V, Garcı'a-Gasco P, Vispo E, Ruiz- Sancho A, Blanco F, et al. (2008) Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. J Antimicrob Chemother 61: 200–205.
4. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, et al. (2008). Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. J Acquir Immune Defic Syndr 47: 161–167.
5. World Medical Association (2008 October) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Available: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. Accessed 5 June 2011.

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında söyleşi köşesinin konuğu psikiyatrist Dr. Göksel Bayam. Sayın Bayam'a dergimize konuk olduğu için teşekkür ediyoruz.

HTB-T: Öncelikle kendinizden bahsedebilir misiniz?

GB: 1961 yılında Balıkesir'de doğdum. İlk ortaokul ve lise eğitimlerini Türkiye'nin çeşitli şehirlerinde tamamladıktan sonra girdiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1984 yılında tamamladım. Uzmanlık eğitiminden sonra uzun yıllar Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yaptım. 2004 yılından bu yana klinisyen olarak çalışmalarımı kendime ait özel merkezde sürdürmekteyim. Yetmiş yakın ulusal ve uluslararası yazılı ve sözel bildirilerimin yanı sıra Şizofrenide Yeni Ufuklar ve Alkol ve Alkol Dışı Madde Bağımlılığı adlı iki kitapta bölüm yazarlığı ve editörlük, Neden Nasıl Şizofreni, Yorgunluğun Halleri, Aklın Halleri ve Neşenin Halleri kitaplarında bölüm yazarlığı yaptım. 1996-2008 yılları arasında düzenli haftalık radyo programı ve Hayal Bu Ya, İyi Günde Kötü Günde, Ademler ve Havvalar isimli televizyon programlarını 10 yıl süre ile sürdürdüm. Evliyim ve bir Aşşenazım var.

HTB-T: HIV pozitiflere ne kadar süredir danışmanlık veriyorsunuz ve bu süreç ne zaman başladı?

GB: 1997 yılında çalıştığım eğitim ve araştırma hastanesinde HIV pozitif hastalarla ilgilenen enfeksiyon hastalıkları kliniğinde rutin konsültasyon ve danışmanlık hizmetleri sırasında enfeksiyon hastalıkları uzmanı arkadaşlarımla eşzamanlı olarak bu hasta grubuna psikofarmakolojik ve psikoterapötik alanlarda yardım verirken daha özel çalışılması gerektiğini fark ettik. Ben onlara bu hasta grubuna psikiyatrik yaklaşımları öğretmeye çalışırken, onlar da bana HIV pozitif hastalarda bulaş yollarını, kliniği ve tedaviyi öğrettiler. Daha sonra karşılıklı olarak biriktirdiğimiz bu ilişki bizi HIV pozitif hastalarla düzenli bireysel ve grup psikoterapileri yapmaya yöneltti. Aynı ilişki Ankara AIDS Savaşım Derneği'nde ortak yönetim kurulu üyeliği yaparak giderek gelişti.

HTB-T: HIV pozitif kişide “tanı”dan “tedavi”ye süreç nasıl işliyor, HIV pozitif birey neler hissediyor, nasıl tepkiler veriyor?

GB: Tanıdan önce bile başlayan ciddi bir tedirginlik, tanının öğrenilmesiyle önce bir şok süreci ve durumu inkâr etme başlıyor, daha sonra yerini, tanrıya, kadere ve doğaya “Neden ben?” sorusuyla şekillenen öfkeye bırakıyor. Bu öfke hem tedaviye başlamayı engelliyor, hem de zaman zaman tedavi ekibine yönelerek ilişkiyi

zorlaştırıyor. Daha sonra yaşanan pazarlık süreci, eğer tedavi olursa artık kötü bir insan olmayacağı, yalan söylemeyeceği, başka bir ilişki yaşamayacağı gibi vaatlerle sürüyor. Bunu takip eden dönemde kabullenme, bir yandan tedavi ekibinin önerdiği takip ve tedavileri sürdürmeye yararken, diğer yandan bir depresyonun başlangıcı oluyor. Çökkünlük döneminde ise depresyon yerleşirken, kişilerarası ilişkilerde bozulma, etiketlenme ve ölüm korkuları ortaya çıkıyor.

HTB-T: HIV pozitif bireylerin çevrelerindeki kişiler (ailesi, eşi, vs) bu süreçten nasıl etkileniyorlar?

GB: Olguların büyük bir kısmında sosyal çevre başlangıçta habersiz kalıyor. Maalesef bu dönem aynı zamanda hayat arkadaşlarının bulaşma riskiyle en fazla karşılaştıkları durum oluyor. Doğru bilgilendirilen hastalarda aile bireyleri bilgilendirildiğinde bulaşın sebebiyle ilgili yaşanan ciddi bir öfke, zaten hayatı güçleşmiş olan HIV pozitif hastaların yalnızlaşmasına da neden oluyor. Doğru destekler verilen ailelerde süreç, eş, çocuk ve diğer akrabaların bu durumu anlaması ve tedavi sürecinde olgunun yanında olmasıyla devam edebiliyor. Ancak maalesef olguların 1/3'üne yakın bölümünde hastaların giderek daha da yalnızlaşması söz konusu olabiliyor. Diğer aile bireyleri bir yandan doğru ya da yanlış, bulaşmayla ilgili ciddi korkular yaşarken, diğer bir kısmı bilgilendirmenin ışığıyla yaşamı normalleştirebiliyorlar.

HTB-T: Kişinin hastalığını ve tedaviyi kabullenme sürecinde hekimler nasıl destek olabilirler?

GB: HIV pozitif hasta grubu için en önemli şeylerden bir tanesi yorumlanmadan, yargılanmadan anlaşılabilir olma. Bunu becerebilen hekimlerle kurulan güvenli ilişki, onlara, akıllarındaki tedavi ve hastalık seyriyle ilgili sorularını sorabilme şansı tanır. Bu süreçte hastalar ve hasta yakınları için her şey çok bulanıktır. Televizyon, gazete haberleri, kolay ulaşılabilen, doğruluğu şüpheli internet bilgileri ve başkalarından duydukları, suyu çok bulandırmıştır. Güvenli hissedecekleri ilişkilerde sordukları sorulara alacakları yanıtlar bu suyun berraklaşmasına ve önlerini daha iyi görmelerine hizmet eder. Yine bu süreçte aynı bakış açısına sahip bir hekim ya da hekimlerle kurulacak uzun süreli ilişkiler oldukça değerlidir.

HTB-T: HIV pozitif kişilerde en sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklar nelerdir?

GB: Tanıyı ilk öğrendiğinde çoğu kez anksiyete bozuklukları ön plandadır. Zaman ilerledikçe hastalığı kabullenme, tedavi ve takibin zorluklarıyla karşılaştıkça çökkünlük ile birlikte depresyon en sık karşılaşılan psikiyatrik bozukluklardır.

HTB-T: Bu rahatsızlıkları yönetmek için enfeksiyon hastalıkları hekimlerine önerileriniz nelerdir?

GB: Aslında bu konudaki önerim diğer tüm kronik hastalıklarda olduğundan çok da farklı değil. İnsanı biyopsikososyal bir canlı olarak tarif eden tıp, sağlıkla ilgili problemler ortaya çıktığında bunların çözümünü de bu doğrultuda düşünmeli. Enfeksiyon hastalıkları uzmanları bir yandan gelişen biyolojik tedavilerle kendilerini hastalığa karşı tedavide daha güçlü hissederken, diğer yandan bu sürecin insan ruhunda ortaya çıkardığı sorunları da fark edebilmeli

ve bu anlamda multidisipliner bir çalışmaya yatkın olmalıdırlar. Sınıf çatışması yaşamaksızın sürdürülebilecek bu multidisipliner yaklaşım, hem hastaların tedaviye verecekleri yanıtı olumlu yönde değiştirirken, diğer bir yandan da bir hastayı bütüncül olarak değerlendirmeyi ve tedavi edebilmenin hazzını yaşatır. Öte yandan HIV pozitif hastalarda gözden uzak tutulmaması gereken bir başka sorun da hasta yakınlarıdır. Bazen hasta yakını olmak hasta olmaktan daha zor bir şeydir. Tedavinin takibini ve insanlar arası ilişkilerin doğru yönetilmesini, hasta yakınlarıyla yapılacak sınırları doğru tanımlanmış görüşmenin kolaylaştıracağı kanaatindeyim. 

Ben 1996'dan beri HIV pozitifim. Türkiye'nin bu hastalıkla tanışma aşamalarında tanı aldım desem yanlış olmaz. Neredeyse 20 yıldır bu hastalıkla mücadele ediyorum ama hastalıktan ziyade toplumda var olan önyargılarla mücadele ediyorum demek daha doğru olacak.

Türkiye'deki bininci hastayım. Eşim hastanedeyken ona yapılan testlerin sonucunda ki eşimin onayı dışında, bizim bilgimiz olmadan test yapıldı ve eşime pozitif tanısı konuldu. Hastanedeki doktor bana "Eşiniz pozitif çıktı, sende de olabilir" deyince ne demek istediğini bile anlamadım. Ne demek istedi? Pozitif olmak ne demek? Test yaptırmam için Sağlık Bakanlığı'na bağlı Zührevi Hastalıklar Hastanesi'ne gönderdi. Kan verdim, tahlil sonuçlarının bir hafta sonra çıkacağını söylediler. Bir haftalık zaman dilimi bir asır gibi gelmişti. Söylenen gün geldiğinde Sultanahmet'te İl Sağlık Müdürlüğü'nde doktorun yanındaydım. Doktor bana bir yer gösterme nezaketinde bulunmaktan yoksun bir şekilde "Evet test sonuçlarınız geldi, pozitifsiniz" dedi.

O zamanları hatırlayınca ilk sorduğum soru "Türkiye'de kaç kişi pozitif?" idi. Çünkü yalnız olmak istiyordum. Ve "Kaç ay ya da kaç sene yaşayabilirim?" Hayata yeni başlamıştım. Hedeflerim, ideallerim, ulaşmak, yapmak ve başarmak istediğim daha çok şey vardı. Henüz sadece 26 yaşındaydım ve artık geleceğimin kalmadığını, birisinin ellerimin arasından geleceğimi çaldığını düşündüm. Sağlık Müdürlüğü'ndeki doktorun yaptığı en büyük iyilik konuyla ilgili bir derneğe yönlendirmek oldu. Binadan nasıl çıktığımı ve derneğe nasıl gittiğimi hatırlamıyorum bile. O zamanlar Vakıf Guraba Hastanesi'nin dernek adı altında ayrılmış odasının kapısından girdiğim zamana kadar kayıp bir zaman dilimi hayatımda. Masanın arkasında bilgisayarına gömülmüş İlkey abla beni karşıladı. Sanırım 2 saate yakın bir konuşma geçti aramızda. Bana hastalığı anlattı. Korkmanın yersiz olduğunu, önümde çok uzun ve kaliteli bir hayatın olduğunu anlattı. Ben bu odadan içeri girerken hayatımın bittiğini düşünürken, odadan çıkarken bir savaşçı olarak çıktım. İlkey abla beni yeniden hayata getiren ikinci kişiydi. Birincisi annem tabii ki. O zamandan sonra oturup neden, nasıl, niçin sorularına cevap aramaktan ziyade HIV ile gücüm yettiğince nasıl savaşağıma odaklanmayı seçtim.

Şimdi yıl 2014 ve ben hala sağlıklı bir biçimde hayatıma devam ediyorum. Ancak bu süre zarfında sayamayacağım kadar çok olumsuz olaylar da yaşadım elbette.

Tanı aldığımda aktif olarak çalışır durumdaydım. Fakat ilk tanı konulduğu dönemde tüm tetkiklerimin yapılması için çok sık doktora gitmek zorundaydım. Bir gün doktor dönüşü tüm evraklarım çantamdayken iş yerime geldim. İşletmeye indiğim sırada patronun istemesiyle bir çalışan benim odama girip çantamı karıştırmış. Patronum pozitif olduğumu anlayınca hemen iş yerine en yakın sağlık ocağındaki doktorla görüşmüş. Doktorun patronuma ifadesi "Tüm iş yeri pozitif-onun tabiriyle AIDS-olmuş olabilir" şeklinde olmuş ve tabii ki doktorun bu söylemi üzerine işime son verildi. Neyse ki devamlı gittiğim dernekteki İlkey abla, Nazan Hanım ve daha bir kaç dernek çalışanı iş yerini ziyaret etti ve hastalığın bulaşma yollarını anlattı. Aslında bu olay tüm işyerinin bilinçlenmesine neden oldu. Bu da sevindirici yönü.

Bizler hastanelerde bile damgalanmayla karşı karşıya kaldık. Bununla ilgili pek çok kötü anım var ama en ağırı iyi bir eğitimim, işim olduğu halde hastanede seks işçisi muamelesi görmem oldu. Ama yaşadığım tüm olumsuzluklara rağmen hala hayattayım ve mücadelem devam ediyorum. Nefes aldığım süre boyunca da bu böyle devam edecek.

Hayatta en çok istediğim şey bir gün bu damgalamaların sona erip HIV ile yaşayan kişilerin bir kalp hastası, bir şeker hastası gibi toplum içine çıkıp "Ben de HIV pozitifim." diyebilmesi. Umarım böyle bir ortamı Türkiye'de yaşarım. Hayata hep pozitif bakmanız dileğiyle kocaman pozitif selamlar.

Eylem 

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 bültenidir.

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

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

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

HIV Treatmen Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

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

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



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

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

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