

hiv + tedavi bülteni

türkiye Ağustos 2013 sayı:2

EDİTÖRDEN

03

ANTİRETROVİRALLER

04

+ Yeni antiretroviral ilaçlar

KONFERANS RAPORLARI

29

7. International AIDS Society Konferansı 29
30 Haziran - 3 Temmuz Kuala Lumpur, Malezya

+ Standart 600 mg doz ile karşılaştırıldığında efavirenz 400 mg benzer etkinlik gösterirken, daha az yan etkiye neden olmaktadır.

+ Elvitegravir/kobisisat/tenofovir/emtrisitabin: IAS 2013 Kongresi'nde Stribild çalışmaları

+ Kök hücre naklinin ardından antiretroviral tedavi kullanılmadığı halde viral geritepme yok: düşük yoğunluklu koşullandırma kemoterapisi ve CCR5 d-32 negatif vericilerin kullanıldığı, "şifa" ile sonuçlanan iki olgu

+ HIV'in tam tedavisine ilişkin araştırmalar: IAS 2013

+ Antiretroviraller ve kemik sağlığı: Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörlerinin ikinci seçenek tedavideki rolü

GEBELİK VE HIV

38

+ Botswana'da antiretroviral tedavi ve doğumla ilgili istenmeyen sonuçlar

+ Gebelikte ve sonrasında ilaca uyum güçlüğü

TEDAVİYE ULAŞIM

41

+ Global Fon, 4,2 milyon insan için antiretroviral tedavi sağlıyor: 2012 yılına ait gelişmeler

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

42

+ Söyleşi

+ Pozitif Köşe

I-BASE YAYINLARI

47

hiv +tedavi bülteni türkiye

Ağustos 2013 / sayı: 2

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

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

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

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

Yayıncı

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

Baskı

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

Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

Yayın Kurulu

Firdevs Aktaş, Gazi Üniversitesi, Ankara

Başak Dokuzoğuz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Muzaffer Fincancı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Figen Kaptan, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Ateş Kara, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Volkan Korten, Marmara Üniversitesi, İstanbul

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 eğitme konusunda 25 yıllık bir
deneyime sahiptir.

**Gilead Sciences İlaç Tic. ve Ltd. Şti., Johnson & Johnson Sıhhi
Malzeme San. Tic. Ltd. Şti. ve Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.
Şti. tarafından koşulsuz desteklenmiştir.**

 GILEAD 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, 2013 yılı ikinci sayısı ile sizlerle yine beraberiz. Bültenin bu sayısı çok özel bir makale ile başlıyor-Yeni antiretroviral ilaçlar. Antiretroviral ilaç yelpazesinde kullanıma sunulmak üzere olan ve heyecanla beklediğimiz yeni formüllerin yanı sıra, ümit vaat eden pek çok çalışmanın da tüm hızıyla sürdüğünü görmek hepimizi umutlandırıyor. Bir başka heyecan verici gelişme de kök hücre naklinin ardından antiretroviral tedavi almadığı halde viral gerilepme saptanmayan ve şifa ile sonuçlanan iki olgudan söz eden makale. Önce Berlin olgusu, daha sonra da HIV pozitif doğan ve erken antiretroviral tedavi ile şifa sağlanan bebeğin ardından bu olguların sunulması, HIV enfeksiyonunun tam tedavisi konusunda yakın zamanda önemli gelişmeler kaydedileceğine dair umutların güçlenmesini sağlıyor.

Türkiye’den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, HIV enfeksiyonu konusunda ülkemizde öncülüğü yapmış ve önemli başarılarla imza atmış olan Hacettepe HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM) konuk oldu. HATAM koordinatörü Sayın Dr. Aygen Tümer ile HATAM’ın geçmişini, ülkemizde HIV alanında yapılan çalışmaları ve geleceğe dair beklentilerimizi konuştuk.

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 Gilead Sciences İlaç Ticaret ve Limited Şirketi’ne ve Abbvie’ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

ANTİRETROVİRALLER

Yeni antiretroviral ilaçlar

Simon Collins ve Tim Horn

Giriş

Yeni onay alan antiretrovirallerin, hâlihazırda kullanılmakta olanlardan daha yüksek fiyatlandırılması, tamamen ticari bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde dahi sürdürülmesi güç bir yaklaşımdır. Yeni ilaçlar için en büyük pazar, birinci seçenek tedaviler değildir.

En büyük pazarı, şu anda kullanılanlardan daha etkili, daha iyi tolere edilen ve daha kolay kullanılan ve güçlü fakat kullanılması güç rejimlerin değiştirilmesi için seçenek oluşturan ilaçlar ele geçirecektir. Daha iyi tedavi seçenekleri elde etmek mümkün olduğundan, tedavi de daha başarılı olacaktır.

Antiretrovirallere olan gereksinim büyüktür ve bu gereksinim giderek de artacaktır; yaşam beklentisi önemli ölçüde uzamıştır; tedavi yaşam boyu kullanılmaktadır ve günümüzde, bireyin CD4 T hücresi sayısına bakılmaksızın tedavi başlanması önerilmektedir; birçok ülkede ve bazı özel topluluklarda yeni tanıların sayısı halen yüksektir ve en iyimser tahminlerle bile tam şifa, henüz uzun vadeli bir amaç olarak kabul edilmektedir ve en az on yıl sonra beklenmektedir.

Ancak, sağlık sistemlerinin çoğunda bütçenin kısıtlı olması ve sık kullanılan bazı antiretrovirallerin patent sürelerinin doluyor olması nedeniyle, yeni ilaçların, daha iyi tedavi seçenekleri olarak pazarda yer edinebilmeleri için, fiyat açısından mevcut ürünlere eşdeğer, hatta onlardan daha düşük fiyatlı olmalıdır. Yeni bir ürünün etkinliği, güvenilirliği ve kullanım kolaylığı, hâlihazırda kullanılmakta olan antiretrovirallerinkine benzer bulunduğu, hangi ilacın kullanılacağını çoğunlukla fiyatı belirlemektedir. Giderek rekabetin arttığı bir pazarda yüksek fiyat tercih edilmesi, ilacın geliştirilmesi için yapılan masrafları telafi etmek için önemli bir fırsatın kaçırılması anlamına gelmektedir ve mevcut ilaçlardan çok daha iyi ilaçlar bu nedenle çok nadir kullanılabilir olacaktır. Yeni ilaçlar için yüksek fiyat belirleyenlerin-ki bunlar muhtemelen, ilacı geliştiren bilim insanları ve araştırmacılar değildir-bunun farkına varması gerekir.

Bu başlangıçta toplumun idealist bir talebi gibi görünse de, GlaxoSmithKline (GSK) CEO'su Andrew Witty de benzer bir saptamada bulunmuştur. Witty,

araştırma ve geliştirme alanında son yıllarda sağlanan kolaylıkların (ki bunlar sayesinde GSK ilaç geliştirme maliyetini %30 azaltmıştır), mevcut ilaç seçeneklerinin fiyatlarından daha düşük ilaçların sunulması ile tüketiciye yansıtılması gerektiğini ileri sürmüştü ve bunun, başka endüstri alanlarında geçerli olduğunu belirtmiştir. HIV ilaçları geliştirme alanında da bu yaklaşıma gereksinim vardır. Witty ayrıca, bir ilacın pazara sunulması için bir milyar Amerikan dolarına gereksinim olduğu şeklinde sık ileri sürülen iddianın da “endüstrinin büyük mitlerinden biri” olduğunu ve başka ilaçların yerini almak üzere geliştirilmiş, fakat başarısız olmuş ilaçları üreten bazı şirketlerin yetersizliği nedeniyle şişirildiğini söylemiştir. (1)

Sınıf olarak entegraz inhibitörleri, uygunsuz fiyatlandırmanın tehlikelerine güzel bir örnek teşkil etmektedir. Yaklaşık on yıldır süren dikkatli ve yoğun araştırmalardan sonra, ilk entegraz inhibitörü beş yıl önce onay almıştır. Ancak, bu ilaçlarla elde edilen etkileyici sonuçlar dikkate alındığında, bu yeni sınıftan elde edilen küresel yararın, yüksek düzeyde fiyatlandırma nedeniyle yeterince farkına varılmamış olduğu söylenebilir. Genişlemeye devam eden bu ilaç sınıfındaki yeni ilaçların (Stribild'in formülünde yer alan elvitegravir geçen yıl ABD'de onay almıştır ve dolutegravir onayı da yakında beklenmektedir) daha iyi bir yere sahip olup olmayacağını, muhtemelen kullanıma sunulmaları sırasındaki fiyatları belirleyecektir.

Bu durumda, bu raporda gözden geçirilmiş olan antiretroviral ilaçlar (ki çoğu önemli bir potansiyele sahiptir), değişmekte olan ekonomik manzara zemininde değerlendirilmelidir. Bir sonraki onayın, dolutegravir için ve elvitegravir ve farmakokinetik (FK) güçlendirici kobisistatin ayrı formülasyonları için verilmesi beklenmektedir. Bunları, dolutegravir/abakavir/lamivudin, kobisistat ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri (PI) (atanzanavir-ATV/kobisistat ve darunavir-DRV/kobisistat), yeni düşük dozlu revers transkriptaz inhibitörleri (RTI'ler) ve yeni jenerik lamivudini (3TC) içeren koformülasyonlar gibi yeni formülasyonlar ve sabit dozlu kombinasyonlar (SDK'ler) izleyecektir. Merck'in, haftalık dozlar şeklinde birlikte kullanılacak bileşikler, özellikle de revers transkriptaz inhibitörleri CMX157 ve EFdA'yı edinmek suretiyle HIV tedavisine olan ilgisini

artırıyor olması dikkate değer bir durumdur. Uzun etkili formülasyonlar konusundaki çalışmalar da sürmektedir.

Bu derleme, bu bileşikler ve formülasyonların yanı sıra, erken verilerin ilgi uyandırması nedeniyle faz II/III çalışmaları sürdürülecek olan diğer ilaçları ve halen prelinik geliştirme aşamasında olan yeni ilaçları kapsamaktadır.

Sağlık hizmetindeki değişiklikler ve jeneriklere ulaşım Ekonominin sağlık hizmeti üzerindeki etkisi ve yeni jeneriklere ilişkin olası değişiklikler, 2012 Yeni İlaçlar Raporu'nun odak noktasını teşkil etmiştir. 2012 yılının Temmuz ayında gerçekleştirilen International AIDS Society (IAS) Konferansı'nda Rochelle Walensky, zengin ülkelerde halk sağlığı programlarında yapılan ekonomik tasarrufları, matematiksel bir model üzerinde vurgulamıştır. (2,3)

Bu modele göre, jenerik 3TC (2011'de onaylanmıştır), jenerik efavirenz (EFV) (2014-2015'de kullanıma sunulması beklenmektedir) ve orijinal tenofovir disoproksil fumarat (TDF) (Viread; en azından 2017'ye dek lisansının devam etmesi beklenmektedir) kombinasyonundan oluşan ve günde bir kez tek doz şeklinde kullanılacak, Atripla (EFV, emtrisitabin ve TDF) eşdeğeri bir rejimin, ilaç maliyetini %50 azaltarak, kullanıma sunulduğu ilk yıl içinde bile 920 milyon ABD doları tasarruf edilmesini sağlayacaktır. Orijinal TDF ve emtrisitabin (FTC) koformülasyonu (Truvada) ile kombine edildiğinde dahi jenerik EFV'nin, sadece ilk yıl içinde 560 milyon dolar tasarruf sağlaması beklenmektedir.

Jenerik antiretrovirallerin geliştirilmesi, mükemmelleştirilmesi ve kullanıma sunulması konusundaki savunuculuk çalışmaları, 1995 yılından bu yana HIV tedavisinin erişilebilir kılınmasıyla 14 milyon yaşam yılı kurtulmuş olan güney yarıküre ülkelerine (Sahra Altı Afrika'da kurtulan dokuz milyon yaşam yılı buna dâhildir) odaklanmıştır. (4) ABD Sağlık Hizmetleri ve Beşeri Hizmetler Bakanlığı (Department of Health and Human Services-DHHS) kılavuzunda listelenmiş olan bazı ilk seçenek ve alternatif ilaçların patentlerinin gelecek dört ila beş yıl içinde sona erecek olması nedeniyle (5), ABD'de ve diğer yüksek gelirli ülkelerde kullanıma sunulacak olan jenerik ilaçların güvenilirlik, etkinlik ve kullanım kolaylığının yanı sıra, maliyette sağlayacakları olası tasarruflar kritik önem kazanmıştır. Kılavuzu hazırlayan uzmanlar panelinin saygın başkan yardımcısı John Bartlett, Nature dergisine verdiği beyanatta, ABD'de kullanılan antiretroviral kombinasyonlarının, 10 yıl içinde birçok hasta için <200\$ olacağını tahmin ettiğini ifade etmiştir. (6)

Çünkü ABD'de, Medicaid, özel sigorta ve Ryan White harcamalarının önemli bir bölümünün reçeteli ilaç maliyetleri ile doğrudan ilişkili olmasının yanı sıra, hastalığa özgül fonlar konusunda politik hoşgörünün giderek azalması ve sağlık hizmetlerine ilişkin harcamaları azaltmak için ulusal düzeyde çaba harcanıyor olması, jenerik antiretrovirallere doğru bir kayma olmasını tercihten çok bir gereksinim haline getirmektedir. Bu durumda, ABD'de ilaca ulaşmadaki iki farklı yolun (sigorta kapsamında ve hastanın kendi ödeme gücü ile) arası giderek daha da açılacak gibi görünmektedir.

Yakın gelecekte, marka ve jenerik tedaviler arasında bir denge kurulması gerekecektir; çünkü bireyselleştirilmiş tedavinin yapılabilmesi ve daha iyi tedavi seçenekleri elde edilmesi, her ikisinin de ulaşılabilir olmasıyla mümkün olacaktır. Kısa vadede elde edilen seçeneklerin devam etmesini sağlamanın yollarından biri, jenerik EFV temelli bir ilacın reçete edilmiş olduğu ve rezidüel yan etkilerin ortaya çıktığı bireylerin, alternatif marka ilaçlara geçiş yapabilmesini sağlamaktır. Stabil hastaların daha zor tolere edilen kombinasyonlara geçirilmesi, sağlanan tasarruf ne olursa olsun rahatsız edici bir klinik karar olacaktır.

Jenerik 3TC'nin kullanımda olduğu Avrupa ve ABD'de, birçok halk sağlığı sistemi üzerindeki mali baskılar, jenerik ve marka antiretroviralleri bir araya getiren çoklu ilaç rejimlerinin, elde edilen tasarruf görece mütevazı olsa (mevcut kombinasyonların maliyet etkinliği göze alındığında) ve ek bir hap yükü getirirse de SDK'lere tercih edilmesine neden olmaktadır.

Yeni ilaçlardaki gelişmelerin özeti

Son bir yıl içinde elde edilen önemli gelişmelerin özeti Tablo 1'de verilmiştir. Bunlar, geçen yılın raporundan alınan güncellemeleri ve prelinik gelişim evrelerinden geçmiş yeni bileşikler hakkındaki verileri kapsamaktadır.

Bileşiklerin her biri aşağıda ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

Madde	Sponsor	Sınıf/Tip	Durum	Yorumlar
Stribild SDK (elvitegravir/ kobisistat/FTC/TDF)	Gilead	Sabit-dozlu kombinasyon (güçlendiril miş INSTI + 2 NRTI)	2012 Ağustos'ta ABD'de onay.(7) 2013 Mayıs'ta AB onayı. (8)	ABD kılavuzuna tercih edilen değil alternatif kombinasyon olarak dâhil edildi Tedavi görmüş ve görmemiş hastalarda endikasyon tGFH >70 mL/dk olan hastalarla sınırlı.(9) Yukarıda Stribilde bakın. Sürmekte olan çalışmalar DRV, ATV ve bir başka dört ilaçlı SDK'yi kapsamaktadır.
Kobisistat	Gilead	FK güçlendirici	Faz III	Haziran 2012'de ayrı bir bileşik olarak başvurusu yapıldı (10) fakat Nisan 2013'de yeniden incelenmesi gerekti. (11) Yeni faz III veri raporu ritonavir ile benzer etkinlik ve güvenirlilik olduğunu gösterdi.(12) Yukarıda Stribild'e bakın. Başka SDK'lerin bileşeni olarak diğer çalışmalar sürmekte.(13)
Elvitegravir	Gilead	INSTI	Faz III	Haziran 2012'de ayrı bir bileşik olarak FDA'ya başvurusu yapıldı(14) fakat kobisistatta olduğu gibi Nisan 2013'de yeniden gözden geçirilmesi gerekti. (11) Tedavi kullanmamış hastalarda faz III bulgulara göre Atripladan

Dolutegravir (S/GSK1349572)	Shionogi/ ViiV	INSTI	Faz III/ EAP	ABD, AB ve Kanada'daki otoritelere Aralık 2012'de başvurusu yapıldı.(17) Ağustos 2013'de karar bekleniyor. CROI 2013'de sözlü sunumda TDF ile benzer güvenilirlik ve etkinliğe sahip, yan etkilerinin daa az olduğu bildirildi.(18)
Tenofovir alafenamide (TAF, GS-7340)	Gilead	Nucleotit (tenofovir prodrogu)	Faz III	25 mg doz geliştirilmek üzere seçildi (Kobisistat ile SDK içinde 10 mg). Sürmekte olan çalışmalar, PI temelli bir SDK dâhil koformülasyonlara öncelik veriyor.(19) CROI 2011'den bu yana etkinliğe ilişkin güncelleme yok.
BMS-663068 (BMS-626529 prodrogu)	BMS	Tutunma inhibitörü (gp120)	Faz IIb	Faz II doz belirleme çalışması (ATV/ritonavir ile karşılaştırma; temel rejim ikisinde de raltegravir + TDF) sonuçları bildirilmedi. (20)
BMS-986001	BMS	NRTI (stavudin/ d4T'ye benzer)	Faz IIb	Doz belirleme çalışması (TDF ile karşılaştırma; temel rejim her ikisinde de EFV + 3TC) halen devam ediyor. Hayvanlarda ve in vitro güvenilirlik ve direnc verileri.(21, 22, 23)

Lersivirin (UK-453061)	ViiV	NNRTI	Sonlandı	Faz IIb bulgularından sonra Şubat 2013'de geliştirme çalışmaları sonlandırıldı.(24)
Aprisitabin	Avexa	NRTI	Faz II	Son rapordan bu yana güncelleme yok. Halen ticari destek bekliyor.
Senikrivirok (TBR-652)	Tobira	CCR5 inhibitörü (CCR2 üzerinde de etkili)	Faz II	Faz II bulguları Mart 2013'de bildirildi. Tedavi kullanmamış olgularda EFV ile karşılaştırma. Her ikisinde de temel rejim TDF/FTC. (25) Yeni formülasyon faz III için geliştiriliyor.
Doravirin (MK-1439)	Merck	NNRTI	Faz II	Yeni NNRTI. 25 mg doz ile 7 günlük monoterapiden sonra VY'de ortalama -1,4 log azalma. Doz aralığı çalışmalarında 200 mg'a kadar kullanım.(26)
İbalizumab (TMB-355; daha önce TNX-355)	TaiMed Biologics	CD4'e özgül- insanlaştırılmış IgG4 monoklonal antikor	Faz II	Birkaç yıldır tedavi konusunda güncelleme yapılmamış olsa da, JAIDS'deki yakın tarihli bir derlemede HIV'in önlenmesinde kullanılabileceği ileri sürüldü.(27)
PRO 140	CytoDyn	CCR5'e özgül insanlaştırılmış monoklonal antikor	Phase II	2010'dan bu yana yeni veri yok. Progenics'den Cytodyn tarafından 2012'de alınmış. (28)

S/GSK1265744 oral ve uzun etkili parenteral formülasyonlar	Shionogi/GSK	Entegraz inhibitörü (Dolutegravirin ardından)	Faz II	Oral kullanıma ilişkin güncelleme yok. Yeni in vitro veriler aylık enjeksiyon konusunda. (29, 30, 31)
Albuvirtid	Chongqing Biotechnologies	Uzun etkili füzyon inhibitörü	Faz I	T-20'nin bu uzun etkili versiyonunun tek dozu, viral yükü 1 log kopya/mL azalttı ve bu düzey 6-10 gün sabit kaldı. (32)
CMX157	Merck	NRTI (tenofovir benzer)	Faz I	2008'den bu yana veri yok, fakat Merck tarafından 2012'de Chimerix'den alındı. (33)
EFdA	Merck	NRTI	Faz I	İn vivo veriler sınırlı, fakat NRTI'ya dirençli HIV'e karşı in vitro güçlü ve etkin. (34, 35)
Rilpivirin-LA (uzun etkili SC ve IM enjeksiyonlar	Janssen	NNRTI	Faz I	HIV negatif bireylerde çalışmalar sürüyor; S/GSK1265744 ile birlikte aylık ve üç ayda bir enjeksiyonlar şeklinde. Araştırmalar korunmada kullanımına odaklanmış. (36, 37)

Tablo 1. 2013'deki yeni bileşiklerin özeti

AB, Avrupa Birliği; ABD, Amerika Birleşik Devletleri; AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışık Yetmezlik Sendromu); ATV, atazanavir; BMS, Bristol-Myers Squibb; CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; DRV, darunavir; EAP, expanded access programme (genişletilmiş erişim programı); EFV, efavirenz; FDA, US Food and Drug Administration (ABD Gıda ve İlaç Dairesi); FK, farmakokinetik;

FTC, emtrisitabin; GSK, GlaxoSmithKline; IM: intramüsküler; INSTI, entegraz strand transfer inhibitörü (entegraz inhibitörü); JAIDS, Journal of AIDS; LA, long acting (uzun etkili) NRTI, nükleozit/tid revers transkriptaz inhibitörü; NNRTI, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; SC, subkütan; SDK, sabit dozlu kombinasyon; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı; VY, viral yük.

Yeni ve Beklenen Onaylar

2012 Yeni İlaçlar Raporu'ndan bu yana tek ilaç onayı, dört bileşenli güçlendirilmiş entegraz inhibitörü preparatı olan SDK Stribild'in ABD ve AB tarafından onalanması olmuştur. (7,8)

FDA onayı, sadece daha önce tedavi görmemiş hastalar için verilmiştir; Avrupa Komisyonu onayı ise elvitegravir, TDF veya FTC'ye dirence neden olacak mutasyonları olmayan virüs ile enfekte olmuş HIV pozitif bireyleri kapsamaktadır. Bunun yanı sıra ilacın kullanımı, böbrek işlevleri bozulmamış (tahmini glomerüler filtrasyon hızı-tGFH <70 mL/dak) hastalarla sınırlı tutulmuştur; ABD DHHS kılavuzunda ilacın tercih edilenler değil de alternatif ilaçlar arasında yer alma nedenlerinden biri budur. (9)

Stribild'in içindeki bileşenlerin (entegraz inhibitörü elvitegravir ve FK güçlendirici kobisistat) ayrı formülasyonları için Haziran 2012'de FDA'ya başvuru yapılmıştır; bu konudaki yasal kararın 2013'de çıkması beklenmektedir. (10,14) Ancak, bu ilaçlar "henüz mükemmel değildir"; FDA'nın resmi yanıt mektubunda, "bazı kalite testlerinin ve yöntemlerinin belgelenmesi ve geçerliliğinin gösterilmesi konusunda eksiklikler"den söz edilmiş olması, onay sürecinde terslik yaşanacağına işaret etmektedir. (11)

Başta gelen entegraz inhibitörlerinden biri olan ve ViiV Healthcare tarafından geliştirilmekte olan dolutegravir için Aralık 2012'de ABD, Avrupa ve Kanada'da yasal başvurular aynı anda yapılmıştır; 2013 yazında bu ilacın onay alması beklenmektedir. (17)

Faz II ve III bulguları olan bileşikler hakkında güncelleme

Erken verileri heyecan uyandıran bazı bileşikler geliştirilmektedir ve bazı koformülasyonlar, ileri faz III çalışma aşamasına ulaşmıştır.

Yeni ilaçlar, "ileri", "ilerleyen", "geride" ve "durdurulmuş" olarak sınıflandırılabilir.

İleri – genellikle faz III

+ Stribild (tedavi görmüş hastalarda endikasyon), elvitegravir (tek bileşik), kobisistat (tek bileşik), DRV/kobisistat ve ATV/kobisistat koformülasyonları, iki yeni dördümlü kombinasyon (elvitegravir/kobisistat/FTC/tenofovir alafenamid-TAF ve DRV/kobisistat/FTC/TAF).

+ dolutegravir, 572-Trii (dolutegravir/abakavir/3TC).

İlerleyen – genellikle aktif faz I veya II

+ tenofovir alafenamid (TAF, GS-7340)

+ senikrivirok (CCR5 inhibitörü)

+ MK-1439 (NNRTI), CMX157, EFdA

+ BMS-986001 (d4T-benzeri nükleozit analogu) ve BMS-663068 (tutunma inhibitörü).

+ Uzun etkili enjeksiyonlar: S/GSK1265744 LAP ve rilpivirin-LA, albuvirtid.

Geride – genellikle gelişim fazı ne olursa olsun az ilerleme kaydedilmiş veya hiç ilerleme kaydedilmemiş

+ aprisitabin, ibalizumab, PRO 140.

Durdurulmuş

+ Lersivirin (NNRTI Şubat 2013'de durduruldu).

Stribild (Quad):

elvitegravir/kobisistat/TDF/FTC

Günde tek doz kullanılan bu dördümlü SDK tablet önemli bir buluş olmakla birlikte, Ağustos 2012'de ABD'de onay almasından sonra, sınırlı bir kullanım alanına sahip olmuştur. Avrupa'da Mayıs 2013'de lisans almış olması nedeniyle, geçtiğimiz yıl yapılan çalışmalar, güvenilirlik ve etkinliğe ilişkin mevcut verileri desteklemenin ötesinde beklenmeyen bir bulgu getirmemiştir.

ABD ve AB'de Stribild'in endikasyonları, başlıca daha önce tedavi görmemiş hastalardır; tedavi deneyimi olan hastalarda ise özel durumlarda kullanılmaktadır. Sürmekte olan çalışmalar, virolojik başarısızlıktaki kullanıma değil, viral baskılama sağlanmış hastalarda ilaç değiştirme üzerine odaklanmıştır.

Kasım 2012'de Glasgow konferansında sunulan güncellenmiş bulgular arasında, her biri daha önce tedavi görmemiş yaklaşık 700 hastayı kapsayan iki faz III çalışmanın 96. hafta sonuçları bulunmaktadır. (38,39) Bu bulgular, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI 2013'de de başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayıları ve viral yüklerine göre yapılmış alt grup analizlerini de kapsayacak şekilde sunulmuştur. (40)

Çalışmanın tüm kollarında viral baskılanma oranları, 48. hafta ile kıyaslandığında 96. haftada biraz azalmış olsa da, Stribild yine de Atripla (Çalışma 102) ve atazanavir/ritonavir (ATV/r) + TDF/FTC kombinasyonuna (Çalışma 103) göre daha aşağı bulunmamıştır.

Çalışma 102'de 48. haftada viral yükün <50 kopya/mL düzeyine baskılanma oranı Stribild ve Atripla'da sırasıyla %88 ve %84 (fark %3,6; %95 güven aralığı-GA %-1,6 ile +%8,8) iken, 96. haftada %84 ve %82

(fark %2,7, %95 GA %-2,9 ile %+8,3) bulunmuştur. Alt grup analizinde, başlangıçtaki viral yükü <100.000 kopya/mL ve >100.000 kopya/mL olanlarda viral baskılanma oranları sırasıyla %81 ve %83 olmuştur. CD4 T lenfosit sayılarındaki artış sırasıyla 295 ve 273 hücre/mm³ bulunmuştur.

Çalışma 103'de Stribild ve ATV/r + TDF/FTC kullanan olgularda 48. haftada viral yükün <50 kopya/mL düzeyine baskılanma oranı sırasıyla %90 ve %87 (fark %3,0, %95 GA %1,9 ile %7,8) iken, 96. haftada bu oranlar %83 ve %82 olmuştur (fark %1,1; %95 GA %-4,5 ile %+6,7).

Başlangıçtaki viral yükü >100.000 kopya/mL olan hastalardaki bulgular ise Stribild ve ATV/r + TDF/FTC için sırasıyla %82 ve %80 şeklindedir. Çalışmanın 98. haftasında CD4 T lenfosit sayısındaki ortalama artış, her iki kolda benzer olmuştur (sırasıyla 256 ve 261 hücre/mm³).

CROI'de sunulan birleştirilmiş alt analizde, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı düşük olanlarda (<50 hücre/mm³) Stribild ile elde edilen viral yanıt oranları (%58; 11/19), Atripla (%83; 5/6) veya ATV (%100; 5/5) ile elde edilenlerden daha düşük bulunmuştur.

Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranları iki çalışmanın da tüm kollarında yaklaşık %5 bulunmuştur. Çalışma 102'deki iki hasta, serum kreatinin değerlerinin yükselmesi nedeniyle 48. haftadan sonra ilacı bırakmıştır; ancak bu olgularda proksimal renal tübülopati gelişmemiştir. Çalışma 103'de, her koldan bir hasta, serum kreatinin değerlerinin yükselmesi nedeniyle çalışmanın 48. ve 96. haftaları arasında ilacı kullanmaktan vazgeçmişlerdir. Her iki çalışmada da 96. haftada serum kreatinin değerlerindeki ortanca değişiklik benzer bulunmuştur.

Lipitler açısından Stribild daha iyi bulunmuştur; Stribild kullanan hastalarda Atripla ile karşılaştırıldığında total kolesterol (sırasıyla 9 ve 18; p<0,001) ve LDL kolesterol (sırasıyla 9 ve 6; p=0,011) düzeylerindeki ortanca artış (mg/dL) daha az, trigliserit düzeylerindeki artış ise benzer (4 ve 8; p=0,41) olmuştur. Stribild kullananlar ATV/r kullananlarla kıyaslandığında ise trigliserit düzeylerindeki ortanca artış (mg/dL) daha düşük (5 ve. 16; p=0,012), kolesterol düzeylerindeki artış daha fazla sırasıyla (14 ve. 8; p=0,046) bulunmuştur; LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde ise iki grupta benzer değişiklikler gözlenmiştir.

CROI 2013'de Stribild'e ilişkin sunumların birlikte analizi, ilacın, gerçek glomerüler filtrasyon hızı üzerinde etkisi olmadığını ve elvitegravir, kobisistat veya TDF'ye maruz kalma düzeyi ile böbrek veya kemik ile ilişkili olaylar ya da başka olaylar arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını ortaya koymaktadır. (41) Çalışma 103'de Stribild'in, kemik mineral dansitesinde neden olduğu değişikliklerin (%), ATV/r'nin yaptığı değişikliğe göre daha az olduğu (kalça için sırasıyla 3,16 ve -4,19; p=0,069, omurga için 1,96 ve 3,54; p=0,049) gözlenmiştir. (39)

Elvitegravir (GS-9137)

Elvitegravir, günde bir kez kullanılan bir entegraz inhibitörüdür ve 150 mg kobisistat veya 100 mg ritonavir ile güçlendirilerek kullanılmak üzere Stribild'in bir bileşeni olarak lisans almıştır; ancak, kobisistat ile birlikte formüle edilerek ya da edilmeden, ayrı bir ilaç olarak da ayrıca onay beklemektedir. Elvitegravirin raltegravir ile çapraz direnç sergileme potansiyeli bulunsa da, mutasyon profili, ilaç değişikliği yeterince erken yapıldığı takdirde hastaların dolutegravire duyarlı kalabileceğini düşündürmektedir. (42)

Elvitegravir başlıca CYP3A sistemi ile UGT1A1/3 üzerinden metabolize edilmektedir; bu nedenle, ATV ile birlikte kullanıldığı takdirde düşük dozda uygulanmalıdır (günlük 150 mg yerine 85 mg).

Geçtiğimiz yıl içinde Stribild çalışmalarında, daha önce tedavi görmemiş hastalara ilişkin daha uzun süreli izlem bilgileri edinmek mümkün olmuştur (yukarıya bakınız). Elvitegravir/ritonavir ile raltegraviri daha önce tedavi deneyimi olan hastalarda karşılaştıran çalışmalarda ise tedavinin 96. haftasında etkinlik ve güvenirliliğin devam ettiği şeklinde yeni veriler elde edilmiştir. (43,44)

Bu faz III çalışmada, daha önce tedavi deneyimi olan 712 hasta, araştırma ilacı olan elvitegravir (günde bir kez 150 mg) veya raltegravir (günde iki kez 400 mg) kullanmak üzere randomize edilmiştir; her bir grup için eşleştirilmiş bir plasebo grubu belirlenmiştir; her kolda temel rejim güçlendirilmiş bir PI ve üçüncü bir ilaçtan oluşmuştur.

Hastaların başlangıçtaki özellikleri, ortalama yaş 45, %18 kadın, ortalama CD4 T lenfosit sayısı 260 hücre/mm³ (%45 olguda CD4 sayısı <200 hücre/mm³), ortalama viral yük 20.000 kopya/mL, çalışmanın elvitegravir ve raltegravir kollarında olguların sırasıyla %5 ve %15'i HBV veya HVC ile

enfekte şeklinde sıralanabilir. Olguların yaklaşık %63'ünde iki veya daha fazla sınıftan ilaca primer direnç mevcuttur (PI %33, NRTI %72 ve NNRTI %61); direnç oranları çalışmanın iki kolunda benzerdir. Temel rejimde kullanılan PI seçimleri DRV (%58), LPV/r (%19) veya ATV (%16) şeklinde olmuştur. Olguların %80'inde üçüncü ilaç olarak NRTI grubundan bir ilaç seçilmiştir (TDF %59, TDF/FTC %27, abakavir %4, 3TC %3, diğer %7); %13 olguda etravirin ve %6 olguda da maravirok kullanılmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanma noktası, 48. haftaya varıldığında viral yükün <50 kopya/mL olması şeklinde belirlenmiştir [virolojik yanıtın kaybına kadar geçen zaman (time to loss of virologic response-TLOVR) analizi]; elvitegravir ve raltegravir gruplarında bu düzeye hastaların sırasıyla %59 ve %58'i ulaşmıştır.

Çalışmanın 96. haftasında virolojik yanıt, çalışmanın her iki kolunda da benzer şekilde düşüş göstermiştir (sırasıyla %48 ve %45); böylece, elvitegravirin aşağı olmama durumu korunmuştur (fark 2,6; %95GA -4,6 ile 9,9). Olguların yaklaşık %40'ı, 96. haftaya ulaşmadan ilacı bırakmıştır. İlacı bırakma nedenleri iki kolda benzer bulunmuştur (elvitegravir ve raltegravir için sırasıyla uyumsuzluk %39 ve %34, izlemiden çıkma %29 ve %31, etkinliğin kaybı %17 ve %21); sadece hasta onamının geri çekilmesi iki grup arasında farklı bulunmuştur (sırasıyla %30 ve %17). Virolojik başarısızlık saptanan hastaların oranları elvitegravir ve raltegravir için sırasıyla %26 ve %29 bulunmuştur ve çalışmanın her iki kolunda olguların %26'sı , başka nedenlerle (yan etkiler dâhil) ilacı bırakmıştır. CD4 T lenfositlerinin sayısında gözlenen değişiklikler elvitegravir ve raltegravir için benzer bulunmuştur (+205 ve +195 hücre/mm³)

Genotipik direnç testi sonuçları, çalışmanın her iki kolunda da virolojik başarısızlık gelişen hastaların %25'inde elde edilebilmiştir; her koldaki olguların dörtte birinde (elvitegravir ve raltegravir için sırasıyla 23/87 ve 26/93) entegraz inhibitörü ile ilişkili mutasyonlar saptanmıştır. Bazı mutasyonlar ortak olmakla birlikte, elvitegravirde T66I/A (s=8), E92Q/G (s=7), N155H (s=5), T97A (s=4), S147G (s=4) ve Q148R (s=4), raltegravirde ise N155H (s=16), Q148H (s=7) ve T97A (s=4) mutasyonları ilişkili bulunmuştur. NRTI (%3), PI (%1) ve NNRTI (%2-3) mutasyonları ise çalışma kollarında benzer bulunmuştur. Dirençle ilişkili bulgular daha ayrıntılı olarak da analiz edilmiştir. (45)

Çalışmanın her iki kolunda 2-4. dereceden yan etkiler benzer bulunmuştur (her kolda %68); elvitegravirde

diyare raltegravire göre biraz daha yüksek oranda gözlenmiştir (sırasıyla %13 ve %7). Her grupta %20 olguda ortaya çıkan ciddi yan etkiler hakkında sınırlı bilgi sunulmuştur; ancak bu yan etkiler, elvitegravir ve raltegravir için olguların sırasıyla %4 ve %3'ünde ilacın bırakılmasına neden olmuştur. Laboratuvar testlerinde 3-4. dereceden anormallikler de benzer bulunmuştur; raltegravir kolunda karaciğer enzimlerinin (alanin aminotransferaz, aspartam aminotransferaz ve gama glutamil transferaz) biraz daha yüksek bulunması buna bir istisnadır (elvitegravir için %2-3 ve raltegravir için %5-7).

Stribild konusunda sürmekte olan diğer faz III çalışmalar, tedavi görmemiş özel toplumları (kadınlar, böbrek işlevi bozulmuş olgular) ve Quad II olarak adlandırılacak ilaç (elvitegravir/kobisista/FTC/TAF) için yürütülen ilaç değiştirme çalışmalarını kapsamaktadır. (46)

Elvitegravir/kobisistat metadon ile etkileşim göstermemektedir; beprenorfin ile birlikte kullanıldığında ise düzeyinde gözlenen hafif artışın klinik açıdan önemli olmadığı kabul edilmektedir. (47)

Elvitegravirin ayrı bir bileşik olarak onaylanması için Haziran 2012'de FDA'ya başvuru yapılmıştır; fakat Nisan 2013 tarihinde FDA'dan gelen "Tam Yanıt Mektubu"nda, başvurunun mevcut haliyle onaylanamayacağı belirtilmiştir. (11, 14)

Kobisistat (önceki adı GS-9350)

Kobisistat hâlihazırda dört ilacı bir arada içeren SDK Stribild'in bir bileşeni olarak onaylanmıştır; bu kombinasyondaki görevi entegraz inhibitörü elvitegravirin etkisini güçlendirmektir. Sitokrom P4503A4'ü güçlü, CYP2D6'yı zayıf bir biçimde inhibe eder. Diğer CYP veya UGT yolları üzerinde etkili değildir; diğer ilaç taşıma sistemleri P-gp, BCRP ve OATP1B1/3 üzerindeki etkisi ritonavirin etkisine benzerdir. Ritonavirin aksine, kobisistatin HIV üzerinde etkisi yoktur; ancak her zaman ritonavirin yerine kullanılması olası değildir (örneğin, tipranavirin güçlendirilmesi için kullanılamaz).

Yan etki profili ritonavire benzese de kobisistat, hem ATZ hem de darunavir ile, doz kolaylığı sağlamak açısından birlikte formüle edilmektedir. Bu çalışmalar, kobisistatin etkinlik ve güvenilirlik profili için daha net bir veri kümesi edinilmesini sağlamaktadır.

Randomize, çift kör, çift plasebolu, daha önce tedavi görmemiş 692 hastayı kapsayan ve Mart 2013 tarihinde yayımlanmış olan bir faz III çalışmada,

48. haftadaki viral baskılanma (<50 kopya/mL) sonuçlarına göre, ATV'nin etkisini güçlendirici madde olarak kobisistatin, ritonavirden daha aşağı olmadığı sonucuna varılmıştır. (12)

Çalışmadaki başlangıç özelliklerinin ortalamaları, yaş 37, CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/mm³ (%17 <200 hücre/m³ ve %14 >500 hücre/m³) ve ortanca viral yük 4,8 kopya/mL şeklindedir. Olguların yaklaşık %17'si kadın, %60'ı beyaz, %18'i siyah ve %28'i İspanyol kökenlidir. Stribild'in değerlendirildiği diğer çalışmalarda olduğu gibi, çalışmaya dâhil edilme ölçütleri, böbrek işlevinin stabil olması ve tGFH'nin >70 mL/dak olması şeklinde belirlenmiştir.

Tüm hastalarda temel rejimde TDF/FTC kullanılmıştır. FDA'nın tedavi niyetli anlık ("snapshot") analizinde kobisistat ve ritonavir gruplarında yanıt oranları sırasıyla %85 ve %87 bulunmuştur (fark %−2.2; %95GA %−7.4 ile %3.0, p=0.40); başlangıçtaki viral yükü >100.000 kopya/mL olan yaklaşık %40 olgu için bu bulgular değişiklik göstermemiştir (her iki kolda da %86 baskılanma). Çalışmanın her iki kolunda da CD4 T lenfosit sayısı ortalama 215 hücre/mm³ kadar artış göstermiştir.

Yan etkiler genellikle hafif olmuş ve her iki kolda da olguların %7'si ilacı bırakmıştır. En sık bildirilen yan etkiler (olguların >%10'u) kobisistat ve ritonavir için sırasıyla sarılık (%21 ve %16), skleral ikter (her kolda %18), bulantı (~%17), diyare (%15 ve %20), baş ağrısı (%11 ve %15) ve hiperbilirübinemi (%11 ve %100) olmuştur; farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Serum kreatinin düzeylerindeki ortanca artışlar kobisistat grubunda, ritonavir grubundakine göre daha yüksek olmuş (sırasıyla 0,13 ve 0,09; p<0,001) ve gomerül filtrasyon hızını düşürmüştür (sırasıyla −12,9 ve −9,1 mL/dak; p<0,001). Bu değişiklikler genellikle 8. haftaya dek gözlenmiş, daha sonra stabilize olmuştur. Böbreği ilgilendiren olaylar nedeniyle kobisistat grubundan altı olgu ilacı bırakmıştır; bunlardan biri, tGFH'deki azalmaya, diğer beşi ise proksimal tübülopatiye işaret eden laboratuvar göstergelerine bağlıdır. Ritonavir grubunda ise böbrekle ilişkili nedenlerle ilacı bırakan hasta sayısı beştir; bunların ikisi olası proksimal tübülopatiye bağlıdır; böbrek işlevleri, ilaç kesildikten sonra düzelmiştir.

Total kolesterol (+5 ve +9 mg/dL; p=0,081) ve trigliserit (+19 ve +32 mg/dL; p= 0,063) düzeylerindeki artış, ritonavir grubunda daha fazla

olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Kobisistat, kreatininin tübüler sekresyonunu azaltır ki bu da gerçek değil ama tahmini GFH'yi düşürür. (48) Hastanın klinik yönetiminde, serum kreatinin düzeyinde ≥0,4 mg/dL düzeyinde bir artış, tenofovirle bağlı olası bir tübüler toksisiteyi dikkate almak için tutucu bir sınır değeri olarak kabul edilebilir. (49)

Kobisistat, TDF'nin serum düzeylerini artırır (50) ve böylece TAF'nin koformülasyonda daha düşük düzeyde tutulmasını sağlar.

Halen incelenmekte olan diğer koformülasyonlar şunlardır: (51)

- + elvitegravir/kobisistat/FTC/TAF (faz III);
- + darunavir/kobisistat (faz III);
- + darunavir/kobisistat/FTC/TAF (faz II) ve
- + ATV/kobisistat (faz I).

Ayrı bir bileşik olarak kobisistat için Haziran 2013'de FDA'ya başvuru yapılmıştır; ancak bu ilaç için de Nisan 2013'de elvitegravir başvurusundakine benzer bir yanıt alınmış ve bazı soruların yanıtlanması gerektiği belirtilmiştir. (11)

Tenofovir alafenamid (TAF, önceki adı GS-7340)

Tenofovirin bu yeni prodrog formülasyonunun olası yararları on yıldan bu yana bilinmekteyse de, (52) bu ilaca ilişkin in vitro veriler 2011 yılına dek sunulmamıştır. (53) Bu tarihte ise ilacın SDK'ler içinde birlikte formülasyonu, ayrı bir bileşik olarak onaylanmasına göre öncelik kazanmıştır; hâlihazırda da tek başına formülasyon için bir program yürütülmemektedir. Bu gecikme, gelecekte verilecek bir onayın, TDF patentinin sona ereceği tarihe yaklaştıracak bir kolaylık sağlayacaktır.

Farklı formülasyonlarla yapılan doz belirleme çalışmaları (CROI 2011 ve 2012), TAF ile elde edilen viral baskılanmanın TDF ile elde edildenden daha güçlü olduğunu ve bunun, %90 daha düşük plazma düzeyleri ve yedi kat daha yüksek hücre içi konsantrasyonlar ile elde edildiğini ortaya koymuştur. (53,54) Ancak, CROI 2013'de sunulan bir faz II doz belirleme çalışmasında, elvitegravir/kobisistat ve FTC ile beraber güçlü bir SDK içinde yer alan TDF ile karşılaştırıldığında TAF'ye ait bu özelliğin virolojik sonlanma noktaları üzerinde ek bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. (55)

Bu halen sürmekte olan, daha önce tedavi görmemiş 170 hastayı kapsayan çift kör bir çalışmadır; hastalar, TAF veya TDF formülasyonlarından birini almak üzere sırasıyla 2:1 oranında randomize edilmiştir. Dört ilaçlı kombinasyonda, kobisistatin TAF'yi 2,4 kat güçlendirmesi nedeniyle TAF 10 mg dozda kullanılmıştır.

Bu çalışmanın hasta grubu çoğunlukla enfeksiyonun erken dönemindeki beyaz (%67) erkek (%97) olgulardan oluşmaktadır. Başlangıçtaki CD4 T lenfosit ve viral yük değerleri sırasıyla 400 hücre/mm³ (%15 <200 hücre/mm³) ve 40.000 kopya/mL (%17-28'i >100.000 kopya/mL) bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri, kobisistat ve TDF'nin kullanıldığı diğer çalışmalarda olduğu gibi, tGFH'nin >70 mL/dak ve ortalanca değer 115 mL/dak olması şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmanın 24. haftasında virolojik baskılanma (viral yük <50 kopya/mL) şeklinde belirlenen sonlanma noktasına, TAF ve TDF kollarında sırasıyla %87 ve %90 olgu ulaşmıştır (ağırlıklı fark %4,9 %95GA -15,7 ile +5,9; p=0,36). CD4 T lenfosit sayılarında elde edilen artışlar benzer bulunmuştur (TAF ve TDF için sırasıyla +163 ve. +177 hücre/mm³).

Etkinliğin yüksek olması beklendiğinden (çalışma, virolojik yanıtta farkı belirlemek için yeterli güce sahip değildir) yan etkilere odaklanılmış ve kısa vadede benzer bulgular elde edilmiştir. Olguların ≥%10'unda ortaya çıkan her dereceden beş yan etki TAF ve TDF için sırasıyla bulantı (%18 ve %12), diyare (%12 ve %12), yorgunluk (%12 ve %9), baş ağrısı (%10 ve %10) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%7 ve %12) olmuştur. Çalışmanın her iki kolunda kobisistat kullanımı nedeniyle tGFH düşmüş ve serum kreatinin değerlerinde artış olmuştur. Bu değişiklikler, çalışmanın ilk iki haftası içinde gözlenmiş ve 24. haftaya kadar stabilize olmuştur. TAF kullanan hastalarla kıyaslandığında TDF kullanan hastalarda değişikliklerin daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (sırasıyla -4,9 mL/dak ve -11,8 mL/dak, p=0,032). Proksimal renal tübülopati gelişen hasta ve böbrekle ilişkili olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Ortalama (+/-standart sapma-SS) kemik mineral dansitesi (KMD), TAF kolunda, TDF koluna göre hem omurilikte (-0,8 [+/-3,4] ve -2,5 [+/-2,5]; p=0,002) hem de kalçada (-0,3 [+/-1,8] ve -2,0 [+/-2,7]; p<0,001) daha az düşüş sergilemiştir.

TDF ile ilgili çalışmalardakinin aksine, böbrek yetmezliği olan hastalarda TAF'nin doz ayarlaması yapılmadan kullanılabileceğini destekleyen veriler bulunmaktadır. Bu veriler, CROI 2013'de sunulan ve HIV negatif hastaları kapsayan bir çalışmada elde edilmiştir. (56)

TAF ile ilgili çalışmalarda elde edilen belki de en önemli bulgu, 25 mg TAF ile ulaşılan hücre için inhibitör katsayı (inhibitory quotient-IQ)-95 değerinin, TDF ile elde edilenden beş kat daha yüksek olmasıdır; ayrıca in vitro veriler, bu konsantrasyonun, TDF ile ilişkili K65R mutasyonunun, multinükleozit T69S ve Q151M mutasyonlarının ve üçe kadar olan timidinle ilişkili mutasyonların (timidine-associated mutations-TAM) üstesinden gelebileceğine işaret etmektedir. Ancak fenotipik duyarlılıkta 15-20 kat değişikliğe yol açan daha fazla sayıda TAM için bu geçerli değildir. Bu durumda TAF, özellikle de ilk seçenek kombinasyonlarda tenofovirin giderek daha yaygın kullanılır olması nedeniyle, kaynakları sınırlı bölgeler için vazgeçilmez bir ilaç olacak gibi görünmektedir. (57)

Dolutegravir

Daha önce tedavi kullanmamış olgularda düşük dozlu (50 mg) ve günde bir kez kullanılan ve gıdalarla ilgili herhangi bir kısıtlama ve farmakolojik güçlendirici etki gerektirmeyen bir ilaç olarak dolutegravir, raltegravir ve elvitegravir de dâhil olmak üzere diğer entegraz inhibitörleri üzerinde pek çok avantaja sahiptir. Dolutegravir ayrıca, abakavir ve 3TC ile birlikte bir SDK (572-Trii) içinde de yer almaktadır; bu SDK'nın gelişimi tek başına dolutegravirin gerisinde yer alsa da başvurusunun 2013 sonuna dek yapılmış olması beklenmektedir.

Dolutegravire ilişkin yeni faz III verileri, daha önce tedavi görmemiş hastaları kapsayan SINGLE, SPRING ve FLAMINGO ve tedavi deneyimi olan hastaları kapsayan VIKING 3 ve 4 çalışmalarından (bu çalışmada dolutegravir günde iki kez 50 mg şeklinde kullanılmıştır) elde edilmiştir.

Eylül 2012'de Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)'de sunulan SINGLE çalışmasında, daha önce tedavi kullanmamış 833 olguda dolutegravirin Atripla'dan üstün olduğu ve bu üstünlüğün büyük oranda yan etkilerin azlığından kaynaklandığı bildirilmiştir. (58)

Çalışmada, ortalanca CD4 T lenfosit sayısı ve viral yük değerleri başlangıçta sırasıyla 340 hücre/mm³ (%14

<200 hücre/mm³) ve 50.000 kopya/mL (%31 >100.000 kopya/mL) bulunmuştur.

Çalışmanın 48. haftasında viral baskılanma oranları dolutegravir ve Atripla için sırasıyla %88 ve %81 bulunmuştur (fark %7,4; %95 GA %2,5 ile %12,3; p=0,003); çalışmanın kolları arasında, başlangıçtaki viral yük değerleri ve CD4 T lenfosit sayıları açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Abakavir/3TC, viral yük değeri >100.000 kopya/mL olan olgularda ilk seçenek olarak önerilmediğinden, bu önemli bir bulgudur. Çalışmanın dolutegravir kolunda yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı, Atripla kolundakine göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %2 ve %10). Viral yük değeri <50 kopya/mL oluncaya dek geçen zaman dolutegravir ve Atripla kollarında sırasıyla 28 gün ve 84 gün olmuştur (tehlike oranı 2,3; %95 GA 2,0 ile 2,7; p<0,0001) ve CD4 T lenfosit sayılarındaki artış da sırasıyla 267 ve 208 hücre/mm³ (fark +59; %95 GA 33 ile 84; p<0,001) saptanmıştır.

2012 yılında International AIDS Society Konferansı'nda sunulan ve bu yılın başında Lancet'te yayımlanan SPRING çalışmasında da dolutegravir, raltegravirden istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha aşağı bulunmamıştır. (60)

Bu da daha önce tedavi görmemiş olguları kapsayan, randomize, çift kör, çift plasebo kontrollü bir aşağı olmama çalışmasıdır. Katılımcılar (Kanada, Avustralya ve Avrupa'dan) günde bir kez 50 mg dolutegravir veya günde iki kez 400 mg raltegravir (ve buna eşdeğer plasebo) kullanmak üzere randomize edilmiş (1:1; her kolda s=411) ve başlangıçtaki viral yük düzeylerine ve NRTI seçimlerine göre tabakalandırılmıştır. NRTI seçimini, TDF/FTC (%60) veya abakavir/3TC (%40) olacak şekilde araştırmacılar yapmıştır. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, viral yükün <50 kopya/mL olacak şekilde baskılanmasıdır; aşağı olmama durumunun belirlenmesi için alt sınır güven aralığı -%10 olarak belirlenmiştir.

SINGLE çalışmasında olduğu gibi, bu çalışmada da HIV enfeksiyonunun erken döneminde olan erkek olgular çoğunluktadır. Olguların başlangıçtaki özellikleri, ortalanca yaş 36, %85 erkek, %85 beyaz ve %10 siyah şeklinde sıralanmıştır. Viral yükün ve CD4 T lenfosit sayısının ortalanca değeri sırasıyla yaklaşık 35.000 kopya/mL ve 360 hücre/mm³ olarak bildirilmiştir. Olguların %28'inde başlangıçtaki viral yük değeri >100.000 kopya/mL ve CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ bulunmuştur. Olguların yaklaşık %2 ve %10'u sırasıyla hepatit B ve C ile enfektedir.

Viral baskılanma oranları dolutegravir ve raltegravir için sırasıyla %88 ve %85 bulunmuştur; bunlar, başlangıçtaki viral yük değeri ve NRTI için düzeltildikten sonra, aşağı olmama ölçütünü karşılamıştır (fark %2,5; %95 GA -2,2 ile %7,1). Dolutegravirin yanıt hızı raltegravirinkine benzer, hatta biraz daha fazla bulunmuştur; viral yük olguların %70'inde 4. haftada, >%80'inde de 8. haftada saptanabilir düzeyin altına inmiştir.

İlacı bırakanların oranı dolutegravir ve raltegravir kollarında benzer bulunmuştur (sırasıyla %11 ve %14) ve benzer nedenlerle olmuştur (sırasıyla %4 ve %6 etkinliğin olmaması, protokole uyumsuzluk her ikisinde de %3; yan etkiler için %2 ve izlemiden çıkma veya onamın geri çekilmesi her iki grup için de <%1).

Çalışmanın 8., 24. ve 48. haftalarında CD4 T lenfositlerinin sayısındaki ortalanca artış, çalışmanın her iki kolu için de sırasıyla +88, +182 ve +230 hücre/mm³ olmuştur.

Başlangıçtaki viral yük ve NRTI kullanımına göre yapılan tabakalandırmada da aşağı olmama sonlanma noktaları karşılanmıştır. Dolutegravir ve raltegravir için yanıt oranları <100.000 kopya/mL olan olgularda sırasıyla %90 ve %89 (fark +0,4; %95 GA -4,5 ile 5,3) ve >100.000 kopya/mL olanlarda %82 ve %75 (fark +7,5; %95 GA -3,1 ile 18,0) bulunmuştur. Benzer şekilde, abakavir/3TC kullananlarda yanıt oranları dolutegravir ve raltegravir için sırasıyla %86 ve %87 (fark -0,8; %95 GA -8,2 ile 6,6) TDF/FTC kullananlarda ise %89 ve %85 (fark +4,6; %95 GA -1,3 ile 10,6) olmuştur.

Virolojik başarısızlık (çalışmanın ≥24. haftasında viral yükün >50 kopya/mL olması) gözlenen hasta sayısı dolutegravir kolunda raltegravir kolundakine göre biraz daha az olmuştur (sırasıyla %5 ve %7; s=20 ve 28); bunların çoğu (19/20) 50 ve 400 kopya/mL düzeyinde kalmıştır. Raltegravir kolunda iki hastada viral yük 10,000–50,000 kopya/mL birinde de >100,000 kopya/mL düzeyine yeniden yükselmiştir. Bu hastalardan birinde entegraz inhibitörü ve NRTI mutasyonları, diğer üç hastada da sadece NRTI direnci gelişmiştir. Dolutegravir kolunda direnç gözlenmemiştir.

Ciddi istenmeyen etkiler dolutegravir ve raltegravir kollarında sırasıyla %7 ve %8 (s=29 ve 31) olguda gelişmiştir; ancak bunların sadece sırasıyla 3 ve 5 olguda ilaçla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Dolutegravir kolunda aritmi, aşırı duyarlılık ve hepatit, her iki kolda da konvülsiyon ve raltegravir kolunda

aşırı duyarlılık/hepatit ve diyare, ilaçla ilişkili ciddi istenmeyen olaylar olmuştur. Olguların sadece %2'si yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmıştır.

Laboratuvar testlerinde 3-4. dereceden anormallikler nadir gözlenmiş ve dolutegravir ve raltegravir kollarında kreatin fosfokinaz (sırasıyla %5 ve %3), AST (sırasıyla %3 ve %2), ALT (sırasıyla %2 ve %2) ve lipaz (sırasıyla %2 ve %3) değerlerinde artış olarak belirtilmiştir. Dolutegravir kolunda raltegravire göre ortalama kreatinin değerindeki artış (sırasıyla +0,14 ve +0,05 mg/dL; p=anlamli değil) ve kreatinin klirensindeki azalma (sırasıyla -15,5 ve -5,4 mL/min; p=anlamli değil) biraz daha fazla olmuştur; ancak dolutegravir glomerüler filtrasyon üzerinde etkili değildir ve iki kolda da böbrekle ilişkili olaylar nedeniyle ilacı bırakan hasta olmamıştır.

Mart 2013'de CROI'de, halen devam etmekte olan faz III SAILING çalışmasının 24 haftalık ara bulguları sunulmuştur. Bu, günde bir kez 50 mg dolutegravir veya günde iki kez 400 mg raltegravir ya da bunlara uyan plasebo kullanmak üzere randomize edilmiş, tedavi deneyimi olan (entegraz inhibitörü kullanmamış) 715 hastayı kapsayan bir çalışmadır. (61) Hastaların, araştırmacı tarafından seçilmiş, en az biri tam etkili iki ilaç daha kullanmasına izin verilmiştir. Temel rejimler genellikle güçlü ilaçlardan seçilmiştir (PI/ritonavir artı TDF %40, LPV/ritonavir tek başına %10, DRV/ritonavir artı etravirin %10).

Başlangıçta, CD4 T hücresi sayısının ortanca değeri ve viral yük sırasıyla yaklaşık 200 hücre/mm³ ve 15.000 kopya/mL bulunmuştur. Olguların yaklaşık yarısı en az altı yıllık antiretroviral kullanma deneyimine sahiptir ve üç veya daha fazla ilaç sınıfına direnç mevcuttur. Olguların yaklaşık %30'u kadın, %50'si beyaz ve %40'ı Afrikalı Amerikalıdır ve %15'inde HIV/HCV koenfeksiyonu bulunmaktadır.

Çalışmanın 24. haftasında, dolutegravir kolunda viral baskılanma oranı, raltegravir kolundakine göre daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %79 ve %70 olguda viral yük <50 kopya/mL; fark %9,7; %95 GA, 3,4 ile 15,9; p=0,003). Ancak bu bulgu, başlangıçtaki viral yük, fenotip duyarlılığı ve PI mutasyonu olmaksızın darunavir kullanımına göre düzenleme yapıldıktan sonra yürütülen bir analiz ile elde edilmiştir. Fark, dolutegravir kolunda ilacı bırakanların sayısının raltegravir kolundakilere göre daha az (sırasıyla %14 ve %17) ve virolojik başarısızlık oranlarının daha düşük (sırasıyla %4 ve %79) olmasından kaynaklanmaktadır. Yan etkiler çalışma kollarında hemen hemen benzer bulunmuştur.

Hepatit B veya C koenfeksiyonu olan hastalarda başışıklığın yeniden yapılanması sendromu (BYYS) ile ilintili karaciğer komplikasyonlarına, dolutegravir kolunda, raltegravir kolunda olduğundan daha sık rastlanmıştır (sırasıyla 6 ve 3 hasta). Çalışmanın birincil sonlanma noktası 48. hafta sonuçları olacaktır.

CROI 2013'de sunulan ikinci bir posterde, dolutegravirin, beyin-omurilik sıvısında ulaştığı değerlerin, plazmadaki proteine bağlanmamış değerlere yakın olduğu ve bunun, vahşi tipte virüsün inhibitör konsantrasyon (inhibitor concentration-IC)₅₀ değerinin (0,2 ng/mL) üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, ilacın beyin omurilik sıvısında terapötik değerlere ulaştığını düşündürmektedir. Bu, açık etiketli, tek kollu bir farmakokinetik çalışmasıdır ve abakavir/3TC ile birlikte dolutegravir kullanan 13 olguyu kapsamaktadır. (62)

Çalışmanın başlangıcında beyin omurilik sıvısında ve plazmadaki viral yük değerleri sırasıyla 3 ve 4,73 kopya/mL bulunmuş ve 13 olgunun 12'sinde viral yük 16. haftada saptanabilir düzeyin altına inmiştir (beyin omurilik sıvısı ve plazma için sınır değeri sırasıyla <2 ve <50 kopya/mL olan testler kullanılarak). Saptanabilir viral yük değerleri olan hastada düzeyler sırasıyla 5 ile 77 kopya/mL bulunmuştur.

Bir başka posterde ise HIV negatif gönüllülerde, dolutegravir ile metadon veya karma oral kontraseptifler (etinil östradiol 0,035 mg ve norgestimat 0,25 mg) arasında herhangi bir etkileşim olmadığı bildirilmiştir. (63)

Bu çalışmaların çoğunda hastalar HIV enfeksiyonunun erken ve kolay tedavi edilebilir evrelerinde olsa da, dolutegravir ile elde edilen bulgular güçlüdür; buna, başlangıçtaki viral yükünün >100.000 kopya/mL olması nedeniyle abakavir kullanımının kontrendike olduğu ve buna rağmen abakavir/3TC kullanmış hastalar da dâhildir. Eğer uygun şekilde fiyatlandırılırsa, düşük dozlu bu ilacın, hem zengin hem de kaynakları sınırlı ülkelerde, entegraz iççik transfer inhibitörü temelli kombinasyonlarda ilk seçenek ilaçlar arasında yer alması mümkün olabilir.

Erken gelişim aşamasında olan diğer bileşikler için güncel bilgiler

Doravirin (MK-1439)

Doravirin, Merck tarafından geliştirilen ve sık rastlanan NNRTI mutasyonlarının (K103N, Y181C ve G190A) geliştiği durumlarda dahi in vitro aktivite gösteren, günde tek doz kullanılan bir bileşiktir; gıdalarla birlikte veya aç kullanılabilir. HIV pozitif olgulardaki etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin veriler ilk kez CROI 2013'de sunulmuştur. (26)

Bu, çift kör, plasebo kontrollü, tek merkezli bir faz Ib çalışmasıdır ve yedi gün boyunca monoterapi şeklinde 25 mg (s=6) veya 200 mg doravirin (s=6) ya da plasebo (her biri için s=3) kullanmak üzere 1:1:1 oranında randomize edilmiş, tedavi deneyimi olmayan 18 erkek olguyu kapsamaktadır. Katılımcıların tümü, temizlenme sürecinde ilaç direnci gelişmesini önlemek açısından, çalışmanın 8. gününden itibaren 10 gün boyunca standart antiretroviral tedavi kullanmıştır.

Çalışmanın 25 mg ve 200 mg kollarında viral yükte gözlenen düşüş plasebo ile kıyaslandığında sırasıyla -1,37 (%95 GA -1,60 ile -1,14) ve -1,26 (%95 GA -1,51 ile -1,02) log kopya/mL olmuştur; çalışmanın tüm aşamalarında dozlar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

On sekiz olgunun 13'ünde toplam 21 ciddi olmayan yan etki bildirilmiştir; bunlar baş ağrısı (s=5), bulantı (s=2), soğukalgınlığı (s=2) ve boğaz ağrısı (s=2) olarak bildirilmiştir. Gece terlemeleri, baş ağrısı (200 mg dozda) ve iştah kaybı (25 mg dozda) yan etkilerinin doravirin ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tek ciddi istenmeyen olay, bir olguda, tedavinin 7. gününde karaciğer fonksiyon testlerinde gözlenen yükselme olmuştur; bu durum, hastaların taranmasından sonra çalışmanın başlamasına kadar geçen sürede gelişen akut HCV enfeksiyonuna bağlanmıştır.

Farmakokinetik bulgular, HIV negatif bireylerde yapılan çalışmalarda gözlenene benzer bulunmuştur. Doz alındıktan sonraki 24. saatte ortalama konsantrasyonlar, vahşi tipte virüs için belirlenen düzeltilmiş IC95 düzeyinden (%50 serumda 19nM) 14 kat (25 mg doz) ve 87 kat (200 mg doz) daha yüksek bulunmuştur.

On gün boyunca 750 mg'ye kadar yüksek çoklu doz kullanan HIV negatif bireylerdeki faz Ia farmakokinetik bulgular, gıdalarla önemli bir etkileşim olmadığını göstermiştir. İlacın kararlı hal

("steady state") düzeyinde, 12 mg miktarında bir dozun uygulanması, vahşi virüs için belirlenen IC95 düzeylerinin çok üzerinde 24 saatlik doz sonrası düzeylerine ulaşılmasını sağlamıştır. (64) Yüz kırk HIV negatif bireyi kapsayan diğer faz I çalışmalarında döküntü ve beyin omurilik sıvısı ile ilgili durumlar da dâhil olmak üzere ilaçla ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. (26)

İlacın 25, 50, 100 ve 200 mg dozları ile faz IIB çalışmaları sürmektedir.

Senikrivirok

Senikrivirok CCR2 reseptörü üzerinde de etkili bir CCR5 inhibitörüdür. Bu bileşik, birkaç yıldır Tobira tarafından çeşitli formülasyonlar şeklinde geliştirilmektedir (önceki adı TBR-652). Tedavi deneyimi olmayan 143 olguyu kapsayan randomize, çift kör, çift plasebolu bir faz IIB çalışmasından elde edilen bulgular, CROI 2013'de sunulmuştur. (25)

Bu çalışmada, 50 mg içeren formülasyon kullanılmış ve olgular, açık etiketli TDF/FTC yanı sıra, 100 mg veya 200 mg senikrivirok ya da 600 mg EFV ve her ikisi için de eşleştirilmiş plasebo kullanmak üzere 2:1:1 oranında randomize edilmiştir. Bu, günde iki kez kullanılan bir kombinasyondur ve senikrivirok/ plasebonun sabah kahvaltıdan sonra, EFV/plasebonun ise gece alınması istenmiştir.

Olguların başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayıları ve viral yükü sırasıyla 400 hücre/mm³ (aralık 77–1090 hücre/mm³) ve 25.000–40.000 kopya/mL (%14–25 >100.000 kopya/mL) bulunmuştur. Çalışma toplumu %94 erkek, %62 beyaz, %32 Afrikalı Amerikalı ve %24 İspanyol kökenli olacak şekilde bir dağılım göstermektedir. Ortalama yaş 36 yıldır (aralık 19–63 yıl).

Çalışmanın 24. haftasında viral yükün <50 kopya/mL düzeyine ulaşacak şekilde baskılanması, çalışmanın 100 mg, 200 mg senikrivirok ve EFV kollarında sırasıyla %76, %73 ve %71 olguda sağlanmıştır. Virolojik yanıtızsızlık senikrivirok kolunda daha yüksek olmuştur (yukarıdaki sırayla %12, %14 ve %4). Başlangıçtaki viral yük değeri >100.000 kopya/mL olan az sayıda hastada senikrivirok, EFV'e göre daha az etkili bulunmuştur (yukarıdaki sırayla %50, %60 ve %75); ancak ilacı bırakma oranları üç kolda benzer bulunmuştur (yukarıdaki sırayla %20, %29 ve %25). Çalışmanın 24. haftasında ilacı erken bırakanların virolojik verilerine ulaşamaması nedeniyle (>100.000 kopya/mL düzeyinde EFV ile %0, <100.000

kopya/mL düzeyinde EFV ile %29), başlangıçtaki viral yük düzeylerine göre bulguları değerlendirmek güçtür.

Senikrivirokun etkinliği, ilaca maruz kalma düzeyi ile ilintili gibi görünmektedir; modellenmiş Cmin vadi konsantrasyonlarının üst dörttebirlik bölümünde (Qu) (141-400 ng/mL) virolojik yanıt oranları %100'e ulaşırken, Q3 (70-141 ng/mL), Q2 (40-71 ng/mL) ve Q1 (13-40 ng/mL) düzeylerinde yanıtızlık oranları sırasıyla %12, %9 ve %17 bulunmuştur. Bu değerler, hastalar arasında önemli farklılıklar sergilemiştir. CD4 T lenfosit sayılarında başlangıca göre gözlenen değışiklikler benzer bulunmuştur (100 mg, 200 mg senikrivirok ve EFV için sırasıyla +147, +170 ve +135 hücre/mm³).

Yan etkiler nedeniyle ilacın EFV kolunda diğer kollara göre daha sık bırakıldığı (100 mg, 200 mg senikrivirok ve efavirenz için sırasıyla %0, %2 ve %18) ve 3. derece istenmeyen olayların da EFV kolunda daha fazla olduğu (100 mg, 200 mg senikrivirok ve EFV için sırasıyla %2, %4 ve %11) gözlenmiştir.

Laboratuar testlerinde anormallik 200 mg senikrivirok kolunda diğer kollara göre daha fazla olmuş (başlıca kreatin fosfokinazda artış), ancak bu anormallik tedavi kesilmeden düzelmiştir.

Viral yükü yeniden >400 kopya/mL düzeyine yükselen senikrivirok ile tedavi edimiş 5 hastada M184V/I mutasyonunun egemen olduğu görülmüştür; EFV kolunda bu durum gözlenmemiştir.

Çalışmanın 100 mg ve 200 mg senikrivirok kollarında, CCR2 ligandı MCP-1 miktarında doza bağımlı olarak sırasıyla yaklaşık 450 ng/L ve 750 ng/L kadar artış olması, monosit aktivasyonu yollarında CCR2 inhibisyonunun etkisini ortaya koymuştur. Her iki senikrivirok kolunda çözünür CD14'ün monosit aktivasyon göstergesi düzeylerinde -0,2 pg/mL azalma olurken, EFV kolunda +1,3 x 10⁶ pg/mL artış gözlenmiştir. Çözünür CD14'ün, CD4 T lenfosit sayısı ve viral yükten bağımsız olarak tüm nedenlere bağı mortalite riskini artırdığı ileri sürülmüştür ve bu olasılık, senikrivirokun daha fazla araştırılması gereken bir özelliğı olarak vurgulanmıştır.

Faz III çalışmalarında senikrivirokun yeni bir formülasyonu kullanılacaktır; ancak bunun dozunun yeni araştırmalar ile belirlenmesi gerekecektir. İlacı üreten şirket, senikriviroku, başka antiretroviraller ile birlikte formüle etmeyi planlamaktadır; ancak bu henüz planlama aşamasında olan bir düşüncedir.

BMS-986001

BMS-986001 stavudin (d4T) ile benzer bir yapıya sahip, fakat ondan 75 kez daha güçlü ve mitokondriyal toksisite göstermeyen (mitokondriyal polimeraz gamanın inhibitörü olarak >200 kat daha az aktiftir), günde tek doz kullanılan bir NRTI'dır ve Bristol-Myers-Squibb tarafından geliştirilmektedir. 2012 Yeni İlaçlar Raporu'ndan bu yana bu ilaç hakkında yeni bir klinik veri bulunmamakla birlikte, bu ilaç için yeni bir faz II doz belirleme çalışması başlatılmaktadır. Bu çalışmada temel ilaç rejimi EFV/3TC olarak belirlenmiştir ve BMS-986001'in 100, 200 ve 400 mg'lik dozları, TDF ile karşılaştırılacaktır. (65)

Ancak ilaca ilişkin güvenilirlik ve direnç verileri bu yıl sunulmuştur.

İlacın bir dizi NRTI mutasyonuna duyarlılığına ilişkin veriler ilginç olmakla birlikte, klinik açıdan sınırlı öneme sahiptir. (21) Tenofovir ve abakavir direncine neden olan önemli revers transkriptaz mutasyonlarını (K65R için 0,43 kat değışim, L74V için 0,65 kat değışim) taşıyan HIV kökenlerinin BMS-986001'e aşırı duyarlı oldukları saptanmıştır; M184V'nin bulunması durumunda bu durum, vahşı tipte virüse benzer bir aktiviteye dönüşmüştür. Birden çok ilaca direnç oluşmasını sağlayan Q151M RT mutasyonunu taşıyan HIV kökenlerinin de bu ilaca aşırı duyarlı olduğu belirlenmişse de, M184V dahil başka mutasyonların da varlığında bu özellik giderek azalmıştır (0,17 kattan 1,24 kata). RT 151 ve 184 pozisyonlarında mutasyon bulunan bir kökende, duyarlılığın >40 kat azaldığı gösterilmiştir. BMS-986001, birden çok ilaca direnç gelişmesine neden olan T69SSS yer değışimine karşı da aktif değildir (>40 kat). M41L, L210W, T215Y or D67N, K70R, T215Y dâhil diğer timidin analogu mutasyonları da duyarlılığın önemli ölçüde (6-8 kat) azalmasına neden olmuştur.

BMS-986001'in ve dört farklı NRTI'nın (TDF, zidovudin-AZT, d4T ve abakavir) tedavi edici dozlarına 5, 10, 14 ve 19 gün boyunca maruz bırakılan böbrek, kas ve yağ (preadipositler ve farklılaşmış adipositler) hücrelerinde elde edilen in vitro bulgular, BMS-986001'in dört hücre kültüründen hiçbirini için sitotoksik olmadığını ortaya koymuştur. (22) Buna karşılık TDF kas hücreleri ve preadipositler, AZT ve d4T ise tüm hücre tipleri ve ölçülen tüm parametreler için sitotoksik özellik göstermiştir. Abakavir, sadece 200 µM konsantrasyonda anlamlı bir sitotoksisite sergilemiştir.

BMS-986001, sıçanlarda ve sinomolgus maymunlarında, altı ay boyunca ağızdan uygulanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İncelenen dozların hiçbirinde böbrek ve kemik biyogöstergeleri üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. (23)

BMS-663068

BMS-663068, HIV gp120 proteininin, CD4 T hücrelerinin yüzeyine bağlanmasını engelleyen bir tutunma inhibitörüdür.

CROI 2012'de, bu ilaçla yapılan sekiz günlük bir monoterapi uygulamasında, viral yükte yaklaşık 1,6 log miktarında bir düşüş saptandığını bildiren doz belirleme amaçlı kavram kanıtlama çalışmasından sonra bu ilaca ilişkin başka bir in vivo bulgu sunulmamıştır. Ancak bu belirtilen çalışmanın ve başka çalışmaların bulguları yakın zamanda yayımlanmıştır. (66,67)

Raltegravir ve TDF temel rejiminin yanı sıra farklı dozlarda kullanıldığı (günde iki kez 400, 600, 800 mg veya günde bir kez 1200 mg) ve ATV/r ile kıyaslandığı, 24 haftalık faz II doz belirleme çalışmasının bulguları sunulmamıştır. (20)

Uzun etkili formülasyonlar

Bazı ilaç şirketleri, haftalık ve aylık dozlar şeklinde, hatta yılda 3 kez kullanılmalarını sağlayacak kadar uzun yarılanma ömrü olan formülasyonlar üzerinde çalışmaktadır.

S/GSK1265744

S/GSK1265744, hem uzun etkili parenteral (UEP) formülasyon şeklinde hem de dolutegraviri destekleyecek bir oral formülasyon şeklinde geliştirilmekte olan bir entegraz inhibitörüdür. 2012'de International AIDS Society Konferansı'nda sunulan faz I verilerinde, HIV negatif bireylerde kas içine uygulanan 200 mg/mL içeren bir nanosuspansiyon (100-800 mg dozlarda) veya karın derisi altına uygulanan bir enjeksiyon (100-400 mg dozlarda) şeklinde kullanılmıştır. Tek dozluk uygulamalar, üç aydan uzun süre boyunca tedavi edici dozların (monoterapi şeklinde kullanıldığında -2,5 log düzeyinde düşüş sağladığı daha önce gösterilmiştir) sürdürülmesini sağlamıştır; bu bulgu, ilacın aylık dozlar şeklinde, hatta belki de yılda üç kez kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir. (29)

Birkaç ay sonra ICAAC 2012'de sunulan, in vitro direnç ilişkili veriler de ümit vaat eder gibi görünmektedir. (30)

HIV-1 IIIB MT-2 hücrelerinde giderek artan konsantrasyonda S/GSK1265744 ile pasajlandığında, insan periferik mononükleer hücrelerinde IC₅₀'nin 0,22 nM olduğu belirlenmiştir. Dolutegravir, raltegravir ve elvitegravir için IC₅₀ sırasıyla 0,51, 2,0 ve 2,0 nM olarak saptanmıştır. Yüzde yüz insan serumunda S/GSK1265744'ün gücündeki değişim miktarı 408 kat olurken, dolutegravir, raltegravir ve elvitegravir için bu sırasıyla 75, 4,7 ve 22 bulunmuştur. S/GSK1265744 için proteine göre düzeltilmiş IC₅₀ kestirimi 102 nM, buna karşılık dolutegravir, raltegravir ve elvitegravir için sırasıyla 38, 5,6 ve 20 nM olarak hesaplanmıştır.

İlaça 112 güne kadar maruz kalmak, çok dirençli mutantların gelişmesi ile sonuçlanmamış, sadece 8,4 kat miktarında bir fenotipik değişiklik olmuştur. Raltegravir/elvitegravire dirençli imza niteliğindeki mutasyon bölgelerine yönlendirilmiş moleküler klonlarda S/GSK1265744'e duyarlılık <2 kat değişmiştir; ancak Q148K/R mutasyonu bulunması halinde duyarlılık sırasıyla 5,6/5,1 kat değişim göstermiştir. Mutasyon bölgesine yönlendirilmiş 15 moleküler klondan 14 çift mutanttaki değişim katsayısı 12'den az olmuştur.

Rilpivirinin ağızdan S/GSK1265744 veya dolutegravir ile birlikte kullanımını inceleyen faz I, açık etiketli, iki kohortlu, tek dizinli çapraz geçişli çalışmada, önemli bir etkileşim olmadığının saptanması, bu ilacın karma formülasyonlarda kullanılabileceği fikrini desteklemektedir. (31)

Tedavi deneyimi olmayan hastaları kapsayan bir faz II çalışmada, S/GSK1265744'ün oral formülasyonu, 10, 30 ve 60 mg dozlarında rilpivirin ile birlikte ikili idame tedavisinde kullanılmak üzere incelenmektedir. Bu çalışmada önce S/GSK1265744 ve araştırmacı tarafından seçilecek iki NRTI ile 24 haftalık indüksiyon tedavisinin ardından idame tedavisi, efavirenz ve iki NRTI içeren üçlü tedavi ile karşılaştırılmaktadır. (68)

Uzun etkili rilpivirin

Yukarıda anlatıldığı gibi, S/GSK1265744 ile yürütülen ilaç etkileşim çalışmaları dışında, NNRTI grubundan rilpivirinin uzun etkili formülasyonu için, CROI 2012'de HIV negatif bireyleri kapsayan ilk farmakokinetik bulguların sunumunun ardından, başka bir insan çalışması yürütülmemiştir; sunulan bu çalışma da temas öncesi profilaksi (TÖP) amacıyla kullanıma odaklanmıştır. (69)

Sürmekte olan çalışmalar HIV negatif bireyleri kapsamakta ve S/GSK1265744'ü de içeren aylık enjeksiyonlar ve yılda üç kez yapılacak uygulamalar araştırılmaktadır. Hâlihazırda yapılan araştırmalar HIV'in önlenmesi amacıyla kullanıma odaklanmıştır. (36,37)

CMX157

CMX157, dört yıldan uzun bir süre önce ümit vaat eden faz I bulguları elde edilmiş(70), fakat o zamandan beri herhangi bir gelişme kaydedilmemiş bir nükleozit analogudur; Ağustos 2012'de Merck tarafından alınmıştır. (33)

Bu bileşik, tenofovirin bir prodrogudur (aktif parçası tenofovir difosfattır) ve bileşiğin farmakokinetik profili tenofovir ile kıyaslandığında çok daha iyidir. İlaça ilişkin ilk elde edilen bulgular, bu bileşiğin haftada bir doz şeklinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. In vitro direnç profilinde K65R'ye ve tümü değilse de bazı timidin analogu mutasyonlara duyarlılık söz konusudur.

EFdA

EFdA (4'-etinin-2-floro-2'-deoksiadenozin) Yasama Corporation'ın (İngiliz iç savaşı döneminden bu yana soya sosu hazırlamayı da kapsayan bir tarihe sahiptir) Japon biyoteknoloji bölümü tarafından geliştirilen bir revers transkriptaz inhibitörüdür ve bu konudaki çalışmalar, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü ve amFAR tarafından verilen destek ile sürdürülmektedir.

2012'deki International AIDS Society Konferansı'nda sunulan bir posterde, çeşitli nükleozitlere direnç mutasyonu bulunan 11 virüs kökeni ile birden çok kez pasajlanmasının ardından, in vitro direnç profilinin TDF'ye göre önemli ölçüde daha güçlü olduğu ortaya çıkmıştır. (34)

Makaklarda yapılan çalışmalarda, EfdA, TDF, AZT veya FTC'den çok daha etkili bulunmuştur. (35)

EFdA yakın zamanda Merck tarafından alınmıştır ve bu bileşiğin uzun yarılanma ömrü, SDK formülasyonlarında kullanılabileceğine işaret etmektedir. (33)

Albuvirtid: T-20'nin uzun etkili formülasyonu

Albuvirtid, füzyon inhibitörü T-20'nin uzun etkili bir formülasyonudur ve haftalık dozlar şeklinde kullanıma potansiyeline sahiptir. Bu ilaç, bir Çin

şirketi olan Chongqing Biotechnologies tarafından geliştirilmektedir.

HIV pozitif Çinli hastaları kapsayan bir doz belirleme çalışmasında bu ilaca ilişkin olarak elde edilen sınırlı in vivo virolojik veriler sunulmuştur; bu çalışmada hastalar, ilacı üç gün boyunca damar içine günlük enjeksiyonlar şeklinde aldıktan sonra, iki hafta daha haftada bir kez enjeksiyon şeklinde kullanmışlardır. (32)

İlacın 160 ve 320 mg miktarındaki dozları ile viral yükte elde edilen ortalama en yüksek düşüş sırasıyla 0,68 ve 1,05 log kopya/mL olmuştur. Bu tek doz çalışmasında viral yükte elde edilen düşüş 6-10 gün boyunca sürmüştür; albuvirtidin plazmadaki yarılanma ömrünün 10-13 gün olduğu belirlenmiştir.

Birden çok ilaca direnç

Bu yıl çok az ilerleme kaydedilen alanlardan biri de birden çok ilaca dirençli olan olgularda ilaç seçeneklerinin belirlenmesi olmuştur.

Son beş yıl içinde maravirok, raltegravir, darunavir, etravirin, rilpivirin ve dolutegravir gibi ikinci seçenek ve yeni sınıflardan ilaçların kullanıma girmesi sayesinde bu tür olguların sayısı her yıl giderek azalmaktadır. Bıçak sırtında olanlar ve yeni ilaçları beklemekte olanlar içinse bu konuda yapılan yeni araştırmalar ya da yasal düzenlemeler sınırlı olmuştur.

Erken gelişim evresinde olan, hatta sınırlı etkinliğe sahip bazı ilaçların araştırma amacıyla birlikte kullanılması ümidi, gerçekleşmemiş bir hayal olarak kalmıştır. Bu durumda, bu gibi koşullarda yararlı olabilecek aprisitabin, ibalizumab gibi ilaçların ve olgunlaşma inhibitörleri gibi yeni ilaç sınıflarının kullanım dışı kalması kaçınılmazdır.

Yeni hedefler ve ilgi uyandıran yeni bileşikler

Monoklonal antikorlar

CD4 T hücrelerine bağlanan bir monoklonal antikor olan ibalizumab yıllardır beklemede kalmıştır. Tedavi deneyimi olan birkaç hasta (sayısı bir elin parmaklarını geçmez) halen ibalizumab kullanmaktaysa da, son beş yıldır bu konuda yeni klinik veya izlem verileri sunulmamıştır. (71) Journal of AIDS'de yakın tarihli bir derlemede, bu ilacın HIV'den korunmada bir yeri olabileceğinden söz edilmişse de bu konuda yeni bir çalışma ufukta görünmemektedir. (27)

Ayrıca, CytoDyn'in CCR5'i hedefleyen monoklonal antikorı PRO140 da faz I ve faz II çalışmaları yürütülmüş maddelerden biridir. Bu çalışmalarda PRO 140'ın 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozları tek dozluk damar içi enjeksiyonlar şeklinde uygulanmış ve bu uygulamalarla, başka antiretroviraller olmadan, viral yükte ortalama 1,8 log düzeyinde azalmalar sağlandığı bildirilmiştir. (72,73) İlacın haftalık (162 ve 324 mg) ve iki haftada bir (324 mg) deri altı uygulamaları da değerlendirilmiş ve ciddi yan etki yaratmadan, viral yükte ortalama 1,37-1,65 log düzeyinde azalmalar sağladığı bildirilmiştir. (74) 2010 yılından bu yana bu bileşiğe ilişkin yeni veri sunulmamış olmakla birlikte, bu konuda yeni faz II çalışmalar planlanmaktadır. (75)

Olgunlaşma inhibitörleri

Olgunlaşma inhibitörleri, HIV gag işlemlerinin son aşamasını hedef alır; bu aşamada tam oluşmuş kapsidin hücreden salınması inhibe edilir. Yeni bir sınıf olması sedebiyile, ilaca dirençli virüsün baskılanması açısından ümit vaat etmektedir.

Bu gruba ilişkin ilk çalışmalar, daha önceki Yeni İlaçlar Raporu'nda sözü edilmiş olan beviramat (PA-457) üzerine odaklanmıştır. Beviramat, tedaviye yanıt veren olgularda, viral yükte yaklaşık -1,2 log düzeyinde azalmalar sağlamıştır. Ancak, başlangıçtaki sık rastlanan polimorfizmler, özellikle de C370A (hastaların %50'sinde mevcuttur), ilaca yanıtızlığa neden olmuştur. Erken faz I/II çalışmalarında güvenilirliğe ilişkin herhangi bir endişe ortaya çıkmamış olsa da, beviramatın geliştirilme süreci, ilacı Panacos'tan satın alan Myriad tarafından Haziran 2010'da sonlandırılmıştır.

Ancak, CROI 2013'de sunulan yeni bulgular, V370A sorununu aşmak üzere geliştirilmiş olan ikinci kuşak olgunlaşma inhibitörü moleküllerine ilişkin yeni in vitro veriler elde edilmesini sağlamıştır. (76)

Bu araştırma DFH Pharma tarafından yürütülmektedir ve Panacos ekibinin eski üyelerini de kapsamaktadır ve bu grup, ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü araştırmacıları ile işbirliği içinde çalışmaktadır.

DFH-055'in IC50 düzeyi vahşi virüs ve V370A kökeni için benzer etkinliğe sahiptir (0,032 µM) (beviramat için vahşi tip ve V370A IC50 düzeyleri sırasıyla <0,08 ve >32,0 µM). Yeni geliştirilmiş en iyi bileşikler olan DFH-068 ve DFH-070 ise, V370A üzerinde beş kat daha etkilidir. Bu bulgular ümit vaat etse de, sunumu yapan araştırmacı, bu moleküllerden herhangi birini,

daha fazla geliştirilmeye aday, önde gelen bileşik olarak açıklamaktan titizlikle kaçınmıştır.

Transkripsiyon Faktörleri: RNaz H inhibitörleri

Revers transkriptaz RNA'dan DNA kopyasını oluşturduktan sonra, ribonükleaz H (RNaz H), HIV'in genetik materyalinin konak hücrenin genomuna başarıyla entegre olabilmesi için, yeni oluşturulmuş DNA'ya tutunmuş olan HIV RNA genomunu parçalamalıdır. (71). HIV'in yaşam döngüsünde RNaz'ın sahip olduğu kritik rol, onu ideal bir hedef haline getirmektedir ve yüksek girdi-çıkıtlı tarama testleri, enzimin aktivitesini inhibe eden maddelerin hızla geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

2003'den bu yana, RNaz H'ye karşı inhibitör gücü iyi olan çok sayıda küçük molekül hakkında çeşitli yayınlar yapılmışsa da, hücre temelli HIV replikasyon testlerinde yeterli antiviral aktivite gösterememiş olmaları nedeniyle bunların hiçbirisi laboratuvarın ötesine geçememiştir. (78) Ancak bu yıl, Pittsburgh Üniversitesi Tıp Okulu ve Missouri Üniversitesi Tıp Okulu'nun araştırmacıları, tarama testleri tamamlanmış ve geçerliliği kanıtlanmış RNaz H inhibitörlerine ilişkin, genel erişime açık bir veritabanı lanse etmeyi planlamaktadır. Bu ekip ayrıca, ümit vaat eden bileşikler geliştirmek ve bunları prelinik gelişim evresine taşımak üzere Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden 4,3 milyon ABD doları tutarında bir destek almıştır. (79)

Transkripsiyon faktörleri: Tat, Rev, Nef, Vpu, Vpr ve Vif inhibitörleri

Tat, HIV replikasyonunun elzem bir bileşeni olan tam boyutlu transkriptlerin üretilmesini sağlar. Kumarinin bir türevi olan BPRHIV001 (vanilya otu, cassia tarçını ve tatlı yoncada bulunur), Tat transaktivasyonuna karşı in vitro aktivite sergilemiştir ve revers transkriptaz inhibitörleri ile birleştirildiğinde, sinerjistik etkilere sahiptir. (80)

Rev, replikasyon sürecinde belli başlı viral proteinleri sentezlemek için gerekli bir başka düzenleyici proteindir. Rev aktivitesini inhibe eden çeşitli bileşikler in vitro incelenmiş olmakla birlikte, bunların bazılarında etkinlik, toksisite ve oral abzorpsiyon konusunda zorluklar başgöstermiştir ve hiçbirisi, prelinik değerlendirmenin ötesine geçememiştir.

Aksesuar protein Nef, HIV'in yaşam döngüsü sırasında birden çok işlevi olan bir proteindir ve yüksek düzeyde replikasyon ve hastalığın ilerlemesi

için gereklidir. Başlangıçta kansere karşı bir kemoterapötik olarak geliştirilmiş olan Akt inhibitörü trisiribin, Nef'i hedef alır ve HIV'e karşı geniş çaplı bir aktiviteye sahiptir; ancak bu maddenin ciddi yan etkilere neden olduğu belirlenmiştir. (81,82)

HIV'in enfekte hücrenin yüzeyinden salınmasında rol oynayan aksesuar bir protein olan Vpu, Avustralyalı biyoteknoloji şirketi Biotron Limited tarafından geliştirilmekte olan küçük bir inhibitör molekül olan BIT2252'in hedefidir. (83) BIT225, monosit ve makrofajlardaki HIV'i hedef alır ve hâlihazırda klinik çalışmaların erken evresindedir.

Vpr, HIV'in preentegrasyon evrelerinde rol oynayan aksesuar bir proteindir ve virüsün, makrofajlar gibi bölünmeyen hücreler içinde replike olması için gereklidir. Bir başka kumarin temelli bileşik olan vipirinin, yakın zamanda Vpr'nin bağlanma bölgelerini açığa çıkarmak amacıyla kullanılmıştır; ancak bu bileşiğin prelinik değerlendirmelerinin yapıp yapılmayacağı belli değildir. (84)

Vif, doğal antiviral bağışıklıkta rol oynayan önemli bir hücre protein olan APOBEC3'ü inhibe eder. 2008 yılında Massachusetts Üniversitesi Tıp Okulu araştırmacıları tarafından tanımlanmış küçük bir molekül olan RN-18'in, Vif'yi inhibe ettiği ve APOBEC3'ün hücresel düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. (85) RN-18 halen prelinik gelişim aşamasındadır ve 2012'deki Yeni İlaçlar Raporu'nda sözü edildikten sonra herhangi bir gelişim kaydetmemiştir.

Hücresel faktörler: LEDGF/p75

HIV'in entegraz enzimine bağlanan ve replikasyon için gerekli bir hücre protein olan lens epiteli kökenli büyüme faktörü [lens-epithelial-derived growth factor- (LEDGF/p75)]'ne ilgi giderek artmaktadır. LEDGIN'ler olarak adlandırılan ve bu etkileşimi inhibe eden bir dizi bileşik ilk kez 2010 yılında tanımlanmıştır ve halen prelinik gelişim evresinde bulunmaktadır. (86) Daha yakın tarihli değerlendirmeler, LEDGIN'lerin, onaylanan entegraz inhibitörleri ile sinerjistik etkili olabileceğini, entegraz inhibitörlerine dirençli HIV kökenlerine karşı etkili olabileceğini ve bu nedenle klinik açıdan geliştirilmek üzere ümit vaat edebileceğini ortaya koymaktadır. (87)

Nanosüspansiyonlar

Nano ölçekli ilaç dağıtım platformları, HIV için onaylanmış veya deneysel aşamada olan bileşiklerin etkinliğini, güvenilirliğini, uygulanma şeklini ve

maliyetini daha iyi düzeylere taşımak için bulunmaz bir fırsattır. Çözünemeyen aktif farmasötik bileşenleri olan ilaçlar, hastaların çeşitliliği, kullanılan hap sayısının fazlalığı, diyetle ilgili gereksinimler, ilaçların istenmeyen etkileri, gelişim aşamasında formülasyonlara ilişkin zorluklar, hastanın ilacı istenilen şekilde kullanamaması, etkinliğin düşük olması, biyoyararlanımın düşük düzeyde olması, yüksek dozların kullanılma gerekliliği ve geleneksel işlemlerin maliyeti gibi unsurlar, antiretroviraller için kontrollü salınan, nanoteknoloji temelli formülasyonların geliştirilmesi için tetikleyici olmuştur. (88)

Yukarıda da tartışıldığı gibi, rilpivirin ve S/GSK1265744'ün uzun etkili nanosüspansiyonları, en azından antiretroviral tedavinin idame evrelerinde doz aralıklarının uzun olmasına olanak tanıyabilir. Nanoteknoloji, suda iyi çözünemediğinden, ağızdan kullanıldığında tedavi edici plazma konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için yüksek dozda kullanılması gereken EFV için de uygulanmaktadır. Yakın tarihli iki değerlendirmede, dondurarak kurutma teknikleri ile üretilen EFV nanosüspansiyonları, ilacın biyoyararlılığını artırmıştır. (89,90) Bunlardan Liverpool Üniversitesi ekibi tarafından yürütülen araştırmada, EFV nanosüspansiyonunun, çözünmüş EFV ile karşılaştırıldığında hücreler arasında daha iyi dağıldığı ve antiviral aktivitesinin arttığı belirlenmiştir. (90)

Düşük dozda EFV'nin biyoeşdeğerliğini değerlendirmek üzere HIV negatif gönüllüleri kapsayacak bir çalışmanın, bu yıl Liverpool Üniversitesi tarafından başlatılması beklenmektedir.

ATV/ritonavir ve LPV/ritonavirin de nanosüspansiyonları geliştirilmektedir. (88, 91)

Sonuç

Bu yılın yeni geliştirilmekte olan antiretroviral profili güçlüdür ve bu ilaçları almaya maddi gücü yetecek HIV pozitifler için gelişmiş bileşikler ve teknolojiler içermektedir.

Bu durumda, HIV pazarında yer almak isteyen şirketler arasında rekabetin artması kaçınılmazdır. Ayrıca, diğer sağlık alanlarında nadir rastlanan SDK'ler için de şirketler arası işbirliği platformları doğacaktır. On yıl ileriye bakıldığında, aylık, hatta yılda dört kez (üç ayda bir) uygulanacak kombinasyonların kullanıma sunulması mümkün olabilir.

Jeneriklerin kullanımı kaçınılmazdır. Patent sürecinde, ilacı geliştiren şirketlere, yeni ilacın geliştirilmesinin maliyeti dikkate alınarak, bu şirketlerin ilacının pazarda bir süre tek olması şeklinde bir hak tanınmaktadır. İlaç maliyetlerini önemli ölçüde azaltmak için jenerik ilaç üreticileri arasında da rekabet olması gerekir. Ayrıca marka şirketlerinin de, ilaç maliyetlerini düşürmek suretiyle pazardaki yerlerini bir miktar korumaları mümkün olabilir.

Tedavi kullanımındaki küresel farklılıklar, büyük oranda coğrafi bölgeye ve ekonomik faktörlere bağlıdır ve bu farklılıkların, zengin ülkelerde giderek daha da artması beklenmektedir. Bu durumda, daha önce zengin ve fakir ülkeler arasında olduğuna benzer şekilde, zengin ülkelerde ilaca iki farklı yoldan

ulaşmayı mümkün kılan bir sistem doğacaktır.

Yeni ilaçlar geliştirilmeye devam edecektir; ancak dünyanın neresinde olursa olsun, hastaların en yeni ilaçlara ulaşması önemli bir sorun olmaya devam edecektir, ki bu da aktivistler için yeni bir mücadele alanı oluşturacaktır.

Sigortası olmayan ya da sağlık hizmetlerinden yeterince yararlanamayan bireyler için halk sağlığı hizmetlerinin devam ettirilmesi, jenerik ilaçların kullanımı ile tasarruf edilmesine bağlıdır. Antiretroviral tedavide sağlanan tasarrufun yine HIV ile ilgili hizmetlere geri dönüşünün sağlanması da yine aktivistlere düşen bir görev olacaktır. Ancak kullanıma yeni sunulan ilaçlara ulaşmak giderek zorlaşacaktır. +

Klinik çalışmalara ilişkin bilgiler, ABD temelli çalışmalar kayıt sistemi (clinicaltrials.gov) taranarak, çalışmaların bulguları ise Mayıs 2013 tarihinde aşağıdaki tarama terimleri kullanılarak ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi (pubmed.gov) verilerinden elde edilmiştir:

APOBEC3G, apricitabine, BIT225, BPRHIV001, BMS-986001, BMS-663068, cenicriviroc, cobicistat, CMX-157, CTP-518, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, GS-7340, GS-9137, GSK-1265744, ibalizumab, LEDGINs, MK-1439, PF-3716539, PRO 140, rilpivirine, RAP101, RN-18, RNase H, SPI-251, TBR-652, tenofovir alafenamide fumarate, tetherin, TMB-355, TMC-310991, TMC-558445, TNX-355, tricitabine, TRIM5-alpha.

Bazı güncellemeler için şirketlerin basın bildirilerinden yararlanılmıştır; ancak bu metinlerde, ileriye dönük ifadeler olma ihtimali bulunmaktadır.

Kaynaklar

CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı)

IAC: International AIDS Conference (Uluslararası AIDS Konferansı)

ICAAC: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Antimikrobiyal Maddeler ve Kemoterapi Disiplinlerarası Konferansı)

Başka türlü belirtilmedikçe tüm web sitelerine 5 Mayıs 2013 tarihinde ulaşılmıştır.

1. Hirschler B. GlaxoSmithKline boss says new drugs can be cheaper. Reuters [Internet]. 14 Mart 2013.

<http://www.reuters.com/article/2013/03/14/us-glaxosmithkline-prices-idUSBRE92DoRM20130314>

2. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. The clinical and economic impact of a generic first-line antiretroviral regimen in the U.S. (Özet FRLBX06). 19th IAC, 2012 22–27 Temmuz; Washington, DC.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=21075>.

3. Walensky RP, Sax PE, Nakamura BA, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. Ann Intern Med. 2013 Jan 15;158(2):84–92. doi:10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00002.

<http://annals.org/article.aspx?articleid=1556848>.

4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [Internet]; 2012.

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf.

5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]; 2013 Mart. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.

6. Maxmen A. Generic HIV drugs will widen US treatment net. Nature [Internet]. 16 Ağustos 2012; 488(7411):267.

<http://www.nature.com/news/generic-hiv-drugs-will-widen-us-treatment-net-1.11173>.

7. Food and Drug Administration (U.S.) (Press Release). FDA approves new combination pill for HIV treatment for some patients. 27 Ağustos 2012.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317004.htm>.

8. Gilead Sciences (Press Release). European Commission approves stribild, a new single tablet regimen for the treatment of HIV-1 infection. 28 Mayıs 2013.

<http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/5/european-commission-approves-stribild-a-new-single-tablet-regimen-for-the-treatment-of-hiv1-infection>.

9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. HHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents recommends a fixed-dose combination product of elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine as an alternative regimen in antiretroviral treatment-naïve Individuals with HIV-1 infection [Internet]. Eylül 2012.

http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultARVStatementOnEVG_COBI_TDF_FTC.pdf.

10. Gilead Sciences (Press Release). Gilead submits new drug application to U.S. FDA for boosting agent cobicistat. 27 Haziran 2012.

<http://www.gilead.com/news/press-releases>

11. Gilead Sciences (Press Release). Gilead receives complete response letters from U.S. Food and Drug Administration for elvitegravir and cobicistat. 29 Nisan 2013.

<http://www.gilead.com/news/press-releases>.

12. Gallant JE, Koenig I, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. J Infect Dis. [Epub ahead of print] 26 Mart 2013. doi: 10.1093/infdis/jit122.

<http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2013/04/19/infdis.jit122>.

13. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Elvitegravir. Listing of ongoing studies.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=elvitegravir>

14. Gilead Sciences (Press Release). Gilead submits new drug application to U.S. FDA for HIV integrase inhibitor elvitegravir for treatment-experienced patients. 28 Haziran 2012.

<http://www.gilead.com/news/press-releases>

15. ViiV Healthcare (Press Release). Shionogi-ViiV Healthcare announces positive initial data from phase III study of dolutegravir-based regimen vs. Atripla in HIV. 11 Temmuz 2012.

<http://www.viivhealthcare.com/media-room/press-releases/2012-07-11>.

16. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, et al. Once-daily dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) is non-inferior to raltegravir (RAL) in antiretroviral-naïve adults: 48 week results from SPRING-2 (ING113086) (Özet THLBBo4). 19th IAC, 22 –27 Temmuz 2012; Washington, DC. Available from:

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=20990>.

17. ViiV Healthcare (Press Release). ViiV Healthcare announces regulatory submissions for dolutegravir in the EU, US and Canada. 17 Aralık 2012.

<http://www.viivhealthcare.com/media-room/press-releases/2012-12-17>

18. Zolopa A, Ortiz R, Sax P, et al. Comparative study of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate, each with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for HIV treatment. 20th CROI, 2-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47979.htm>.

19. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Tenofovir alafenamide. Listing of ongoing studies.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=alafenamide>

20. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Identifier NCT01384734, HIV attachment inhibitor to treat HIV-1 infections.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01384734>.

21. Li Z, Terry B, Olds W, et al. The in vitro cross-resistance profile of the NRTI BMS-986001 against known NRTI resistance mutations (Özet 2). 20th International Drug Resistance Workshop; 2012 June 5–9; Sitges, Spain. Antiviral Therapy 2012;17 Suppl 1:A10.

<http://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=2179&pid=88>

22. Wang F, Flint O. The HIV NRTI BMS-986001 does not degrade mitochondrial DNA in long term primary cultures of cells isolated from human kidney, muscle and subcutaneous fat (Özet TUPEO42). 19th IAC; 22 –27 Temmuz 2012; Washington, DC.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=17957>.

23. Guha M, Pilcher G, Moehlenkamp J, et al. Absence of renal and bone toxicity in non-clinical studies of BMS-986001, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) of human immunodeficiency virus (HIV) (Özet TUPE041). 19th IAC; 22 –27 Temmuz 2012; Washington, DC.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=16832>

24. ViiV Healthcare (Press Release). Update status of lersivirine development program. 5 Şubat 2013.

<http://www.viivhealthcare.com/r-and-d/our-pipeline>.

25. Gathe J, Cade J, DeJesus E, et al. Week-24 primary analysis of cenicriviroc vs. efavirenz, in combination with emtricitabine/tenofovir, in treatment-naïve HIV-1+ adults with CCR5-tropic virus (Özet 106LB). 20th CROI, 2-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/48023.htm>

26. Anderson M, Gilmartin J, Robberechts M, et al. Safety and antiviral activity of MK-1439, a novel NNRTI, in treatment-naïve HIV+ patients (Özet 100). 20th CROI, 2-6 Mart 2013 Mar 2 –6; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46698.htm>.

27. Pace CS, Fordyce MW, Franco D, et al. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. J Acquir Immune Defic Syndr. 1 Ocak 2013;62(1):1–9. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182732746. <http://journals.lww.com/jaids/toc/2013/01010>.

28. Cytodyn (Press Release). CytoDyn announces entry into agreement with Progenics Pharmaceuticals, Inc. to acquire PRO 140. 30 Temmuz 2012.

<http://www.cytodyn.com/news-events/media/cytodyn-announces-entry-into-agreement-with-progenics-pharmaceuticals-inc-to-acquire-pro-140-2/>.

29. Spreen W, Ford L, Chen S, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the HIV integrase inhibitor S/GSK1265744 long acting parenteral nanosuspension following single dose administration to healthy adults (Özet TUPE040}. 19th IAC, 22-27 Temmuz 2013; Washington, DC.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=10191>.

30. Yoshinaga T, Kobayashi M, Seki T, et al. Antiviral characteristics of S/GSK1265744, an HIV integrase inhibitor (INI) dosed by oral or long-acting parenteral Injection (Özet H-550). 52nd ICCAC, 9-12 Eylül 2012; San Francisco, CA,

<http://tinyurl.com/cvl79rk>

31. Ford SL, Gould E, Chen S, et al. Lack of pharmacokinetic (PK) interaction between rilpivirine and the integrase inhibitors dolutegravir and S/GSK1265744 (Özet A-1249). 52nd ICAAC, 9-12 Eylül 2012; San Francisco, CA.

<http://tinyurl.com/ckrm6jl>

32. Wu H, Yao C, Lu RJ, et al. Albuvirtide, the first long-acting HIV fusion inhibitor, suppressed viral replication in HIV-infected adults (Özet H-554). 52nd ICCAC, 9-12 Eylül 2012; San Francisco, CA.

<http://tinyurl.com/d4q2sz4>.

33. Merck Sharp & Dohme (Basın Bildirisi). Merck signs two deals for novel HIV drug candidates and initiates phase II clinical trial of MK-1439 for HIV. 24 Temmuz 2012.

http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2012_0724.html.

34. Maeda K, Desai D, Nakata H, et al. Delayed emergence of HIV-1 variants resistant to 4a K, Desai D, Nakata H, et al. D (EFdA): comparative sequential passage study with tenofovir, emtricitabine and festinavir (Özet TUPE017). 19th IAC, 22–25 Temmuz 2012; Washington, DC.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=18620>

35. Murphey-Corb M, Rajakumar P, Michael H, et al. Response of simian immunodeficiency virus to the novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother. Eylül 2012; 56(9):4707–12. doi: 10.1128/AAC.00723-12.

36. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Identifier NCT01656018, A study to evaluate safety, acceptability, pharmacokinetics, and ex vivo pharmacodynamics of TMC278 long acting formulation in HIV-1 seronegative participants.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656018>

37. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Identifier NCT01593046, A study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of repeat dose administration of long-acting GSK1265744 and long-acting TMC278 intramuscular and subcutaneous injections in healthy adult subjects.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593046>

38. Zolopa A, Gallant J, Cohen C, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients

(Özet O424A). 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 11-15 Kasım 2012; Glasgow, UK.

<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18219>.

39. Rockstroh J, DeJesus E, Henryet K, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. (Özet O424B). 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 11-15 Kasım 2012; Glasgow, UK.

<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18220>.

40. Zolopa A, Rockstroh J, Orkin C, et al. 96-week efficacy and safety of elvitegravir / cobicistat / emtricitabine /tenofovir DF – subgroup analyses by baseline HIV-1 RNA and CD4 cells. 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45863.htm>.

41. Ramanathan S, Liu Y-P, Wang H, et al. Evaluation of glomerular function, renal blood flow, and exposure-safety relationship following administration of EVG/COBI/FTC/TDF (Özet 525). 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/PDFs/524.pdf>

42. Nichols G, Mills A, Grossberg, et al. Antiviral activity of dolutegravir in subjects with failure on an integrase inhibitor-based regimen: week 24 phase 3 results from VIKING-3 (Özet O232). 11th International Congress on Drug Therapy in HIV; 11-15 Kasım 2012.

<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18112>.

43. Elion R, Molina J-M, Arribas-Lopez J-R, et al. Efficacy and safety results from a randomized, double blind, active controlled trial of elvitegravir (once-daily) versus raltegravir (twice-daily) in treatment-experienced HIV-positive patients: long term 96-week data (Özet TUAB0105). 19th IAC, 22-27 Temmuz 2012; Washington, DC. <http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=202&AID=5823>.

44. Molina J-M, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. Ocak 2012; 12(1):27-35. doi:10.1016/S1473-3099(11)70249-3.

[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70249-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70249-3/abstract).

45. Margot NA, Rhee M, Szwarcberg J, et al. Low rates of integrase resistance for elvitegravir and raltegravir through week 96 in the phase 3 clinical study GS-US-183-0145N. 19th IAC; 22-27 Temmuz 2012; Washington, DC. <http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=19167>.

46. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Elvitegravir. Listing of ongoing studies. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=elvitegravir>.

47. Bruce RD, Winkle P, Custodio J, et al. Pharmacokinetics of cobicistat-boosted elvitegravir administered in combination with methadone or buprenorphine/naloxone. 52nd ICCAC, 9-12 Eylül 2012; San Francisco, CA. <http://tinyurl.com/d8dj87r>.

48. German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. J Acquir Immun Defic Syndr. Eylül 2012; 61(1):32-40. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182645648.

http://journals.lww.com/jaids/Abstract/2012/09010/Effect_of_Cobicistat_on_Glomerular_Filtration_Rate.5.aspx.

49. Food and Drug Administration (U.S.). Summary minutes of the Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting [Internet], 11 Mayıs 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM313684.pdf>.

50. Custodio J, Garner W, Jin F, et al. Evaluation of the drug interaction potential between the pharmacokinetic enhancer cobicistat and tenofovir disoproxil fumarate in healthy subjects (Özet o_07). 14th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 22-24 Nisan 2013; Amsterdam, Netherlands.

http://www.natap.org/2013/Pharm/Pharm_o8.htm

51. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Cobicistat. Listing of ongoing studies.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cobicistat>

52. Eisenberg EJ, He GX, Lee WA. Metabolism of GS-7340, a novel phenyl monophosphoramidate intracellular prodrug of PMPA, in blood. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. Nisan-Temmuz 2001; 20(4-7):1091-8. doi: 10.1081/NCN-100002496.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11562963>

53. Markowitz M, Zolopa A, Ruane P, et al. GS-7340 demonstrates greater declines in HIV-1 RNA than TDF during 14 days of monotherapy in HIV-1-infected subjects (Özet 152LB). 18th CROI; 27 Şubat- 4 Mart 2011; Boston, MA.

<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42549.htm>.

54. Ruane P, DeJesus E, Berger D, et al. GS-7340 25 mg and 40 mg demonstrate superior efficacy to tenofovir 300 mg in a 10-day monotherapy study of HIV-1+patients (Özet 103). 19th CROI, 5-8 Mart 2012; Seattle, WA.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44081.htm>.

55. Zolopa A, DeJesus E, D Berger D, et al. Comparative study of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate, each with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for HIV treatment (Özet 99LB). 20th CROI, 3-6 Mart 2013, Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47979.htm>

56. Ramanathan S, Custodio J, Fordyce M, et al. Tenofovir alafenamide pharmacokinetics in renal impairment: potential for administration without dose adjustment (Özet 529). 20th CROI, 3-6 Mart 2013, Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46767.htm>.

57. Callebaut C et al. Antiviral activity of tenofovir alafenamide (TAF) against major NRTI-resistant viruses: improvement over TDF/TFV is driven by higher TFV-DP loading in target cells. International Workshop on HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, 4-8 Haziran 2013, Toronto. Sözlü sunum özeti 23.

58. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + abacavir/lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results – SINGLE (ING114467) (Özet H-556b). 52nd ICCAC, 9-12 Eylül 2012; San Francisco, CA.

<http://tinyurl.com/d26b8pu>.

59. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, et al. Once-daily dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) is non-inferior to raltegravir (RAL) in antiretroviral-naïve adults: 48 week results from SPRING-2 (ING113086) (Özet THLBBO4). 19th IAC, 22-27 Temmuz 2012; Washington, DC.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=20990>

60. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet. 2 Mart 2013; 381(9868):735-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61853-4.

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61853-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61853-4/abstract).

61. Pozniak A, Mingrone H, Shuldyakov A et al. Dolutegravir vs. raltegravir in ART-experienced, integrase-naïve subjects: 24-Week interim results from SAILING (ING111762) (Özet 179LB). 20th CROI, 3-6 Mart 2013, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47950.htm>

62. Letendre S, Mills A, Tashima K, et al. Distribution and antiviral activity in cerebrospinal fluid of the integrase inhibitor, dolutegravir: ING116070 week 16 results (Özet 178LB). 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47954.htm>.

63. Song I, Mark S, Borland J, et al. Dolutegravir has no effect on pharmacokinetics of methadone or oral contraceptives with norgestimate and ethinyl estradiol (Özet 525). 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45873.htm>.

64. Anderson M, Gilmartin J, Robberechts M, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single and multiple doses of MK-1439, a novel HIV NNRTI, in healthy subjects (Özet 527). 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46661.htm>

65. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Identifier NCT01489046, Safety, efficacy and dose-response study of BMS-986001 in subjects with HIV-1 infection who are treatment-naïve.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489046>.

66. Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. J Infect Dis. 1 Ekim 2012; 206(7):1002-11. doi: 10.1093/infdis/jis432.

<http://jid.oxfordjournals.org/content/206/7/1002.abstract>.

67. Nowicka-Sans B, Gong YF, McAuliffe B, et al. In vitro antiviral characteristics of HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active component of the prodrug BMS-663068. Antimicrob Agents Chemother. Temmuz 2012; 56(7):3498-507. doi: 10.1128/AAC.00426-12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547625>

68. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Identifier NCT01641809. Dose ranging study of GSK1265744 plus NRTIs for induction of HIV-1 virologic suppression followed by virologic suppression maintenance by GSK1265744 Ppvs rilpivirine.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641809>.

69. Jackson A, Else L, Tjia J et al. Rilpivirine-LA formulation: pharmacokinetics in plasma, genital tract in HIV- females and rectum in males (Özet 35). 19th CROI, 5-8 Mayıs 2012; Seattle, WA.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44600.htm>.

70. Lanier ER, Painter G, Almond M, et al. Hexadecyloxypropyl tenofovir (CMX157) has enhanced potency in vitro against NRTI resistant HIV relative to tenofovir and a favorable preclinical profile. XVII International HIV Drug Resistance Workshop; 10-14 Haziran 2008; Sitges, İspanya.

http://www.natap.org/2008/ResisWksp/ResisWksp_18.htm

71. Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of multiple doses of ibalizumab (formerly TNX-355), an anti-CD4 monoclonal antibody, in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53:450-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2630626>.

72. Jacobson JM, Saag MS, Thompson MA, et al. Antiviral activity of single-dose PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody, in HIV-infected adults. J Infect Dis. 1 Kasım 2008; 198(9):1245-52. doi: 10.1086/592169.

<http://jid.oxfordjournals.org/content/198/9/1345.full>.

73. Jacobson JM, Lalezari JP, Thompson MA, et al. Phase 2a study of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140 administered intravenously to HIV-infected adults. Antimicrob Agents Chemother. Ekim 2010; 54(10):4137-42. doi: 10.1128/AAC.00086-10.

<http://aac.asm.org/content/54/10/4137.full>

74. Jacobson JM, Thompson MA, Lalezari JP, et al. Anti-HIV-1 activity of weekly or biweekly treatment with subcutaneous PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody. J Infect Dis. 15 Mayıs 2010; 201(101):1481-7. doi: 10.1086/652190.

<http://jid.oxfordjournals.org/content/201/10/1481.full>

75. Trauger, Richard. (CytoDyn, Lake Oswego, OR). Conversation with: Tim Horn (Treatment Action Group, New York, NY). 7 Şubat 2013.

76. Urano E, Ablan S, Martin D et al. Potent antiviral activity of 2nd generation maturation inhibitors against bevirimat-resistant polymorphic HIV-1 isolates (Özet 105). 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45827.htm>.

77. Klarmann GJ, Hawkins ME, Le Grice SF. Uncovering the complexities of retroviral ribonuclease H reveals its potential as a therapeutic target. AIDS Rev. Ekim-Aralık 2002; 4(4):183-94.

<http://www.aidsreviews.com/resumen.asp?id=613&indice=200244&u=unp>.

78. Ilina T, LeBarge K, Sarafianos SG, et al. Inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase-associated ribonuclease H activity. Biology. 2012;1(3):521-41.

<http://www.mdpi.com/2079-7737/1/3/521>.

79. University of Missouri School of Medicine (Press Release). Attacking HIV's final defenses before drug-resistant mutations emerge. 24 Ocak 2013.

<http://medicine.missouri.edu/news/0179.php>.

80. Lin PH, Ke YY, Su CT, et al. Inhibition of HIV-1 Tat-mediated transcription by a coumarin derivative, BPRHIV001, through the Akt pathway. J Virol. Eylül 2011; 85(17):9114-24. doi: 10.1128/JVI.00175-11.

<http://jvi.asm.org/content/85/17/9114>.

81. Breuer S, Schievink SI, Schulte A, et al. Molecular design, functional characterization and structural basis of a protein inhibitor against the HIV-1 pathogenicity factor nef. PLoS ONE. 20 Mayıs 2011; 6(5):e20033. doi: 10.1371/journal.pone.0020033.

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0020033>.

82. Ptak RG, Gentry BG, Hartman TL, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by tricitabine involves the accessory protein nef. Antimicrob Agents Chemother. Nisan 2010; 54(4):1512-9. doi: 10.1128/AAC.01443-09.

<http://aac.asm.org/content/54/4/1512.full>

83. Dubé M, Bego MG, Paquay C et al. Modulation of HIV-1-host interaction: Role of the Vpu accessory protein. Retrovirology. 2010;7:144. doi: 10.1186/1742-4690-7-114.

<http://www.retrovirology.com/content/7/1/114/abstract>.

84. Ong EB, Watanabe N, Saito A, et al. Vipirinin, a coumarin-based HIV-1 Vpr inhibitor, interacts with a hydrophobic region of VPR. J Biol Chem. 22 Nisan 2011; 286(16):14049-56. doi: 10.1074/jbc.M110.185397.

<http://www.jbc.org/content/286/16/14049.abstract>.

85. Nathans R, Cao H, Sharova N, et al. Small-molecule inhibition of HIV-1 Vif. Nat Biotechnol. Ekim 2008; 26(10):1187-92. doi: 10.1038/nbt.1496.

<http://www.nature.com/nbt/journal/v26/n10/full/nbt.1496.html>.

86. Christ F, Voet A, Marchand A, et al. Rational design of small-molecule inhibitors of the LEDGF/p75-integrase interaction and HIV replication. Nat Chem Biol. Haziran 2010; 6(6):442-8. doi: 10.1038/nchembio.370.

<http://www.nature.com/nchembio/journal/v6/n6/full/nchembio.370.html>.

87. Christ F, Pickford C, Demeulemeester J, et al. Pre-clinical evaluation of HIV replication inhibitors that target the HIV integrase-LEDGF/p75 interaction (Özet TUA0301). XIX IAC, 22-27 Temmuz 2012; Washington, DC.

<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?AID=10849>

88. Owen A. What potential role will novel formulations (nanoformulations and nanotechnology) play in HIV drug development designed for resource-limited settings? Conference on Antiretroviral Drug Optimization (II); 16-18 Nisan 2013; Cape Town, South Africa.

89. Patel GV, Patel VB, Pathak A, Raiput SJ. Nanosuspension of efavirenz for improved oral bioavailability: formulation optimization, in vitro, in situ and in vivo evaluation. Drug Dev Ind Pharm. [Baskı öncesi elektronik yayın] 16 Ocak 2013. doi: 10.3109/03639045.2012.746362.

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/03639045.2012.746362>

90. Martin P, Liptrott N, McDonald T, et al. Enhanced pharmacological properties of efavirenz formulated as solid drug nanoparticles (Özet 512a). 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta, GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/45894.htm>

91. Puligujja P, Gendelman H, Kendrick L, et al. Improved biodistribution, pharmacokinetics, and ARV responses for folate-targeted nanoformulated ART (Özet 513). 20th CROI, 3-6 Mart 2013; Atlanta GA.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47710.htm>.

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

KONFERANS RAPORLARI

7. International AIDS Society Konferansı

7. International AIDS Society Conference

30 Haziran - 3 Temmuz Kuala Lumpur, Malezya

Standart 600 mg doz ile karşılaştırıldığında efavirenz 400 mg benzer etkinlik gösterirken, daha az yan etkiye neden olmaktadır

Simon Collins, HIV i-Base

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda azaltılmış dozda efavirenzi standart doz ile karşılaştıran ENCORE-1 çalışmasının bulguları, Sydney'de New South Wales Üniversitesi'nden Rebekah Puls tarafından sözlü olarak sunulmuştur. (1)

Bu bir çift kör, plasebo kontrollü, aşağı olmama çalışmasıdır; çalışmada 636 hasta 400 mg (s=324) veya 600 mg (s=312) efavirenz almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Tüm hastalarda tedavinin temel iskeleti olarak revers transkriptaz inhibitörleri tenofovir disoproksil fumarat (TDF) / emtrisitabin (FTC) kullanılmıştır. Efavirenz/plasebo kapsülleri 200 mg olduğundan, katılımcılar günde dört hap kullanmışlardır.

Çalışmaya dâhil olma ölçütleri, CD4 T hücresi sayısının 50-500 hücre/mm³ ve viral yükün >1000 kopya/mL olması olarak belirlenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, 48. haftada viral yükün <200 kopya/mL olacak şekilde baskılanmasıdır; izlemin 96. haftaya kadar sürdürülmesi planlanmıştır. Aşağı olmama, -%10 alt sınırı kullanılarak belirlenmiştir.

Her iki kol da birbiriyle tam eşleştirilmiştir; demografik özelliklerde ortalama ($\pm$ standart sapma-SS) yaş 36 ($\pm$ 10), ortalama CD4 T hücresi sayısı 270 ($\pm$ 100) hücre/mm³, (%75 <350 hücre/mm³) ve ortalama viral yük 4,7 ($\pm$ 0,8) log kopya/mL olarak belirlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir (>%80 CDC A Evresi). Bu uluslararası bir çalışmadır ve katılımcıların yaklaşık üçte biri Afrikalı, üçte biri

Asyalı ve üçte biri de beyazdır.

Çalışmanın 48. haftasında, tedavi amaçlı analizde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır; 400 mg ve 600 mg efavirenz kullanan gruplarda viral yükü saptanamaz düzeye inen olguların oranı sırasıyla %94 ve %92 bulunmuştur (fark 1,8 %95 güven aralığı-GA 2,1, +5,8; p=0,36, anlamlı değil). Olgular, başlangıçtaki viral yük değeri 100.000 kopya/mL değerinin altında veya üzerinde olanlar şeklinde gruplandırıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (tümünde >%90). Viral yükün düşüş eğimi açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştır; tedavinin 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalarında her iki grubun eğrileri birbiriyle çakışmıştır (p=0,35, anlamlı değil).

CD4 T hücresi sayılarındaki ortalama değişiklik, 400 mg efavirenz kolunda biraz daha yüksek olmuştur

[+25 (%95 GA 6, 44) hücre/mm³; p=0,009].

Çalışmanın 400 mg efavirenz kolunda ilacı bırakanların oranı biraz daha düşük bulunmuştur (%10'a karşılık %14), fakat bu, genel yan etkilerin dağılımı ile ilişkili değildir; genel yan etkiler her iki grupta benzer bulunmuştur (1-2. derece yaklaşık %47; 3-4. derece %2-3; şiddetli yan etki %7; hiçbirinde istatistiksel anlamlılık yok).

Ancak, efavirenze bağlı yan etkiler (döküntü, santral sinir sistemi, gastrointestinal) nedeniyle ilacı bırakanların oranı, 400 mg efavirenz kolunda, diğer kola göre daha az [sırasıyla %1,9 ve %5,8; fark -3,9 (%95 GA -6,96, -0,95); p=0,01] ve bu yan etkileri bildirenlerin sayısı da daha düşük bulunmuştur [sırasıyla %37 ve %47; fark -%10,5 (%95 GA -18,2, -2,8); p=0,008]. +

Yorum

Daha düşük dozda efavirenz kullanımı konusu yıllar önce gündeme getirilmiştir ve bu ilaç, ENCORE-1 araştırmacılarından biri olan Andrew Hill tarafından yaklaşık on yıl önce "Micro-HAART" kapsamında kullanılması teklif edilen ilaçlardan biridir. (2)

Kaynakları sınırlı ülkelerde en uygun dozun ne olduğuna ilişkin yeni bir makaleye çevrimiçi ulaşmak da mümkündür. (3)

Batı ülkelerinde efavirenzin patenti sona ermek üzere olduğundan, randomize ENCORE-1 çalışmasında etkinlik ve güvenirliliğe ilişkin bu verilerin sunulmuş olması önemlidir. Bu çalışmada kullanılan ilaç, patent sahibi bu araştırmayı desteklemeyeceğinden, efavirenzin Mylan tarafından üretilmiş jenerik bir versiyonudur. Sunulan bu bulgular kışkırtıcıdır. Viral yanıt oranları çalışmanın her iki kolunda da yüksek bulunmuştur; böylece, düşük doz ile etkinlikte herhangi bir azalma olmadan ilacın biraz daha tolere edilebilir olması sağlanmıştır. Çalışmada sağlanan etnik denge, bulguların düşük vücut ağırlığı veya düşük beden kitle endeksi ile sınırlı olmadığına işaret etmektedir; ancak buna ilişkin analizin sonuçları sunulmamıştır. Bu doz için farmakokinetik alt analizlerin yapılması planlanmaktadır.

Çalışmada, tek tablet şeklindeki formülasyon yerine dört hapın kullanılması, maliyet açısından elde edilen tasarrufu, hem zengin hem de kaynakları sınırlı ülkeler için önemli kılmaktadır.

Kaynaklar

1. Puls R et al. A daily dose of 400mg efavirenz (EFV) is non-inferior to the standard 600mg dose: week 48 data from the ENCORE1 study, a randomised, double-blind, placebo controlled, non-inferiority trial. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur. Geç başvuru sözlü sunum özeti WELBB01.

<http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=74&AID=3137>

2. Hill A. MicroHAART. Program and abstracts of the 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 1-3 Nisan, 2004; Roma, İtalya. Konferans. Atölye raporu (David Burger) için:

<http://www.medscape.org/viewarticle/474264>

3. Hill A et al. Dose optimisation: a strategy to improve tolerability and lower antiretroviral drug prices in low and middle income countries. The Open Infectious Diseases Journal, 2010;(4):85-91.

<http://www.benthamscience.com/open/toidj/articles/V004/S10031TOIDJ/85TOIDJ.pdf> (PDF)

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

Elvitegravir/kobisisat/tenofovir/emtrisitabin: IAS 2013 Kongresi'nde Stribild çalışmaları

Simon Collins, HIV i-Base

International AIDS Society (IAS) konferansında sunulan bazı posterler, entegraz inhibitörü temelli sabit dozlu bir kombinasyon olan elvitegravir/kobisistat/tenofovir/emtrisitabin (Stribild) kullanımını destekleyen bulgular ortaya koymuştur.

Londra Üniversitesi Koleji'nden Frank Post ve arkadaşları tarafından sunulan bir posterde, böbrek açısından bu ilacın güvenilirliği incelenmiştir. (1)

Stribild'in hâlihazırdaki lisansı, bu ilacın kullanımını, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) temelli kreatinin klirensi (KrKl) ≥ 70 mL/dak olan hastalarla sınırlamıştır; çünkü bu sınır, hastaların faz 3 çalışmalarına dâhil edilme kriteri olarak kabul edilmiştir.

Sunulan poster, KrKl 50-89 mL/dak arasında olan HIV pozitif hastaları kapsayan, faz 3, açık etiketli, iki kohort çalışmasıdır. Stribild için yapılan analiz, daha önce tedavi görmemiş 33 hastayı ve kobisistat için yapılan analiz de proteaz inhibitörü/ritonavir temelli stabil kombinasyonlarla virolojik baskılanma sağlanmış ve ritonavir yerine kobisistata geçilmiş 73 olguyu temel almıştır.

Başlangıçtaki KrKl [ortanca (çeyrek değerler genişliği (ÇDG))], Stribild ve kobisistat kohortlarında sırasıyla 73 mL/dak (65-81) ve 71 mL/dak (62-81) bulunmuştur; her iki grupta da 24. haftada hafif bir düşüş olmuştur [sırasıyla -5 mL/dak (-13-1) ve -4 mL/dak (-7-2)].

Gerçek glomerüler filtrasyon hızı ölçülen az sayıdaki hastada (s=14), gerçek GFH'de herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir. Böbreğe ilişkin herhangi bir olay bildirilmemiştir. Üç hasta, KrKl değerindeki düşüş nedeniyle Stribild'i bırakmıştır; ilaç kesildikten sonra KrKl normal değerlere dönmüş ve proksimal tübülopatiji düşündürecek bir bulgu saptanmamıştır.

Sydney'de St. Vincent Hastanesi'nden David Cooper ve arkadaşları, iki kayıtlı faz 3 çalışmanın (aktif ve kontrol kollarında toplam 1408 olgu) göllendirilmiş

analizine ilişkin bulguları sunmuşlardır. Virolojik baskılanma ve klinik bulgular, olguların cinsiyet, yaş (40 yaşın altında veya üzerinde) ve ırkına (beyaz ve beyaz olmayan) ve başlangıçtaki CD4 T hücresi sayısı ve viral yük değerine göre incelendiğinde, birbirine benzer bulunmuştur. (2)

İlacın geliştirilme programı kapsamında, HIV pozitif ve HIV negatif bireyleri kapsayan çalışmalarda elde edilen bulguların göllendirilmiş farmakokinetik analizi de bu bulguları desteklemektedir. Bu çalışma, elvitegravir ve tenofoviri inceleyen dokuz ve kobisistatı inceleyen 16 çalışmanın bulgularını bir araya getirmiştir. Bulgular ırk (beyaz/siyah/Asyalı/Latin/İspanyol), başlangıçtaki viral yük değeri (< veya >100.000 kopya/mL) veya CD4 T lenfosit sayısı (< veya >200 hücre/mm³) gibi pek çok demografik faktör ve HIV'e bağlı faktör açısından incelenmiş ve gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. (3)

İlaç değişikliğini inceleyen ve Gilead tarafından desteklenmekte olan pek çok çalışmadan biri olan 48 haftalık çalışmaya ilişkin erken bulgular da sunulmuştur. (4)

Çalışma, raltegravir temelli kombinasyonlarda stabil (viral yük altı aydan uzun süredir <50 kopya/mL – ortanca süre 34 ay) olan 48 hastayı kapsamaktadır. Çalışmanın 24. haftasında tüm hastalarda viral yük <50 kopya/mL düzeyinde devam etmiştir.

Son olarak, ilaca uyumun <%95 olmasının etkisini Stribild ve Atripla'yı karşılaştırmak suretiyle inceleyen bir post-hoc analiz de poster olarak sunulmuştur. (5)

Çalışmanın her iki kolunda da 96. haftaya kadar ortanca uyum oranı (hap sayılarak belirlenmiştir) %98 olmuştur. Ancak, Stribild ve Atripla kollarında <%95 uyum, sırasıyla %26 ve %25 olguda, <%90 uyum da %7 ve %11 olguda bildirilmiştir. İki tedavi grubu arasında, uyum düzeyine göre viral baskılanma oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. 

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, kaynaklar, 7. HIV Patogenezi, Tedavi ve Korunma International AIDS Society Konferansı (30 Haziran-03 Temmuz 2013, Kuala Lumpur) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Post F et al. Renal safety of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (STB) and cobicistat-boosted protease inhibitor regimens in HIV-1-infected patients with mild to moderate renal impairment. 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur. Poster özeti TUPE280.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=956>

2. Cooper D et al. Subgroup analyses of 96-week efficacy and safety of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF. 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur. Poster özeti TUPE281.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=959>

3. Custodi JM et al. A large population pharmacokinetic evaluation of the influence of demographic and HIV disease factors on the pharmacokinetics of elvitegravir, cobicistat and tenofovir. 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur. Poster özeti MOPE036.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=2577>

4. Crofoot G et al. Safety and tolerability of switching from twice daily raltegravir plus truvada to STRIBILD in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects at week 24. 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur. Poster özeti TUPE283.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=1690>

5. Shalit P et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF demonstrates comparable efficacy to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in subjects with adherence < 95%. 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur. Poster özeti TUPE283.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=990> (özet)

<http://pag.ias2013.org/EPosterHandler.axd?aid=990> (PDF poster)

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

Kök hücre naklinin ardından antiretroviral tedavi kullanılmadığı halde viral geritepme yok: düşük yoğunluklu koşullandırma kemoterapisi ve CCR5 d-32 negatif vericilerin kullanıldığı, “şifa” ile sonuçlanan iki olgu

Simon Collins, HIV i-Base

Harvard Tıp Okulu'ndan Timothy Henrich, lösemi tedavisi için hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan, HIV pozitif üç olgu sunmuştur. (1)

Yapılan testler viral replikasyonun sürdüğünü göstermeyince, üç hastadan ikisi, analitik tedavi kesintisinin bir parçası olarak HIV tedavisine ara vermiştir. Tedaviye ara verildikten sonra 8. ve 15. haftalarda viral yükte herhangi bir geri tepme saptanmamıştır.

Miyeloablatif kemoterapiden sonra beş yıldan uzun bir süre boyunca tedavi kullanmaksızın viral geri tepmesi olmayan Timothy Brown'ın aksine, bu hastalarda, HIV enfeksiyonuna karşı korunma sağladığı söylenen ve Timothy Brown'da işlevsel şifanın elde edilmesinin nedeni olarak gösterilen CCR5-delta-32 genetik delesyonu olan vericiler kullanılmamıştır. (2) Ayrıca bu hastalar, transplant sırasında ve sonrasında 4,5 ve 2,7 yıl boyunca antiretroviral tedavi kullanmaya devam etmişlerdir.

Yanıt alınan iki hastada, transplantasyondan sonra düşük yoğunlukta koşullandırma kemoterapisi başarıyla uygulanmıştır. Bu uygulama, ablatif olmayan, biraz daha hafif bir kemoterapi şeklindedir ve tüm vücuda radyasyon uygulanmasını veya antitimosit globülün uygulamasını kapsamaz; böylece, hastanın kendi

bağışık hücrelerinin bir kısmının korunmasına olanak tanır. Bu yaklaşım, Timothy Brown'a uygulandıktan daha az agresif, fakat yine de iki yıllık mortalitesi %15 olan bir uygulamadır.

Her iki hasta da HIV öyküleri birbirinden çok farklı olan erkeklerdir.

Birinci hasta, perinatal olarak enfekte olmuştur ve uzun süredir antiretroviral tedavi kullanmaktadır. 2006 yılında evre 4 Hodgkin hastalığı tanısı almıştır. Standart kemoterapinin ardından nüks görülmesi nedeniyle 2007 yılında otolog HKHN uygulanmıştır. Ancak kısmen uyumsuz bir verici kullanılması nedeniyle greft-versus-host (GVH) hastalığı ortaya çıkmış ve giderek kötüleşmiştir.

İkinci hasta 1980'lerin ortalarında cinsel yolla enfekte olmuş ve 2003 yılında yaygın B hücreli lenfoma tanısı alıncaya dek tedavi kullanmamıştır. Lenfoma kemoterapi ve antiretroviral tedaviye yanıt vermiştir. 2006 yılında evre 4 Hodgkin hastalığı gelişmiş ve kemoterapi ve kurtarma tedavisine rağmen hastalık nüksedince 2007 yılında otolog KHN yapılmıştır. 2010 yılında hastada, muhtemelen daha önceki kemoterapi ile ilişkili olarak miyelodisplastik sendrom gelişmiştir; bunun üzerine azaltılmış yoğunlukta kemoterapi ile birlikte KHN yapılmış, ancak bu da GVH hastalığı ile sonuçlanmıştır.

Her iki hastada da GVH hastalığı için sirolimus ve takrolimus kullanılmış, ilk GVH hastalığı kötüleştiğinde de prednizon verilmiştir. Her iki hasta da hâlihazırda stabildir. Transplanttan sonraki 8-17. aylarda periferik kan mononükleer hücrelerinden HIV DNA'sının elde edilmesindeki güçlük, 2012'de Washington'daki International AIDS Society konferansında ayrıntılı olarak sunulmuş ve Journal of Infectious Diseases'de bu yıl, açık ulaşılabilir bir makale olarak yayımlanmıştır. (3,4)

Her iki hastada da HIV DNA'sı, transplanttan önce ve 2-3 ay sonra periferik kan mononükleer hücrelerinde saptanabiliyor iken, tam engraftmandan sonra bu mümkün olmamıştır. HIV DNA'sının elde edilmesine ilişkin teşebbüsler konusunda bu yıl yayımlanmış bir makalede, antiretroviral tedaviyi kesmeden önce, her hastada testlerin, 5 milyon adet periferik kan mononükleer hücresi veya rektal doku (bir hastada) kullanılarak 30'a varan kez tekrarlandığı belirtilmektedir.

HKHN'den sonra rezidüel pre-transplant hücreler, periferik kan mononükleer hücrelerinin <0,001'ini oluşturmaktadır ve bunlar, dolaşımdaki non-hematopoetik hücreleri temsil edebilirler; ancak şu anda, vericinin hücreleri, hücre toplumunun çoğunluğunu oluşturmaktadır. Ayrıca, transplantasyondan önce veya sonra, HLA'ya özgül veya göllendirilmiş HIV-1 peptitlerinden HIV'e özgül güçlü bağışık yanıtlar gelişmemiştir.

Şu ana dek hastaların plazmalarında (sınır değeri < 1 kopya/mL olan testler kullanılarak), hücrelerinde (duyarlı testlerle milyonlarca hücrede) veya bağırsak dokusunda (şifa konusunda çalışmalar yapan araştırmacılar, bu dokunun sığınak

bölgelerinden biri olduğuna inanmaktadırlar) HIV saptanamamıştır.

Araştırmacılar, protokollerinin iki yönden önem taşıdığını ileri sürmüşlerdir. Öncelikle, transplantasyondan sonra konağa ait hücrelerin temizlenmesinde GVH hastalığının rolü kritik olabilir; çünkü bu hücreler radyasyon veya antitimosit globülin ile temizlenememektedir. İkincisi, nakil gerçekleştikten sonra antiretroviral tedaviye birkaç yıl daha devam edilmiş olması, bir yandan HIV ile enfekte rezervuar hücre kalıntılarını temizlerken, diğer yandan reenfeksiyonu önlemiş olabilir.

Ancak, çalışmaya dâhil edilmiş olan üçüncü hasta, HKHN'den altı ay sonra, nükseden lenfoma nedeniyle ölmüştür. Bu sonuç, bu tür bir tedavi için uygun kabul edilebilecek herhangi bir hasta için komplikasyon riskinin ne kadar ciddi olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu sunuma ilişkin web yayını veya sunum slaytları konferans web sitesine henüz yerleştirilmemiş olduğundan, sunuma ilişkin başka ayrıntı elde etmek mümkün olmamıştır. Bunlara ulaşıldığında bu makale güncellenecektir. (5)

Basın konferansında Henrich, bu tür hastalarda sürekli yakın izlemin önemini vurgulamıştır; çok gecikmiş (1-2 yıl kadar) geri tepmelerin olabileceği, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2013'de sunulan bazı modelleme çalışmalarında ileri sürülmüştür. (6,7) Ayrıca, bu birçok hasta için gerçekçi bir seçenek olmasa da, şifa konusunda yapılan araştırmalarda, viral baskılanmanın nasıl olması gerektiği konusunda fikir verebilir ve kronik HIV enfeksiyonunda işlevsel şifa için gerekli olabilecek doğal bağışık yanıtların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir. +

Yorum

Hâlihazırda sadece 15 ve 7 haftadır antiretroviral kullanılmamasına karşın, elde edilen bu bulgular süreklilik gösterdiği takdirde, HKHN gerektiren HIV pozitif hastalarda HIV enfeksiyonunun şifa ile sonlanması olasılığını daha gerçekçi hale getirecektir; çünkü bu yaklaşım, CCR5-d32 delesyonu olan vericilerin bulunması gereksinimini ortadan kaldırmaktadır.

Bu olgular ümit vaat etse de, yoğunluğu azaltılmış kemoterapi kullanılsa bile bu yine de karmaşık bir işlemdir ve sadece önceden birinci seçenek kemoterapiye yanıt vermemiş veya nüksetmiş olgularda kurtarma amacıyla kullanılabilecek bir uygulamadır.

Tedavi edilmeyen HIV olgularındaki viral dinamikler, yeni viral replikasyonu saptamak için dört ayın yeterli olduğunu düşündürmektedir. Ancak, bu olguları izleyen bilim insanları, bu hastalarda işlevsel şifa elde edilmiş olduğunu söylemekten kaçınmaktadırlar. HKHN dışında bazı olgularda, primer enfeksiyonda antiretroviral tedavi başlanması ve on yıldan uzun süre viral baskılanma elde edilmesinin ardından, <1,7 milyar hücrede virüsün saptanabilir olduğu geç geri tepmeler ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. (8)

Kaynaklar

1. Henrich T et al. In depth investigation of peripheral and gut HIV-1 reservoirs, HIV-specific cellular immunity, and host microchimerism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Geç başvuru sözlü sunum özeti WELBA05.

<http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=75&AID=3165>

2. Hütter G et al. Long-term control of HIV by CCR5 delta32/delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009; 360:692-698. DOI: 10.1056/NEJMoao802905. (12 Şubat 2009).

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoao802905#t=article>

3. Henrich T et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in two HIV-positive individuals. 19th International AIDS Conference, 22-27 Temmuz 2012. Sözlü sunum özeti THAA0101.

<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=274&AID=6016> – Abstract.

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=1379> – Webcast.

4. Henrich T et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. J

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

HIV'in tam tedavisine ilişkin araştırmalar: IAS 2013

Richard Jefferys, TAG

Kök hücre naklinden sonra tedavisi sonlandırılan olguların (Hendrich ve ark.) yanı sıra, HIV enfeksiyonunun şifa ile sonlandırılmasına ilişkin araştırmalar, konferansın en güçlü temalarından biri olmuş ve oturumların birçoğunda ele alınmıştır.

Almanya'da Jan van Lunzen ve arkadaşları tarafından yapılan bir olgu sunumunda, enfeksiyondan üç ay sonra ve serokonversiyondan bir ay sonra (CD4 T lenfositlerinin sayısı <500 hücre/mm³ ve viral yük <1 milyon kopya/mL iken) antiretroviral tedavi başlanan 67 yaşında bir olgu tanımlanmıştır. 2004 yılında, antiretroviral tedavi başladıktan 5,5 yıl sonra olgu tedaviyi kesmiştir; olgunun viral yükü o günden bu yana saptanabilir düzeyin altında (<20 kopya/mL) devam etmiştir ve hâlihazırda CD4 T lenfositlerinin sayısı >900 hücre/mm³ düzeyinde sabit seyretmektedir. (1)

Bu olgu, 2011 yılında HIV Persistansı Çalıştay'ında da kısaca sunulmuştur. (2) Olgudan alınan plazma örneklerinde HIV DNA ve RNA'sı saptanmamakla beraber, saflaştırılmış CD4 T lenfositlerinin farelere aktarılması suretiyle yapılan deneylerde, periferik kan mononükleer hücrelerinde, bağırsaklarda veya beyin omurilik sıvısında replikasyon yeteneği olan virüslerin varlığının sürdüğü gösterilmiştir.

Jan van Lunzen'in olgusu, tedavi başladıktan sonra HIV enfeksiyonunun kontrol altına alınması açısından, VISCONTI kohortundaki iyi bilinen 14 bireyle benzerlik göstermektedir. (3) Ancak, VISCONTI

olgularında HIV DNA'sı saptanabilir düzeyde seyretmektedir ve bu olgularda HIV'e özgül CD8 T hücresi yanıtlarının da zayıf olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık van Lunzen, kendi olgusunda, HIV'e özgül CD8 T hücrelerinin yanı sıra, HIV'e özgül güçlü bir CD4 T lenfosit yanıtları da olduğunu (proliferasyon ile ölçülmüştür) saptamıştır (VISCONTI kohortunda HIV'e özgül CD4 T lenfosit yanıtlarına ilişkin herhangi bir veri bildirilmemiştir). Alman grup, olguda varılan sonucu "fonksiyonel şifa" olarak adlandırmayı seçerken, VISCONTI kohortunun araştırmacıları, kendi olgularını tutucu bir biçimde "virolojik remisyon" olarak tanımlamışlardır.

Bu tanımsal karmaşa, HIV'in tam tedavisi konusunda yapılan çalışmalarda önemli ve bir o kadar da ihmal edilmiş bir konuya işaret etmektedir; o da, kullanılan terimler için daha kesin tanımlar oluşturma ve bunların uygun kullanımı için daha geniş çaplı bir uzlaşma sağlama gereksinimidir. Ayrıca, tedavi sonrası kontrole ilişkin raporlar yeni değildir; bunlardan ilki, yaygın bir biçimde duyurulmuş olan "Berlin olgusu"dur; bu olgu, akut enfeksiyon sırasında tedavi edilmiş ve ardından tedavi kesildiğinde, viral yükü 50 kopya/mL değerinin altında seyretmeye devam etmiş bir hastadır. Bu olguda hidroksiüre de kullanılmıştır ve olgu, 1999'da New England Journal of Medicine'da bir mektup olarak yayımlanmıştır. (4)

Bu hasta 2003 yılında IAS Konferansı'nda Bruce Walker tarafından tekrar sunulmuş ve olgunun halen ilaç almadığı belirtilmiştir; ancak yakın zamanda bu konuda herhangi bir güncelleme yapılmamıştır. (5)

Bunun dışında bazı başka raporlar da sunulmuştur; Renslow Sherer ve arkadaşlarının CROI 2000'de yaptıkları sunum bunlardan biridir. (6) Ancak, bu bireylerdeki virolojik kontrolün düzeyi değişkenlik göstermiştir ve bu olguların, daha yeni olgularla nasıl kıyaslanabilecekleri de bilinmemektedir. "Virolojik remisyon" terimi, 1996'da 11. Uluslararası AIDS Konferansı'nda kullanılmıştır. (7)

Tedavi sonrası kontrole ilişkin güncel bilgilerimizdeki eksikliği gidermek amacıyla, Asier Sáez-Cirión başkanlığındaki VISCONTI araştırmacıları, IAS 2013'deki uydu sempozyumlarından birinde, antiretroviral tedavi kullanmadan HIV düzeylerini düşük veya saptanabilir düzeyin altında tutabilen bireylere ilişkin veri toplamak üzere uluslararası bir işbirliği başlattıklarını açıklamışlardır. (8)

Bu çalışmada dâhil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

Enfeksiyonun zamanlaması ne olursa olsun, viral yük >2000 kopya/mL iken tedavi başlanmış olması

On iki aydan uzun süre tedavi görmüş olması

Tedaviye ara verildikten sonra en az 12 ay boyunca viral yükün <400 kopya/mL düzeyinde devam etmesi

Bu çalışmaya dâhil olabilecek olguları olan araştırmacı ve klinisyenlerin, <visconti@anrs.fr> adresine e-posta göndermeleri istenmektedir.

IAS 2013'de heyecanla beklenen sunumlardan biri de Martin Tolstrup'ın, HIV latentliğini geri çevirdiği iddia edilen histondeasetilaz (HDAC) inhibitörü panobinostat ile ilişkili bir faz I çalışmanın bulgularını sunduğu rapor olmuştur. Bu yılın başlarında bu çalışma, Daily Telegraph'de HIV enfeksiyonuna aylar içinde bir çare bulunacağı şeklinde yanlış bilgi veren bir makaleye konu olmuştur. (9)

Çalışmada, uzun vadeli baskılayıcı antiretroviral tedaviye alınmış olan 15 bireye, toplam sekiz hafta boyunca iki haftada bir 20 mg panobinostat uygulanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, hücre ile ilişkili HIV RNA'sındaki değişiklikler olarak belirlenmiştir; ancak sunum yapıldığı sırada bu verilerin değerlendirilmesi devam ettiğinden, Tolstrup sadece ikincil sonlanma noktalarından birini sunabilmiştir; bu da, niceliksel değil niteliksel bir nükleik asit arama sistemi ile (kan taramasında kullanılan PROCLEIZ ULTRIO Plus Assay) ölçülen düşük düzeyli viremideki değişikliklerdir. Bu testin bulguları, panobinostat kullandıktan sonra, düşük düzeyde saptanabilir HIV RNA değerleri sergileyen olgu sayısında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. (10)

Bu bulgular, HDAC inhibisyonunun, HIV'in latentlikten kurtulmasını sağlayabileceğine dair bulguları desteklemekle birlikte, henüz bir sonuca ulaşmak için yeterli değildir ve latent olarak enfekte olmuş hücrelerin bu girişime ne oranda yanıt verdiği şeklindeki zor soruyu da yanıtlamamaktadır.

Şifa konusundaki araştırmalara ilişkin diğer sunumlar, konferans web sitesine ulaşacak linklerle birlikte aşağıda belirtilmiştir.

Press Conference: Towards an HIV Cure

<http://www.youtube.com/watch?v=Wo8NdKWVdhU>

Towards an HIV Cure Symposium

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=687>

http://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/HIV_Cure_Abstract_Book_IAS2013.pdf (PDF of abstract book)

MOBSO1 Immune Activation in HIV

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=86>

MOPDAO1 Multi-Faceted Aspects of Acute HIV Infection

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=11>

MOAAO1 What Drives Disease Progression and Limits CD4 Recovery?

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=56>

TUAAO1 Viral and Immune-Targeted Interventions: Hit Me with Your Best Shot

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=18>

TUSYO1 The Roles of Secondary Lymphoid Tissues in HIV Infection: What Do We Know and Don't Know?

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=60>

TUSAO3 ANRS Satellite Symposium: What Can We Learn from Post-Treatment Controllers?

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=42>

WESYO107 Approaches to HIV cure in children and youth with perinatal HIV infection. Persaud D. (not webcast, rapporteur summary only)

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=69>

WELBA Late Breaker Track A

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=75> 

Kaynaklar

1. Van Lunzen J et al. Functional cure after long-term HAART initiated during early HIV infection: a comprehensive case study. 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Poster özeti TUPE246, Kuala Lumpur, 2013.
<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=1435>
2. Jefferys R. Workshop report and commentary: 5th HIV Persistence and Reservoirs Workshop. HIV Treatment Bulletin. Ocak/Şubat 2012.
<http://i-base.info/htb/16112>
3. Sáez-Cirión A et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI study. PLoS Pathog 9(3): e1003211. doi:10.1371/journal.ppat.1003211.
<http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003211>
4. Lisziewicz J et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999; 340:1683. (27 Mayıs 1999). DOI: 10.1056/NEJM199905273402114
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199905273402114>
5. Holt N. Cured: how the Berlin patients defeated HIV. (baskıda)
<http://www.nathaliaholt.com/CURED.html>
6. Sherrer R et al. No detectable HIV RNA in thirteen individuals months after stopping antiretroviral therapy. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 30 Ocak – 2 Şubat 2000, San Francisco.
<http://retroconference.org/2000/abstracts/351.htm>
7. Saimot AG et al. A triple nucleoside analogue combination in four patients with primary HIV-1 infections: towards complete virological remissions? International Conference on AIDS. 7-12 Temmuz 1996; 11(1):112 (abstrakt no. Mo.B.1332).
<http://www.aegis.org/DisplayContent/?SectionID=299117>
8. ANRS Satellite Symposium: What Can We Learn from Post-Treatment Controllers? 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, 2013. Ticari olmayan uydu sempozyum.
<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=42>
9. Jefferys R. Reviewing Strategies for Draining HIV Reservoirs. TAB basic science blog. (12 April 2013).
http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2013/04/reviewing-strategies-for-draining-hiv-reservoirs.html
10. Tolstrup M et al. Cyclic panobinostat (LBH589) dosing in HIV-1 patients: findings from the CLEAR trial. IAS Towards an HIV Cure Symposium 29-30 Haziran 2013, Kuala Lumpur. Konferans IS 3-1.
http://www.natap.org/2013/IAS/IAS_20.htm
11. Dolgin E. Underestimate of HIV reservoirs threatens purging approach. Nature Medicine. Çevrimiçi yayımlanmış 04 Nisan 2013.
http://www.natap.org/2013/HIV/052613_01.htm

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

Antiretroviraller ve kemik sağlığı: Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörlerinin ikinci seçenek tedavideki rolü

Simon Collins, HIV i-Base

International AIDS Society 2013 Konferansı'ndaki geç başvuru yapılmış sözlü sunumların sonucunda, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) içeren standart tedavi ile NRTI içermeyen bir kombinasyonu karşılaştıran bir çalışmada, bir yıl süreyle NRTI içermeyen rejimin kullanımı sonucunda, kemik mineral dansitesi (KMD)

ölçümlerinde anlamlı ölçüde daha az düşüş olduğu bildirilmiştir. (1)

Kemik sağlığı, HIV enfeksiyonunda önemli bir konudur. Antiretroviral tedavinin, HIV ile ilintili olan ve olmayan ciddi komplikasyonlarını azaltacak yararlı etkilerine karşılık, kemik sağlığını tehlikeye atan önemli komplikasyonları bulunmaktadır; buna, bağışık yangı ve aktivasyondaki azalmanın aracılık ettiği düşünülmektedir. Bazı ilaçların KMD ölçümlerinde

diğerlerine göre daha fazla azalmaya yol açtığı bildirilse de, antiretroviral tedavi rejimleri, hangi ilaçların rejimde yer aldığından bağımsız olarak KMD üzerinde, antiretroviral kullanmayanlara göre olumsuz etki göstermektedir. (2)

Yukarıda söz edilen ve Melbourne'deki Monash Üniversitesi'nden Jennifer Hoy tarafından sunulan çalışma, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) temelli ilk seçenek tedaviyi kullanırken virolojik başarısızlık gözlenen erişkin hastaların (>16 yaş), ya lopinavir/ritonavir artı iki nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) içeren standart rejimi kullanmak (s=102) ya da NRTI içermeyen lopinavir/ritonavir artı raltegravir (s=108) kombinasyonunu almak üzere randomize edildiği bir ikinci seçenek tedavi çalışmasının alt çalışmasıdır.

Bu, uluslararası, 96 haftalık, açık etiketli bir aşağı olmama çalışmasıdır; çalışmanın varsayımı, raltegravirin, KMD üzerinde daha az etkisi olacağı şeklindedir. Esas çalışmanın birincil sonlanma noktası, 48. haftada viral baskılanmadır (<200 kopya/mL). Kemik alt çalışması ise, esas çalışmadaki 37 ülkeden sekizinde (DEXA taramalarının ulaşılabilir olduğu Güney Afrika, Hindistan, Malezya, Tayland ve Arjantin) yürütülmüştür. Alt çalışmanın birincil sonlanma noktası, çalışmanın 48. haftasında, KMD ölçümlerinde, başlangıç değerlerine göre olan değişim şeklinde belirlenmiştir; ayrıca çalışmanın, kemik ile ilgili ikincil sonlanma noktaları da bulunmaktadır.

Kemik mineral dansitesi, standart bir protokol uyarınca proksimal femur ve lomber omurga (L2-L4) hizasında ölçülmüştür. Çok değişkenli analizdeki kovaryantlar yaş, cinsiyet, etnisite, beden kitle endeksi (BKE), kan basıncı, HIV ve antiretroviral tedavi göstergeleri (randomize edilmiş tedavi kolu, CD4 T lenfosit sayısı, viral yük, önceden ve çalışma sırasında tenofovir kullanımı, kullanım süresi), vücut kompozisyonuna ilişkin parametreler (yağ kitlesi ve yağsız kitle) ve kemik kitlesi üzerinde etkili olan diğer parametreler (örn., hipogonadizm, kortikosteroidler) şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmanın iki kolu, demografik özellikler ve başlangıç değerleri açısından iyi dengelenmiştir; olguların %50'si kadındır, ancak NRTI içermeyen çalışma kolunda erkek sayısı kadın sayısına (sırasıyla %42 ve %54), hâlihazırda sigara içenlerin sayısı da içmeyenlere göre biraz daha azdır (sırasıyla %13 ve %22). Çalışma toplumunda başlangıçtaki CD4 T hücresi sayısı ve viral yük değeri tüm grup için sırasıyla 202 (çeyrek değerler genişliği-ÇCD 104 – 307) hücre/mm³ ve

4,1 (ÇDG 3,5-4,7) log kopya/mL bulunmuştur; bu değerler, hastaların klinik açıdan geniş bir erim içinde yönetildiğine işaret etmektedir. Nitekim olguların yaklaşık %25'inde birinci seçenek tedavi, CD4 T lenfosit sayısının <100 hücre/mm³ ya da viral yük değerinin >50.000 kopya/mL olması nedeniyle değiştirilmiştir.

Olguların yaklaşık %51'i Asya, %43'ü Afrika kökenli ve %6'sı da beyazdır. Ayrıca, %65 olguda BKE <20 ve sadece %10'unda >30 kg/m² saptanmış olması önemli bir bulgudur. Hastaların, ortanca 3,4 yıldır (ÇDG 2,0 – 6,0) tedavi kullanmakta olduğu ve hâlihazırdaki NRTI kullanımının stavudin (%48), zidovudin (%34) ve tenofovir (%17) ilaçlarını kapsadığı belirtilmiştir. Hastaların yaklaşık %45'i ikinci seçenek tedavide tenofovir kullanmaktadır.

Çalışmanın başlangıcında osteopeni ve osteoporozun oranları femurda sırasıyla %20 ve %1,5 ve lomber omurgada da %30 ve %5 bulunmuştur.

Çalışmanın 48. haftasında, NRTI içermeyen kolda ve kontrol kolunda, KMD ölçümlerindeki ortalama (%95 güven aralığı-GA) değişiklikler bildirilmiştir: cinsiyet, BKE ve sigara kullanma durumuna göre düzeltme yapıldıktan sonra sırasıyla proksimal femurda %-2,9 ve %-5,2 [fark %-2,4 (-3,5 ile -1,2); p=0,0001] ve lomber omurgada %-2,0 ve %-4,2 [fark %-2,1 (-3,3 ile -0,6); p=0,0006]. Her vücut bölgesi için T skoru ve Z skorunda da benzer ve tutarlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir; ancak yeni osteopeni veya osteoporoz olguları gelişme riski için odd oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çok değişkenli analizde, en düşük CD4 T lenfosit sayısının daha düşük olması (p=0,0173), tenofovir kullanımı (p=0,0001), BKE (p=0,0002) ve bir önceki hafta güçlü egzersiz yapmış olma (p=0,0157), hem proksimal femur hem de lomber omurgadaki KMD ölçümlerinde gözlenen değişikliklerle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Egzersizle ilgili bulgu şaşırtıcı olmuştur ve bu bulgunun nedeni tam olarak açıklanamasa da sunumda bu konu daha fazla tartışılmamıştır. Tenofovirin hem önceki (p=0,0303) hem de hâlihazırdaki kullanımı (p=0,0002), anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. 

Erişkinlerde, HIV, kemik dansitesi tepe noktasına ulaştıktan sonra edinilmiş olduğu takdirde, antiretroviral tedavinin etkisi uzun vadeli bir sorun teşkil edecek ve yaşlanmayla birlikte KMD'nin azalması ve kırılabilirliğin artması gibi sorunlarla karşılaşacaktır; bazı çalışmalarda, HIV'in, kırık riskini artırdığı bildirilmiştir. (4)

Çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerde, kemik kitlesi 30'lu yaşlardaki tepe noktasına ulaşmadan önce HIV'in edinilmesi ve tedavi başlanması, doğal kemik gelişiminde azalmaya yol açacağından, erken dönemde antiretroviral tedavi başlanması konusunun dikkatle ele alınması ve düşünülmesi önerilir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar, yaşamın ilerleyen yıllarında kemik kitlesinde kaçınılmaz olarak ortaya çıkacak olan azalmaya hazırlık olması açısından, kemik büyümesi döneminin uzamasını sağlayacak girişimleri destekleyebilir.

START çalışmasının KMD alt çalışması, HIV, tedavi ve yaşın kemik üzerindeki etkilerini incelemek için çok değerli bir veri birikimi sağlayacaktır. (3)

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe kaynaklar, 7. HIV Patogenezi, Tedavi ve Korunma International AIDS Society Konferansı (30 Haziran-03 Temmuz 2013, Kuala Lumpur) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Hoy J et al. Changes in bone mineral density over 48 weeks among participants randomised to either lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2-3N(t)RTI or LPV/r + raltegravir as second-line therapy: a sub-study of the SECONDLINE trial. Geç başvuru sözlü sunum özeti WELBB05.

<http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=74&AID=2962>

2. Grund B et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS. 31 Temmuz 2009;23(12):1519-29. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832c1792.

<http://journals.lww.com/aidsonline/toc/2009/07310>

http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2009/07310/Continuous_antiretroviral_therapy_decreases_bone.10.aspx

3. Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study: bone mineral density substudy (001F).

<http://insight.cebr.umn.edu/start/>

4. Dao C et al. Higher and increasing rates of fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study compared to the general US population, 1994 to 2008. 17. CROI 2010. Sözlü sunum özeti 128. <http://www.retroconference.org/2010/Abstracts/37582.htm>

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

GEBELİK VE HIV

Botswana'da antiretroviral tedavi ve doğumla ilgili istenmeyen sonlanımlar

Polly Clayden, HIV i-Base

Doğumla ilgili istenmeyen sonlanımlar - erken doğum(ED), gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı (GYKDA) ve ölü doğum (ÖD)- ile abtiretroviral tedavi (ART) arasındaki ilişkiyi işaret eden veriler kafa karıştırıcıdır.

Erken doğum ve proteaz inhibitörleri (PI) arasındaki ilişki de bazı çalışmalarda gösterilmiş, diğerlerinde gösterilememiştir. Journal of Infectious Diseases'in 1 Aralık 2012 tarihli sayısında yer alan bir makalede, ART kullanan HIV pozitif kadınlarda doğum sonlanımları konusunda bugüne kadar yapılmış

olan en geniş çaplı sürveyans çalışmasının bulguları sunulmuştur. Bu çalışma 2009-2011 yılları arasında Botswana'da yapılmıştır.

Altı devlet hastanesinde (coğrafi dağılım ve obstetrik hizmetlerin primer ve tersiyer düzeyi gözetilerek seçilmiş) gebeliklerinin 20. ve daha sonraki haftalarında canlı veya ölü doğum yapmış olan kadınlar analize alınmıştır. Veriler, hastaneden çıkış sırasındaki obstetrik kayıtlardan elde edilmiştir.

Çalışma süresi boyunca, CD4 T lenfosit sayıları <250 hücre/mm³ olan kadınlar ART [genellikle nevirapin (NVP)+ zidovudin (AZT)/lamivudin (3TC)] kullanmak üzere uygun bulunmuştur. CD4 T lenfosit sayıları >250 hücre/mm³ olan kadınlara ise anneden bebeğe geçişi önlemek için tek başına AZT verilmiştir. Ekim 2009 sonlarından başlayarak, bir pilot uygulama uyarınca CD4 T lenfosit sayıları >250 hücre/mm³ olan sınırlı sayıda kadın ART almıştır. Kullanılan rejim lopinavir/ritonavir (LPV/r) + AZT/3TC kombinasyonundan oluşmaktadır.

Araştırmacılar, 33.148 kadından 32.113'ünün (%97) HIV açısından test edildiğini ve test edilenlerin 9504'ünün (%30) HIV pozitif bulunduğunu bildirmiştir. Çok değişkenli analizde, HIV, HIV pozitif kişilerde HIV negatif olanlara göre, ÖD ile (Uyarlanmış odda oranı- UOO 1,5; %95 güven aralığı-GA 1,3 – 1,7), ED ile (UOO 1,3; %95 GA 1,3 – 1,4), GYKDA ile (UOO 1,8; %95 GA 1,7 – 1,9) ve neonatal ölüm (NÖ) ile ilişkili bulunmuştur. Test edilen 9504 HIV pozitif kadının çoğunun (%96) gebelik sırasında antiretroviral ilaçlara başlama tarihi kaydedilmiştir. Buna göre 9149 kadının 2189'u (%24) gebelik öncesi başlamış oldukları ART'ye devam etmiş, 1101'i (%12) ART'ye gebelik sırasında başlamış, 4625'i (%51) gebelikte AZT'ye başlamış ve 1234'ü (%13) hiç bir antiretroviral kullanmamıştır. ART alan kadınların küçük bir bölümü (%9) LPV/r temelli rejimleri, çoğunluğu da ya NVP temelli rejimleri almaktadır ya da herhangi bir rejim belirtilmemiştir (bunların NVP aldıkları varsayılmıştır).

Gebelik sırasında ART almaya başlayan kadınlar, bu tedaviye gebeliğin ortanca 25. haftasında, AZT'ye başlayanlar ise gebeliğin ortanca 29. haftasında başlamışlardır. HIV pozitif kadınlarda toplam olarak görülen ED oranı %24 ve bu durumun görüldüğü ortanca gebelik haftası 34. hafta olarak saptanmıştır. Diğer tüm HIV pozitif kadınlarla karşılaştırıldığında, gebelikten önce başlamış ve gebelikte devam ettirilmiş ART kullanımının ED ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür (UOO 1,2; %95 GA 1,1 – 1,4). Tek başına AZT kullanımı ile karşılaştırıldığında, ART'ye gebelik sırasında başlanmasının da ED ile anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (UOO, 1,4; %95 GA 1,2 ile 1,8). Gebelikte annede görülen hipertansiyon ve aneminin, tüm HIV pozitif kadınlarda ED için belirgin ve bağımsız risk faktörleri oldukları belirlenmiştir.

HIV pozitif kadınlar arasında GYKDA oranı %18 ve bu durumun görüldüğü ortanca gebelik haftası 39. hafta olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, tüm HIV pozitif kadınlarda gebelikten önce başlamış ve gebelikte

sürdürülmüş ART, GYKDA ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur (UOO 1,8; %95 GA 1,6 – 2,1). ART'ye gebelikte başlanması, AZT başlanmış olmasına göre, bu istenmeyen sonlanım ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (UOO 1,5; %95 GA 1,2 ile 1,9). ART alan kadınlarda, önceden başlamış ve sürdürülen tedavinin, gebelikte başlamış olana göre, GYKDA için daha yüksek risk yarattığı görülmüştür (UOO 1,3; %95 GA 1,0 – 1,5). Annedeki hipertansiyon ve CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olmasının da, tüm HIV pozitif kadınlardan GYKDA'lı doğan bebeklerle bağımsız olarak ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

Bu kohortta, tüm HIV pozitif kadınlarda, ortanca gebelik yaşı olan 32. haftada görülen ÖD oranı %5 bulunmuştur. Tüm HIV pozitif kadınlarda, ART'nin gebelik öncesi başlamış ve gebelikte sürdürülmüş olmasının ÖD gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (UOO 1,5; %95 GA 1,2 – 1,8). AZT ile karşılaştırıldığında, ART'ye gebelik sırasında başlamış olması ÖD ile ilişkili bulunmuştur (UOO 2,5; %95 GA 1,6 – 3,9) Annedeki hipertansiyon ve CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması da ek risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

HIV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin %2,3'ünde neonatal ölüm gerçekleşmiştir. Tek değişkenli analizde bu oran, zamanında doğmuş olan bebeklerle karşılaştırıldığında, erken doğmuş bebeklerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%0,8'e karşı %7; p<0,0001) ve gebelik yaşına göre uygun ağırlıkta doğan bebeklere göre, daha küçük doğan bebeklerde riskin daha yüksek olduğu (%1,5'e karşı %3,5; p<0,0001) belirlenmiştir. Araştırmacılar, gebelik öncesinde ART başlayıp kullanmayı sürdürmüş olan kadınlarda NÖ oranlarının, diğer HIV pozitif kadınlardakinden daha yüksek olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak, gebelikte tek başına AZT yerine ART kullanmaya başlamış olan kadınlar daha yüksek riskli bulunmuştur (%0,8'e karşı %1,9). Olgu sayısının azlığı ve ED, GYKDA ve NÖ arasındaki çoğul etkileşim potansiyeli nedeniyle, araştırmacılar bu gebelik sonlanımı için çok değişkenli analiz yapmamışlardır.

Bu çalışmanın eksiklerinden biri, HIV pozitif kadınların %51'inde CD4 T lenfosit sayılarının kaydedilmemiş olmasıdır; ancak, analizler verileri mevcut olanlarla sınırlandırıldığında, araştırmacılar bulgularında herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Duyarlılığa ilişkin ileri analizlerden birinde, PI temelli ART ve ED arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu analizde, PI temelli ART kullanan 45 kadının 20'sinde (%42), buna karşın PI dışı ilaç temelli ART alan 1998 kadının 522'sinde (%26) ED olduğu görülmüştür

(OO 2,0; %95 GA, 1,1 – 3,6). Daha ileri bir analizde, gebelikte PI temelli ART başlanan 178 kadının 44'ünde (%25) ED görülürken, bu durum PI dışı ilaç temelli ART alan 654 kadının 131'inde (%20) gerçekleşmiştir (OO 1,2; %95 GA 0,9 – 1,9).

Araştırmacılar, daha önceki gözlemsel çalışmalardan elde edilmiş olan kafa karıştırıcı sonuçların, çalışmaların güçlerinin sınırlı olmasına ve kategorilerin ve karşılaştırmaların farklılığına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. 

Yorum

Bu çalışmaya eşlik eden bir editör yazısında, Heather Watts ve Lynne Mofenson, tüberküloz ve sıtma ile koenfeksiyon riskinin artmış olduğu kadınlarda, bu durumun istenmeyen gebelik sonuçları ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar aynı zamanda, tüm kadınlarda erken doğumun patogenezi ve HIV pozitif kadınlardaki potansiyel risk artışının henüz tam olarak anlaşılamadığını hatırlatmışlardır.

Yazarlar, gebelikte ART kullanımının giderek yaygınlaşmış olmasına bağlı olarak, anne sağlığının iyileştirilmesi için optimal ilaç rejimlerinin belirlenmesi ve bebeklerin HIV ile enfekte olmadan sağlıklı olmalarını artırabilmek için gebelik sonuçlarının izlenmesinin ne derece önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Kaynaklar

Jennifer Y. Chen JY et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. Journal of Infectious Diseases Volume 206 Sayı 11 1 Aralık December 2012.

Watts DH and Mofenson LM. Antiretrovirals in pregnancy: A note of caution. Journal of Infectious Diseases Volume 206 Sayı 11 1 Aralık 2012.

Diğer web sitelerinin bağlantıları makalenin gönderildiği tarihte geçerlidir, sürdürülmeyebilir.

Gebelikte ve sonrasında ilaca uyum güclüğü

Polly Clayden, HIV i-Base

Gebelik sırasında ve sonrasında ilaca uyum oranları ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu veriler, uluslararası kılavuzların gebelikte ve emzirme döneminde evrensel antiretroviral tedavi kullanımına yöneldiği bu dönemde, özellikle önem kazanmıştır.

AIDS'in 23 Ekim 2012 sayısında yayımlanan, gebelikte ve sonrasında dönemde uyum oranlarını saptamak üzere yapılmış olan bir sistematik derleme ve meta analizde, bu dönemde ve özellikle doğum sonrasında yeterli uyumun sağlanmasının güç olduğu gösterilmiştir. (1)

Jean Nachega ve bir grup uluslararası araştırmacı, HIV pozitif kadınlarda birincil veya ikincil sonuç olarak uyum oranlarının bildirildiği düşük, orta ve yüksek gelire sahip ülkelerde yapılmış olan tüm çalışmaları içeren bir literatür araştırması yapmışlardır. Bu tarama sonucunda, 72 makale arasından 51'inin analize alınma kriterlerini taşıdığı gözlenmiştir.

Çalışmaların çoğunluğu (%74) gözlemseldir, geriye kalanlar ise anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi programlarını değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar (RKC) şeklindedir. Çalışmaların çoğu

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmıştır (%27); bunu sırasıyla Kenya (%12), Güney Afrika (%10) ve Zambiya (%10) izlemektedir. Çalışmaların hemen hemen yarısında (%45) antiretroviral tedavi kullanan kadınlardaki uyum oranları bildirilmiştir ve buna göre zidovudin (AZT) kullananlarda bu oran %29, tek doz nevirapin kullananlarda %24'tür. Bir çalışmada antiretroviral tedavi ve AZT kullananlar arasındaki uyum oranları araştırılmıştır. Uyum eşikleri çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir (>%80-%100) ve çoğunda bireysel cevaplanan anketler kullanılmıştır; bunu hap sayımı ve eczane kayıtları izlemektedir. Çalışmaların çoğunda (%76) doğum öncesindeki uyum oranları bildirilmişken, çalışmaların %8'i doğum sonrasında bildirimleri, ve %16'sı da her iki dönemdeki bildirimleri içermektedir.

Tüm çalışmaların toplu analizi sonucunda, kadınların %73,5'inde (%95 güven aralığı-GA %69,3 – %77,5) antiretroviral tedaviye yeterli (>%80) uyum olduğu tahmin edilmiştir. Yeterli uyumu gösteren kadınların toplu oranı doğum öncesi dönemde (%75,7; % 95 GA 71,5 – %79,7), doğum sonrası döneme (%53; %95 GA %32,8 – %72,7, p=0,005) göre daha yüksektir.

İlaça uyum oranı iyi olan kadınlarda hesaplanan toplu uyum, düşük ve orta gelirli ülkelerde (%76,1; %95 GA %72,2 – %79,7) yüksek gelirli ülkelere göre (%62, %95 GA %50,1 – %73,3, p=0,021) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, tek doz nevirapin çalışmalarını analizden çıkardıklarında, bu fark anlamını yitirmiştir (%74,3'e karşılık %62, p=0,062). Analizler, uyum eşikleri >%90 (%74,8 ve %69,7, p=0,071) ve %100 (%78,3 ve %74, p=0,103) olacak şekilde sınırlandırıldığında, düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkeler arasındaki fark da anlamsız bulunmuştur.

Araştırmacılar, bu meta analizlerin, virolojik baskılanma için önerilen ilaç uyumunun, gebelik döneminde belirgin olarak düşük bulunduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir. Yazarlar, "Antiretroviral tedaviye uyumu izleme, uyumsuzluğa yol açan engelleri araştırma, kadınlarda doğum öncesi ve sonrasında antiretroviral tedaviye uyum konusunda yardımcı olma ve hem anne sağlığı hem de anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi için bu yaklaşımın uzun vadede etkinliğini sağlamanın kritik öneme sahip olduğunu" belirtmişlerdir. 

Yorum

Gebelikte ve doğum sonrasında ilaca uyumun önemi, Dünya Sağlık Örgütü B+ Seçeneği'nde yer alan "tüm kadınların, gebelik döneminde CD4 T lenfosit sayılarına bakılmaksızın yaşam boyu tedaviye alınmaları" ibaresi ile ilgili tartışmalarda önemli yer tutan bir konudur.

Uyumu desteklemek üzere zekice geliştirilmiş bir çok toplum modeli vardır. Sınır Tanımayan Doktorlar, yakın zaman önce, Western Cape'de çok başarılı olan Uyum Klüpleri'ni tanıtan bir gereç kutusu hazırlamıştır. (2)

Kaynaklar

1. Nachega J et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. AIDS. Vol 26 No 16. 2012.

2. Medecins Sans Frontieres. ART Report and Toolkit.

http://www.msf.org.za/sites/default/files/publication/documents/ART_Adherence_Club_report_toolkit.pdf

Diğer web sitelerinin bağlantıları, makalenin gönderildiği tarihte geçerli olup, sürdürülmeyebilir.

TEDAVİYE ULAŞIM

Global Fon, 4,2 milyon insan için antiretroviral tedavi sağlıyor: 2012 yılına ait gelişmeler

Global Fon basın açıklaması

29 Kasım 2012'de AIDS, Tüberküloz ve Sıtma ile Savaş için Global Fon, HIV nedeniyle tedavi gören insan sayısında ve anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi için yapılan girişimlerde önemli bir artış olduğunu bildirmiştir.

2011 yılının sonundan bu yana antiretroviral tedavi (ART) alan hasta sayısındaki 900.000'lik artış, Global Fon tarafından desteklenen insanların toplam sayısını 4,2 milyona çıkarmıştır.

Bu artışın başlıca nedeni, Zimbabwe ve Zambia gibi Sahra altı Afrika'daki ülkelerde yaşam kurtaran antiretroviral ilaçlara ulaşımın büyük ölçüde artmasına bağlıdır. Bu durum, ülkelerin, Global Fon'un desteği ile tedaviye giderek daha fazla yatırım yapmaya

başladıklarının bir göstergesidir ve ilaca ulaşım konusundaki boşluğun giderek azalmakta olduğuna işaret etmektedir.

2011 yılında Zambia'da ilaca evrensel ulaşım sağlanmıştır; bunun anlamı, hastaların %80'inin tedaviye ulaşmasıdır. 2009 ile 2011 arasında, Zimbabwe'de tedavi kullanmaya başlayan hastaların oranı %50'den fazla artmıştır. Yine 2011 yılında Kamboçya, Namibya, Rwanda ve Swaziland da ilaca evrensel ulaşım düzeyine erişmiştir.

İlaçların maliyetinin giderek azalması da tedaviye ulaşımındaki bu hızlı artışa katkıda bulunan diğer bir faktördür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen en düşük maliyetli rejim dikkate alındığında, ilk seçenek

antiretroviral tedavinin 2000'li yıllarda 10.000 ABD dolarından fazla olan bir yıllık maliyeti, günümüzde 100 ABD dolarından daha azdır.

Global Fon desteği ile finanse edilen HIV ile ilişkili tüm girişimlerde bir artış olduğu dikkati çekmektedir.

HIV enfeksiyonunun bebeklerine bulaşmasını önlemek için antiretroviral ilaç kullanan gebe kadınların sayısı, 2011 yılının sonundan bu yana 1,3 milyondan 1,7 milyona yükselmiştir. HIV danışma ve test seanslarının sayısı da aynı dönemde 190 milyondan 250 milyona çıkmıştır.

2011 ile 2012 yılları arasında dağıtılan kondom sayısı 3,5 milyardan 4,2 milyara yükselmiştir. Davranış değişikliği sağlayacak girişimlerin sayısı da 160 milyondan 300

milyona yükselerek neredeyse ikiye katlanmıştır.

Hastalara sunulan bakım ve destek hizmetleri 13 milyondan 19 milyona ve kadın seks işçileri, damar içi ilaç bağımlıları ve erkeklerle seks yapan erkekler gibi en yüksek riske sahip toplumlara sunulan hizmetlerin sayısı da 23 milyondan 30 milyona çıkmıştır.

Bulgular, tüberküloz ve sıtma ile mücadelede de önemli ilerlemeler kaydedildiğine işaret etmektedir. Yayma pozitif olup tam alan ve tedavi edilen yeni tüberküloz olgularının sayısı, 2011 sonunda 8,6 milyon iken 2012 yılı sonunda 9,7 milyona yükselmiştir. Aynı dönemde, insektisit ile işlem görmüş 80 milyon cibinlik dağıtılmıştır; böylece, günümüze değin Global Fon tarafından dağıtılan cibinliklerin toplam sayısı 310 milyona ulaşmıştır. 

Kaynak

Global Fon Basın Açıklaması. Global Fund support extends ART to 4.2 millions people. (29 Kasım 2012).

<http://www.theglobalfund.org/en/mediacenter/newsreleases/>

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

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

Söyleşi

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısındaki söyleşi köşesinin konuğu, Hacettepe HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM) koordinatörü Dr. Aygen Tümer. Sayın Tümer'e dergimize konuk olduğu için teşekkür ederiz.

HTB: Hacettepe HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi'nin (HATAM) kuruluş süreci, amaçları, vizyon ve misyonu hakkında bilgi verir misiniz?

AT: Ülkemizde ilk HIV enfekte hastaya 1985 yılında tanı konduktan sonra yıllar içinde hasta sayılarının giderek artmaya başlaması HIV/AIDS hastalığı alanında multidisipliner çalışmayı gerektirmiş ve bu amacı yerine getirmek için bir Merkez gereksinimi ortaya çıkmıştır. HATAM, 1997 yılı Ekim ayında HIV/AIDS hastalığı için gerekli olan bu multidisipliner çalışmayı gerçekleştirmek amacıyla, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Serhat Ünal önderliğinde Hacettepe Üniversitesi'nin değişik Fakültelerinden otuz akademik personelin bir araya gelmesi ile kurulmuştur. Bu Fakülteler, Tıp Fakültesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Eczacılık Fakültesi, Hemşirelik Yüksek Okulu, Sosyal Hizmetler Yüksek Okulu ve Sağlık Hizmetleri Yüksek

Okulu'dur. Ben de 1998 yılından beri Merkezde koordinatör olarak görev yapmaktayım.

Amacımız, kaliteli ve düzenli eğitim ve danışmanlık hizmeti için gerekli fiziksel alt yapıya ve teknik donanımına sahip olmak, multidisipliner ilişkiye destek olarak, hastalara gerek danışmanlık, gerek eğitim, gerek sosyal destek hizmeti verebilmek ve sürdürülebilir hale getirmek, 1998 yılında yılda dört kez olarak çıkarılarak yayım hayatına başlayan "Türk HIV/AIDS Tıp Dergisi"nin yayımlanmasının devamını sağlayabilmek, evrensel bilime katkıda bulunacak düzeyde araştırmalar yapmaktır.

Vizyonumuz, HATAM'ın içinde yer alan tüm Fakülte, Yüksekokul ve diğer birimlerle birlikte HIV/AIDS ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar eğitimi ve araştırmaları konusunda uluslararası düzeyde bilinen, saygın bir merkez olmasıdır.

Misyonumuz, Üniversitemiz öğrencileri ve birimleri başta olmak üzere istek bildiren tüm kurum ve kuruluşlara HIV/AIDS ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar konusunda hastalık ve özellikle korunma yöntemleri hakkında eğitim ve danışmanlık hizmeti vermek, Üniversitemiz içerisinde ve başka birimlerle işbirliği yaparak HIV/AIDS ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar konularında evrensel bilime katkıda bulunacak düzeyde araştırmalar yapmaktır.

HTB: Bildiğiniz üzere tüm dünyada HIV/AIDS alanındaki çalışmalar önleme, tedavi, bakım ve destek başlıklarında yürütülmektedir. HATAM olarak bunların her biri hakkında ne gibi çalışmalar yürüttünüz ve gelecekte programınızda neleri ön planda tutmayı düşünüyorsunuz?

AT: HATAM, HIV pozitif hastaların takip edildiği Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi içinde bir odada faaliyetlerini yürüttüğü için öncelikle her hastayla iç içeyiz. Her kontrole gelen hasta başka bir yere uğramaya gerek kalmadan bölüm içinde bizimle işlerini kolaylıkla yürütmektedir. Enfeksiyon Hastalıkları doktorları ile beraber tedavi ve takip yapmakta, her aşamada karşılıklı destekle hastalarımıza faydalı olmaya çalışmaktayız.

Hastalara gerek sosyal, gerek psikolojik destek düzenli olarak verilmektedir. HATAM'da gönüllü olarak görevlerini sürdüren psikiyatri bölümü doktorlarımız tarafından hastalar ayrıca düzenli olarak takip edilmektedir.

Ancak, HATAM'ın öncelikli çalışmaları arasında önleme programları gelmektedir. Tedavi açısından ülkemizde çok fazla eksiklik bulunmamakta, tedavi ve takip koşulların el verdiği boyutlarda çok iyi yürütülmektedir. Bizim ülkemizde bizce en büyük eksikliklerin başında önleme programlarının yeterli düzeyde yapılamaması gelmektedir. Önleme çalışmalarının başında ise HIV enfeksiyonunun bulaşma yolları, tanı yolları, tedavi ve korunma ile ilgili doğru ve eksiksiz bilgilerin topluma iletilmesi gelmektedir diye düşünüyoruz. Ve yıllardır ulaşabildiğimiz ve bize ulaşan toplumun her kesiminden topluluklara, bireylere, gençlere, mesleki örgütlere, Sivil Toplum Kuruluşlarına, HIV ile enfekte hastalarımıza ve yakınlarına bilgi vermeye çalışıyoruz. Bu eğitim çalışmaları yüz yüze danışmanlık, telefon ve e-posta ile bilgilendirme, konferanslar, seminerler, kongreler, yazılı ve görsel medyada bilgilendirmeler, halk konferansları, akran eğitimleri, eğitici eğitimleri, danışmanlık eğitimleri, projeler, araştırma çalışmaları, "Türk HIV/AIDS Tıp Dergisi"nin yayın hayatına devam etmesi,

kitaplar ve broşürler şeklinde yapılmaktadır.

Gelecekte yapmayı planladığımız çalışmaların başında yine önleme programlarımıza öncelik vermek ve bu alanda daha geniş kitlelere gereken her yolla ulaşmaya devam etmek gelmektedir. Niye "Önleme" programları önceliklerimiz arasında ilk sırada diye soracak olursanız; Türkiye verilerine baktığımız zaman HIV ile enfekte kişi sayımızın artmaya devam ettiği göze çarpmaktadır. Yeni vaka sayımız niye bu kadar artıyor diye bakacak olursak; önleme programlarının yetersizliği, kişilerin HIV/AIDS hastalığı hakkında doğru bilgiye ulaşma güçlüğüne geldiği ve yanlış/eksik bilgi ile kişilerin korunmayı bilememesi ve enfekte olma olasılıklarının arttığı gelmektedir.

HTB: HIV/AIDS dışında cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar hakkında da çalışmalar yürüttüğünüzü biliyoruz. Biraz da bunlardan bahseder misiniz?

AT: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar dediğimiz zaman çok geniş bir hastalık grubu, dolayısı ile geniş bir uzmanlık grubu karşımıza çıkmaktadır. HATAM'da beraber çalıştığımız Mikrobiyoloji, Dermatoloji, Üroloji ve Kadın-Doğum uzmanlarımız bulunmaktadır. Onlar sayesinde multidisipliner çalışmalar yapmakta ve HIV ile enfekte hastamız gerek görüldüğü durumlarda uzmanlarımız tarafından değerlendirilmektedir. Bunun dışında takibe aldığımız her HIV pozitif hasta her üç ayda bir kontrole geldiği zaman Dermatoloji uzmanımız tarafından rutin takip edilmektedir. Enfeksiyon Hastalıkları ünitemizde Mikrobiyoloji uzmanımızın olması ve cinsel yolla bulaşan hastalık şüphesi ile gelenlerin kendisi tarafından izlenerek, Ünitemiz içinde bulunan Mikrobiyoloji Laboratuvarımızda gerekli incelemelerin yapılabilmesi bize güç vermektedir. Gelen hasta hem hastane içinde diğer bölümlere uğrayarak zamanını harcamamakta, her inceleme kısa sürede ve yakın ilgi ile tamamlanmaktadır.

HTB: Türkiye'de HIV/AIDS tanı ve tedavisi sürecinde karşılaşmakta olduğunuz ya da halen karşılaşıldığını bildiğiniz sorunlar var mı? Var ise çözüm önerileriniz nelerdir?

AT: Ülkemizde tanıda yaşanan en büyük güçlük tanı konan hastaların büyük bir yüzdesinin ameliyat öncesi cerrahın rutin istediği tetkikler içinde HIV'ı da istemesi ve bu şekilde tanı konmasıdır. Bu yolla tanı koymanın en büyük güçlüğü kişi laboratuvar sonuç kağıdından veya daha şanslı ise sağlık personelinin tanısını öğrenmektedir. Bu noktada her sağlık personelinin HIV/AIDS hastalığı ile ilgili bilgi düzeyi de tartışılabilir. Zaten yazılı ve görsel basının eksik bilgilendirmeleri ve özgün eğitimde HIV/AIDS hastalığının yeterli düzeyde yer almaması nedeni ile bilgi eksikliği bulunan kişi tanının

kendisine söylenmesi ile şoka uğramakta ne yapacağını, nereye başvuracağını bilememektedir. Günümüzde internetten bilgi almak en kolay yol olduğundan, kişi internet aracılığı ile belli kaynaklara ulaşabilmekte, ancak sıklıkla kafası daha da karışabilmektedir. En önemlisi nereye başvurabileceği hakkında bilgiler internette yer almamaktadır. Eğer şanslı ise, HIV ile infekte hasta takip eden doğru yerlere yönlendirilen hastalar tanı sonrası yaşadığı şok aşamasını daha kolay atlatılabilmekte, yoksa süreç daha da uzayabilmektedir. Tanı için önemli olan nokta, ülkemizde tanı konulabilecek yerlerin yeterli sayıda ve danışmanlık hizmeti ile beraber verilebilecek düzeye getirilip açılabilmesi ve kişilerin buralara rahat ve damgalanmadan ulaşabilmelerinin sağlanmasıdır. Tabii ki sürdürülebilir olması önemli noktalardan biridir.....

Tedavi ile ilgili biraz önce de değindiğim gibi, hükümetin politikalarının içinde yer aldığı kısmı ile işler az sorunlu yürümektedir. Yıllar öncesinde kısıtlı sayıda ilacımız bulunurken şimdi daha fazla ilaca ulaşabiliyor, gerekli görülen ilaçlar (formları doldurmak biraz uzun ve vakit alıcıda olsa) getirtilebiliyor, sosyal güvence problemleri en az düzeyde yaşıyor, takipte gerek duyduğumuz direnç testlerine daha fazla merkezde ve daha kısa sürede sonuç olarak ulaşabilme şansımız oluyor, tedavi ve takip yapan hekim sayısı giderek artıyor, çoğu merkezde danışmanlığın önemi biliniyor ve ona yönelik ek çalışmalar yapılmaya çalışılıyor. Bunları olumlu olaylar olarak söylememin sebebi, bundan 10-15 yıl önce tedavi ve takipte daha fazla sıkıntı yaşanmış olmasıdır. O yıllara göre ilerleme kaydetmiş olsak da, halen HIV ile infekte kişinin takibinde özellikle takip eden doktorunun özverili olup çoğu işin takibinde maalesef başı çekmesi gerekmektedir.

HTB: Hükümet, Uluslararası kuruluşlar ve sivil toplum kuruluşları gibi bu alandaki diğer paydaşların faaliyetlerini nasıl değerlendiriyorsunuz? Sizce Türkiye'deki HIV/AIDS duyarlılığı ve paydaşlar arası işbirliği yeterli düzeyde midir?

AT: Hükümet ile başlayacak olursak, her ne kadar HIV/AIDS alanında yıllardır emek veren yetkililer özveri ile çalışsalar da her hastalıkta olduğu gibi politikalar bir hastalığın süregenliği için büyük rol oynadığı için, geldiğimiz bu noktada yıllar içinde yeterli adım atılamamış olduğu görülmektedir. Veriler ülkemizde hasta sayılarının özellikle son yıllarda katlanarak artmaya devam ettiğini gösterdiği için maalesef bu sonuca varmaktayız. Hükümetimizin politikalarının içinde HIV/AIDS hastalığının daha üst düzeylerde yer alması gerekmektedir diye düşünüyorum. Birkaç örnek verecek olursam, öncelikle örgün eğitimde HIV/AIDS hastalığının ilköğretim düzeyinde yer alması,

tanı merkezlerinin içinde danışmanlık hizmetinin de verilecek şekilde artması, düzenlenmesi ve çalışılır hale getirilmesi, tedavi konusunda daha çok ilacın ülkemize getirtilebilmesi, hastaların ayrımcılığa uğratılmaması için ilaç raporlarında HIV, AIDS terimlerinin kapalı olarak yazılabilmesi gibi adımlar öncelikli olarak atılmalıdır.

Uluslararası kuruluşlardan kastettiğimiz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Dünya Bankası (WB), Birleşmiş Milletler AIDS Birimi (UNAIDS) gibi kuruluşlar diye düşünüyorum. Burada ülkemiz için önemli olan UNAIDS'in bir temsilcisinin Türkiye'de bulunuyor olması ve faaliyetlerine devam ediyor olmasıdır. Bildiğiniz gibi UNAIDS her ülkeye bir temsilci vermemektedir; ülkemizde bir temsilcinin olması çalışmaların daha hızlı ve verimli olmasını sağlamaktadır. Ancak UNAIDS, Sağlık Bakanlığı ile koordineli olarak çalışarak katkı verebilecek bir kurumdur. Dolayısı ile biraz önce saydığımız hükümet politikalarında olan eksiklikler nedeni ile ikili çalışmaların istenen ve yeterli düzeyde yapılamadığını gözlemlemekteyim.

Sivil Toplum Kuruluşlarına (STK) gelince, bir ülkede STK'lar en önde gelmesi gereken ve hükümet politikalarına yön verebilen güçlü kuruluşlardır. Bana göre STK'lar her zaman çalışmaları, fikirleri ile en ön sırada olmalıydılar. 15-20 yıldır HIV/AIDS alanında çalışan öncülük eden çoğu STK'nın son yıllarda ya kapandığı, ya da pasif hale geldiği görülmektedir. Bu alanda hastaların bir araya gelerek kurduğu "Pozitif Yaşam Derneği", "Pozitifliler Derneği" çok büyük adımlardı. Ancak çalışmalarına devam ediyor olsalar da seslerini ne kadar duyurabiliyorlar, fonlardan ne kadar faydalanabiliyorlar, ne ölçekte projelere imza atabiliyorlar tartışmak gerek diye düşünüyorum.

STK'ları desteklemek, onların seslerini dinlemek ve gerekli maddi kaynaklarla onların yaşama şanslarını artırmak büyük önem taşımaktadır.

HTB: Çok uzun yıllardır HIV/AIDS alanında çalışmalar yürütüyorsunuz. Tüm bu süreçte gerek meslektaşlarımız gerek paydaşlar ya da toplum bağlamında sizi en çok zorlayan konular neler oldu?

AT: Evet, yaklaşık 15-16 yıldır sadece HIV/AIDS hastalığı alanında çalışmaktayım. O yıllarla günümüzü kıyaslırsak ülkemizin çok yol aldığını düşünüyorum. Gerek tanı metotlarının iyileşmesi, tanı süresinin kısalması, gerek tedavide geline nokta (eskiden günde 10-15 ilaç kullanan hastalarımız bugün 1-2 ilaçla tedavilerini almakta, ilaç yan etkileri ile yok denecek kadar az karşılaşmaktadır), gerek tedavi veren doktor sayımızın artması, internet sayesinde hastalığın daha bilinir hale

gelmesi, olumlu gelişmeler diye düşünüyorum. Tüm bu süreçte gerek meslektaşlarım, gerek paydaşlar ya da toplum bağlamında beni en çok zorlayan konuların başında beraber çalışmanın yereli düzeyde olmaması, her kurumun, bireyin sıklıkla kendisinin çalışması ancak diğer kurumlar tarafından bunların bilinmemesi gelmektedir. Bunun sonucunda mükerrer çalışmalar ortaya çıkabilmekte, zaten kısıtlı olan insan kaynakları ve maddi kaynaklar sıklıkla boşa atılmaktadır. İşin gerçeği, herkes iyi niyetle çalışmalarına devam etmekte, ancak bu çalışmaları bir araya getirebilecek bir Merkez olmadığı için yapılan çalışmalar toparlanamamaktadır. Sağlık Bakanlığı başkanlığında 1996 yılında kurulan ve 36 üyesi olan “Ulusal AIDS Komisyonu” (UAK) ve 2011 yılında kurulan “Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Bilim Kurulu” başarılı girişimler olsa da; “İzleme ve Değerlendirme”

birimlerinin kurularak, çalışılır hale getirilmesi ve en önemlisi sürdürülebilir olması ile bu sorunlar çözümlenebilir diye düşünüyorum.

HTB: HIV/AIDS açısından bir gelecek tablosu çizmenizi istesek nasıl bir tablo çizersiniz?

AT: Ben kendi adıma olumlu bir tablo çiziyorum. Çünkü Sağlık Bakanlığı’nda özveri ve hevesle bu alanda çalışan yöneticilerimiz, doktorlarımız var, hasta takip ve tedavisi yapan doktorlarımız yine özveri ile işlerini yapmakta, önümüzde başarılı çalışmaları ile örnek alınabilecek ülkeler var, UNAIDS temsilcisi ülkemizde mevcut.... Önleme, tanı, tedavi ve takip alanında nelerin yapılması gerektiği biliniyor, o zaman hep beraber el ele vererek çalışmamız gerekiyor. 

Pozitif Köşe

Şoray Kanunları

Kimileri sadece Mona Lisa kadar gülebiliyor... Bugüne dek yüzü aşkın HIV Pozitif arkadaşım da çoğu zaman bu gülüşü gördüm...

Bilgi; insan ve insanlık için faydalı amaçlar için kullanılmalı, bazen de bir sır olarak kalmalı. Alaylı bir profesyonelim ben ve bahsettiğim yüzü aşkın arkadaşımın hayatına bu vesile ile dokunma fırsatım oldu. Bu temas beni güçlendirirken bazı şeyler kanıma dokundu:

Narkozla uyutulmuş kadın uyandırılmış ve ameliyathaneden postalanmıştı, bir başka arkadaşımın konsültasyon sırası gelmişken bekletilmiş hatta en sona alınmıştı, diğeri HIV Pozitif olduğu için işten çıkarılmıştı. Belki yazılı basında gözünüze ilişti; kirece bandırıp gömmek istemişlerdi merhumu. Yani bir HIV Pozitif Tıbbi Atık olarak tanımlanmıştı... Markette sıramı çalan kadına ne çok kızmış hatta verip veristirmiştim. Bu hırsızların yanında ne kadar masum kalıyormuş kadının hırsızlığı. Altıüstü sıramı çalmıştı.

Alışıyor insan, yeni aldığı ayakkabısına alıştığı gibi. İlk birkaç gün ayağını vuruyorsa da bağları çözmeden çıkarıveriyor insan. Ayakkabının altına yapışan sakız olmasa yürümek kolay. Basıp geçtiği yolda yapış yapış iz bırakan (önyargı, deşifre olmak, damgalanmışlık) ve hala ayaklarının altında çiğnene çiğnene bitmeyi bekleyen; nanesi, şekeri, tadı kaçmış sakız. HIV ‘ le yaşayan birinin yaşam süreci bu şekilde de tarif edilebilir. Yapışkan bir tedirginlikle devam eden bir yaşam; çocukken ezberlemeye çalıştığımız çarpım tablosunu ezberlemek kadar

da zor. Etse etse en fazla 2 kere 2 dört ederdi de 6 kere 7 bir türlü 42 etmezdi. Ezberlemek için çok kere tekrar etmek gerekirdi. Yoruca, yıldırana, karışık ve karmaşık tekrarlar... Buna benzer çağrışım cümleleriyle de HIV le yaşamak ne menen bişeymiş anlatmak mümkün. Daha önce defalarca yazıp anlata düşüne sıklıkla sıyrana HIV geçmişim ve iç sesimi buraya aktarmak istemiyorum ki zaten kendi kendime bile bunları konuşmuyorum artık. Sessizlik ve tatlı bir yorgunluğun keyfini sürüyorum.

Biz HIV/AIDS’ in kocaman kırmızı yazısını küçültülmek için milyarlarca Lira harcadık ve harcıyoruz... Harcanmış ve harcanacak bir o kadar Dolar, Avro ve Peso’ nun çok büyük bir kısmı saçmasapan, komik ve insanlık dışı sebepleri üreten, bilgiye direnen ve bilgiyi yanlış ve hatta çarpıtarak kullanan insanlar için harcanıyor buna emin olun. Yazın kedi ve köpekler susuz kalmasın diye sokaklara su kapları koyan ve mavi kapak toplayanların bir kısmı yine aynı insanlar mıdır?

HIV Pozitifleri çalışamaz olarak tanımlayan işverenler, benim çocuğum bir HIV Pozitif’ in olduğu okulda okuyamaz diyenler, (bu cümle; bir HIV Pozitif okuyamaz olarak kayda geçmiştir) biz sizi ameliyat edemeyiz (ETMİYORUZ) diyen sağlık görevlileri, bunu! kireçle gömün diyen ve yine ölmüş bir HIV Pozitif ‘e Tıbbi Atık muamelesi yapan korkak ve cahiller, (HIV Pozitifler Tıbbi Atık değildir. Kanın yoğunluğuna bağlı olarak virüslü bir kan dış ortamda uzun süre yaşayamaz) seni çok seviyorum ama kendimi riske atamam, hem zaten

çocuğumuz da olmaz diyen sevdalılar, Aşkítolar, kişisel ve sağııkla ilgili bilgilerin kişilerin izni olmaksızın 3. şahıslara söylenmesinin suç arz ettiğini bilmeyen ya da bilen lafazanlar. Hiç tanımadığımız ve bazen en yakınımız... Bu paraların çoğı HIV/AIDS hakkında ileri geri konuşulmasın diye, insanlar AIDS hakkında bildiklerini veya bildiğini sandıklarını HIVle yaşayanların sosyal ve içsel yaşamlarını altüst etmesin diye, HIV/AIDS ile ilgili ansiklopedik bilgi dağıarcıkları net ve dosdoğıru bilgilerle donansın diye harcandı ve harcanmaya devam edecek.

Bu ameliyatı yapabilecek dünyada sadece bir kişi var, o da yurtdışında ve ameliyat çok pahalı. Bazen kendi aramızda GÜLMEK için kullandığımız Türk filmlerinden bir replik...

Kimi hastalıklar; konusunda uzman bir hekimi ve hastaneyi arar. Eğitim ve Araştırma Hastaneleri ve Üniversite Hastaneleri işte bu kimi hastalık ve çözümler için var. Dünyada birçok alanda insanlar ve kurumlar birbiri ve kendileriyle yarışıyorlar. Henüz AIDS yeniyken ve tedavi edilemezken ölen insanların yerini şimdilerde tedavi edilebilirlik düzeyine gelmiş bir sağııkalm sürecini bu şekilde yaşayabiliyoruz. Bilginin ve bilginin geliştirebilirliğinin bir sonucu bu.

HIV Pozitiflerin; ideal tıbbi ve teknik koşullar sağııklandığında çocuk sahibi olabileceğı bilgisini dünyada fazlasıyla kullanan hekim ve klinikler var. Henüz HIV le yaşamının başında öleceğini zanneden insanların çocuk sahibi olabileceklerini gösteren dünyalılar; deneyimlerini, klinik araştırma ve sonuçlarını , bir araya geldikleri kongrelerde ve araştırma sonuçlarını sundukları yayınlarda paylaşırken Türkiyede çocuk sahibi olan çift sayısı olması gerekenin çok altında. Bunun sebebinin “Kliniğimize çocuk sahibi olamak isteyen HIV Pozitif başvurusu olmuyor” olmadığını gayet iyi biliyorum. Bir köy var yakında. Gitsek de görsek de o köy bizim köyümüz değıl. Gerek özel gerekse Üniversite Hastanelerinin Tüp Bebek Merkezlerine yaptığım ziyaretlerde bunun sebebinin çok net görebildim. Özel Kliniklerin kendi merkezlerinde HIV Pozitiflerin çocuk sahibi yapıldığının duyulmasının, adlarının kötüye çıkma kaygısını yaşadıklarını tahmin ediyorum (diyelim). Nakti kar ağırlıklı faaliyet gösteren Özel Kliniklerin bu rezistansını bişekilde kabul edilebilir? bulduk diyelim. Peki Eğitim ve Araştırma Hastaneleri olan Üniversite Hastanelerinin Tüp Bebek Kliniklerinin bahanesi nedir? Biz kliniğimize hiv pozitiflerin kanlarını sokmuyoruz nidaları ŞORAY KANUNU mudur ?

HIV pozitif bir birey olarak geride çok geride bıraktığım koyu mürekkeple yazılmış hikayemin ötesinde beni çıldırtan 2 şey bana “ kahretsin ” dedirtiyor. Organlarımı bağıışlayamamak ve kan vereme aczi insanlık adına ve deva karşısında elimi kolumu bağıılıyor. Sırf bu yüzden kendime kızıyorum ve sırf bu sebepten hiv pozitif olmak kanıma dokunuyor. Tıbbi olarak bir çocuk sahibi olabilmem mümkünken ne yazık ki fitratım buna izin vermiyor.

Bu yazıyı okuyan ve okutan dostlar; lütfen en azından biz HIV pozitiflerin yerine kan bağıışında bulununuz ve organlarınızı bağıışlayınız. Ve siz Ayşeler, Ahmetler, Muratlar, Erollar, Canlar... Hiçbir kadın Meryem değıldir. 

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 Treatment Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC.

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, London.

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, London.

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals.

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, London.

Dr Gareth Hardy, PhD, Case Western Reserve Univ. Cleveland.

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital.

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre.

Prof. James McIntyre, Chris Hani Baragwanath Hospital. South Africa.

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, London.

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf.

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, London.

Dr Graham P Taylor, Imperial College, London.

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital.

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London.



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>