

hiv + tedavi bülteni türkiye Aralık 2013 sayı:3

EDİTÖRDEN	03	53. Antimikrobiyal Ajanlar ve Kemoterapi Disiplinlerarası Konferansı (ICAAC)	27
KONFERANS RAPORLARI	04	10-13 Eylül 2013, Denver, ABD	
7. International AIDS Society Konferansı	04	+ Küçük çaplı bir Fransız çalışmasında, raltegravirin gebelikte güvenli ve etkili olduğu gösterildi	
30 Haziran - 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya		+ Gebelikte yüksek doz proteaz inhibitörleri kullanan kadınlarda yan etkiler sık ama çoğunlukla hafiftir	
+ DSÖ 2013 kılavuzu: Risk/yarar oranı CD4 T lenfosit sayı 500/mm³ iken tedaviye başlama lehine olmadığında		ANTİRETROVİRALLER	30
+ DSÖ 2013 kılavuzu: Kullanıma henüz sunulmamış formülasyonlar ne olacak?		+ Etravirinin günde tek doz ve iki doz uygulanmasının farmakokinetiği	
+ Standart olmayan kombinasyonlar: Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü içermeyen kombinasyonlar		+ İlk seçenek ilaç kombinasyonlarında vücut ağırlığı, yağsız vücut kitlesi ve kemik mineral dansitesindeki boylamsal değişiklikler: ACTG 5205 alt çalışması	
+ Çocuklar için antiretroviraller, dozları ve formülasyonları		TEMEL BİLİMLER VE TEKNOLOJİ	33
14. European AIDS Clinical Society Konferansı	23	+ Kök hücre nakli alıcısı Boston hastalarında HIV geri tepti	
16-19 Ekim 2013 Brüksel, Belçika		TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	35
+ Günde bir kez raltegravir kullanımı için çalışmalar: Yeni formülasyonun muhtemelen gıda ile birlikte kullanılması gerekecek		+ T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları	
+ Senikrivirok: Efavirenz ile karşılaştırmalı çalışmanın 48. hafta bulguları		+ Söyleşi	
+ GSK744: Ayda bir kez enjeksiyon şeklinde uygulanması planlanan oral entegraz inhibitörü ile elde edilen 24. hafta bulguları		+ 1 Aralık Dünya AIDS Günü	
		+ Pozitif Köşe	
		+ Haberler	
		I-BASE YAYINLARI	43

hiv +tedavi bülteni türkiye

Aralık 2013 / sayı: 3

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

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

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

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

Yayıncı

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

Baskı

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

Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

Yayın Kurulu

Firdevs Aktaş, Gazi Üniversitesi, Ankara

Başak Dokuzoğuz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Muzaffer Fincancı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Figen Kaptan, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Ateş Kara, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Volkan Korten, Marmara Üniversitesi, İstanbul

Tekin Tutar, İstanbul

Serhat Ünal, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Taner Yıldırım, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

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

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

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

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

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

**Gilead Sciences İlaç Tic. ve Ltd. Şti., ve Merck Sharp Dohme
İlaçları Ltd. Şti. tarafından koşulsuz desteklenmiştir.**



www.msd.com.tr

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 yılının son sayısını dikkatinize sunuyorum. Bültenin bu sayısında yine HIV ve AIDS ile ilgili üç önemli konferansta sunulmuş ilgi çeken makaleler yer alıyor. Özellikle Malezya’nın başkenti Kuala Lumpur’da düzenlenen 7. International AIDS Society Konferansı’nda Dünya Sağlık Örgütü’nün HIV Tanı ve Tedavi Kılavuzu’nda tedaviye ne zaman başlanması ve ne ile başlanması gerektiği konusunda yaptığı son değişikliklere ilişkin sunumlar, bu sayının en çok ses getirecek makaleleri niteliğini taşıyor. Bir önceki sayımızda büyük bir heyecan ile verdiğimiz, iki hastada enfeksiyonun olası şifa ile sonuçlandığına ilişkin haber ise ne yazık ki bu sayıda yerini pek de sevindirici olmayan yeni bir habere bırakıyor. Ayrıca ülkemizde HIV ile enfekte çocukların tedavi ve izlemi ile ilgilenen hekimlerin büyük ölçüde yararlanabileceği, çocuklar için antiretroviral dozları ve formülasyonlarını gözden geçiren bir makale de bu sayının dikkate değer makaleleri arasında yer alıyor.

Türkiye’den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, Güneydoğu Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde HIV ve AIDS ile ilgili eğitim çalışmaları yapan ve Türkiye’de de pek çok çalışmaya imza atmış olan HIV Training and Research Initiative (JUSTRI) yöneticisi Mike Youle konuk oldu. Ayrıca 1 Aralık

Dünya AIDS Günü ve HIV Testi Haftası etkinliklerine ilişkin haberleri de ilgilile okuyacağınızı umuyorum.

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 MerckSharpDohme’ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

KONFERANS RAPORLARI

7. International AIDS Society Konferansı

7th International AIDS Society Conference
30 Haziran – 3 Temmuz 2013 Kuala Lumpur, Malezya

DSÖ 2013 kılavuzu: Risk/yarar oranı CD4 T lenfosit sayı 500/mm³ iken tedaviye başlama lehine olmadığına

7. International AIDS Society Konferansı'nın açılışından önce Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından düzenlenen bir uydu sempozyumda lanse edilen DSÖ 2013 birleştirilmiş kılavuzu, her ne kadar yapılan değişikliklerin çoğu beklendiği şekilde olsa da büyük bir ilgi uyandırmıştır. [1]

Kılavuzun bu kadar çok tartışma yaratmasının nedenlerinden biri, HIV tedavisine geçmişte olduğundan daha yüksek bir CD4 T lenfosit sayısında başlama önerisinin yapılmış olmasıdır. Kâğıt üzerinde yapılan bu iddiasız artış (sınırın 350 hücre/mm³ düzeyinden 500 hücre/mm³ düzeyine çekilmesi), erken tedavinin klinik, önleme ve işletme açısından topluca yarar sağlayacağı kanısına dayandırılmıştır.

Bundan bir önceki uydu oturumunda da yine DSÖ'nün küresel çapta tedaviye ulaşım konusunda yaptığı değerlendirmenin sonuçları ve güncel veriler sunulmuştur ve bu oturuma da ilgi yüksek olmuştur. Bu oturumda, günümüzde, orta ve düşük gelir seviyesindeki ülkelerde yaklaşık 10 milyon insanın HIV tedavisi almakta olduğu vurgulanmıştır. [2] Aslında bu iki konu birbirleriyle bağlantılıdır; çünkü CD4 T lenfosit sınırının yükseltilmesi ile tedavi gereksinimi olan kişi sayısı 16 milyondan 25 milyona yükselmiştir.

CD4 T lenfosit sayısının 500 hücre/mm³ düzeyine yükseltilmesi "güçlü" bir öneri olarak belirtilmiş ve birçok kişi tarafından iyi niyetli bir değerlendirme ile hatalı olarak nitelenen "orta" kanıt düzeyi ile desteklenmiştir. Population Intervention Comparison Outcome (PICO) (Toplumsal Girişimlerin Karşılaştırmalı Sonuçları) soruları ve kanıta dayalı kılavuzlar oluşturmak için gerekli sistematik veri derlemeleri kullanıldığında, bu soruyu yanıtlamak için sadece iki randomize klinik çalışmanın (SMART ve HPTN052) uygun olduğu görülmüştür. Bu iki çalışmada da birincil sonlanma noktaları yerine alt analizlerin kullanılmış olması önemlidir; daha da

önemlisi, her ikisinde de erken tedavi ile tedavinin CD4 T lenfosit sayı 250 (350 değil) hücre/mm³ oluncaya kadar ertelenmesi karşılaştırılmıştır; iki çalışma da tedaviye ne zaman başlanması gerektiği sorusunu yanıtlamak üzere tasarlanmamıştır. [3] Bu da, tedaviye ne zaman başlanması gerektiği sorusunu yanıtlamak için kohort verilerinin kullanılmış olduğu anlamına gelmektedir ve bu çalışmalardan elde edilmiş olan çelişkili bulgular, kanıt kalitesini artırmak yerine düşürmüş olmalıdır. [4]

Bu nedenle kılavuzdaki bu öneri, antiretroviral tedavinin bulaşmayı önlediği şeklindeki, randomize çalışmalarda elde edilmiş daha yüksek kaliteli kanıtlara dayandırılabilir. Hem bireysel hem de toplumsal açıdan elde edilebilecek karma yararlar dikkate alındığında toplumsal yarar daha ağır basmaktadır ve bu değişikliğin temel nedenidir. Belki daha da önemli olan bir diğer faktör de bu yaklaşımın, bireylerin testten sonra sağlık sistemi içinde kalmasını sağlamak suretiyle işletme açısından da yarar sağlamaktadır.

Tüm bunlar, kılavuzun temenni niteliği kazanmasına ve politik bir özelliğe sahip olmasına neden olmaktadır. Bunların her ikisi de iyi şeylerdir. Bu özellikler, küresel sağlığın gözetilmesini sağlayan, aktivist ruhlu bir dürtü sergilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü kılavuzu ile Batı ülkelerinin kılavuzları arasındaki gediği daraltma arzusu da iyi bir yaklaşımdır. Ancak diğer taraftan, epideminin büyük bölümünün en yoksul ülkelerde olduğu gerçeğini fark etmek ve bunun için "bireysel hasta" değil "halk sağlığı" yaklaşımı benimsemek gerekmektedir. Küresel sağlık konusundaki değişimler yavaş olmaktadır ve CD4 T lenfosit sayı 350 değil de 500/mm³ iken tedavi başlamanın yararlı olduğunu ortaya koyan kanıtlar hâlihazırda mevcut değilse de birkaç yıl içinde bir ihtimal ulaşılabilir olacaktır. En azından bu açıdan DSÖ avantajlı olacaktır; ancak, erken antiretroviral tedaviden elde edilecek yararın bazı kişilerin beklediği kadar büyük olmaması halinde durum güçleşebilir. Kılavuzda, elde edilecek klinik yararlar "güçlü kanıtlardan köken almaktadır" ifadesi yerine

yukarıdaki ifadeler kullanılmış olsaydı daha iyi olurdu.

Kılavuzda, kaynakların sınırlı olması durumunda (ki kaynaklar ne zaman sınırlı değil?) CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm³ olan hastaların öncelikli olarak tedaviye ulaşması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca, antiretroviral tedavinin, CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın (yani >500 hücre/mm³ olduğunda) üç önemli grup için ulaşılabilir olması gerektiği ifade edilmektedir; bunlar gebeler, beş yaşından küçük çocuklar ve HIV bulaştırma riskinin yüksek olduğu ilişkileri olan HIV pozitif bireylerdir.

Bu cesur hareket ile DSÖ, tedaviye daha geniş çaplı ulaşım sağlanmasının acilliğini gündeme getirmiş olmaktadır. Bir başka deyişle DSÖ, tedaviye ulaşımın en sınırlı olduğu ortamlarla sınırlanmak yerine, bir ideal oluşturmuştur. “DSÖ HIV tedavisine daha erken başlanmasını öneriyor”, küresel haber ajansları için kötü bir başlık değildir. [4,5] Bu mesaj, daha erken test yapılmasını ve tedaviye daha erken ulaşılmasını sağlayabilir. Ayrıca, ulusal tedavi programlarının nasıl değerlendirilmesi gerektiği konusunda bir hedef belirlemek suretiyle hükümetler üzerinde, HIV’i çok öncelikli konu olarak sürdürmek üzere bir baskı unsuru oluşturabilir.

CD4 T lenfosit sınırında yapılan değişikliklerin ilginç tarihi süreci tartışılmamıştır. 1987 yılında, zidovudinin onaylanması ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı (United States Department of Human and Helath Sciences-DHHS) kılavuzunda CD4 T lenfositlerinin tedaviye başlama sınır değeri 500 hücre/mm³ olarak belirlenmiştir. 2000 yılına kadar bu sınır aynı kalmış, fakat daha sonra erken tedavinin (d4T dâhil) yan etkileri nedeniyle sınır değeri önce 350 hücre/mm³, daha sonra da 200 hücre/mm³ düzeyine çekilmiştir. Yeni ve daha iyi ilaçlar kullanıma girdikçe, sınır 2007’de tekrar 350’ye ve 2009’da da 500’e yükselmiştir. Ancak 2013’de ABD kılavuzunda, CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak, hatta sayı >500 hücre/mm³ iken dahi tedavi başlanması önerisi yapılmıştır; ancak bu önerinin “uzman görüşü”ne dayandığı belirtilmiştir. ABD için yapılan önerilerin ilaçlara erişimi ve izleme süreçleri farklı olan farklı ortamlar için de geçerli olup olmayacağı uzun vadede belli olacaktır. Ancak ABD’de bile birçok kişinin tedaviye hücre sayısı 500/mm³ değerinin çok altındayken başladığı bilinmelidir; ABD kılavuzunun temennisi, erken ve rutin testlerin teşvik edilmesi ve böylece geç tanının sınırlanmasıdır.

Bu durumda DSÖ kılavuzunda önemli bir nokta daha ortaya çıkmaktadır. Daha çok insana daha erken antiretroviral tedavi başlanması, kullanılan ilaç yelpazesine ve ilaçların kalitesine, ayrıca ilaç tedariki ve izlem gibi ilaç kullanımı ile ilişkili konulara bağlıdır. Ancak, kılavuzlar açıkça hastalara daha iyi bir bakım hizmeti sunulması çağrısı yapsa da (örneğin d4T’den vazgeçilmesi), bunun, tedaviye ne zaman başlanacağı kararını nasıl etkilediği konusunda ayrıntıya girilmemiştir. Kılavuzda, gerçek yaşamda sıklıkla karşımıza çıkan faktörlerin (örneğin d4T kullanımına devam edilmesi veya ilaç stokunun bitme ihtimali), risk:yarar değerlendirmesi üzerindeki etkisini ortaya koyan veri temelli analizler de yapılmamıştır. Aslında bu veriler, Batıda d4T kullanımı standart uygulama iken ülkeler tarafından hazırlanan eski kılavuzlarda kullanılmış olduğundan elde mevcuttur.

Tedaviye ulaşma kriterlerini genişleterek işletme açısından elde edilecek yararlar da önemlidir. Tanı aldıktan sonra tedaviye başlayan bireylerin sağlık sistemi içinde kalma ihtimali daha yüksektir ve günümüzde sistem dışına çıkan hastalar önemli bir sorundur. Ancak bu açıdan bakıldığında, DSÖ’nün CD4 T lenfosit kriterini tamamen kaldırmış olması gerekirdi. Önerilen 500 hücre/mm³ kriteri 350 hücre/mm³ kriterinde olduğu kadar keyfi belirlenmiştir ve hemen (herhangi bir CD4 T lenfosit sayısında) tedaviye başlamak ile CD4 T lenfosit sayısı 350/mm³ düzeyine ininceye dek beklemeyi karşılaştıran çalışmalar halen sürmektedir. Bu daha cesurca bir hareket olurdu; ancak bu durumda da kanıt yetersizliği söz konusu olacaktı. Sistem dışına çıkmayı azaltmanın yolu, sağlık hizmetini merkezi idarenin dışına çıkarmak olabilir ve bu da, gebe kadınlar için B+ seçeneğine geçen ülkeler için sorun oluşturabilir.

Tablo 1. CD4 T lenfosit sayısının 500 hücre/mm³ olmasının, 350 hücre/mm³ olmasına göre risk:yarar avantajı sağlamayabileceği durumlar

<i>Faktör</i>	<i>Sorun</i>	<i>Yorum</i>
d4T ilk seçenek tedavide kullanılıyor.	Mitokondriyal toksisite: periferik nöropati, fasiyal lipoatrofi, laktik asidoz, pankreatit.	Batı ülkelerinde standart tedavi seçeneği d4T iken tedaviye başlamak için CD4 T lenfosit sınır değeri 200-350 hücre/mm ³ idi. CD4 T lenfosit sayısı <500 fakat >200 ve tabii ki >350 hücre/mm ³ olduğunda, HIV ile ilişkili komplikasyonların gelişme riski, d4T'nin yaşam boyu engellilik yaratacak yan etkilerinden önemli ölçüde daha azdır. Küresel olarak d4T'nin tenofovir ile değiştirilmesi hareketi, gelecek iki yıl içinde yerel erişim oranının muhtemelen değişmesini sağlayacaktır. Tüm yaşam açısından bakıldığında, d4T dışındaki seçenekler kullanıma sunuluncaya dek tedavinin ertelenmesi önerilir ve bu acil bir durumdur.
AZT tek seçenek ise.	Anemi, laktik asidoz, fasiyal lipoatrofi.	Kaynakları sınırlı bölgelerde AZT halen kullanılmakla birlikte, bu ilacın ilk basamak tedavi için tek seçenek olması durumunda, d4T için duyulan endişelerin benzerini burada da söylemek olasıdır. Fasiyal lipoatrofi (yüzdeki yağın kaybı) AZT'nin bir yan etkisidir, ancak oranı düşüktür. CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm ³ olan bireylerde risk:yarar oranı konusunda benzer endişeler söz konusudur. Hâlihazırda AZT tenofovirden daha pahalıdır.
Efavirenzin yan etkileri	Ciddi intolerans sorunu yaşayanlar için sınırlı alternatifler.	Efavirenzin yan etki profili Batı bölgelerinde iyi tanımlanmıştır ve hastaların yaklaşık %30'u başka alternatiflere geçiş yapmaktadır. Ağır psikiyatrik reaksiyonlar olguların sadece <%5'ini etkilese de, tüm toplum açısından değerlendirildiğinde bu önemli bir orandır. Bazı bölgelerde (B+ seçeneği) efavirenze alternatif olacak ilaç yoktur.
Stokların tükenmesi ve bazı NRTI ile kombine edilmiş NNRTI temelli ART	Tedavinin kesilmesinin ardından ilaç direnci gelişmesi	Bazı kombinasyonlarda tedavinin (tüm ilaçların aynı anda) kesilmesi halinde direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Bu özellikle daha kısa yarı ömrü olan NRTI'lar ile NNRTI'ların birlikte kullanıldığı kombinasyonlar (SDK'ler dâhil) için geçerlidir. Bu kombinasyonların kesilmesi halinde, NNRTI monoterapi gibi kullanılmış olacağından, bu dönemde kolayca direnç gelişebilir. Stokların sıklıkla tükendiği ve tenofovirin kullanımda olmadığı bölgelerde tedaviye erken başlanmasının risk:yarar değerlendirmesi sonucunda, ilaca ara verildiği bir anda ilaç direnci gelişme riskinin, erken tedaviden elde edilecek yarardan daha ağır bastığı söylenebilir. Bu ayrıca, stokların tükenme olasılığına (yılda %5, %10, %20 vb. şans), stoksuz kalma süresine (birkaç günden bir haftaya kadar ilaçsız kalmak direnç gelişmesine olanak tanıyabilir) ve stoklar tükendiğinde alternatif ilaç seçeneklerinin olup olmadığına da (örneğin, tedavinin kesildiği süre boyunca NRTI stoku veya NNRTI'nın farmakolojik "uzantısı"nın yerine PI/r kullanılması gibi) bağlıdır.

İkinci ve üçüncü basamak tedavi için sınırlı seçenek bulunması	İlk seçenek ile başarısızlık olursa tedavi gereksinimi	İkinci basamak tedavi için seçenek bulunmaması tedavi planını etkileyen bir faktördür. Tedaviye uyumu iyi bile olsa olguların %5-10'unda ilk basamak tedavi işe yaramayabilir. Bu olasılık, bireysel düzeyde tedavi kullanmamak için bir gerekçe olmasa da, toplumsal düzeyde düşünüldüğünde erken tedavi için bir dezavantaj olabilir. Viral yük testine ulaşımın sınırlı olduğu bölgelerde virolojik başarısızlığın erken saptanması olası olmadığından, ilk basamak tedavide klinik yarar sağlanmazken, ileri düzeyde direnç gelişebilir.
Korunma için tedavi: bulaştırmıcılığın azaltılması	HIV'in bulaşması konusunda endişe var mı?	CD4 T lenfositleri 500 hücre/mm ³ düzeyindeyken tedavi başlanması önerisi, bulaşma riskinin azaltılması temeline dayanmaktadır. Bunun hasta için geçerli olmaması durumunda, erken tedaviye başlama önerisinin kanıt düzeyi değişecektir. Daima kondom kullanan, eş(ler)i HIV pozitif olan (ve ilaç direnci sorunu bulunmayan), cinsel aktivite göstermeyen kişiler bunun için örnek oluşturabilir. Erken tedavinin klinik yararları olabilirse de, bu görüş klinik çalışmalardan elde edilmiş kanıtlara değil, uzman görüşlerine dayandırılmıştır. Eğer tedavi bulaştırmıcılığın azaltılması amacıyla kullanılacaksa, kılavuzların tümü (DSÖ, ABD DHHS, İngiltere, EACS), tedavinin CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın kullanılmasını önermektedir.
Mevcut CD4 T lenfosit sayısının >350 hücre/mm ³ düzeyinde sabitlenmesi ve "normal" düzeyler	HIV'e karşı verilen bireysel bağışık yanıt, bazı insanlar için 350-500 hücre/mm ³ seviyesinin normal olabileceği anlamına gelir	Bu, halk sağlığı kılavuzlarına dâhil edilmesi güç olan, fakat önemli bir ayrıntıdır. CD4 T lenfositlerinin "normal" olarak nitelenebilecek referans aralığı yaklaşık 420 – 1600 hücre/mm ³ olarak belirlenmiştir; fakat kullanılan teste, laboratuara ve topluma göre değişkenlik gösterir. Bir başka deyişle, bağışıklık sisteminde HIV'e bağlı herhangi bir hasar olmadan önce bile bazı bireyler tedaviye başlama ölçütlerine uygun olacaktır. Bu, CD4 T lenfositlerinin izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Yakın zamanda bazı araştırma grupları, 900 hücre/mm ³ düzeyinin "normal" düzey olarak kabul edilmesini teklif ettiklerinden, bu konu daha da önem kazanacaktır. "Normal" CD4 T lenfosit sayısı <500 hücre/mm ³ olan biri için antiretroviral tedavinin bu sayıyı nasıl daha da artırabileceği tartışmalıdır.

ABD, Amerika Birleşik Devletleri; AZT, zidovudin; d4T, stavudin; DHHS, Department of Human and Health Services; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; EACS, European AIDS Clinical Society; NRTI, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü

Son olarak, CD4 T lenfositı sınırı 350 hücre/mm³ olarak alındığında antiretroviral tedavinin etkinliğini ortaya koyan iki gösterge, bu sorunun aciliğini azaltabilir. Birincisi, yeni enfekte olmuş ve komplikasyonu bulunmayan bireylerde antiretroviral tedavinin yaşam beklentisini normalleştirdiğini bildiren çalışmalar, 350 hücre/mm³ düzeyini sınır değeri olarak almıştır. [7]

İkincisi, hemen tedavi ile tedavinin CD4 T lenfositı sayısı 350 hücre/mm³ oluncaya dek ertelenmesini riskler ve yararlar açısından karşılaştıran START ve TEMPRANO çalışmaları, uzun yıllar izlem gerektiren geniş çaplı çalışmalardır. [8,9]

Örneğin START çalışmasında, tedaviye CD4 sayısı >500 hücre/mm³ iken başlanması ile 350 hücre/mm³ oluncaya dek beklenmesi arasındaki farkı görebilmek için, 4000'den fazla hastanın 3-6 yıl izlenmesi gerekmektedir. Kılavuzda, tedaviye ne zaman başlanması konusuna açıklık getirecek verileri sağlaması açısından her iki çalışmanın da önemli olduğundan söz edilmiştir.

Kılavuzda, hâlihazırdaki standart bakım hizmeti ABD'dekine uymayan bölgelerde 500 hücre/mm³ düzeyindeki CD4 T lenfositı sınır değeri tedavi başlamaya uygun bulunmadığında kullanılmak üzere Tablo 4'e bir ek dâhil edilmiştir. +

Yorum

Büyük resim dikkate alındığında antiretroviral tedaviye ulaşımın genişletilmesi iyi bir şeydir ve 2013 DSÖ kılavuzunun profili bunu sağlamaya yardımcı olmuştur. DSÖ'nün küresel sağlık alanında üstlendiği lider rolü gerçektir ve önemlidir.

Erken tedaviye küresel ölçekte erişim, tedaviye hangi CD4 T lenfositı düzeyinde başlanması gerektiği, hatta bir sınır olması gerekip gerekmediği tartışmasından daha önemlidir.

Kılavuz ayrıca, kaynakları yeterli olan ve olmayan bölgeler arasındaki farkları da dikkate almalı ve kaynakları yetersiz olan bölgelerde HIV epidemisinin diğer bölgelerdekinden çok daha büyük olması nedeniyle bireysel değil toplum sağlığı yaklaşımları gerektirdiği unutulmamalıdır.

Tedaviye erken başlamaya karar veren bireyler, bu kararı, mevcut tedavi seçeneklerinin risk:yarar değerlendirmesine göre yapabilmelidir. Aksi takdirde, geçmişte Batı ülkelerinin kılavuzlarında yapılmış hatalardan hiçbir ders çıkarılmamış olacaktır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. June 2013.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
2. World Health Organization. Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities. June 2013.
<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/index.html>
3. Easterbrook P. Deriving public health recommendations from a systematic review of evidence. WHO satellite meeting: Launch of the 2013 WHO Consolidated ARV Guidelines – What's the Evidence? Session link includes slides and webcast.
<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=88>
4. BMJ series 2008: Five articles introducing the GRADE system and explaining how it works.
<http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>
5. Dreaper J. HIV/Aids drugs: WHO to recommend earlier treatment. BBC news. (30 June 2013).
<http://www.bbc.co.uk/news/health-23053218>
6. Castillo M. World Health Organization: Start treatment for HIV earlier. CBS News. (1 July 2013).
http://www.cbsnews.com/8301-204_162-57591779/world-health-organization-start-treatment-for-hiv-earlier/
7. US Department for Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 1998-2013. Online and archived guidelines.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/archive/adult-and-adolescent-guidelines>
8. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. The Lancet, Volume 372:293-299. (26 July 2008).
<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608611137/abstract>
9. Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study.

DSÖ 2013 kılavuzu: Kullanıma henüz sunulmamış formülasyonlar ne olacak?

Polly Clayden, HIV i-Base

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanmış olan “HIV enfeksiyonunun tedavisi ve önlenmesi için antiretroviral ilaçların kullanımına ilişkin birleştirilmiş kılavuz” Temmuz 2013’de Kuala Lumpur’da yapılmış olan 7. International AIDS Society (IAS) Konferansı’nda sunulmuştur. [1] Sunum sırasında vurgulanan temel öneriler, özellikle de tedaviye ne zaman başlanması konusu, konferans boyunca devam eden hararetli tartışmalara neden olmuştur.

Kılavuzun önceki baskılarının aksine, birleştirilmiş kılavuz, erişkinler, ergenler, gebe kadınlar ve çocuklar için önerileri topluca içermektedir. Kılavuzda ayrıca hizmetlerin nasıl yürütüleceği ve sunulacağına dair öneriler de bulunmaktadır.

Kılavuzda, HIV pozitif erişkinlerde CD4 T lenfosit sayısı ≤ 500 hücre/mm³ bulunduğu takdirde ve bazı gruplarda ise CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın tedavi başlanması konusunda tüm ülkelere çağrı yapılmaktadır. Tedaviye geçmiştekinden daha erken başlanması önerisi ve diğer ölçütlerin genişletilmesi, tedavi almaya uygun olan hasta sayısının hemen 16,7 milyondan 25,9 milyona yükselmesine neden olmuştur. Bu öneriler yapılırken, bireyin sağlığı konusunda elde edilecek yararlar ve bulaşma riskindeki azalma konusunda elde edilen kanıtlar, işlemsel değerlendirmeler ve temenniler temel alınmıştır.

Basın bildirisinde, “Antiretroviral tedaviye daha erken başlanması ve tedavinin daha güvenli ve daha basit hale getirilmesi, HIV epidemisini geri dönülmez bir biçimde azaltacaktır” açıklaması yapılmıştır. Derginin bu sayısında yer alan bu derlemede, daha önceki bir sayıda ayrıntılı olarak tartışılmış olan “erken” başlama önerisi (her ne kadar modern antiretroviraller mevcut değilken sağlıklı ve asemptomatik bir bireye tedavi

önerilmesi anlam taşımasa da) ele alınacak ve önerilen antiretroviral seçeneklerinin “daha güvenli ve daha basit” olma özellikleri üzerinde durulacaktır.

Kılavuzda temenni niteliğindeki öneriler (çocuklar için sunulan seçenekler büyük oranda ticari kullanıma sunulmamış formülasyonlara dayanmaktadır) ile iddiasız öneriler (erişkinlerde tercih edilen bir proteaz inhibitörünün, uygun formülasyonunun bulunmaması nedeniyle öneriler arasına dâhil edilmemiş olması) arasında gelgitler bulunsun da, yapılan öneriler, özellikle kılavuza dâhil edilmemiş olan ilaçlar ve formülasyonlar konusunda baskı oluşturmamızı sağlayacak yeterli malzeme bulunmaktadır.

2013 kılavuzunda erişkin ve ergenlerin tedavisi ve yönetimi

Ne zaman başlamak?

+ CD4 T lenfositlerinin sayısı ≤ 500 hücre/mm³ olduğunda. CD4 T lenfosit sayısı ≤ 500 hücre/mm³ olanlar ve/ya DSÖ klinik evresi 3 ve 4 olanlar öncelikli olmalıdır.

+ Tüberküloz veya ileri düzeyde kronik karaciğer hasarına ilişkin kanıtların bulunduğu hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu olan bireylerde CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın başlanmalıdır.

+ Eşleri HIV negatif olan bireylerde CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın başlanmalıdır.

+ Tüm gebe ve emziren kadınlara başlanmalıdır; tedaviye uygunluk ölçütlerini karşılayan kadınlarda antiretroviral tedaviye yaşam boyunca devam edilmelidir. Özellikle yaygın epidemilerde tüm gebe kadınların yaşam boyu tedavi kullanması önerilir. Bazı ülkelerde vertikal geçiş riski ortadan kalktıktan sonra tedavinin kesilmesi düşünülebilir.

Ne başlanmalı?

Erişkinler için yapılan ilk seçenek tedavi önerileri gerçekten basittir ve tercih edilecek rejim sayısı azaltılmıştır. Tercih edilecek rejim olan efavirenz

(EFV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve lamivudin (3TC) ilaçlarının üçünü birden içeren sabit

dozlu bir kombinasyon (SDK) bulunmaktadır. Ayrıca alternatif ilaçlar için de SDK'ler mevcuttur. (Tablo 2)

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 2013 Kılavuzu: Önerilen antiretroviral tedavi rejimleri

1. seçenek	TDF + 3TC (veya FTC) + EFV gebe kadınlar dâhil olmak üzere tercih edilecek rejimdir AZT TDF için alternatif NVP EFV için alternatif
2. seçenek	ATV/r veya LPV/r tercih edilen + TDF + 3TC 1. sırada AZT veya d4T kullanılmışsa bu omurga tercih edilmelidir +AZT A3TC, TDF ilk seçenekse tercih edilmelidir.
3. seçenek	Özel bir öneri yapılmamıştır: INI veya 2. kuşak PI veya NNRTI seçeneklerinden söz edilmektedir

3TC, lamivudin; ATV/r, atazanavir/ritonavir; AZT, zidovudin; d4T, stavudin; EFV, efavirenz; FTC, emtrisitabin; INI, integras inhibitörleri; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörleri; TDF, tenofovir disoproksil fumarat

Kılavuzda, “Ülkelerin, metabolik toksisitesi iyi bilinen d4T’yi ilk seçenek rejimlerde kullanmaktan vazgeçmeleri” konusunda güçlü bir öneri yer almaktadır. Program yöneticileri için hazırlanmış olan bölümde de d4T’nin kullanımdan kaldırılması için yapılabilecekler konusunda bir kutucuk eklenmiştir. Ancak, d4T’den vazgeçmemiş ve hemen vazgeçmeyecek bölgelerde ne başlanması gerektiği belirtilmemiştir. Gelişmekte olan ülkelerde bir milyon kişinin halen bu ilacı kullanmakta olduğu tahmin edilmektedir.

UNITAID yakın zamanda pazardaki rekabeti teşvik etmek ve fiyatları en az %30 düşürmek suretiyle tenofovir disoproksil fumarat (TDF) temelli SDK’lerin yaygınlaştırılmasını sağlayacak bir girişim başlattığını bildirmiştir. [2] Günümüzde, TDF temelli SDK’lerin yıllık maliyeti, d4T temelli SDK’lerden %30 daha fazladır (sırasıyla kişi başına yılda 130 ABD\$ ve 79 ABD\$). [3] Bu girişimin, d4T’nin hızla kullanımdan kaldırılmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

Tedaviye EFV ile başlanması önerisi gebe kadınları da kapsamaktadır ve EFV’nin halen gebelikte kontrendike olduğunu belirten bir etiketinin bulunması nedeniyle, bunu sağlık çalışanlarına açıklama konusunda sıkıntı yaşanabileceği, bazı kişiler tarafından dile getirilmiştir.

Efavirenzin yaygın kullanımı, özellikle santral sinir sistemine ilişkin yan etkileri yaşayanlar ya da bu yan etkilere tanıklık etmiş olanlarda endişe doğmasına neden olabilir. Konferansta sunulan ENCORE1 çalışmasında, EFV’nin 400 mg dozunun, standart 600 mg dozdan daha aşağı olmadığı ve çalışmanın düşük doz kolunda EFV ile ilintili yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısının ve yan etki bildirenlerin sayısının standart doz kolundakilere kıyasla anlamlı ölçüde daha az olduğu bildirilmiştir. [4,5] Bu ümit vaat eden bir yaklaşımdır ve 400 mg

düzeyindeki doz, gelecekte üretilecek SDK’ler için daha iyi bir bileşen olabilir. Ancak, eşzamanlı rifampisin kullanımı durumunda düşük dozun dayanıklılığı konusunda daha fazla bilgiye gereksinim vardır.

İkinci seçenek güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri (PI) için kılavuz lopinavir/ritonavir (LPV/r) ve atazanavir/ritonavir (ATV/r) önerisinde bulunmaktadır.

Genellikle tercih edilen güçlendirilmiş PI olan darunavir/ritonavir (DRV/r), sadece bir dipnotta ve şaşırtıcı bir biçimde, suboptimal etkinliğe sahip olan sakonavir/ritonavir (SQV/r) ile aynı satırda yer almaktadır. Bu dipnotta “DRV/r alternatif PI olarak ve SQV/r bazı özel durumlarda kullanılabilir; ikisi de ısıya dayanıklı sabit dozlu kombinasyon şeklinde kullanıma sunulmamıştır, ancak DRV + RTV için ısıya dayanıklı bir sabit dozlu kombinasyon geliştirme çalışması halen devam etmektedir.” denilmektedir.

Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı (US Department of Health and Human Services-DHHS) ve İngiliz HIV Birliği (British HIV Association-BHIVA) kılavuzlarında ATV/r ve DRV/r ilk sırada tercih edilecek PI, LPV/r ise alternatif olarak önerilmektedir. [6, 7]

DSÖ tarafından yapılan ve ikinci seçenek olarak üç adet güçlendirilmiş proteaz inhibitörünü kıyaslayan altı klinik çalışmanın değerlendirildiği sistematik derlemede, 2010 kılavuzundaki önerilerin değiştirilmesini destekleyecek kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Bu kanı, iki çalışmada DRV/r kullanan bireylerde virolojik yanıtın LPV/r kullananlardakine göre daha iyi olduğu ve bu bireylerin sağlık sisteminin içinde daha fazla kaldığı bildirildiği halde edinilmiştir.

Bu konudaki karar, etkinlik, güvenilirlik, tolere edilebilirlik ya da ilaç sıralamasına bakılarak değil, DRV/r için uygun fiyatlı, ısıya dayanıklı jenerik bir SDK'nin bulunmayışına dayanılarak verilmiştir.

Bazı jenerik ilaç şirketleri DRV/r için ortak formülasyonlar üzerinde çalışmaktaysa da, bu ilaç için bir pazar potansiyeli yokken bu yatırımı yapmak istemeyebilirler. Isıya dayanıklı ritonavir ile SDK'lerin üretilmesi güçtür. LPV/r ve ATV/r için biyoeşdeğerliği belirleyen denetim sınırları dâhilinde uygun bir formülasyonun bulunabilmesi için birden fazla kez girişimde bulunulması gerekmiştir; bu nedenle şirketler, bunun pahalı bir risk olduğunu düşünebilirler. Sabit dozlu bir kombinasyonu Dünya Sağlık Örgütü'nün ön yeterlilik sürecinde teklif verme listesine dâhil edebilmenin yolu, o ilacın kılavuzda yer almasıdır. Ancak, DRV/r halen bir dipnotta belirtilmiş olsa da, bu yılın sonlarına doğru bunun için bir teklif verilmesi olasılığı bulunmaktadır.

Darunavir/ritonavir seçeneğini benimsemeye hazır olan ülkelerin bulunması halinde, UNITAID, daha önce ATV/r için CHAI tarafından yapılan uygulamaya benzer bir girişimde bulunmayı düşünebilir. Atazanavir/ritonavir için yapılan girişim, LPV/r tekeli kırması, ATV/r pazarını açarak rekabet yaratmış ve ikinci seçenek tedaviye ulaşma oranını dramatik biçimde artırmıştır. [8] 2013 kılavuzunda DRV/r için gösterilen yaklaşımın aksine, 2010 kılavuzunda ATV/r, ısıya dayanıklı uygun bir SDK kullanımında değilken öneriler arasında dâhil edilmiştir. Atazanavir/r içeren ilk SDK için Dünya Sağlık Örgütü'nün ön yeterlilik onayı ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından verilen geçici onay, Kasım 2011'de alınmıştır.

Darunavir/ritonavirin, LPV/r gibi çok miktarlarda kullanılması halinde, işletme kimyası uygulamaları, dozun optimize edilmesi ve ilacın yeniden formüle edilmesiyle hasta başına yıllık maliyetini 900 ABD\$ yerine 350 ABD\$ düzeylerine indirmek mümkün olabilir. [9] Kılavuzda DRV/r hakkında daha güçlü ifadeler kullanılması, ikinci seçenek tedavi seçeneklerinin ve kullanımının artması için bir yandan bu tür bir yatırımı ve jenerik üretimi teşvik edecek, öte yandan ülkelerin bu ilacı benimsemesini ve bağışçıların bu alana yatırım yapmasını destekleyecektir.

Sakinavir/ritonavir seçeneğinin kılavuza dâhil edilmesi gizemli bir durumdur. Bu ilaç, hap sayısının fazla olması, ilaca başlarken dozun ayarlanmasını gerektirmesi ve QT aralığında uzamaya yol açtığından elektrokardiyogramla takip gereksinimi doğurması nedeniyle DHHS veya BHIVA kılavuzlarında tercih

edilecek veya alternatif ilaç seçenekleri arasında yer almamaktadır.

Bu ilaçtan, eşzamanlı tüberküloz tedavisi bağlamında ve günde iki kez 400 /400 mg dozunda söz edilmektedir. SQV/r, HIV negatif gönüllülerde yapılan bir çalışmada, rifampisin ile gösterdiği etkileşim sonucunda transaminazlarda belirgin artış ile seyreden hepatite yol açtığı gösterilmiş olduğundan, rifampisin ile birlikte kullanıldığında standart dozu olan günde 1000/100 mg şeklinde önerilmez. [10] Kılavuzda belirtilen 400/400 mg şeklindeki doz için mevcut tek veri ise bir konferansta sunulmuş olan bir çalışma özetidir. Brezilya'da yapılmış olan bu çalışmada, daha önce tedavi almamış ve günde iki kez 400/400 mg SQV/r kullanan tüberkülozlu 20 hastadan 15'i çalışmadan ayrılmıştır; bu olguların 14'ünde ayrılma nedeni başlıca karaciğer ve gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir. Yazarlar bu rejimi önermemişlerdir.

Sakinavir/ritonavir batı Afrika'daki HIV-2 ile enfekte hastaların tedavisi hariç neredeyse hiç kullanılmadığı ve tedarik edilemediği için, kılavuzda bu ilaçtan söz edilmesinin pek fazla bir anlamı olmasa da, ilacın adının DRV/r ile aynı cümle içinde zikredilmiş olması uygun değildir.

2013 kılavuzunda çocukların tedavisi ve yönetimi

Ne zaman başlanmalı?

Aşağıdaki durumlarda bebek ve çocuklarda antiretroviral tedavi başlanmalıdır:

- + Beş yaşından küçük çocuklarda CD4 T lenfositlerinin düzeyine veya DSÖ evresine bakılmaksızın tedavi başlanır. Bir yaşına kadar olan çocuklarda bu güçlü bir öneridir; bir yaşından beş yaşına kadar olanlarda ise duruma bağlıdır.
- + Beş yaşındaki veya daha büyük çocuklarda CD4 T lenfositlerinin sayısı ≤ 500 hücre/mm³ ise tedavi başlanır. CD4 T hücrelerinin sayısı ≤ 300 hücre/mm³ ise bu güçlü bir öneridir, 350-500 hücre/mm³ arasında ise duruma bağlıdır.
- + İlerlemiş hastalığı olan semptomatik (DSÖ evre 3 veya 4) çocuklarda yaşa ve CD4 T lenfositlerinin sayısına bakılmaksızın tedavi başlanır.
- + On sekiz aylıktan küçük çocuklarda HIV tanısı olasılığı varsa tedavi başlanır.
- + Aktif tüberkülozu olan çocuklarda, CD4 T lenfositlerinin sayısına veya DSÖ evresine bakılmaksızın, tüberküloz tedavisine başlandıktan sonraki sekiz hafta içinde ve olabildiğince erken

tedaviye başlanmalıdır.

Ne başlanmalı?

Bebekler ve üç yaşından küçük çocuklarda ilk seçilecek tedavi rejimleri:

- + Daha önceden nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) kullanmış olma öyküsüne bakılmaksızın LPV/r temelli rejimler. Eğer LPV/r uygun değilse NVP temelli rejim.
 - + Sürekli virolojik baskılama (Tedaviye başlandıktan sonra altıncı ayda viral yükün <400 kopya/mL olması ve 12. ayda da bunun doğrulanması şeklinde tanımlanır) sağlandıktan sonra LPV/r yerine bir Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü'ne (NNRTI) geçiş yapılması düşünülebilir. Bu, duruma bağlı bir öneridir.
 - + LPV/r veya NVP temelli rejimleri kullanırken aktif tüberküloz gelişen çocuklarda, tüberküloz tedavisi devam ettiği sürece abakavir (ABC) + lamivudin (3TC) + zidovudin (AZT) rejimine geçilmelidir. Tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra eski rejime dönülmelidir.
 - + Tedavinin belkemiği aşağıdakilerden biri olmalıdır (tercih sırasına göre): ABC veya AZT + 3TC; d4T + 3TC.
- Üç yaşındaki veya daha büyük çocuklar için ilk seçenek:
- + Tercih edilecek ilaç efavirenz, nevirapin alternatif.
 - + On iki yaşından küçük (veya vücut ağırlığı ≤35 kg olan) çocuklarda rejimin belkemiği (tercih sırasına

göre): ABC+3TC; AZT veya TDF + 3TC veya FTC. Bu, duruma bağlı bir öneridir.

- + On iki yaşından büyük (veya vücut ağırlığı >35 kg olan) ergenlerde tedavi seçenekleri erişkinlerde olduğu gibidir ve rejimin belkemiği tercih sırasına göre aşağıdakilerden biri olabilir: TDF+ 3TC veya FTC; ABC veya AZT + 3TC.

Hangi ikinci seçenek?

- + İlk seçenek NNRTI ile başarısızlık olduktan sonra LPV/r içeren bir rejim tercih edilmelidir.
- + İlk seçenek LPV/r ile başarısızlık olduğunda, üç yaşın altındaki çocuklar, tedaviye uyumu artıracak destek verilmek suretiyle aynı rejim ile devam etmelidir.
- + ABC veya TDF + 3TC veya FTC içeren ilk seçenek rejim ile başarısızlık olduğu takdirde, tercih edilecek belkemiği AZT + 3 TC olmalıdır.
- + AZT veya d4T içeren ilk seçenek rejim ile başarısızlık olduğunda, seçilecek belkemiği ABC veya TDF + 3TC veya FTC olmalıdır.

Üçlü sabit dozlu ilaç kombinasyonlarının olmayışı

Çocuklar için yapılan öneriler pek de basit değildir ve kanıta dayalı değil, temenni niteliğindedir. Basitleştirilmiş birinci ve ikinci seçenek rejimlerin tüm yaş gruplarında uygulanabilir olması için, dokuz ayrı rejime gereksinim vardır ve bunları ancak altı adet üçlü SDK ile gerçekleştirmek olasıdır. Oysa hâlihazırda sadece bir SDK (AZT/3TC/NVP) mevcuttur. [12] (Tablo 3)

Tablo 3. DSÖ 2013 kılavuzunda çocuklar için yapılan öneriler için gerekli üçlü sabit dozlu kombinasyonlar

FDC	Doses	Durum ve yorumlar
AZT/3TC/NVP	60/30/50 mg	Mevcut
ABC/3TC/NVP	60/30/50 mg	Birinci seçenek alternatif
ABC/3TC/EFV	120/60/100 mg	Tercih edilen ilk seçenek >3 -10 yaş
TDF/3TC/EFV	75/75/150 mg	Tercih edilen ilk seçenek >10 yaş
AZT/3TC/LPV/r	30/15/40/10 mg	Tercih edilen ilk seçenek <3 yaş Tercih edilen ikinci seçenek >3 yaş
ABC/3TC/LPV/r	30/15/40/10 mg	Tercih edilen ilk seçenek <3 yaş

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; AZT, zidovudin; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; EFV, efavirenz; LPV/r; lopinavir/ritonavir; NVP, nevirapin; SDK, sabit dozlu kombinasyon; TDF, tenofovir disoproksil fumarat.

Kaynaklar: DSÖ tarafından acilen önerilen formülasyonlar Tablo 6, Ek 7: Önerilen antiretroviral ilaçların dozları. Juneja S. Pediatrik formülasyon geliştirmek için lisans teknolojisi ve fikir hakları.

ABC/3TC/NVP kombinasyonu epey yol almış olsa da, ABC/3TC/EFV kombinasyonunu uygulamak, tablet boyutları nedeniyle mümkün olmayabilir. EFV/3TC/TDF ise, erişkin tabletlerinin küçültülmüş veya çentikli

şekillerini kullanmak suretiyle üretilebilir.

LPV/r temelli kombinasyonlar için de çalışmalar sürmektedir.

İkinci seçenek rejime geçecek çocuklar için erişkinlerde olduğu gibi ısıya dayanıklı ATV/r, LPV/r'ye göre daha çok tercih edilir olacaktır.

Hâlihazırda kullanımda olan formülasyonlar, özellikle de bebekler ve küçük çocuklar için kullanıma sunulmuş olan LPV/r şurup konusundaki sıkıntılar ve kullanıma sunulmak üzere çalışmaları devam eden pediatrik antiretroviraller 2013 i-Base/TAG Pipeline Report'ta

tanımlanmıştır. [13]

Cipla ile LPV/r'nin granül formülasyonunu geliştirmekte olan İhmal Edilmiş Hastalıklar için İlaçlar girişimi (Drugs for Neglected Diseases initiative-DNDi), The Medicines Patent Pool (İlaç Patent Havuzu) ve UNITAID de mevcut formülasyonların bazı kusur ve eksikliklerine odaklanmıştır. [14] 

Kaynaklar

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Haziran 2013.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
 2. UNITAID press release. UNITAID to provide USD 77 MILLION for better HIV medicines. 11 Haziran 2013.
<http://www.unitaid.eu/en/resources/press-centre/releases/1226-unitaid-to-provide-usd-77-million-for-better-hiv-medicines>
 3. Clinton Health Access Initiative. ARV Ceiling Price List. Mayıs 2013.
<http://www.clintonhealthaccess.org/files/CHAI%20ARV%20Ceiling%20Price%202013.pdf> (PDF)
 4. 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. HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Geç başvuru sözlü sunum özeti WELBB01.
<http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=74&AID=3137>
 5. Collins S. Efavirenz at 400 mg compared to standard 600 mg dose has similar efficacy with fewer side effects. HTB. 5 Temmuz 2013.
<http://i-base.info/htb/21760>
 6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.
<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (PDF)
 7. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012.
http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf (PDF)
 8. UNITAID second line project.
<http://www.unitaid.eu/en/secondline>
 9. Ripin D. CHAI. What have we got to play with: What is in the ARV Pipeline? Conference on Antiretroviral Dose Optimization II (CADO2) 16–18 Nisan 2013 Cape Town, Güney Afrika. (Raporu hazırlanmakta)
 10. US Food and Drug Administration. Drug Interaction Warning: Saquinavir/ritonavir and Rifampin.
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm124918.htm>
 11. Rolla et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400 mg- saquinavir 400 mg and rifampicin combined therapy in HIV naïve patients with tuberculosis. 3. IAS Konferansı, Rio de Janeiro, Brezilya, 2005. Özet WePe33Co3.
<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=11&abstractId=2176641>
 12. Juneja S. Licensing technology and intellectual property for the development of paediatric formulations. Closing the treatment gap for children. HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Ticari olmayan uydu sempozyum MOSA03.
<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=50>
 13. Clayden P. The paediatric antiretroviral pipeline. HTB supplement. Haziran 2013.
<http://i-base.info/htb/21498>
 14. Closing the treatment gap for children. HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Ticari olmayan uydu sempozyum MOSA03.
<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=50>
- Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Standart olmayan kombinasyonlar: Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü içermeyen kombinasyonlar

Simon Collins, HIV i-Base

İlk veya ikinci seçenek tedavide kullanılması önerilmeyen veya yaygın kullanılmayan kombinasyonlara ilişkin bir dizi küçük çaplı çalışmanın sonuçları, International AIDS Society 2013 konferansında sunulmuştur.

Bunlar küçük çaplı, gücü yetersiz ve sıklıkla başka bir ilaç ile karşılaştırma kolu bulunmayan çalışmalar olsa da, beş ayrı sınıftan onay alan ilaçlar ile genişleyen seçenek yelpazesine ilgi çekmişlerdir. Bu çalışmaların hiçbirinin bulguları, hâlihazırda kılavuzlarda bulunan 2 nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) artı bir nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI)/güçlendirilmiş proteaz inhibitörü (PI)/entegraz inhibitörü önerilerinde değişiklik yapılmasına neden olacak nitelikte değildir.

Maravirok + raltegravir idame tedavisi

Cotte ve arkadaşları, başlangıç tedavisinde kullanılan ve dört ilahtan oluşan [günde iki kez 300 mg maravirok, günde iki kez 400 mg raltegravir ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC)] bir rejime ilişkin ilk bulguları sunmuşlardır. Tedavinin 24. haftasında viral yükü <50 kopya/mL olan hastalarda NRTI'lar kesilmiş ve sadece maravirok artı raltegravir rejimine devam edilmiştir. [1]

Bu çalışmaya 40 olgu alınması planlanmakla birlikte, tüm grup çalışmaya dâhil edilmeden önce, 24. haftada ilk 10 hastaya ilişkin bir ara analiz yapılması gerekmektedir.

Olguların başlangıçtaki CD4 T lenfositlerinin ortalama sayısı 457 hücre/mm³ (aralık 366-929), viral yükü ise 4,0 log kopya/mL (aralık 2,7-4,5) bulunmuştur. Hastaların tümü erkektir ve ortalama yaş 41 yıldır (aralık 25-54 yıl). Çalışmaya dahil edilme ölçütleri CCR5 tropizminin olması ve ilaç direncinin bulunmamasıdır.

Hastaların tümünde 24. haftada viral yük saptanabilir düzeyin altında bulunmuştur ve iki ilaca indirgenmiş kombinasyon ile 48. haftada da bu düzey korunmuştur. Bir hastada 44. haftada gözlenen bir sıçrama (56 kopya/mL), tedavi değişikliğine gerek kalmadan yeniden baskılanmıştır.

Raltegravir + darunavir/ritonavir

Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü içermeyen bir başka yaklaşımı araştıran RADAR çalışmasına, daha önce tedavi kullanmamış 85 hasta dâhil edilmiştir. Hastalara darunavir/ritonavir (günde bir kez 800 mg/100mg) yanı sıra rastgele biçimde ya raltegravir (günde iki kez 400 mg) veya TDF/FTC (günde bir kez 300 mg /200 mg) başlanmıştır.

Tedavi niyetli analizde, raltegravir içeren tedavi kolunda, çalışmadan ayrılanların veya izleme gelmeyenlerin sayısının (~20%) TDF/FTC kolundakilere göre daha yüksek olması nedeniyle birincil sonlanma noktası olan virolojik yanıt daha kötü bulunmuştur (48. haftada viral yükü <50 kopya/mL olanların oranı sırasıyla %62,5 ve %83,7; p=0,045). Ancak, raltegravir kolundaki virolojik başarısızlıkların çoğunda viral yük <200 kopya/mL bulunmuştur. [3]

Kemikteki değişiklikleri kapsayan ikincil sonlanma noktasında ise NRTI içermeyen tedavi kolunun, diğer kola göre daha avantajlı olduğu gözlenmiştir. (subtotal kemik mineral dansitesi sırasıyla +%1,02 ve -%0,76, p=0,002). Çalışmanın 16. haftasında kemik yapımı ve rezorpsiyonundaki değişiklikleri ortaya koyan göstergelerin, 48. haftada kemik mineral dansitesindeki değişiklikler için kestirici olduğu belirlenmiştir.

Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü ile monoterapi: darunavir/ritonavir ile lopinavir/ritonavirin karşılaştırılması

Daha önce tedavi kullanmamış hastaları kapsayan küçük çaplı randomize bir çalışmada, darunavir/ritonavir (s=40) ve lopinavir/ritonavir (s=3) ile monoterapinin sonuçları karşılaştırılmıştır. [6]

Çalışmanın 48. haftasında tedavi niyetli analizde, darunavir ve lopinavir kollarında viral yükü <50 kopya/mL olan olguların oranı sırasıyla %77,5 (31/40) ve %66 (22/33) bulunmuştur [p=0,302, tedavi farklılığı %10,8 (%95 güven aralığı -12,6 ve 34,2)]. Yan etkiler, her bir ilaç için beklenen profil dâhilinde olmuştur. CD4 T lenfositlerinin sayısındaki ortalama (çeyrek değerler genişliği-ÇDG) değişiklik darunavir kolunda sayıca daha az [sırasıyla +3 (-204, 99) ve 71 (-49, 144) hücre/mm³] olmuştur; bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,164).

Etravirin artı raltegravir geçiş

Tek kollu gözlemsel bir çalışmada, Fransa'da tek merkezde izlenen, üç ilaçlı standart kombinasyon kullanan ve NNRTI direnci olmayan ve 2008 yılında etravirin artı raltegravir rejimine geçiş yapan 91 hastaya ilişkin bulgular sunulmuştur. Tedavi değişikliğinin nedenleri, metabolik toksisite/lipodistrofi, renal yetmezlik veya toksisitenin önlenmesidir. [7]

Çalışmanın ortanca izlem süresi 11,5 aydır (4,6-22,7); 6. ve 12. ay izlemelerine ulaşan hastaların sayısı sırasıyla 65 ve 48'dir ve bu olgularda viral baskılanmanın genellikle sürdüğü gözlenmiştir.

Beş hastada, ilaç değişikliğini izleyen ortanca (ÇDG) 7 ay (6-16 ay) sonra virolojik başarısızlık gözlenmiştir. Bu beş hastanın daha önce NNRTI kullanmış olduğu ve 4/5'inde NNRTI tedavisi alırken virolojik başarısızlık geliştiği belirlenmiştir. Tedaviyi kesen diğer 18 kişiden beşinde ilaçlara bağlı yan etki ortaya çıkmıştır

Günde bir kez etravirin artı darunavir/ritonavir

İdeal omurga rejimlerine ek olarak etravirin ve darunavir/ritonavir içeren rejimlerin ilk onayları bu

şekilde alınmıştır (DUET 1 ve DUET 2 çalışmaları); bu ilaçların diğer ilaçlar, özellikle de NRTI'lar olmadan kullanımı hakkında herhangi bir rapor bulunmamaktadır.

Etravirin, günde iki kez kullanım için onay almış olmakla birlikte, yakın tarihli farmakokinetik çalışmalar günde bir kez kullanımını desteklediğinden, bu çalışmada günde bir kez 400 mg dozunda kullanılmıştır. [8]

Tek kolu olan 48 haftalık bu çalışma, daha önce tedavi deneyimi olan 42 ve daha önce tedavi kullanmamış ve aktarılmış ilaç direnci olan 12 hastayı kapsamaktadır. Tüm hastaların her iki ilaca da genotipik duyarlılığı olduğu gösterilmiştir.

Tedavi Niyetli Analiz'de 48. haftada virolojik yanıt oranı %89'dur; yeniden baskı altına alınabilen virolojik sıçramalar tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmemiştir. Ancak, standart Tedavi Niyetli Analiz (%74), Virolojik Yanıtın Kaybına Dek Geçen Zaman Analizi (%72) ve Food and Drug Administration enstantane analizinde (%69) yanıt oranları daha düşük bulunmuştur. Yedi hasta, virolojik başarısızlık (direnc sonuçları bulunan 2/2 olguda etravirin mutasyonları saptanmıştır) ve dört olgu da yan etkiler nedeniyle rejimi kullanmaktan vazgeçmişlerdir.

Yorum

Sayılar az olmakla birlikte, Cotte ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışma NRTI kullanamayan kişiler açısından ilgi uyandırıcı niteliktedir. Ancak bu, genellikle günde bir kez kullanılan rejimler tercih edilirken, günde iki kez kullanılması gereken bir kombinasyondur. Bu kombinasyonun maliyette bir tasarruf sağlaması da olası değildir.

RADAR çalışması, daha önce yapılmış olan tek kollu ACTG 5262 çalışmasına benzerlik göstermektedir; bu çalışmada, darunavir/ritonavir artı raltegravir kullanan olgularda 24. ve 48 haftalarda başarısızlık oranları sırasıyla %16 ve %26 bulunmuştur; başlangıçtaki viral yükü >100.000 kopya/mL olanlarda akıbetin daha kötü olduğu gözlenmiştir.

Ancak, darunavir/ritonavir monoterapisinin etkinliğinin daha fazla olduğu dikkate alındığında, (MONOI çalışmasında 96. haftada ve MONET çalışmasında 48. haftada viral yükü <50 kopya/mL olan hasta oranı sırasıyla %88 ve %82) bu farklılıkların, tedavi edilmesi güç Amerikan hastaları ile ilintili olduğu sonucuna varılabilir. [4, 5]

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe kaynaklar, International AIDS Society 7. HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı (30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Cotte L et al. Safety and efficacy of maraviroc-raltegravir combination following 6 months induction with maraviroc-raltegravir-tenofovir-emtricitabine in naïve HIV-1-infected patients with CCR5 virus: interim analysis of the No Nuc No Boost study. Poster özeti WEPE511.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=756> (özet)

<http://pag.ias2013.org/EPPosterHandler.axd?aid=756> (poster PDF)

2. Bedimo R et al. RADAR study: week 48 safety and efficacy of raltegravir combined with boosted darunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients. Impact on bone health. Poster özeti WEPE512.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=659> (özet)

<http://pag.ias2013.org/EPosterHandler.axd?aid=659> (poster PDF)

3. Taiwo B et al. Results from a single arm study of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). 18. CROI, 27 Şubat – 2 Mart 2011, Boston.

http://www.natap.org/2011/CROI/croi_108.htm

4. Valantin MA et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar;67(3):691-5. doi: 10.1093/jac/dkr504. Epub 7 Aralık 2011.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160145>

5. Arribas JR et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. AIDS. 2010 Jan 16;24(2):223-30. doi: 10.1097/QAD.obo13e3283348944.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010070>

6. Santos JR et al. Randomised study to evaluate lopinavir/ritonavir vs. darunavir/ritonavir monotherapies as simplification of triple therapy regimens. Poster özeti WEPE514.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=2408>

7. Calin R et al. Raltegravir/etravirine dual therapy as a virologically safe treatment option in suppressed HIV-1-infected patients without previous NNRTI failure. Poster özeti WEPE516.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=2611>

8. Ruane P et al. Intelence aNd daRunavir Once a Day Study (INROADS): a multicenter, single-arm, open-label study of once daily combination of etravirine (ETR) and darunavir/ritonavir (DRV/r) as dual therapy in early treatment-experienced patients. Poster özeti WEPE515.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=2460> (özet)

<http://pag.ias2013.org/EPosterHandler.axd?aid=2460> (poster PDF)

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

Çocuklar için antiretroviraller, dozları ve formülasyonları

Polly Clayden, HIV i-Base

5. *Uluslararası Pediatrik HIV Çalıştayı (28-29 Haziran 2013; Kuala Lumpur, Malezya) ve 7. International AIDS Society (IAS) Konferansı'nda (30 Haziran-3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya) çocuklarda kullanılabilecek yeni antiretroviraller, bunların doz ayarlama stratejileri ve formülasyonlarına ilişkin mükemmel sunumlar yapılmıştır.*

Bazı çalışmalar her iki toplantıda da sözlü bildiri veya poster bildirisi olarak sunulmuştur. IAS Konferansı'nda "Çocuklar için antiretroviral seçeneklerinin artırılması: ilk seçenek ve ötesi" başlıklı oturum webde yayınlanmıştır. [1]

Bu raporda iki toplantıda yapılan sunumlar bir araya getirilmiştir.

Atazanavir

İki adet nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) içeren ideal bir omurgaya ek olarak günde bir kez sıvı ritonavir (RTV) ve toz atazanavir (ATV), 3 aylıktan altı yaşına kadar olan ve daha önce tedavi kullanmış veya kullanmamış çocuklarda etkilidir. Bu tedavi ile ortaya çıkan yan etkiler, daha

önce ATV ile erişkinlerde ve çocuklarda yapılmış çalışmalarda güvenilirliğe dair gözlenen sorunlardan farklı değildir. [2, 3]

Atazanavir hâlihazırda altı yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. PRINCE 1, halen sürmekte olan ileriye dönük, çok merkezli, uluslararası, açık etiketli iki aşamalı bir faz 3b klinik çalışmasıdır ve bu çalışmaya ilişkin 48. hafta verileri sunulmuştur. Çalışma 2010 yılından bu yana devam etmektedir.

Çalışmaya daha önce antiretroviral tedavi kullanmış (ATV kullanmamış) veya kullanmamış ve viral yükü >1000 kopya/mL olan çocuklar dâhil edilmiştir. İlaç iki farklı dozda kullanılmıştır; önce çalışmanın birinci evresinde sıvı RTV ile güçlendirilmiş toz ATV, 3 farklı vücut ağırlığı aralığında Tablo 1'de belirtilen dozlarda uygulanmıştır. Çalışmanın 2. evresinde ise 48 hafta boyunca toz ATV kullandıktan sonra veya çocuklar altı yaşına ulaşınca veya vücut ağırlığı >25 kg olunca ATV kapsüle geçilmiştir. Çalışmanın birinci evresine ilişkin güvenilirlik ve etkinlik verileri sunulmuştur.

Tablo 4. Toz atazanavir/sıvı ritonavir doz tablosu

Vücut ağırlığı (kg)	ATV dozu (mg)	RTV dozu (mg)
5 - <10	150	80
10 - <15	200	80
15 - <25	250	80

ATV, atazanavir; RTV ritonavir

Toplam 56 çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir, 46'sı 1. evreyi tamamlamış ve 45 çocuk 2. evreye geçiş yapmıştır. Çocukların çoğunluğu (%68) Afrika'dandır. Başlangıçta, ortanca yaş 28,5 ay (aralık 3-65 ay), ortalama viral yük ve CD4 T lenfosit sayısı sırasıyla 4,62 log₁₀ kopya/mL ve 1192,6 hücre/mm³ bulunmuştur; olguların %61'i daha önce antiretroviral kullanmamıştır.

Modifiye edilmiş tedavi niyetli analizde, 48. haftada 33 çocuğun (%61) viral yükünün <50 kopya/mL ve 40'ının da (%74) <400 kopya/mL olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığı arttıkça viral baskılanma da artmıştır; vücut ağırlığı 5 - >10 kg olanların %48'inde, buna karşılık 15 - >25 kg vücut ağırlığı bandında olanların ise %71'inde viral yük <50 kopya/mL bulunmuştur.

Daha önce antiretroviral tedavi kullanmış ve kullanmamış çocuklar arasında viral yükün baskılanması açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla %60 ve %62). CD4 T lenfositlerinin sayısında başlangıca göre olan ortalama değişiklik 397 hücre/mm³ olmuştur; en hafiften en ağıra kadar her bir vücut ağırlığı aralığı için bu değerler sırasıyla 550, 225 ve 374 hücre/mm³ düzeyindedir.

Çalışmanın 48. haftasına ulaşıldığında, 14 çocukta virolojik başarısızlık olduğu, bunların %57'sinin daha önce antiretroviral tedavi kullanmış, %43'ünün ise kullanmamış olduğu anlaşılmıştır. Dokuz çocuğun eşleştirilmiş genotipik verileri (başlangıç ve tedavi alırken) ve altı çocuğun da eşleştirilmiş fenotipik verileri incelendiğinde, ATV, ATV/r veya herhangi bir NRTI ya da nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ilaca karşı direnç olduğu belirlenmiştir. Bir çocukta sakonavir fenotipik direnç gelişmiştir. Hiçbir çocukta ATV veya ATV/r için majör bir proteaz inhibitörü direnç mutasyonu gözlenmemiştir.

Güvenirliliğe ilişkin beklenmedik bir olay ya da ölüm ile karşılaşılmamıştır. On bir çocukta (%20) tedavi kullanırken ciddi yan etki ortaya çıkmıştır. Beş çocuk (%9) yan etki nedeniyle ilacı kullanmayı bırakmıştır;

bunların dördü 5 - <10 kg grubundadır. Yedi çocukta (%13) hiperbilirubinemi ile ilintili yan etkiler ve üç çocukta da kalpte bozukluklar ortaya çıkmıştır; bunların ikisinin çalışmada kullanılan ilaca bağlı olduğuna kanaat getirilmiştir.

Toz şeklinde ATV kullanımının 48 haftası boyunca 52 çocukta (%93) sık rastlanan istenmeyen olaylar gözlenmiştir; bunlardan en sık ortaya çıkanlar üst solunum yolu enfeksiyonu (%36), ishal (%36) ve kusma (%29) olmuştur.

Toz atazanavirin kullanıldığı ve 3 ay - <11 yaş arasındaki 95 çocuğu kapsayan PRINCE 2 çalışması halen sürmektedir. Bu çalışmanın farmakokinetik, güvenirlilik ve etkinlik analizleri beklenmektedir.

Darunavir

ARIEL çalışmasında, tedavi deneyimi olan çocuklarda ideal bir omurga rejimi ile birlikte kullanılan darunavir/ritonavir (DRV/r), erişkinlere kıyasla güvenirliliğe ilişkin herhangi bir endişeye neden olmadan etkili bulunmuştur. [4]

Bu çok merkezli, faz 2 uluslararası çalışmanın ilk 24 haftalık analizi, daha önce tedavi kullanmış, vücut ağırlığı en az 10 kg olan ve 3 ay - <6 yaş aralığındaki çocuklarda DRV/r'nin onaylanmasını sağlamıştır.

ARIEL çalışmasına dâhil edilen çocuklar, en az 12 haftadır antiretroviral tedavi kullanmakta olan, viral yükü >1000 kopya/mL bulunan ve darunavir mutasyonu sayısı <3 olan olgulardır.

Çalışmaya alınan çocuklar başlangıçta, ideal bir omurga rejimine ek olarak günde iki kez DRV oral süspansiyon (100mg/mL) 20 mg/kg artı ritonavir (RTV) 2,6-3,2 mg/kg kullanmıştır. İki hafta bu doz kullanıldıktan sonra, farmakokinetik analiz sonuçları ve Veri ve Güvenliği İzleme Kurulu tarafından yapılan öneriler dikkate alınarak, <15 kg ağırlığındaki çocuklara DRV/r günde iki kez 25/3 mg/kg, 15 - >20 kg ağırlığında olanlara ise günde iki kez 375/50 mg sabit dozda verilmiştir.

Çalışmanın 48. hafta analizine, ortanca yaşı 4,4 yıl (aralık 3-6 yıl) olan 21 çocuk dâhil edilmiştir.

Olguların başlangıçtaki ortalama viral yükü 4,34 kopya/mL, ortanca CD4 T lenfosit sayısı 927 hücre/mm³ ve CD4 T lenfosit yüzdesi de %27,7'dir.

Çocukların çoğunda omurga olarak iki NRTI, iki çocukta ise üç NRTI kullanılmıştır.

Çalışmanın 48. haftasında çocukların %81,0'inde viral yük <50 kopya/mL, %85,7'inde de <400 kopya/mL bulunmuştur (Tedavi niyetli-virolojik yanıtın kaybına dek geçen zaman analizi). Çalışmanın 24. haftasında çocukların sadece %57,1'inde <50 kopya/mL ile virolojik baskılanmanın sağlanmış olmasına karşın, %81,0'inin <400 kopya/mL bulunması dikkate değer bir bulgudur.

Başlangıçta DRV mutasyonu (L33FL ve L76V) olan iki çocukta viral yük, 24. ve 48. haftalarda <50 kopya/mL saptanmıştır. Çalışmanın 48. haftasında 3 virolojik başarısızlık (2 olguda virolojik baskılanma hiç elde edilememiştir, 1 olguda ise viral geri tepme olmuştur) gözlenmiştir. Başlangıçta ve son noktada eşleştirilmiş genotipleri bulunan iki olgunun hiçbirinde proteaz inhibitörü (PI) veya NRTI mutasyonu gelişmemiştir. Her iki olgu da DRV'ye ve rejimdeki diğer NRTI'lara duyarlılığını sürdürmüştür.

Darunavir ile ilişkili olduğu düşünülen bir yan etki (elektrokardiyogramda QT uzaması) gözlenmiştir ve RTV ile ilişkili olduğu düşünülen 2. derece kusma nedeni ile bir olgu ilacı kullanmayı bırakmıştır. İki çocukta 4. derece istenmeyen olaylar (stenoza tenosinovit ve astım krizi) ortaya çıkmıştır; bunların her ikisi de ciddi düzeyde olmakla birlikte, çalışmada kullanılan tedavi ile ilintili bulunmamıştır. Bir olguda ortaya çıkan 3. derece nötropeni dışında diğer laboratuvar parametrelerindeki anormalliklerin 1. derece olduğu tespit edilmiştir; nötropeninin hastada başından beri bulunması nedeniyle tedaviyle ilintili olmadığı kanaatine varılmıştır.

Tayland'da yapılan küçük çaplı bir çalışmada, büyük çocuk ve ergenlerde, günde bir kez DRV/r, günde iki kez DRV/r ile etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. [5] Çalışmaya, daha önce tedavi almış, DRV ile ilişkili mutasyonu olmayan, en azından 6 ay boyunca virolojik baskılanma (<400 kopya/mL) sağlanmış ve optimize edilmiş rejimler içinde günde iki kez DRV/r kullanan çocuk ve ergenler dâhil edilmiştir. Çalışmaya alınma anında farmakokinetik analiz için 12 saatlik kan örnekleme (dozdan önce ve dozdan sonraki 2., 4., 6., 8. ve 12. saatte) yapılmıştır. Daha sonra DRV/r günde bir kez kullanılmaya başlanmış ve 2 hafta sonra da 24 saatlik örnekleme (öncekinde olduğu gibi ve ek olarak dozdan sonraki 18. ve 24. saatlerde) yapılmıştır.

Günde iki kez 375/100 mg, 450/100 mg ve 600 mg/100 mg dozunda kullanılan DRV/r, sırasıyla günde bir kez 450/100, 600/100 ve 900/100 mg şeklinde değiştirilmiştir.

Darunavir/ritonavire ilişkin farmakokinetik parametreler kompartmanlı olmayan analizde hesaplanmıştır. CD4 T lenfosit sayıları ve viral yük değerleri, başlangıçta ve 12., 24., 36. ve 48. haftalarda ölçülmüştür.

Ortanca yaşı 16 yıl (aralık 11,0-18,9 yıl) olan sekiz çocuk ve ergen değerlendirilmiştir. CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı 806 (aralık 621-1200) hücre/mm³ bulunmuştur. Günde iki kez ve bir kez DRV kullanımı için eğri altındaki alan (EAA)0-24sa sırasıyla 59,6 (aralık 38,5-139,3) ve 51,5 (aralık 20,7-117,7) mcg.sa/mL olarak hesaplanmıştır. C12sa ve C24sa DRV konsantrasyonları sırasıyla 1,4 (aralık 0,7-4,9) ve 0,7 (aralık 0,2-2,4) mg/L'dir.

Ritonavir için farmakokinetik parametreler hesaplandığında, günde iki kez ve bir kez kullanım için EAA0-24 sa sırasıyla 8,8 (aralık 3,3-11,1) ve 6,9 (aralık 0,7-9,3) mcg.sa/mL (p=0,95), C12sa ve C24sa ise sırasıyla 0,33 (aralık 0,2-0,5) ve 0,08 (aralık 0,03-0,12) mg/L (p<0,001) bulunmuştur.

Tüm çocuklarda DRV konsantrasyonları, hem günde bir kez hem de iki kez kullanım için vahşi tipte virüsün IC50 değerinin üzerinde (0,055 mcg/mL) bulunmuştur.

Sekiz çocuğun altısında viral yük, 48 hafta boyunca yapılan tüm testlerde <50 kopya/mL düzeyinde seyretmiştir.

Maravirok

Maravirok (MVC), CCR5-tropik HIV ile enfekte olmuş erişkinleri ve 16 yaşında ve üzerindeki ergenleri tedavi etmek üzere onaylanmış bir CCR5 antagonistidir; ancak henüz pediyatrik kullanım için onay almamıştır.

Daha önce tedavi deneyimi olan 2 - <18 yaş arasındaki çocukları ve ergenleri kapsayan ve halen sürmekte olan A4001031 çalışmasında, 94 katılımcıya ait veriler sunulmuştur. [6]

Bu, açık etiketli, iki evreli (1. evre dozun belirlenmesi; 2. evre güvenirlilik/etkinlik), yaşa göre tabakalandırılmış, karşılaştırmalı olmayan, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmanın amacı, ideal bir omurga ile birlikte kullanılan MVC'nin güvenirliliğini, tolere edilebilirliğini ve farmakokinetik özelliklerini araştırmaktır.

Katılımcılar, yaşa ve formülasyona göre dört gruptan birine atanmıştır:

1. grup >2 - <6 yaş/sıvı (s=13);
2. grup >6 - <12 yaş/tablet (s=27);
3. grup >6 - 12 yaş/sıvı (s=12);
4. grup >12 yaş/tablet (s=42).

Viral yükü >1000 kopya/mL olan, tedavi ile stabil olan veya tedavi almayan ve en azından iki antiretroviral sınıfı ile tedavi deneyimi olan olgular çalışma için uygun bulunmuştur.

Dozlar, vücut yüzeyi alanı (VYA) ve eşzamanlı ilaçlar dikkate alınarak hesaplanmıştır. Ortalama konsantrasyonların 2. haftada <100 ng/mL olması durumunda doz ayarlanmıştır. Dozlar, günde iki kez 50-450 mg arasında değişmektedir.

Doksan dört katılımcının yetmiş dördü 48 hafta boyunca izlenmiştir. Analiz zamanı geldiğinde, 49 olgunun halen tedavi kullanmakta olduğu, 26 olgunun ise ilacı bıraktığı gözlenmiştir. On dört olguda virolojik başarısızlık ve uyumsuzluğa ilişkin kanıtlar (ergenlerde daha sık olduğu belirlenmiştir; 3 katılımcıda ise tropizmin değişmesi nedeniyle virolojik başarısızlık tespit edilmiştir. Tedavide kalanlardan %52 ve %40'ında viral yük sırasıyla <400 ve 50 kopya/mL saptanmıştır.

Altmış (%63) katılımcıda istenmeyen olaylar ortaya çıkmıştır; bunların 10'u (%10,6) 3. veya 4. derece olaylardır. En sık (>%10) rastlanan istenmeyen olaylar enfeksiyon ve enfestasyon (%49), gastrointestinal bozukluklar (%36), sinir sistemi bozuklukları (%14), üreme sistemi bozuklukları, meme hastalıkları (%13) ile deri ve deri altı dokusuna ait rahatsızlıklardır (%12).

Maraviroka ait farmakokinetik veriler ayrı sunulmuştur. [7] Elli bir katılımcıya ait farmakokinetik profilin kullanıldığı bu alt çalışmada, 300 miligramlık erişkin dozundan azaltılarak elde edilen ve VYA'ya göre hesaplanan CYP3A4 inhibitörlerinin, tüm kohortlarda hedeflenen ortalama konsantrasyon olan >100 ng/mL düzeyinde MVC ile karşılaşmayı sağladığı gözlenmiştir.

İnhibisyon sağlamayan antiretroviral rejimler halen incelenmektedir ve farmakokinetik veriler, dozların, başlangıçta erişkin dozundan VYA'ya göre ayarlananlardan daha yüksek olacağına işaret etmektedir.

A4001031 çalışmasına beş yıl daha hasta kabul edilmeye devam edilecektir.

Efavirenz

Efavirenz (EFV) artı NRTI omurga rejimi, 3 yaşın üzerindeki ve vücut ağırlığı >10 kg olan HIV pozitif çocuklarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk seçenek antiretroviral tedavi olarak önerilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü ve Food and Drug Administration (FDA) kılavuzlarını toplumsal farmakokinetik yaklaşımı ile inceleyen bir çalışmada, FDA tarafından yapılan öneriye göre ayarlanan dozlara kıyasla DSÖ'nün vücut ağırlığına göre yaptığı doz önerisi ile EFV konsantrasyonları hedefin altında kalan çocukların oranının azaldığı gösterilmiştir. Buna karşılık, hedefin üzerinde konsantrasyonlara sahip çocuk sayısı da artmaktadır ki bu da toksisite riskinin artması demektir.[8] (Bakınız Tablo 5)

Tablo 5. Efavirenz dozunun kılavuzlara göre ayarlanması

<i>Doz</i>	<i>Vücut ağırlığı FDA</i>	<i>DSÖ (2010/2013)*</i>
200 mg	10 - <15 kg	10 - <14 kg
250 mg	15 - <20 kg	
300 mg	20 - <25 kg	14 - <25
350 mg	25 - <30 kg	25 - <35
400 mg	30 - 40 kg	
600 mg	> 40 kg	> 35 kg

* Çalışmada 2010 doz ayarlama kılavuzu kullanılmıştır – bu öneriler 2013 kılavuzunda da aynen yer almıştır.

DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; FDA, Food and Drug Administration (Gıda ve Sağlık Dairesi)

Bu analize 190 çocuktan edinilmiş EFV plazma konsantrasyonu verileri dâhil edilmiştir (623 plazma örneği); 40 çocuğun 24 saatlik farmakokinetik örnekleme verileri mevcuttur. EFV, FDA'nın vücut ağırlığı aralıklarına göre yaptığı önerilerine uygun olarak verilmiştir. Toplumsal farmakokinetik kestirimi, lineer olmayan karma etki modellemesine göre yapılmıştır.

Ortanca yaş 7,2 yıl (0,1 - 12,2), vücut ağırlığı 16 kg (5 - 42) ve efavirenz dozu 300 mg (200-600) olmuştur. Araştırmacılar, yaşı 0,1 yıl olan çocuğun, 5,4 yaşında EFV başlamadan önce çift NRTI kullanmış olduğunu tespit etmişlerdir.

Gecikmiş emilimde tek kompartmanlı farmakokinetik model kullanılmıştır. Vücut ağırlığı, EFV'nin klirensi ve dağılım hacmi üzerinde etkili olmuştur. Allometrik küçültme yöntemi, bireyler arasındaki değişkenliği önemli ölçüde azaltmıştır.

Tahmini ortanca EAAO-24 49 mg/L.sa (8 - 296) bulunmuştur. EFV için tahmini C₁₂ 2,3 mg/L (0,07 - 11,9) bulunmuştur. FDA tarafından yapılan doz ayarlama önerileri kullanıldığında, 190 çocuktan 16'sında (%8) EFV için tahmini C₁₂ değerinin <1 mg/L (tedavi edici aralığın altında) ve 12'sinde de (%6) >4 mg/L (toksik aralık) olduğu saptanmıştır. Ciddi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir.

Her iki kılavuzun önerileri kullanıldığında yapılan simülasyonlar, C₁₂ düzeyi 1 mg/mL ile 4 mg/mL arasında olan çocukların oranının benzer olduğunu göstermiştir. FDA önerileri ile kıyaslandığında DSÖ'nün önerileri, C₁₂ değeri tedavi edici düzeyin altında olan çocuk oranının azalmasını sağlamıştır (14 - <15 kg, 15 - <20 kg, 25 - 32,5 kg ve 35 - 40 kg gruplarında sırasıyla %8 ve %16, %11 ve %14, %12 ve %16 ve %8 ve %15); buna karşılık toksik aralıktaki çocuk oranları ise artmıştır (sırasıyla %39 ve %25, %33 ve %24, %28 ve %21 ve %42 ve %21).

Tayland'da çocuklarda yapılmış bir çalışmada, CYP2B6 TT genotipi (EFV konsantrasyonları >6 mg/L) %11 bulunmuştur. Yukarıdaki çalışmada ise genotip belirlenmiş olmamakla birlikte, bazı çocuklarda EFV konsantrasyonlarının > 6 mg/L bulunmuş olması bu fenomen ile açıklanabilir.

EFV dozları, DSÖ'nün önerdiği vücut ağırlığı aralıklarına göre ayarlanan çocuklarda EFV'nin güvenilirliğine ilişkin veriye gereksinim vardır.

Lopinavir/ritonavir

Tayland'da yapılan bir çalışmada, idame tedavisi için ısıya dayanıklı lopinavir/ritonavir (LPV/r) standart

dozunun %70'inin, standart dozdan daha aşağı olmadığı sonucuna varılmıştır. [9]

Bu, Tayland'da 11 merkezde yürütülen, çok merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışmadır. Vücut ağırlığı 25-50 kg arasında, viral yükü >50 kopya/mL olan ve <18 yaşındaki çocuk ve ergenler, FDA tarafından önerilen standart dozu ya da düşük dozu kullanmak üzere rastgele gruplara atanmıştır.

Vücut ağırlığı 25-35 kg olan çocuklar için LPV/r dozları günde iki kez 300/75 mg veya 200/50 mg ve >35-50 kg olanlar için de 400/100 mg veya 300/75 mg olarak belirlenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, 48. haftada viral yükü <50 kopya/mL olan çocukların oranıdır. İkincil sonlanma noktaları ise LPV C_{vadi} ve dislipidemili çocukların oranı olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya, ortalama yaşı 13,4 (standart sapma-SS 2,2) yıl ve CD4 T lenfosit sayısı 787 (319) hücre/mm³ olan 199 çocuk dâhil edilmiştir; 98 çocuk standart tedavi koluna, 101 çocuk ise düşük doz koluna atanmıştır. Rejimin NRTI omurgası olarak zidovudin (AZT)/lamivudin (3TC) (%47), AZT/didanozin (ddI) (%18), tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/3TC (%16) ve diğerleri (%20) kullanılmıştır.

İzlemiden çıkan olgu sayısı 7 (%3,5) olmuştur; bunların üçü standart, dördü düşük doz kolundandır.

Çalışmanın 48. haftasında, tedavi niyetli analizde, viral yükü <50 kopya/mL olan katılımcıların oranı standart ve düşük doz kollarında sırasıyla %91,8 ve %88,1 olmuştur [fark -%3,7 [%95 güven aralığı (GA) -%12,0 - %4,6], p=0,38]. Sekiz katılımcıda viral yük >400 kopya/mL bulunmuştur; bu olgularda uyumun iyi olmaması [uyarlanmış odds oranı (uOO) 3,3] ve vücut ağırlığının 35 - 50kg olması (uOO 3,6) viral başarısızlık ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmanın 48. haftasında LPV'nin ortanca C_{vadi} düzeyi standart ve düşük doz kollarında sırasıyla 6,9 (aralık 0,3 - 20,4) ve 5,2 (0,2 - 11,8) mg/dL bulunmuştur. On dört olguda (%7,3) C_{vadi} düzeyleri <1 mg/dL (standart kolda 4 ve düşük doz kolunda 10, p=0,1) bulunmuştur.

Standart kolda kolesterol düzeyi >200 mg/dL ve trigliserit düzeyi >150 mg/dL olan hastaların oranları, düşük doz kolundakinden daha fazla olmuştur [sırasıyla %34,4 ve %20,6, p=0,03 ve %60,4 ve %44,3, p=0,03].

Günde bir kez abakavir ve lamivudin

Tayland'daki çalışmadan elde edilen veriler,

çocuklarda günde bir kez kullanılan abakavir (ABC) ve 3TC'nin, günde iki kez kullanılan rejimden daha aşağı olmadığını ortaya koymuştur. [10]

Abakavir ve 3TC, 12 yaşın üzerindeki ergenlerde günde bir kez kullanılmak üzere onaylanmıştır, ancak daha küçük çocuklarda kullanım onayı yoktur.

Daha önce Avrupa ve Afrika'da yapılmış olan çalışmalarda, günde bir kez ve iki kez kullanılan ABC ve 3TC'nin farmakokinetik özelliklerinin benzer olduğu görülmüştür.

Yukarıda adı geçen Tayland çalışması, tek kollu, açık etiketli, çapraz geçişli bir çalışmadır. Çalışma, <18 yaşında, vücut ağırlığı >14 kg, viral yükü <50 kopya/mL ve HLA B5701 negatif olan 30 çocuğu kapsamaktadır. Vücut ağırlığına göre ayarlanan ABC ve 3TC dozları, 14 - <20 kg için sırasıyla 300 ve 150 mg, 20 - <25 kg için 450 ve 300 mg ve >25 kg için 600 ve 300 mg şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmada asıl üreticiye ait çentikli ABC ve 3TC tabletleri kullanılmıştır. Her dozdan 14 gün sonra farmakokinetik incelemeler için örnekleme yapılmıştır. EAAo-24 ve Cmaks için geometrik ortalama oranlar (%90 GA) karşılaştırılmıştır.

Başlangıçta, katılımcıların ortanca yaşı 8,8 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 6,6-11,3) yıl, vücut ağırlığı 21,9 (ÇDG 11,9-30,6) kg ve CD4 T lenfosit sayısı 841 (ÇDG 580-1073) hücre/mm³ bulunmuştur.

ABC ve 3TC EFV (%60), LPV/r (%37) veya nevirapin (NVP) (%3) ile birlikte kullanılmıştır. Farmakokinetik çalışma sırasında hiçbir çocukta ciddi bir istenmeyen olay gelişmemiş veya laboratuvar parametrelerinde normal dışı bir değer saptanmamıştır.

Günde bir kez ve iki kez kullanılan ABC için EAAo-24 değerlerinin geometrik ortalaması sırasıyla 14,43 ve 10,65 mg-sa/L bulunmuştur; bu durumda geometrik ortalama oran 1,36 (%90 GA 1,19-1,55) hesaplanmıştır. Aynı değerler 3TC için 17,70 ve 18,11 mg-s/L, geometrik ortalama oran ise 0,98 (%90 GA 0,84-1,14) olmuştur.

Günde bir ve iki kez kullanılan ABC Cmaks için geometrik ortalama oran 2,84 mg/L (%90 GA 2,28-3,53) 3TC içinse 1,69 mg/L (%90 GA 1,35-2,09) tespit edilmiştir.

Günde bir kez kullanılan ABC için EAAo-24 tüm grup için daha yüksek bulunurken, 14 - 20 kg grubunda daha düşük olmuştur. Günde bir ve iki kez kullanılan 3TC EAAo-24 değeri biyoeşdeğer bulunmuştur; Tai çocuklarında 3TC'ye maruz kalma oranları geçmişte çocuklar ve erişkinler için elde edilmiş verilere göre daha yüksek bulunsun da, herhangi bir toksisite gözlenmemiştir.

Çalışma, günde bir kez uygulanan ABC ve 3TC'nin, günde iki kez kullanımdan daha aşağı olmadığını ortaya koymuştur ve çocuklarda bu doz rejiminin kullanımını destekleyecek veriler sağlamıştır.

Sabit dozlu kombinasyon: 3TC/NVP/AZT

Çocuklar için hazırlanmış, 3TC/NVP/zidovudin (AZT) içeren jenerik, bölünebilen sabit dozlu kombinasyon (SDK), ilk üretici firmanın pazarladığı sıvı formülasyonlara (Epivir solüsyon, Viramune süspansiyon ve Retrovir şurup) eşdeğer bulunmuştur. [11]

Mylan (önceki adı Matrix), 3TC/NVP/AZT 30/50/60 mg SDK tabletlerini 0,1N HCl /Type II/75 rpm/900mL besiyeri içinde çözerek incelemiştir. Biyoeşdeğerlik, 18-50 yaş arasındaki 48 sağlıklı erişkinde, açık halinde incelenmiştir. İlk üretici firmaya ait sıvı formülasyonlar referans olarak kullanılmıştır. Tablet kısa sürede dağılmakta ve suyun içinde hızla erimektedir; 10 dakika içinde aktif farmasötik bileşenin %98-100'ü çözülmüş olmaktadır. Biyoeşdeğerlik çalışmasında tüm katılımcılar, çalışmanın birinci döneminde ya SDK ya da referans ürünlerden tek doz almak üzere randomize edilmiştir; 21 günlük bir temizlenme döneminin ardından ise diğer ilaç alınmıştır. Yetmiş iki saate varan yoğun bir örnekleme yapılmıştır. Görece biyoeşdeğerlik Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. 3TC/NVP/AZT tabletlerinin ilk üretici firma tarafından hazırlanan sıvı formülasyonlara görece biyoeşdeğerliği (referansın yüzdesi)

	Cmaks	EAA(o-t)	EAA(o-inf)
3TC	105,51 (95,49 -115, 54)	98,42 (90,69 -106,15)	98,59 (91,15 -106,03)
NVP	102,52 (98,18 - 106,86)	100,55 (99,07 - 102,04)	-
AZT	99,37 (91,16 - 107,58)	101, 12 (97,83 - 104,41)	101, 27 (98,09-104,46)

3TC, lamivudin; AZT, zidovudin; EAA, eğri altındaki alan; NVP, nevirapin

Çalışmada, bölünebilen tabletin ve referans ürünlerin zaman/konsantrasyon eğrilerinin birbirinden ayırt edilemediği, yani eşit biyoyararlanım gösterdikleri belirlenmiştir. +

Yorum

PRINCE-1 çalışmasında elde edilen verilerin değerlendirilmesi zaman almaktadır; ATV erişkinlerde 2003 yılında, büyük çocuklar içinse 2008 yılında onaylanmıştır. *PRINCE 1* ve 2 çalışmalarından elde edilen verilerin, sonuçta onay için sunulacağı tahmin edilmektedir. Çocuklar için ATV/r'nin ısıya dayanıklı jeneriklerinin olup olmayacağı henüz bilinmemektedir.

DRV/r, ısıya dirençli jeneriklerin kullanıma girmesi durumunda, NNRTI'larla tedaviye başlayan üç yaşın üzerindeki çocuklar için iyi bir ikinci seçenek olabilir.

Erişkinlerde olduğu gibi maravirok, zengin ülkelerde tedavi deneyimi olan birkaç çocuk dışında kullanılması mümkün görünmeyen bir seçenektir.

Bu modele göre, DSÖ'nün vücut ağırlığına göre yaptığı öneride EFV toksisitesi riski epeyce yüksek gibi görünmektedir. Vücut ağırlığı fazla olan çocuklarda, bir başka deyişle, EFV kullanma olasılığı daha fazla olan büyük çocuklar ve ergenlerde, toksik arahça girenlerin oranı ikiye katlanacağından, bu istenen bir durum değildir.

Günde bir kez kullanılan ABC ve 3TC için elde edilen Tai verileri, ARROW ve PENTA çalışmalarında elde edilmiş olan verileri desteklemektedir. ViiV (özellikle bu iki NRTI ile dolutegravirin azaltılmış dozlarını içeren bir SDK üretme ihtimalini göz önünde bulundurarak), çocuklarda günde bir kez kullanım için bu çalışmaların verilerini sunmak üzere hazırlık yapmaktadır.

Son olarak, yeni DSÖ kılavuzunda önerilen, hâlihazırda mevcut tek pediatrik SDK için biyoeşdeğerlik verileri tartışma gerektirmeyecek kadar kesindir.

Kaynaklar

1. Expanding ARV options for children: first line and beyond. Session MOAB01.

<http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=19>

2. Strehlau R et al. PRINCE1: Safety and efficacy of ATV powder and RTV liquid in HIV-1-infected ART-naïve and experienced infants and children 3 months to 6 years of age. 5. Uluslararası Pediatrik HIV Çalıştayı. 28 – 29 Haziran 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Sözlü sunum özeti. O_2.

http://regist2.virology-education.com/2013/5hivped/docs/o3_Biguenet.pdf (PDF slaytları)

3. Strehlau R et al. PRINCE 1: 48 week safety and efficacy of atazanavir powder and ritonavir liquid in HIV-1-infected antiretroviral treatment-naïve and -experienced infants and children 3 months to 6 years of age. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Poster özeti TULBP22.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=2975>

4. Violari A et al. Safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced pediatric patients aged 3 to < 6 Years: week 48 analysis of the ARIEL trial. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya.. Sözlü sunum özeti MOAB0102.

<http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=19&AID=1116>

5. Chokephaibulkit K et al. Pharmacokinetics and 24-weeks efficacy of once daily darunavir/ritonavir in virologic suppressed HIV-infected Thai children: a pilot study. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Poster özeti MOPE047.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=2013>

6. Giaquinto C et al. Safety and efficacy of maraviroc in CCR5-tropic HIV-1-infected children aged 2 to < 18 years. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Sözlü sunum özeti MOAB0103.

<http://pag.ias2013.org/Abstracts.aspx?SID=19&AID=657>

7. Vourvahis M et al. Update from Study A4001031: maraviroc pharmacokinetics in CCR5-tropic HIV-1-infected children aged 2 to < 18 years. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Poster özeti MOPE044.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=544>

8. Homkam N et al. Plasma efavirenz concentrations in HIV-infected children in Thailand: comparison between FDA and WHO 2010 dosing guidelines. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran –

3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Sözlü sunum özeti MOAB0104.

<http://pag.ias2013.org/flash.aspx?pid=68>

9. Puthanakit T et al. A randomized study comparing low dose versus standard dose lopinavir/ritonavir among HIV-infected children with virological suppression. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Sözlü sunum özeti MOAB0101.

<http://pag.ias2013.org/flash.aspx?pid=65>

10. Punyahotra P et al. Pharmacokinetics of abacavir and lamivudine once- versus twice-daily in HIV-infected Thai children. 5. Uluslararası Pediatrik HIV Çalıştayı. 28 – 29 Haziran 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Sözlü sunum özeti. O_3.

[http://regist2.virology-education.com/2013/5hivped/docs/04_punyahotra.pdf\(abSTRACT PDF\)](http://regist2.virology-education.com/2013/5hivped/docs/04_punyahotra.pdf(abstract PDF))

11. Bhushan A et al. The pediatric dispersible tablet with a FDC of 3TC/NVP/AZT is bioequivalent to the combination of Retrovir syrup, Epivir solution and Viramune suspension providing simplified adaptable dosing for pediatric patients. 7. International AIDS Society HIV Patogenezi, Tedavisi ve Önlenmesi Konferansı. 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. Poster özeti MOPE046.

<http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=1677>

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

KONFERANS RAPORLARI

14. European AIDS Clinical Society Konferansı

14. European AIDS Clinical Society Conference
16-19 Ekim 2013 Brüksel, Belçika

Günde bir kez raltegravir kullanımı için çalışmalar: Yeni formülasyonun muhtemelen gıda ile birlikte kullanılması gerekecek

Simon Collins, HIV i-Base

14. European AIDS Clinical Society Konferansı'nda (16-19 Ekim 2013 Brüksel, Belçika) raltegravirin günde bir kez kullanımı için farmakokinetik özelliklerini inceleyen çalışmalar sunulmuştur.

Raltegravirin günde bir kez kullanılan formülasyonunun farmakokinetik özelliklerini inceleyen bir çalışmanın bulguları bir poster olarak sunulmuştur. [1]

Ancak, yeni formülasyonun içindeki dozun miligramı, hâlihazırda kullanılmakta olan formülasyonun içindekinden daha fazladır.

Bu, açık etiketli, randomize, 2 kohortlu, 3 dönemli, çapraz geçişli bir çalışmadır ve 36 HIV negatif gönüllüde gıdaların etkisini incelemektedir. Günde bir kez kullanılan formülasyon 2x600 mg şeklinde kullanılmış ve hâlihazırda kullanımda olan formülasyonun 3x400 mg şeklindeki kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Bu, hâlihazırda kullanımda olan dozdan %50 daha yüksek bir dozdur.

Mevcut formülasyonun günde iki kez 400 mg tablet şeklinde (gıda ile birlikte veya açken) kullanılmak

üzere onaylanmış olduğu ve bu kullanım şeklinin çalışmada kontrol kolu olarak dâhil edilmemiş olduğu düşünülürse bu çalışmanın bulgularının yorumlanması zordur.

Çalışmanın farmakokinetik bulguları ve geometrik ortalama değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Özetlemek gerekirse, ilacın yeni formülasyonu, öğün içeriğinin yağ miktarına bağlı olarak gıdalarla değişken bir etkileşim göstermiştir. Yağ oranı az bir yemekle birlikte alındığında tüm parametrelerde düşüş saptanırken, yağ oranı yüksek bir yemekle birlikte alındığında eğri altındaki alan (EAA) ve Cmaks (ve benzer şekilde C24sa) değerlerinde artış olmuştur.

Günümüzde kullanılmakta olan formülasyonda da benzer şekilde az yağlı bir yemekle alındığında tüm farmakokinetik parametrelerde düşüş yaşanırken, çok yağlı yemekle EAA ve Cmaks düzeylerindeki düşüş geri dönmüş ve C24sa değeri artmıştır.

Raltegravirin farmakokinetiğine ilişkin ve garip bir tasarımı olan ikinci bir çalışmada, 12 saat ara ile iki doz 400 mg raltegravir kullanımının farmakokinetik parametreleri, yutulmak yerine çiğnenen tek doz 800 mg kullanım ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. İki farmakokinetik çalışmasında gıdaların, kullanımda olan ve yeniden formüle edilmiş olan (1200 mg) raltegravir üzerindeki etkisi

	EAA (%DK)	Cmaks (%DK)	C24 sa (%DK)
Yeni formül, açken, çoklu doz	34, 9 µM -sa (%122)	9, 4 µM (203%)	46, 3 nM (% 54)
Standart, açken, çoklu doz	58, 1 µM -sa (%67)	23,1 µM (%77)	59,8 nm (% 87)
Yeni formül + az yağlı yemek, tek doz	% 40 azalma	% 52 azalma	% 16 azalma
Yeni formül + çok yağlı yemek, tek doz	% 3 artış	% 28 artış	% 12 azalma
Standart + az yağlı yemek, tek doz	% 71 azalma	% 75 azalma	% 18 azalma
Standart + çok yağlı yemek, tek doz	% 26 artış	% 24 azalma	% 70 artış

EAA, eğri altındaki alan; DK, değişkenlik katsayısı

Çalışmanın yeni bir kullanım şeklini karşılaştırıyor olması nedeniyle çalışmada bulunması beklenen karşılaştırma kollarının (günde iki kez çiğnenerek alınan 400 mg veya günde bir kez yutularak alınan 800 mg) olmaması nedeniyle, günde bir kez alınan doz ile daha yüksek tepe konsantrasyonları elde edilmiş olmasını ve hastalar arasında EAA değerlerindeki değişkenliğin azalmasını yorumlamak imkânsız hale gelmektedir.

Günümüzde raltegravir tabletlerin çiğnenmesi değil yutulması önerilmektedir.

Üçüncü bir çalışmada, tedavi deneyimi olan ve en azından 6 aydır virolojik baskılanma (viral yük <50 kopya/mL) sağlanmış hastalarda günde bir kez kullanım, günde iki kez kullanım ile karşılaştırılmıştır. Bu, 71 hastayı [17/71 ortalanca 8 aydır (aralık 1-28 ay) günde iki kez raltegravir kullanmaktadır] kapsayan tek kollu bir gözlemsel çalışmadır.

Daha önce kullanılmış olan tedavinin ortalanca

süresi 14 yıldır (aralık 1-22 yıl) ve önceki ilaç kombinasyonlarının ortalanca sayısı beştir (aralık 1-15). CD4 T lenfositlerinin sayısı ortalanca 588 hücre/mm³ (aralık 248-1328 hücre/mm³) bulunmuştur.

Günde bir kez kullanılan raltegravire eşlik eden kombinasyonlar tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin (s=40), abakavir/lamivudin (s=13), etravirin (s=7), atazanavir (s=7), nevirapin (s=3) ve efavirenz (s=1) olmuştur.

Çalışmanın 24. ve 96. haftalarında viral yükü saptanabilir düzeyin altında kalan (birincil sonlanma noktası) hastaların oranı sırasıyla %99 (%95 güven aralığı-GA %96-100) ve %96 (%95 GA %91-100) bulunmuştur. Bir olguda 24. haftada ve iki ayrı olguda da 48. haftada virolojik başarısızlık saptanmıştır.

Virolojik başarısızlık görülen üç hastanın ikisinde raltegravire direnç saptanmıştır ve bunun, omurga olarak kullanılan kombinasyonlardaki ilaçlara karşı geçmişteki dirençle ilişkili olduğu belirlenmiştir. 

Yorum

Raltegravirin virolojik sonuçları ve güvenilirlik verileri etkileyici olsa ve bu ilaç tedavi kılavuzlarında ilk seçenek antiretroviraller arasında bulunsun da, bu günde iki kez kullanılan bir ilaçtır.

Geçmişte yapılmış çalışmalarda, özellikle de QDMRK çalışmasında, daha önce tedavi kullanmamış olgularda günde bir kez kullanılan raltegravir, günde iki kez kullanıma eşdeğer bulunmamıştır [virolojik yanıt oranları sırasıyla %83 ve %89 (fark -%5,7; %95 GA -10,7 ile -0,83; p=0,044)]. [4]

Krishna ve arkadaşları tarafından bildirilen yeni formülasyon, mevcut dozdan (800 mg) daha yüksek bir dozda (1200 mg) ve çok yağlı bir yemekle birlikte kullanım gerektirir. Her ne kadar C24sa düzeyleri iyi gibi görünse de, genel biyoyararlanımın mevcut formülasyondakinden daha az olduğu bellidir ve hastalar arasındaki değişkenlikte gözlenen azalmanın bunu telafi edip etmediği bilinmemektedir.

Cattaneo ve arkadaşları tarafından yapılan ve tabletlerin çiğnenerek alınmasını irdeleyen çalışmanın bulgularını yorumlamak zordur.

Son olarak, Caby ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, küçük çaplı olsa ve kontrol grubu bulunmasa

da, rejimdeki omurga ilaçların tam aktif olması ve geçmişte dirence ilişkin herhangi bir kuşku bulunmaması durumunda, mevcut dozun iki katına çıkarılması ile elde edilen günde bir kez kullanım seçeneğine geçilebileceği ileri sürmektedir. Küçük çaplı başka çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir ve bunların bulguları, viral yük bir kez baskılandıktan sonra günde bir kez kullanıma geçilmesi şeklindeki yaklaşımın, QDMRK çalışması için daha iyi bir tasarım olacağını düşündürmektedir.

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe kaynaklar, 14. European AIDS Clinical Society (EACS) Konferansı (16-19 Ekim 2013, Brüksel, Belçika) sırasında yapılan sunumlardan alınmıştır.

1. Krishna R et al. A single dose food effect study of raltegravir (RAL) formulations. 14. EACS Konferansı, 2013. Poster özeti PE10/17.

<http://www.eacsmobile.org/libraryEntry/show/526255914546019879>

2. Cattaneo D et al. Comparison of the pharmacokinetics of raltegravir given at 400 mg BID by swallowing versus 800 mg QD by chewing in healthy volunteers: a randomized, open-label, two-period cross-over phase 1 study. 14. EACS Konferansı, 2013. Poster özeti PE 7/10.

<http://www.eacsmobile.org/libraryEntry/show/1008804876468059748>

3. Caby F et al. Efficacy of raltegravir once daily in switching strategies in HIV-1 infected patients with suppressed viraemia. 14. EACS Konferansı 2013. Özet BPD 1/7.

<http://www.eacsmobile.org/libraryEntry/show/526255914546019879>

4. Eron J et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial (QDMRK). Lancet Infect Dis. 2011;(12):907-915.

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

Senikrivirok: Efavirenz ile karşılaştırmalı çalışmanın 48. hafta bulguları

Simon Collins, HIV i-Base

Senikrivirok (CVC) Tobira Therapeutics tarafından uzun yıllardan bu yana geliştirilmekte olan bir CCR5 inhibitörüdür (orjinal adı TBR-652); aynı zamanda CCR2 üzerinde de etkilidir.

14. European AIDS Clinical Society Konferansı'nda (16-19 Ekim 2013, Brüksel, Belçika) Cincinnati Üniversitesi'nden Judith Feinberg, senikrivirok 100 mg veya 200 mg ile efavirenzi karşılaştıran, randomize (2:2:1), çift kör, çift plasebolu bir doz bulma çalışmasının 48. hafta bulgularını sunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların (s=143) hiçbirisi daha önce antiretroviral tedavi almamıştır ve omurgayı oluşturan nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olarak tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC) kullanmışlardır. Bu durumda katılımcılar, CVC'nin 50 mg dozundaki formülasyonunu sabah kahvaltı ile birlikte, efavirenz (EFV) ise gece olacak şekilde, günde iki kez altı hap almışlardır. [1]

Çalışmanın birincil sonlanma noktası olan 24. haftadaki virolojik yanıtla ilişkin bulgular, 20. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI; 3-6 Mart 2012, Atlanta, ABD) sunulmuştur. [2]

Çalışmaya katılan olguların başlangıçtaki CD4 T lenfosit ve viral yük değerleri sırasıyla 400 (aralık 77-1090) hücre/mm³ ve 25-40.000 kopya/mL (%14-25 >100.000 kopya/mL) bulunmuştur. Çalışma grubunun %94'ü erkek, %62'si beyaz, %32'si Afrikalı Amerikalı, %24'ü İspanyoldur; ortalama yaş 36 (aralık 19-63) yıldır.

Çalışmanın 48. haftasında (enstantane analizi), 100 mg, 200 mg CVC ve EFV gruplarında viral yükü <50 kopya/mL düzeyine inenlerin oranı sırasıyla %68, %64 ve %50 olarak bildirilmiştir. Bu değerler, özellikle EFV için, 24. haftadaki %76, %73 ve %71 oranlarından anlamlı ölçüde daha azdır.

Efavirenzi bırakma nedeni çoğunlukla yan etkiler olmuştur; fakat virolojik başarısızlık CVC kollarında daha fazla gözlenmiştir [CVC 100 mg %7 (s=4), CVC 200 mg %11 (s=6) ve EFV %4 (s=1)]; ancak hasta sayılarının az olması nedeniyle bu bulguların yorumlanması güçtür.

Efavirenzi bırakan hastalar dışında 24. ve 48. hafta bulguları arasında, güvenilirliğe ilişkin sinyaller, virolojik başarısızlık veya yeni direnç gibi unsurlarda önemli bir fark bulunmamıştır. Senikrivirok ile başarısızlık elde edilen 10 olgunun beşinde ilaç direnci (başlıca M184V) saptanırken, EFV kullanan

bir olguda direnç saptanmamıştır.

Senikrivirok gruplarında, mortalite ile bağımsız bir ilişkisi olan bir immün aktivasyon biyogöstergesi olan sCD14 T lenfositlerinde 24. haftada başlangıca göre olan ortalama azalma ($-0,04 \log \times 10(6) \text{ pg/mL}$) 32. haftada başlangıç düzeyine geri dönmüştür. Efavirenz grubunda ise 48. haftaya ulaşıldığında sCD14 T lenfositlerinin sayısında $+0,10 \log \times 10(6) \text{ pg/mL}$ artış olmuştur. Bu bulguların klinik anlamı henüz bilinmemektedir.

Faz 3 çalışmalarında CVC'nin 200 mg dozu (ve

yeni bir 200 mg'lik formülasyonu) kullanılsa da, sunumdan sonra gelen bazı sorular, çalışmanın tasarımı üzerinde odaklanmıştır. Senikrivirok ile lamivudinin aynı preparat içinde formüle edilmesi planlanmaktadır.

Konferanstan birkaç gün önce düzenlenen 15. Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştayı'nda (15-17 Ekim 2013, Brüksel, Belçika) yapılan bir sunumda, nonalkolik steatohepatit (NASH) için geliştirilen bir fare modelinde, CVC'nin anti-fibrotik ve anti-enflamatuvar etkilerine ilişkin ön bulgular bildirilmiştir. [3] 

Kaynaklar

1. Feinberg J et al. Final week 48 analysis of cenicriviroc (CVC) compared to efavirenz (EFV) in combination with emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) in treatment-naïve HIV-1-infected adults with CCR5-tropic virus. 14. European AIDS Clinical Society Konferansı'nda (16-19 Ekim 2013, Brüksel, Belçika). Sözlü sunum PS4/1.

<http://www.eacsmobile.org/libraryEntry/show/931867723397508523>

2. Gathe J 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. 20. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI; 3-6 Mart 2012, Atlanta, ABD). Geç başvumuş sözlü sunum 106LB. Buna ilişkin rapor aşağıdaki adreste bulunabilir.

<http://i-base.info/htb/21065>

3. Lefebvre E et al. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the dual CCR5 and CCR2 antagonist cenicriviroc in a mouse model of NASH. 15. Yandaş Hastalıklar ve İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Çalıştayı. (15-17 Ekim 2013, Brüksel, Belçika). Sözlü sunum O_16. Antiviral Therapy 2013; 18 Suppl 3:A14.

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

GSK744: Ayda bir kez enjeksiyon şeklinde uygulanması planlanan oral entegraz inhibitörü ile elde edilen 24. hafta bulguları

Simon Collins, HIV i-Base

ViiV Healthcare'in bileşiği olan dolutegravire (orjinal adı GSK-744) ilişkin bulgular da 14. European AIDS Clinical Society Konferansı'nda (16-19 Ekim 2013, Belçika, Brüksel) sunulmuştur. [1]

Bu entegraz inhibitörüne ilişkin geçmişte yapılmış çalışmalarda, ilacın hem damar içine hem de deri altına uygulanan formülasyonlarının, hem tedavi edici, hem de temas sonrası korunma (TESK) çalışmalarında ayda bir kez enjeksiyon şeklinde kullanılmasına olanak tanıyacak denli yeterince uzun bir yarı ömrü olduğu bildirilmiştir.

Virolojik etkinliği araştıran LATTE çalışmasında, GSK-744'ün oral formülasyonunun tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) ile birlikte kullanımına ilişkin bulgular elde edilmiştir. Çalışmanın 24. haftasına kadar viral yükü

saptanabilir düzeyin altına inen katılımcılar, 96. haftaya dek ağızdan GSK-744 ve rilpivirin kullanmak üzere ikili tedavi rejimine geçirilmişlerdir. [2]

Çalışmanın ilk bölümü, 10 mg, 30 mg ve 60 mg GSK-744'ü efavirenz artı TDF/FTC ile karşılaştıran açık etiketli randomize bir çalışma şeklindedir. Her kola yaklaşık 60 hasta alınmıştır.

Başlangıçta CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı yaklaşık 400 hücre/mm³, ortalama viral yük ise 4,2 – 4,4 log kopya/mL bulunmuştur. Başlangıç değerlerinin aralıkları veya değişkenlikleri sunumda belirtilmediğinden bulguları yorumlamak güç olsa da, bireylerin büyük oranda HIV enfeksiyonunun erken evresinde olduğu söylenebilir.

Çalışmanın 24. haftasında, 10 mg, 30 mg, 60 mg ve kontrol kollarında viral yükte meydana gelen düşüşler sırasıyla -2,53, -2,53, -2,50 ve -1,88 log kopya/mL bulunmuştur. Viral yükü <50 kopya/mL olan hastaların oranı (%95 güven aralığı-GA) sırasıyla %88

(%80 ile %96), %85 (%76 ile %94), %87 (%78 ile %95) ve %74 (%63 ile %85) olmuştur.

Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda 30 mg'lik doz kullanılacaktır. +

Yorum

GSK-744 ile 10 günlük tedavinin ardından viral yükte -2,2 log düşüş olduğu ve başlangıçtaki viral yük değeri bu kadar düşükken TDF ile FTC'nin altı ay boyunca eklenmiş olması değerlendirildiğinde, viral yükü saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısının neden daha yüksek olmadığını anlamak güçtür.

Günümüzde antiretroviral tedavilerin etkinliği giderek artmakta iken hedef %100'e yaklaşmak olmalıdır.

Kaynaklar

1. Margolis D et al. Once-daily oral GSK1265744 (GSK744) as part of combination therapy in antiretroviral naïve adults: 24-week safety and efficacy results from the LATTE study (LAI116482). 14. European AIDS Clinical Society Konferansı'nda (16-19 Ekim 2013, Belçika, Brüksel). Sözlü sunum özeti PS7.1.

<http://www.eacsmobile.org/libraryEntry/show/38282193537098395>

2. LATTE Study. Clinicaltrials.gov.

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

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

KONFERANS RAPORLARI

53. Antimikrobiyal Ajanlar ve Kemoterapi Disiplinlerarası Konferansı (ICAAC) 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 10-13 Eylül 2013, Denver, ABD

Küçük çaplı bir Fransız çalışmasında, raltegravirin gebelikte güvenli ve etkili olduğu gösterildi

Polly Clayden, HIV i-Base

Elli üçüncü Antimikrobiyal Ajanlar ve Kemoterapi Disiplinlerarası Konferansı'nda [Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 10-13 Eylül 2013, Denver, ABD] sunulan küçük çaplı bir Fransız çalışmasında, raltegravirin gebelikte ve HIV ile karşılaşmış bebeklerde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.

Vincent Jeantils tarafından sunulan bu veriler, Bondy-Fransa'daki Jean Verdier Hastanesinde anne- bebek çiftleri üzerinde halen sürmekte olan bir çalışmadan alınmıştır. [1]

Bu merkezdeki tüm HIV pozitif gebe kadınlar, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, doğum uzmanları ve çocuk doktorlarından oluşan bir ekibe yönlendirilmekte ve tam kan sayımı, CD4 T lenfosit sayısı, viral yük, transaminazlar, kreatinin ve glikoz değerleri aylık olarak bakılmaktadır.

2008'de başlayan çalışmaya ortalama yaşları 31 olan (18-44 arası) 31 gebe kadın alınmıştır. İki kadın Hepatit C, üç kadın ise hepatit B ile koenfektedir.

Beş (%16) kadın gebelikten önce raltegravir temelli

tedavi almaya başlamış ve bu şekilde devam etmiştir; üç (%10) ve 23 (%74) kadın raltegravire sırasıyla ikinci ve üçüncü trimesterlerinde başlamışlardır.

Beş kadın diğer antiretrovirallere karşı yan etkiler geliştiği için, 19 kadın önceki tedaviye uyumsuzluk gösterdikleri için, iki kadın da geç tanı almış olmaları nedeniyle raltegravir kullanmaya başlamışlardır.

Bu kadınların raltegravire başlarken CD4 T lenfosit sayıları 442 (155-786 arası) hücre/mm³ ve viral yükleri 17.765 (61-114,638 arası) kopya/ml bulunmuştur. Raltegravir kullanma süresi ortalama 71 (3-287 arası) gündür. Doğumdan önce viral yük ortalama 41 (0-641) kopya/ml düzeyinde bulunmuştur. Altı kadında (%19) doğumdan önce viral yük saptanabilir düzeydedir (>40 kopya/ml) ve bu sayı 45 ile 641 kopya/ml arasında değişmektedir.

Araştırmacılar, 32 bebeğin hiçbirinde (bir ikiz bebek) biyolojik bir anormallik olmadığını bildirmişlerdir. Ortalama gestasyon yaşı 38 haftadır. On beş kadın vajinal doğum, diğerleri planlı veya acil sezaryenle doğum yapmıştır. Hemen hemen tüm kadınlar (30/31)

doğum sırasında damar içi yolla zidovudin (AZT) almıştır.

Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3100 g (2120-4030 arası), ortalama boyları 48 cm (45-52 arası) ve ortalama Apgar skorları 10 üzerinden 9,6'dır. Bebeklerin hepsi dört hafta süreyle antiretroviral kullanmıştır; 23'ü sadece AZT ile dördü ikili, beşi de üçlü ilaçla profilaksi almıştır. Araştırmacılar, hiçbir bebekte yan etki saptamamıştır ve bebeklerin %93'ü altıncı ayda HIV negatif bulunmuştur.

Araştırmacılar, 16 olguda doğum sırasında anne

ve kordon kanında farmakokinetik bir inceleme yapmıştır. Anne kanındaki ve kordon kanındaki ortalama raltegravir konsantrasyonu sırasıyla 10-270 ng/ml ve 5-198 ng/ml olarak ölçülmüştür. Kordon kanının anne kanına oranı ortalama 3,48 (1-7,6 arası) bulunmuştur.

Bu çalışmadaki çocuklar altı yıl süreyle izleneceklerdir; ancak bugüne kadar beş yıl geçmiş olmasına rağmen, halen rapor edilen bir kötü sonlanım olmamıştır. 

Yorum

BHIVA gebelik kılavuzunda raltegravir kullanımı aşağıdaki şekillerde önerilmektedir: viral yük değeri >100.000 kopya/ml olan veya bilinmeyen ve gebeliğin 28. haftasından sonra gelen kadınlarda üçlü veya dördü ilaç tedavisinin bir bileşeni olarak ve doğum başladığında gelen kadınlarda AZT/lamivudin (3TC) +tek doz nevirapine ek olarak.[2] Kılavuzlar ayrıca, stabil olarak antiretroviral alan kadınlarda ilaç değişimi yapılmasını önermemektedir. İngiltere'de de bunlara benzer senaryolar beklenebilir.

Bu çalışmada kadınların %61'i aynı zamanda bir proteaz inhibitörü almıştır; kadınların biri hariç hepsi doğum sırasında damar içi AZT almış ve bütün bebekler dört hafta süreyle profilaksi kullanmışlardır. Bu nedenle, raltegravirin tek başına etkisini söyleyebilmek zordur; ancak yine de anneden bebeğe minimal HIV geçişi olduğu görülmektedir.

Her ne kadar British HIV Association (BHIVA) kılavuzunda raltegravirin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışmalar bulunmadığı belirtiliyorsa da, raltegravir viral ölümün ilk ve ikinci fazında yüksek derecede etkilidir, plasentadan hızla geçer ve yenidoğanı erken olarak korumaya alır (doğumdan sonraki günlerde stabil kalacak düzeyde terapötik konsantrasyon sağlar). Bu nedenle, özellikle geç gelen olgularda gebelikte kullanım için iyi bir aday gibi gözükmemektedir.

Otuz iki bebeğin hiçbirinde doğumsal anomali görülmemiş olması, şimdiye kadar Antiretroviral Gebelik Kayıtları'na gönderilen sınırlı sayıdaki veri ile uyumludur; ilk trimesterde raltegravire maruz kalan 119 bebeğin üçünde, ikinci ve üçüncü trimesterlerde maruz kalma durumunda ise 109 bebeğin altısında kusur bildirilmiştir. [3] Raltegravir, gebelikte kullanımı açısından C kategorisinde yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Jeantils V et al. Pregnancy and a regimen containing raltegravir: a pilot study on the Materno Foetal Safety. 53rd ICAAC, 10-13 September 2013, Denver. Oral abstract H-1463, 2013.

<http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=cc7c2e8e-d70c-4d53-b850-d62af2c1fde6&cKey=340e21de-ed1e-41e9-8808-3eb3fc60fa2f&mKey=%7b7DD36E88-52C3-4FF1-A5DF-1D00766558B8%7d>

2. BHIVA. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012

http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2012/hiv1030_6.pdf (PDF)

3. The Antiretroviral Pregnancy Registry. Interim report 1 January 1989 to 31 January 2013. (Haziran 2013).

http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf (PDF)

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

Gebelikte yüksek doz proteaz inhibitörleri kullanan kadınlarda yan etkiler sık ama çoğunlukla hafiftir

Polly Clayden, HIV i-Base

Chicago'daki bir merkezde yapılan retrospektif bir analizde, gebelik sırasında yüksek doz atazanavir/ritonavir (ATV/r) veya lopinavir/ritonavir (LPV/r) kullanan kadınlarda görülen toksisiteler arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

Gebelik sırasındaki farmakokinetik değişimler, antiretroviral ilacın etkisini azaltmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Kılavuzları gebeliğin geç dönemlerinde yüksek doz proteaz inhibitörü (PI) (ATV/r ve LPV/r) kullanımını önermektedir. İngiltere'de doz ayarlaması rutin olarak önerilmemektedir.

Çalışma, PI'nın kesilmesini veya dozunun azaltılmasını veya semptomların tedavisini gerektiren yan etkilerin oranını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Retrospektif kohort, Eylül 2007 ile Ocak 2013 arasında yüksek doz ATV/r veya LPV/r- temelli antiretroviral tedavi kullanan HIV (+) gebe kadınları içermiştir. Gruplar arasındaki yan etki oranlarının, yan etkilere bağlı olarak semptomatik tedavi başlatılması ve PI dozunun azaltılma veya kesilmesi oranlarının karşılaştırılması çalışmanın birincil sonlanma noktası olarak belirlenmiştir.

Toplamda 65 kadın çalışmaya alınmış, bunlardan 52'si LPV/r ve 13'ü ATV/r'yi sırasıyla 600/150 mg ve 400/100 mg dozunda almışlardır.

Her iki tedavi kolundaki kadınlar, ortalama yaşlarının 29 olması, çoğunun (%65) siyah ırktan olması ve sekiz yıldır HIV (+) olmaları ile birbirlerine benzer bulunmuştur. Proteaz inhibitörü dozunun artırılma

zamani, ATV/r alan kadınlarda LPV/r alanlara göre daha kısa (ATV/r grubunda 137 gün iken LPV/r grubunda 189 gün, $p < 0,05$) bulunmuştur. Araştırmacı bunun sebebini, ürünün prospektüsünde doz ayarlamasının gebeliğin 2. trimesterinde yapılmasının önerilmesine bağlamıştır.

ATV/r grubundaki kadınların çoğunluğu (%84,6) aynı zamanda tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve emtrisitabin (FTC) alırken, LPV/r grubundakilerin çoğu (%55,8) 3TC/AZT kullanmışlardır.

Çalışma süresince, ATV/r grubundaki kadınların %77'sinde viral yük saptanamayacak düzeylere (< 48 kopya/ml) inerken, bu oran LPV/r grubunda %84 olmuştur ($p = 0,32$). ATV/r grubu için 11, LPV/r grubu için 44 sonlanma noktası tespit edilmiştir. ATV/r alanlarda laboratuvar testlerinde bozukluk, LPV/r alanlardakine göre daha fazla olmuştur (sırasıyla %31,7 ve %52,6, $p = 0,08$). Bunların çoğu hiperbilirübinemiye bağlı olarak gelişmiştir.

Klinik yaklaşımlar ATV/r ve LPV/r gruplarında benzer oranlarda olmuştur (sırasıyla semptomatik ilaç kullanımı %426 ve %31,6, doz azaltılması % 4,6 ve %0, antiretrovirallerin kesilmesi % 0,77 ve %7,8.) Yan etkilerin oranı da benzer bulunmuştur (sırasıyla 1. derece %70,3 ve %78,9, 2-4. derece %29,7 ve %21). Antiretroviraller, ATV/r ile konstipasyonu olan bir kadında ve LPV/r ile anemisi olan bir kadında kesilmiştir. LPV/r grubunda üç kişide transaminazların yükselmesi nedeniyle doz azaltılmıştır. +

Yorum

Gebelikte PI'ların yüksek ve düşük dozları ile gelişen yan etkiler arasında bir karşılaştırma görmek ilginç olurdu. ABD kılavuzları, gebelik sırasında PI'ların dozunun rutin olarak artırılmasını önerirken, BHIVA kılavuzları önermemektedir; her iki ülkede de bulaş oranlarının çok düşük olduğu bildirmektedir.

Kaynaklar

O'Brien C et al. Tolerability of high dose atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir during pregnancy in HIV-infected women. 53rd ICAAC. 10 -13 September 2013, Denver. Poster özeti H-1259.

<http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=5c940d30-94de-4e56-a369-243fcd3df91c&cKey=8d82be66-7df4-4caa-9b55-239081196729&mKey=%7b7DD36E88-52C3-4FF1-A5DF-1D0076>

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

ANTİRETROVİRALLER

Etravirinin günde tek doz ve iki doz uygulanmasının farmakokinetiği

Simon Collins, HIV i-Base

Etravirinin daha önce tedavi görmemiş hastalarda kullanıldığı randomize bir çalışmadan yapılan bir farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik analiz, tek doz ilaç kullanımını desteklemek üzere, Clinical HIV Trials'ın Mayıs/Haziran sayısında yayımlanmıştır.[1]

Bu analiz, 2 adet nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ilacın [tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC)-%60; abakavir (ABC)/lamivudin (3TC)-%26; ve zidovudin (AZT)/3TC-%14] yanında verilen etravirin (4X100 mg tablet, günde tek doz, öğünle birlikte) veya efavirenz (600 mg-günde tek doz) kollarına randomize edilen, daha önce tedavi almamış 157 hasta üzerinde yapılmış olan çift-kör 48 haftalık SENSE çalışmasının sonuçlarına dayanılarak yapılmıştır. Bu çalışma, etravirinin efavirenz ile tolere edilebilirlik açısından karşılaştırılması amacıyla düzenlenmiştir ve 12 hafta içinde santral sinir sistemi ile ilgili olayların görülmesi birincil sonlanma noktası olarak alınmıştır.

Çalışmanın, 12. ve 48. haftalarında elde edilen belli başlı bulguları 2011'de yayımlanmıştır.[2,3]

Hastaların %81'i erkek, %85'i beyaz ırktan, başlangıçtaki ortalama CD4 T lenfosit sayısı 302 hücre/mm³ ve ortalama viral yük 4,8 log kopya/ml (%34'ünde >100.000 kopya/ml) olarak belirtilmiştir.

İkincil analizde, etravirinin eğri altındaki alan (EAA) ve vadi plazma konsantrasyonları ile etkinliği ve güvenilirliği arasındaki ilişki araştırılmış ve elde edilen bulgular aynı zamanda daha önce yapılmış olan farmakokinetik çalışmalarla kıyaslanmıştır. Farmakokinetik hiçbir parametre ile cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı veya HCV durumu arasında bir ilişki saptanmamıştır. İlaça maruz kalma düzeyleri diğer tek doz çalışmalardakine benzer bulunmuştur ve bunlar, günde iki doz 200 mg darunavir/ritonavir + TDF/FTC kombinasyonunda elde edilen değerlerden daha yüksektir. (Bkz. Tablo 8)

Tablo 8. SENSE ve diğer çalışmalarda etravirinin farmakokinetiği

Çalışma	ETR dozu	EAA24sa (ng*h/mL)	Cosa (ng/mL)
SENSE (s=71)	400 mg QD	12,447 (8,261–15,652)	330 (188–472)
HIV 2032 (s=21)	400 mg QD	10,412 (3,364–18,650)	233 (58–480) **
Monetra(s=24)	400 mg QD	Analiz yapılmamış	422 (264–655)
DUET (s=575)	200 mg BD	9,044 (916–119,680)	298 (2–4,852) **

EAA24sa, doz aralığında eğri altındaki alan; Cosa, vadi konsantrasyonu; ETR, etravirin.

** Geometrik ortalama ve %95 güven aralığı

Parantez içindeki değerler çeyrek değerler genişliğini göstermektedir.

EAA düzeyleri ile yan etkiler arasında bir ilişki saptanmamıştır. C max ile ilgili bir veri sunulmamıştır.

Benzer şekilde, 48.haftada viral yükteki azalmalar (yaklaşık olarak orta çeyrek değer için -3,0 ve en düşük ve en yüksek çeyrek değerler için -3,3 log kopya/ml) ile etravirinin vadi konsantrasyonu arasında (1-4 arasındaki çeyrek değerler için sırasıyla <188, 188-329, 330-471 ve >471 ng/mL) bir ilişki bulunamamıştır.

Etravirinin yarılanma ömrü 30-40 saattir ve önceki

çalışmalarda, 200 mg günde iki doz uygulamaya göre 400 mg günde tek doz uygulamada vadi düzeyleri %25 daha düşük bulunmuş olmasına rağmen, yine de bunun vahşi-tip HIV için hesaplanan IC₅₀ değerinden (4 ng/ml) 50 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. [4,5,6]

Daha önce tedavi deneyimi olan hastalarda ilaç değiştirilerek yapılmış olan bir çalışmada, 24 hastanın üçünde virolojik başarısızlık gözlenmiş, ancak bu olguların ikisinde zaten başlangıçta etravirin direnci olduğu bildirilmiştir.[4] 

Tek doz etravirin kullanımının bildirildiği birkaç çalışma vardır; ancak etravirinin yarılanma ömrünün 30-40 saat olduğu bilindiği halde, neden günde iki doz alınacak bir ilaç olarak üretilmiş olduğu anlaşılamamaktadır.

Bu çalışmada, tek doz etravirin uygulaması ile daha önce çift dozla yapılmış olan uygulamaları karşılaştırmak güctür; çünkü önceki çalışmalarda darunavir/ritonavir ile yapılmış olan kombinasyon etravirinin düzeylerini düşürmüştür.

Birçok antiretroviral ilaç başlangıçta güvenli kabul edilen dozlarda onay almış, ancak daha sonra, AZT, 3TC, stavudin (d4T), ABC, nevirapin ve efavirenzde olduğu gibi, günlük doz sayıları azaltılmış veya ilaç dozları düşürülmüştür. Ancak böyle olması, yeni belirlenen dozun ilaç düzeylerine olan etkisine ve klinik çalışmalardan elde edilen destekleyici verilere bağlıdır. Bu değişiklikler çoğu kez ilacın ilk onayından çok sonraları gerçekleşmekte ve bu nedenle hastalar, daha basitleştirilmiş tedavi olanağından mahrum kalmaktadır. Raltegravir bu durumun dışında kalan bir örnektir; iki doz uygulama ile başlanıp viral yük baskılandıktan sonra tek doza düşmek yerine, başlangıçtan itibaren tek doz olarak kullanılmıştır.

Kaynaklar

1. DiPerri G et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine 400 mg once daily in treatment naive patients. HIV Clinical Trials, (2013), 14 (3);92-98.

<http://thomasland.metapress.com/content/20mo87475p598p77>

2. Nelson M, Stellbrink H, Podzamczar D, et al. A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naive, HIV-1-infected population. AIDS. 2011;25(3):335-340. Concise communication.

http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2011/01280/A_comparison_of_neuropsychiatric_adverse_events.7.aspx

3. Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naive patients: 48-week results. AIDS. 2011;25(18):2249-2258.

http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2011/11280/Phase_2_double_blind_randomized_trial_of.7.aspx

4. DeJesus E et al. Pharmacokinetics of once-daily etravirine without and with once-daily darunavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV type-1 infected adults. Antivir Ther. 2010;15:711-720.

<http://www.intmedpress.com/serveFile.cfm?sUID=9ba2db58-eaad-4712-bf45-416326b0908e>

5. Peter M et al. Etravirine has no effect on QT and corrected QT interval in HIV-negative volunteers. Ann Pharmacother. 2008 Jun;42(6):757-65. doi: 10.1345/aph.1K681. Epub 2008 Nisan 29.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445705>

6. Schneider L et al. Switch from etravirine twice daily to once daily in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-resistant HIV-infected patients with suppressed viremia: the Monetra study. HIV Clin Trials. 2012 Sep-Oct;13(5):284-8. doi: 10.1310/hct1305-284.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23134629>

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

İlk seçenek ilaç kombinasyonlarında vücut ağırlığı, yağsız vücut kitlesi ve kemik mineral dansitesindeki boylamsal değişiklikler: ACTG 5205 alt çalışması

Matt Sharp, HIV I-Base

Tedavi kılavuzları değiştikçe ve daha fazla kişi yaşam boyu kullanmak üzere antiretroviral tedaviye başladıkça, çeşitli tedavi rejimlerinin vücut üzerindeki etkisini anlamak önem kazanmaktadır. Yeni bir çalışmada, değişik rejimlerle tedaviye başlandıktan sonra, bunların yağsız vücut kitlesi (YVK) ve kemik mineral dansitesi (KMD) üzerindeki etkileri bildirilmiştir.

Geniş çaplı ACTG 5202 çalışmasında, daha önce tedavi almamış 1857 hasta tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC) veya abakavir (ABC)/lamivudin (3TC) ile birlikte efavirenz (EFV) veya atazanavir/ritonavir (ATV/r) başlamak üzere randomize edilmişlerdir. Bu çalışmaya ayrıca AIDS'in 13 Ağustos 2013 sayısında bir analizi yayınlanan bir metabolik alt çalışma da dahil edilmiştir.[1] Daha

önceki metabolik çalışmalar KMD, periferik yağlar ve iç organlara ait yağlar üzerinde yoğunlaşmıştır.[2, 3]

Bu bildirinin konusu, başlangıçtan 96. haftaya kadar nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörlerinin (NRTI) bileşenlerini topluca ve rastgele biçimde vücut ağırlığı ve yağsız vücut kitlesi yönünden karşılaştırmak üzere gerçekleştirilen post-hoc bir analizdir. Çalışmanın 24., 48. ve 96. haftalarında ve izlem sonuna kadar her 48 haftada bir olmak üzere tüm vücut absorpsiyometrisi (DXA) ile kalça ve lomber vertebra ölçümleri, ayrıca başlangıçta ve 96. haftada tek kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleri yapılmıştır. Yağsız vücut kitlesi, DXA ile belirlenen yağsız ve kemiksiz vücut kitlesi olarak tanımlanmıştır.

Başlangıçta tedavi niyetli analiz yapılmış olmakla birlikte, ABC/3TC ile elde edilen virolojik başarısızlıklar nedeniyle Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu tarafından çalışmanın NRTI bileşeninin körlenmesi önerisi üzerine tedavi edilenlerde ikinci bir analiz daha yapılmıştır.

Bu alt çalışma (A5224s), Amerika Birleşik Devletleri ve Porto Rico'daki 37 ACTG çalışma bölgesinden 269 katılımcıya ait sonuçları içermektedir. Başlangıçtaki demografik özellikler, ortalama (+/- standart sapma) yaş 37 (+/-10), vücut ağırlığı 78,0 kg (15,5), ortalama (çeyrek değerler genişliği-ÇDG) beden kitle endeksi (BKE) 24,9 lg/m² (21,8 – 28,2) şeklinde belirlenmiştir. Ortalama CD4 T lenfosit sayısı 236 hücre/mm³ (+/- 185) ve ortalama (ÇDG) viral yük 4,6 log kopya/mL (4,2–4,9) bulunmuştur. Katılımcıların çoğu erkek (%85), %15'i kadındır. Antiretroviral rejimleri ne olursa olsun, tüm katılımcılar 96. haftanın sonunda ortalama olarak 4,8 kilo almışlardır (p<0,001) Ancak, ATV/r kolundakiler, EFV kolundakilere göre istatistiksel olarak belirgin şekilde daha fazla kilo almıştır. Beden kitle endeksi de tüm katılımcılarda 96. haftanın sonunda ortalama 1,5 kg/m² artış göstermiştir ve bu artış EFV kolundakilere göre ATV/r kolundakilerde daha fazla olmuştur (Tedavi niyetli analizinde 0,88 kg/m² artış). Yağsız vücut kitlesindeki değişiklikler de tüm tedavi kollarında

96. haftada ortalama 1,4 kg düzeyinde belirgin bir artış göstermiştir. HIV RNA düzeyleri en az 100.000 kopya/mL olan ve ATV/r koluna randomize edilen katılımcılarda EFV koluna göre YVK'deki ortalama artışların daha fazla olması ilginçtir. Genel olarak bakıldığında, tedavi koluna göre düzeltme yapıldıktan sonra, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısının düşük ve viral yükün yüksek olması durumunda 96. haftada toplam vücut kitlesi, BKE ve YVK'de daha fazla artış görüldüğü saptanmıştır.

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde kalça ve lomber vertebraların KMD'lerine bakıldığında, ABC/3TC alanlarda başlangıç ve 96.hafta arasında, diğer rejimlere göre kalça KMD yüzdesinde daha fazla azalma (ortalama değişim 1,35; %95 güven aralığı-GA 0,18, 2,35; p=0,02) olduğu görülmüştür. Bu rejimin aynı zamanda 0. ve 96. haftalar arasında lomber vertebraların ortalama KMD yüzdesinde daha az kayba neden olduğu saptanmıştır (ortalama değişim 2,00; %95 GA 0,66, 3,33; p=0,004.). EFV ile karşılaştırıldığında, ATV/r'nin lomber vertebralarda daha fazla ortalama yüzde kaybına neden olduğu görülmüştür (ortalama değişim -1,46; %95 GA -2,82; -0,10; p=0,035).

Beklendiği üzere, başlangıçtaki CD4 sayısının ve vücut ağırlığının düşük olması, HIV RNA düzeyinin daha yüksek olması, 96 hafta içinde YVK'de artışın daha az olması, 96 hafta içinde CD4 T lenfosit sayısındaki yükselmenin daha hızlı olması ve kırık öyküsünün bulunması, her iki ölçümde de KMD'deki kayıplarla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılara göre bu çalışma, güncel olan bir ilk seçenek tedavi rejimine başlandıktan sonra YVK'deki değişimleri boylamsal olarak gösteren, vücut ve iç organ yağlarını ölçen ve YVK'nin kemik mineral dansitesindeki değişimlere etkisini ölçen tek çalışmadır. Araştırmacılar aynı zamanda, vücut ağırlığı, BKE ve YVK'deki değişimlerin KDM'deki bazı değişimlere de yol açabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmanın eksik noktaları ise, izlem süresinin kemiklerle ilgili sonlanım noktalarını yeterince belirleyecek kadar uzun olmaması ve çalışmaya katılanların genç olmaları şeklinde belirtilmiştir. +

Yorum

Bu yorumlanması güç bir çalışmadır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmiş de olsa, bireysel sonuçlar ve yaşam tarzları ile ilgili faktörler göz önüne alınmadan klinik bir geçerliliği olmayabilir. Araştırmacılar, uygun ayarlamaları yapmadan gerçekleştirilen çok sayıda analizin tip-1 hatalarına yol açabileceğini de belirtmişlerdir.

Ancak, elde edilen veriler, halen yaygın olarak kullanılmakta olan birinci seçenek kombinasyon tedavilerine

başlarken, tedavi süresince meydana gelebilecek çok çeşitli değişimler konusunda yol gösterici olmaları yönünden önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Erlandson, Kristine M. et al. Weight and lean body mass change with antiretroviral initiation and impact on bone mineral density. AIDS 2013, 27(13):2069–2079. DOI:10.1097/QAD.0b013e328361d25d.
http://journals.hww.com/aidsonline/Fulltext/2013/08240/Weight_and_lean_body_mass_change_with.7.aspx
 2. McComsey GA et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. Clin Infect Dis. (2011) 53 (2): 185-196. doi: 10.1093/cid/cir324.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/2/185.full>
 3. McComsey GA et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. J Infect Dis. (2011) 203 (12): 1791-1801. doi: 10.1093/infdis/jir188.
<http://jid.oxfordjournals.org/content/203/12/1791.full>
- Diş web sitelerinin bağlantıları makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

TEMEL BİLİMLER VE İMMÜNOLOJİ

Kök hücre nakli alıcısı Boston hastalarında HIV geri tepti

Richard Jefferys, TAG

NOT: Bu makale, HTB'nin 2014 Ocak/Şubat sayısına dâhil edilmesi planlanan bir baskı öncesi yayındır.

5 Aralık 2013 tarihinde, Miami'deki bir bilimsel toplantıda, Massachusetts'deki Brigham ve Kadın Hastanesi'nden Timothy Henrich, daha önce kök hücre nakli yapılmış ve daha sonra HIV tedavisi kesilmiş olan iki bireyde HIV viral yükünün saptanabilir düzeylere yeniden yükseldiği şeklinde üzücü bir haber vermiştir. [1]

Bu durumda antiretroviral tedaviye, olguların birinde bu yılın Ağustos ayında, diğerinde ise tedavi kullanılmayan sekiz ayın ardından yakın tarihte yeniden başlanmıştır.

Temmuz 2012'de, Henrich ilk kez Boston bölgesinde, kanser tedavisi için kök hücre transplantasyonu yapılmış ve ardından virüs rezervuarları tamamen kaybolmuş olan iki HIV pozitif birey hakkında bir bildirimde bulunmuştur. [2] Bu olgu raporları daha sonra Journal of Infectious Diseases'da yayımlanmıştır. [3]

Her iki bireyde de transplantasyon işlemleri devam ederken ve bittikten sonra antiretroviral tedaviye devam edilmiştir; bu nedenle, bu bulguların, HIV

rezervuarlarında ciddi bir kaybı veya enfeksiyonun şifa ile sonuçlandığını yansıtmayı yansıtmadığı tam olarak belirlenememiştir.

Bu yıl daha erken bir tarihte Henrich, antiretroviral tedaviye ara verildikten sonraki kısa vadeli bulguları sunmuş ve HIV viral yükü saptanabilir düzeyin altında kalmaya devam ettiğinden (yedi ve 15 haftalık izlemden sonra) büyük ilgi toplamış, bu bulgular, HIV'in tam şifasının nihayet mümkün olduğu konusunda ümitleri yeniden yeşertmiştir. [4]

Bu bulgulara ilk yanıt, bu iki birey için duyulan endişe olabilir. HIV enfeksiyonunun tam şifası için yapılan araştırmalar bağlamında elde edilen sonuçlar ılımlı olmakla birlikte, bilimsel çabalara ciddi düzeyde katkı sağlama potansiyeline de sahiptir.

Timothy Borwn olgusunda, CCR-5 koreseptörü olmayan bir vericiden alınan kök hücreler kullanılmış ve bu olguda HIV enfeksiyonunun şifa ile sonuçlandığı kanaatine varılmıştır (hasta altı yıldır antiretroviral kullanmamaktadır ve viral geri tepme halen yoktur).

Henrich'in hastaları ise CCR5 düzeyleri normal olan bireylerden kök hücre transplantı almışlardır ve bu işlemin diğer unsurlarının (bağışıklığı zayıflatan hazırlayıcı rejimler ve/ya nakilden sonra gelişmiş

olabilecek greft-versus-host hastalığı) HIV'in eliminasyonuna katkıda bulunmuş olabileceği doğrultusunda bir spekülasyon yapılmıştır.

Elde edilen bulgular, antiretroviral tedavi kesildikten sonra kısa vadede HIV geri tepmesinin olmamasının dikkatle yorumlanması ve şifa kanıtı olarak değerlendirilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Henrich, bu yılın başlarında geri tepme olmadığını söylerken bu noktanın üzerinde dikkatle durmuştur.

Ayrıca bu çalışma, mevcut teknolojiler ile gözden kaçabilecek az miktarda virüsü tanımlamaktaki zorluğu da ortaya koymaktadır.

Bu olguların ve olgulardan elde edilen bilgilerin şifa konusundaki araştırmalara nasıl ışık tutabileceği konusunun Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (3-6 Mart 2014, Boston) (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) daha ayrıntılı olarak tartışılması beklenmektedir. [5] 

Kaynak

TAG Basic Science Blog. HIV rebounds in Boston stem cell transplant recipients (06 Dec 2013).

<http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

Kaynaklar

1. Lazar K. HIV virus returns after cure hope rose: 2 Boston patients had transplants of marrow, halted powerful drugs. Boston Globe. (06 Aralık 2013).

<http://www.bostonglobe.com/lifestyle/health-wellness/2013/12/05/hiv-virus-returns-after-cure-hope-rose/kSUyH1YkgJ27AP4aZwpUXJ/story.html>

2. 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. 19. Uluslararası AIDS Konferansı, 22-27 Temmuz 2012, Washington. Özet THAA0101.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=6016> (Abstract)

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

3. Henrich T et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type-1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. J Infect Dis. (2013) 207 (11): 1694-1702. doi: 10.1093/infdis/jito86.

<http://jid.oxfordjournals.org/content/207/11/1694.long>

4. Henrich T. Long-term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in two HIV-infected individuals. IAS Search for a Cure symposium. 7. IAS Konferansı, 30 Haziran – 3 Temmuz 2013, Kuala Lumpur, Malezya. S6.3.

<http://www.youtube.com/watch?v=okPVcippJnY&feature=youtu.be> (video sunumu)

5. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2014. 3-6 March 2014, Boston.

<http://www.croi2014.org>

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

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları

01 Ekim 1985 – 31 Temmuz 2013

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı ve Salgın Hastalıkların Kontrolü Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Şubesi

<i>Yıllar</i>	<i>HIV(+)</i>	<i>AIDS</i>	<i>Toplam</i>
1985	0	3	3
1986	1	1	2
1987	32	8	40
1988	21	11	32
1989	22	11	33
1990	23	13	36
1991	27	24	51
1992	36	29	65
1993	47	33	80
1994	48	35	83
1995	59	28	87
1996	92	35	127
1997	95	38	133
1998	82	42	124
1999	89	28	117
2000	111	46	157
2001	137	45	182
2002	136	41	177
2003	136	46	182
2004	175	58	233
2005	246	46	292
2006	253	44	297
2007	345	24	369
2008	390	53	443
2009	436	67	503
2010	516	73	589
2011	632	78	710
2012	973	95	1068
2013 (ilk 6 ay)	545	42	587
Toplam Sayı	5706	1096	6802

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında söyleşi köşesinin konuğu Training and Resource Initiative (JUSTRI) yöneticisi Dr. Mike Youle. Sayın Dr. Youle'a dergimize konuk olduğu için teşekkür ederiz.

HTB Dr. Youle sizi Türkiye'de HIV/AIDS alanında çalışan pek çok kişi verdiğiniz eğitimler sebebiyle tanıyor olsa da kendinizi tekrar kısaca tanıtabilir misiniz?

MY Ben İngiltere'de 28 yıldır HIV hastalarıyla ilgilenen bir hekimim. Kuzey Londra bölgesinde Royal Free Hastanesi'nde hem klinisyen olarak hem de hastalar için yeni tedaviler ve stratejiler geliştirmek üzere çalışmaların yapıldığı HIV Araştırmaları bölümünün yöneticisi olarak çalışmaktayım.

HTB JUSTRI nasıl ve hangi amaçlarla kuruldu?

MY İngiltere'de izlediğim hastaların çoğu şu anda çok iyi durumda ve hem iyi bir sağlık hizmeti alma hem de en yeni tedavilere ulaşma şansı var. Birkaç yıl önce, Sırbistan, Türkiye ve Romanya gibi ülkelere yaptığım çeşitli ziyaretlerde, HIV/AIDS alanında büyük bir gayretle çalışan hemşire ve doktorların, altyapı, kaynaklar ve eğitim konularında yardıma ihtiyacı olduğunu fark ettim ve bu konuda onlara destek olabileceğimi düşünerek JUSTRI'yi kurdum.

HTB JUSTRI olarak uluslararası odaklı bir kurumsunuz; ancak özellikle Güneydoğu Avrupa, Ortadoğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde çalışmalarınızın yoğunlaştığını görüyoruz. Bunun sebebi nedir?

MY Küresel düzeyde sorunlarla ilgilenen pek çok kuruluş bulunmakla birlikte, işbirliği içinde çalıştıklarında kendi gereksinimlerini karşılayabilecek ülkeler ve küçük bölgeler üzerinde yoğunlaşmanın daha yararlı olacağını düşündük. Güneydoğu Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da birkaç gönüllü kişinin, kendi iletişim ağları elverdiğince yardımcı olmaya çalıştıklarını fark ettiğimizde de bu bölgelere ağırlık vermeye karar verdik. Bu bölgeleri ziyaret etmekten ve oralarda çalışmaktan özel bir zevk duyduğumu da ayrıca belirtmek isterim.

HTB Bugüne kadar ne gibi çalışmalar yaptınız ve önümüzdeki dönemde planlanan çalışmalarınız hakkında bilgi verebilir misiniz?

MY İlk birkaç yıl, JUSTRI için bir öğrenme ve deneyim kazanma süreci oldu ve bu zaman diliminde, toplantılar düzenleyerek, değişim programları yürüterek bu alanda çalışan arkadaşlarımıza, gereksinim duydukları desteği vermek üzere kaynak geliştirerek, birlikte çalıştığımız ülkeler ve gruplar ile ilişkilerimizi geliştirmeye çalıştık. 2014 yılının

başlarında, bir planlama ve strateji geliştirme toplantısı düzenleyerek, hem HIV hem de viral hepatit, tüberküloz ve diğer koenfeksiyonlar için daha iyi bir tedavi ve bakım yaklaşımı geliştirebilmek için bundan sonra neler yapmamız gerektiği konusunu tartışmayı planlıyoruz.

HTB Geçtiğimiz aylarda hemşirelerin eğitimine ve ilgi alanımıza giren ülkelere hemşireler arasında bir ağ oluşturmaya yönelik ortak bir çalışma gerçekleştirdik. Sizce HIV tedavisinde hemşirelerin rolü yeteri kadar önemseniyor mu?

MY Hemşireler, HIV ile yaşayan hasalara sunulan her tür hizmette yaşamsal bir öneme sahiptir. Hemşirelerin bu alandaki rolü, hemen hemen tüm ülkelerde hızla gelişmiştir ve bu gelişim, çalıştığımız her yerde tüm taraflara yarar sağlayacak bir süreçtir. Geleneksel anlayışın egemen olduğu bazı bölgelerde hemşirelik hizmetlerinin, hastalara verilen bütüncül bakım hizmetinin bir parçası olarak henüz değer bulmamış olması, iyi eğitilmiş, yüreklendirilmiş ve iyi desteklenmiş hemşirelerin sağlayabileceği büyük yararı sınırlayacağından, talihsizlik olarak nitelenebilir. .

HTB Türkiye'de ve bölge ülkelerinde HIV/AIDS önleme-tedavi-bakım ve destek faaliyetlerini dışarıdan bir gözle değerlendirdiğinizde en sorunlu gördüğünüz alanlar nelerdir?

MY Damgalama, parasal sorunlar ve politik yaklaşımlar Türkiye'de HIV'e verilen yanıtta sırasıyla en önemli sorunlar gibi görünmektedir. 1980'lerde ve 90'larda İngiltere'de de benzeri bir yaklaşım söz konusu olduğundan buna şaşırmamak gerekir. Ancak, bu alanlarda iyileştirmeler yapılmadığı takdirde, HIV, sıra dışı ve toplum dışına itilmiş kişilerin hastalığı olmaktan öteye gidemeyecektir; hastalar ya geç tanımlanacak ya da hiç tanı alamayacaktır ve ülkedeki enfeksiyon yükü hızla artacaktır. Sivil toplum bu sorunların bir kısmına el atabilirse de, yukarıda adı geçen tüm alanlarda yeterli mali güce sahip, iyi organize edilmiş ve bütünleşik hizmetlerin ve şeffaf ve müşfik bir ulusal stratejinin yerini alabilecek başka bir kurum ya da kuruluş olmadığını söyleyebilirim.

HTB HIV tedavisindeki gelişmeler neticesinde tedaviye erişebilen HIV pozitifler neredeyse normal yaşam sürelerini yaşıyorlar. Bu sebeple özellikle batıda sağlık çalışanları artık HIV ve yaşlanma ile ilgili sorunlara odaklı çalışıyorlar. HIV ve yaşlanma

ile ilgili biz sağlık çalışanlarını ve hastaları bekleyen yaygın sağlık sorunları nelerdir?

MY HIV ile yaşayan bireyler için şu anda en önemli konu tanı konmasıdır. Bir kişinin HIV ile enfekte olduğunu bilmediği takdirde, hastalanmaktan kaçınması ve tedaviden yarar görmesi mümkün olmayacaktır. Tanı alan ve tedavi kullanan hastalar içinse temel hedef, en etkili, en güvenli ve en iyi tolere edilen antiretroviral kombinasyonlarla ideal tedavi rejimine ulaşmak olmalıdır; bunun için de yeni kullanıma giren tedavilere ulaşabilmek önemlidir. Bu yaklaşım, yan etkilerden ve diyabet ve böbrek hastalığı gibi ağırlaşan yandaş hastalıklardan kaynaklanan sorunların azalmasına neden olacağından, uzun vadede ekonomik açıdan tasarruf edilmesini sağlar. HIV tanısı ve tedavisinin normalleştirilmesi gerekir ki bu, sadece genel toplumun değil, aynı zamanda ve özellikle sağlık çalışanlarının da HIV pozitif kişilere uyguladığı damgalamanın önlenmesinde başlıca engeldir.

HTB Türkiye'deki sağlık çalışanları ile HIV hastaları arasında zaman zaman iletişim kazaları yaşanıyor ve bu durum hekim ile hasta arasında önemli sorunlar

yaratabiliyor. Deneyimli bir doktor olarak sağlık çalışanlarının hasta yaklaşımında nelere dikkat etmesini önerirsiniz?

MY Öncelikle onlara nazik davranın; onları kendi anneniz, babanız, kardeşiniz, eşiniz veya çocuğunuz gibi düşünün. HIV pozitif kişilerin, diğer hastalardan hiçbir farkı yoktur ve onlar da diğer hastalar gibi sizin beceri ve yetenekleriniz doğrultusunda sunacağınız en iyi tanı, tedavi ve bakım hizmetlerine ve şefkate ihtiyaç duyarlar. Eğer herhangi bir konuda kendinizden emin değilseniz veya bilgi eksikliğinin farkındaysanız dürüst olun ve meslektaşlarınıza danışmaktan ya da internette yanıt aramaktan çekinmeyin. Sorularınıza yanıt bulacağınız bir yer mutlaka vardır. Son olarak, bunun da diğerleri gibi tedavi edilen bir hastalık olduğunu unutmayın.

HTB Eklemek istediğiniz başka bir şey var mı?

MY JUSTRI web sitesinde (www.justri.org) Türkçe de dâhil olmak üzere pek çok farklı dilde eğitim materyaline ulaşmak mümkün. Türk hekimlerinin bu siteye üye olmalarını öneriyorum.

HTB Teşekkür ederiz. 

1 Aralık Dünya AIDS Günü

Gençlerde HIV enfeksiyonu artıyor!

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan açıklamaya göre 1985'ten 2013 Kasım ayına kadar toplam 7 bin 50 kişi HIV ile enfekte oldu. 2013'ün ilk altı ayında enfekte olanların sayısı, yeni enfeksiyonlarda bugüne kadar görülen en yüksek artışın yaşandığını gösteriyor. Türkiye'de 1985'den bugüne dek, HIV ile enfekte olan bireylerin %26'sı 15-29 yaş aralığındaki gençlerden oluşuyor. Bu yaş aralığı için son 5 yılı değerlendirdiğimizde ise, bu oran 2007'den 2012'ye kadar %86 oranında arttı.

1 Aralık Dünya AIDS Günü nedeniyle konuyla ilgili kamu, özel ve sivil toplum kuruluşları her yıl olduğu gibi bu yıl da çeşitli etkinlikler gerçekleştirdi. En kapsamlı etkinlikler Pozitif Yaşam Derneği'nin öncülüğünde ve Türk Tıp Öğrencileri Birliği, Toplum Gönüllüleri Vakfı, Ulusal Gençlik Platformu ve Habitat İçin Gençlik Derneği işbirliğiyle 47 il ve 80 yerelde gerçekleştirildi.

HIV/AIDS hakkında doğru bilgilanmek ve HIV ile yaşayanlara yönelik önyargıları hep birlikte ortadan kaldırmak amacıyla İstanbul - Kadıköy Belediyesi'nin toplantı salonunda bir araya gelen temsilciler bu yıl

özellikle gençlere yönelik söylemlere vurgu yaptılar.

Toplantıda konuşan Pozitif Yaşam Derneği Yönetim Kurulu üyesi Pınar Öktem, gençlerin önceki kuşaklardan çok farklı, daha donanımlı, daha meraklı olduğuna dikkat çekerek şunları söyledi; "HIV ile yaşayan kişilere yönelik ayrımcılığı ortadan kaldırmak ve toplumun bir parçası olduklarını göstermek, gençlerin cesareti ve iradesiyle mümkün!"

HIV ve AIDS birbirinden farklıdır!

HIV enfeksiyonu ile AIDS'in aynı şey olmadığını, AIDS'in tedavi almayan kişilerde görülen geç dönem hastalığı ifade ettiğini aktaran Prof. Dr. Volkan Korten (Marmara Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı) "Günümüzde erken tanı alan, tedaviye ulaşan ve tedavisini düzenli sürdüren kişiler 'normal' ve kaliteli bir yaşama devam edebiliyor, bebek sahibi olabiliyorlar. Artık düzenli ilaç kullanan ve takiplerini aksatmayan kişilerde HIV ile ilişkili enfeksiyonlar bir problem teşkil etmemektedir." dedi ve ekledi "Son yıllarda başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada ölümler azalmış, bazı ülkelerde

yeni enfeksiyonların sayısında da belirgin düşüşler yaşanmıştır. Bunların sonucu olarak HIV ile yaşayan kişi sayısı artmaktadır.”

Bu senenin farkındalık temasını oluşturan gençlerle ilgili olarak Korten şunları söyledi; “Ülkemizde yeni tanı alan her 10 kişiden 3’ü 30 yaş altındadır. Gözlemlerimiz gençlerin çoğunun HIV başta olmak

üzere cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkındaki bilgi ve tutumlarının çok eksik ve hatalı olduğuna işaret etmektedir. Ülkemizde çok geç kalmadan gençleri ve risk altındaki gurupları hedefleyen eğitim, test sistemi ve erken tedavinin bir strateji olarak uygulanmaya başlanması gerekmektedir.”



Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezleri yeniden açılmalı!

Pozitif Yaşam Derneği Başkan Yardımcısı / PhD Pınar Öktem test, tanı alma ve tedavi sürecinde yaşanan şu sorunlara işaret etti; “Ülkemizde anonim olarak ve danışmanlık olarak test yaptırılabilir merkezlerin olmaması en önemli eksiklerimizdendir. Bu durum hem geç tanı alınmasına, hem de HIV statüsünün kabullenmesinde zorluklara yol açmaktadır. Ayrıca önyargılar ve ayrımcılık testten kaçınmaya, testten kaçınma kişinin HIV ile enfekte olduğunu bilmemesine, bu da yayılımın katlanarak artmasına neden olmaktadır.”

Test öncesinde ve sonrasında doğru bir danışmanlık hizmeti almış olmanın, hem tedaviye hem de HIV ile sosyal yaşama uyum sağlama yönünde çok büyük fark yarattığını kaydeden Öktem, Gönüllü Test ve Danışmanlık Merkezleri’nin ülkemizde yeniden açılması ve yaygınlaştırılması gerektiğini vurguladı. Öktem ayrıca gençlere seslendi; “Önyargıları, ancak doğru bilgi yıkabilir. O yüzden cinsel sağlık konusunda bilgilenebilir, her durumda ve her seferinde mutlaka korunun ve test yaptırmaktan çekinmeyin.”

“Ayrımcılığı önleyemezsek, yayılımı da engelleyemeyiz”

2012 yılı küresel HIV/AIDS raporuna göre dünyada tahmini olarak 35,5 milyon kişinin HIV ile yaşadığını söyleyen Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) Türkiye sorumlusu PhD Ela Aktürkoglu, az ve orta gelirli ülkelerde 9,7 milyon kişinin antiretroviral (HIV’i baskılayan) tedaviye ulaştığını bildirdi.

Aktürkoglu ayrıca UNAIDS’in bu seneki teması

olan **#sıfırayırmıcılık** kapsamında, ayrımcılığın HIV/AIDS alanında bir kısır döngü yarattığını vurguladı. “UNAIDS, HIV’e ve HIV ile yaşayanlara karşı ayrımcılık önlenemezse, yayılımın da engellenemeyeceğini savunmaktadır. HIV ile yaşayan bireyler onurlu, tam ve üretken bir yaşam sürdürme hakkına sahiptir. Kim oldukları nedeniyle hiç kimse ayrımcılığa maruz kalmamalıdır.” dedi.

Bir imza da sen ver!

Pozitif Yaşam Derneği, daha önce çalışan fakat kapatılan Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezlerinin yeniden faaliyete geçirilmesini talep eden bir imza kampanyası başlattı. Destek için:

<http://www.change.org/tr/kampanyalar/hivepozitifbak-%C3%BCcretsiz-ve-anonim-hiv-testi-merkezleri-yeniden-a%C3%A7%C4%B1mal%C4%B1-saglikbakanligi>

Vitrinlere Dikkat!

MAC Kozmetik ve Levi’s mağazalarında bir hafta boyunca HIV/AIDS ile ilgili bilgilendirici görseller bulundu. Bunun yanında yine aynı gün, bahsi geçen mağazalarda müşterilere kırmızı kurdeleler ve Pozitif Yaşam Derneği broşürleri dağıtıldı.

Moda dünyası da Pozitif Bakıyor!

Daha önce New York’ta HIV/AIDS temalı bir koleksiyon ile adından söz ettiren modacı Ayhan Yetgin, bu yıl için özel bir mini koleksiyon hazırladı. Bu çalışmaları Aralık ayı içinde çeşitli moda dergilerinde, bloglarında ve medyada yer alacak.

Öğrenmek için dinle!

Bunların yanı sıra POWER FM de 1 Aralık günü boyunca konuyla ilgili farkındalık mesajlarına yer verdi.

Avrupa HIV Testi Haftası

Avrupa çapında ilk defa bu yıl 22-29 Kasım tarihleri arasında HIV Testi Haftası düzenlendi. Ücretsiz, anonim, mahremiyet koşulları sağlanmış ve danışmanlık ve tedavi hizmetlerine erişimi garanti

Kaynaklar

<http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-32110/1-aralik-dunya-aids-gunu.html>

<http://pozitifyasam.org/>

<http://www.hivtestingweek.eu/>

altına alan test merkezlerinin yaygınlaştırılmasını ve HIV konusunda farkındalığın artırılmasını savunan etkinlikler pek çok ülkedeki kuruluşların desteği ile gerçekleştirildi. 

Pozitif Köşe

Pozitif Abla

Yıl: 2008... Çok sevdiğim, gözümlüm nuru kıymetlim, canım kardeşime HIV pozitif teşhisi kondu. Sancılı ve acı dolu günlerin nasıl bir şey olduğunu bildiğimi sanırdım, hiç bir şeyi bilmediğimi acının gerçek yüzüyle tanıştığımında anladım. Ve anladım ki; hayat denilen şey ancak yaşayarak öğrenilen bir şeymiş. Can kardeşim, yüreğimin yarısı HIV pozitif... Bizim için hayat durmuştu, her şey bitmişti, dünya sürekli düştüğüm ama bir türlü dibine vuramadığım dipsiz, karanlık bir kuyuydu.

Çaresizlik, ayrımcılık, ön yargı, tabu, mahalle baskısı, ötekileştirilmek, daha aklınıza kötü olarak gelebilecek ne varsa hepsi mevcuttu var olan koşullarda. Pozitif tanısı aldığımız yetmezmiş gibi bir de toplumun bakış açısını dert ederek savaşmak zorunda kalmak. Oysa hayat paylaştıkça güzelleşen bir şey değil miydi? Değilmiş!. Öyle ki ailenle bile paylaşamıyor, kendi içinde bir çıkış yolu arayarak kayboluyorsun.

Kendi kendime hep şu soruyu sordum: Neden biz? Neden benim kardeşim? Bunu hak edecek ne yapmıştık? Böyle şeyleri sadece haberlerde, filmlerde duyar, izlerdik ya da başkalarının başına gelirdi. En azından öyle öğrenmiştik. “Bana bir şey olmaz!”, “Benim başıma böyle bir şey gelmez!” Yok! Öyle değilmiş... Meğerse hayatta her şey biz insanlar içinmiş.

Farkındalığım mecburiyetten gelişti, Nietzsche’nin dediği gibi “Beni öldürmeyen şey güçlendirir”. Güçlendirdi de... Birçok dersler çıkardım, insanları daha iyi anlamaya algılamaya başladım.

Bir pozitif yakını olarak şunu söylemek istiyorum; ne olursa olsun acısıyla ve acısıyla (tatlısı yoktur çünkü hiç bir hastalığın) bizler pozitif insanlarız. Kardeşimle konuşurken bizim ilaçlarımız, bizim testlerimiz, biz böyle yapmalıyız... Yani hep “BİZ” olduk. Onu ötekileştirmedim, istedim ki, yalnızlık hissetmesin. HIV, düzenli ilaç kullanıldığı sürece öldürmez ama bir insanı öldürürse, yalnızlık ve moral bozukluğu

öldürür. Bu hayatta hasta ya da sağlıklı bir insanın ihtiyaç duyacağı en önemli şey yalnız olmadığını hissetmektir.

Hastalık kabullenilecek bir şey değildir. Ne hastası olursanız olun, kanser, şeker, grip, HIV pozitif fark etmiyor. Kabullenemezsiniz, sadece bununla yaşamayı öğrenirsiniz. Biz de öğrendik. Hala da öğreniyoruz, bilinçleniyoruz. Başlarda sadece korkunç bir hastalık olduğunu biliyorduk, insanın başına ne gelirse cehaletten geliyor. Biz bu tanıyı aldığımızda kardeşimin öleceğini düşünmüştüm. Öyle olmuyormuş, tamamen bilgisizlik işte! Şimdilerde en büyük sorun toplumun bu konuda bilinçlenmesi. Hastalığa karşı savaşmak, topluma karşı savaşmaktan daha kolay bizim için. Toplumun ön yargılarını kırmak, tabularını yıkmak, ayrımcılık yapmalarının önüne geçmek gerekiyor bir şekilde.

Nasıl bir kanser hastası çıkıp “Ben kanserim” diyebiliyorsa, biz de “Ben HIV pozitifim” diyebilmeliyiz. Sonuçta bizimkisi de bir hastalık değil mi? Evet hastalık, hem de kronik bir hastalık. Bizler öcü değiliz, dolaştığımız her yere virüs yaymıyoruz. Bu hastalık çıktığı günden bu güne kadar gizli tutulmayıp, konuşulmuş, medya kanalları aracılığıyla yeterli doğru bilgilendirme yapılmış olsaydı belki de bu gün ayrımcılık, damgalanma ve tabu denen şey ortadan kalkacaktı.

Şunu inanarak söylüyorum ki, ben hiç bir şeyden ümitsiz değilim. Hiç bir şey hayatın sonu değil. Yarın bizim sonumuzun ne olacağı belli değil belki ama soruyorum sağlıklı insanlara, sizin yarın ne olacağınız belli mi? Nasıl bir garantiniz var ki bu kadar ötekileştiriyorsunuz bizi?

Sağlıklı kalın, mutlu kalın ama asla bana olmaz, benim başıma gelmez demeyin. Yarının size neler getireceğini ve sizden neler götüreceğini bilemezsiniz.

Pozitif Abla, 5 Aralık 2013 

HIV Enfeksiyonu Hemşirelik Hizmetleri Kursu

14-15 Eylül 2013, İzmir

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Uygulama ve Araştırma Merkezi (EGEHAUM) ve HIV Training and Research Initiative (JUSTRI) tarafından 14-15 Eylül 2013 tarihlerinde İzmir’de düzenlenen HIV Enfeksiyonu Hemşirelik Hizmetleri Kursu, Türkiye’nin farklı illerinden 35 hemşirenin katılımı ile gerçekleşti. Türkiye’de HIV/AIDS alanında ilk kez bu tür bir kurs düzenlenmiş olması nedeniyle kursa ilgi çok yüksek düzeydeydi. Kursta, JUSTRI’nin bir alt kuruluşu olan NURSETRI’den altı

deneyimli hemşire eğitici olarak görev aldılar.

Kursta yeni tanı alan hastaların yönetimi, damgalama, HIV ile ilişkili hastalıkların yönetiminde hemşirelerin rolü, kadın sağlığı ve hemşirelik hizmetlerinde beceri geliştirme yöntemleri gibi konular yer aldı.

Kursun sonunda doldurulan geribildirim formlarında katılımcıların tamamına yakını kursun mükemmel/çok iyi olduğunu ve gelecek yıllarda programın sürdürülmesinin yararlı olacağını belirttiler.

Klinik HIV/AIDS Sempozyumu 2013

Esra Erdem Kıvrak ve Sinan Mermer

Klinik HIV/AIDS Sempozyumu 2013 22 – 24 Kasım 2013 tarihleri arasında Double Tree By Hilton Otel – İstanbul’da gerçekleştirildi. Toplantıya XX kişi katıldı. Ev sahipliğini Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalının yaptığı toplantıda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Dr. Hasan Batirel ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Öğretim Üyesi Dr. Volkan Korten açılış konuşmalarını yaptılar.

Göğüs cerrahisi uzmanı olan Prof. Dr. Hasan Batirel bir anısından bahsetti. Eğitim amacıyla bir süre Amerika’da bulunduğunu, ameliyat esnasında elini hastanın kanı ile kontamine bistiği ile kesmesinden sonra başına gelen olayları eğlenceli bir dille anlattı. Amerika’da hastaların mahremiyetine ve hasta bilgilerinin gizliliğine önem verildiğine dikkat çekti.

23 Kasım 2013

Açılış konuşmalarının ardından oturumlara başlandı. İlk oturuma Dr. Halis Akalın başkanlık yaptı. Bu oturumda uluslararası ve ülkeler bazında HIV/AIDS epidemiyolojisi konuşuldu. Oturumun ilk konuşmasını Hacettepe HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezinde görevli Dr. Aygen Tümer yaptı. Türkiye’de 2013 yılı epidemiyolojik verilerinden ve tarihçeden bahsedildi. 1985 yılında saptanan ilk vakadan sonra günümüze kadar olan HIV pozitif vaka sayısının 6802 ve bunların %70’inin erkek, %30’unun kadın olduğu belirtildi. HIV enfeksiyonunun ülkemizde yayılmasının genç nüfus, bilinç düzeyi, bilgilerin kısıtlılığı, turizm ülkesi olmamız, yurt dışına çıkan işçi popülasyonu, damar içi madde kullanımında artış gibi nedenler olduğundan bahsedildi.

Oturumun ikinci konuşmasını Birleşmiş Milletler (BM) HIV/AIDS Ortak Programı Türkiye sorumlusu Ela Aktürkoglu yaptı. 2006’dan beri Doğu Avrupa ve Orta Asya HIV ile enfekte hasta sayısında %13 artış ve Orta Doğu ve Kuzey Afrika’da 2001’den beri %70 oranında artış olduğu belirtildi. 2011 BM hedefinde 2015’e kadar tedavi alabilen kişi sayısının 15 milyona ulaşmasının hedeflendiği belirtildi.

Oturumun üçüncü konuşmasını Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanı Dr. Ahmet Özlü yaptı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu aktivitelerinden bahsedildi. 1994’de D 86 formları ile kodlu bildirimin başladığı, 1996’da antiretroviral tedavinin geri ödeme kapsamına alındığı ve 2007’de gönüllü danışmanlık ve test merkezlerinin oluşturulduğu belirtildi. Ulusal HIV/AIDS tanı ve tedavi rehberinin oluşturulduğu ve yakında kullanıma sunulacağı ifade edildi. Ulaşılmaması güç topluluklar ile yapılan bilimsel çalışmalara ve surveyansa ihtiyaç olduğu belirtildi. Dr. Kenan Midilli ve Dr. Selim Badur, “Ülkemizde tanı algoritması değişmeli mi?” konulu konuşmayı yaptılar. Western Blot’un 2. kuşak bir test olduğu ve yaklaşık 60. günde pozitifleştiğinden bahsedildi. Doğrulamada nükleik asit testlerinin, hızlı doğrulamada multispot ELISA testinin kullanılabileceği belirtildi. Bu testin HIV 1 ve 2’yi güvenli şekilde ayırt ettiği ve 30 dakikada sonuç verdiği ifade edildi. Kuşkulu cinsel ilişkisi olan ve 4. kuşak ELISA ile Anti-HIV negatif saptanan hastalarda 1,5 ay sonra testin tekrarlanması gerektiği belirtildi. Tedaviye erken başlama ve bulaşma açısından en önemli dönemin (bulaşın %50’si) bu dönemde olması nedeniyle “Erken” tanıya dikkat çekildi. Türkiye’de

%80 gibi yüksek bir oranda geç tanı konduğu belirtildi. Yenidoğanlarda tanı algoritmasında herhangi bir değişikliğin olmadığından bahsedildi.

Gilead'ın düzenlediği uydu sempozyumunda British HIV Association başkanı Dr. Mark Nelson yeni geliştirilen bir ilaç olan Stribild'den bahsetti. Bu oturuma Dr. Önder Ergönül başkanlık etti. Stribild (elvitegravir 150 mg/kobisistat 150 mg /emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil fumarat 300 mg) 4 etkin maddeyi içeren ve günde tek doz kullanılan bir ilaç olarak yan etkisi az, etkinliği kanıtlanmış ve kullanımı kolay olması nedeniyle öne çıkan bir ilaç olarak sunuldu. Ülkemizde üç ay önce ruhsat alan bu ilaç henüz geri ödemeye girmedir.

Abbvie'nin sponsor olduğu oturumun başkanlığını Dr. Haluk Eraksoy yaptı ve İtalya Roma'dan Dr. Carlo Federico Perno, "İlaç direnci epidemiyolojisi, HIV direnç testleri ve klinik kullanım" başlıklı konuşmayı yaptı. Tedaviye erken başlanması, doğru tedavi seçimi ve hastaya göre tedavi seçilmesi gerektiğini ve tedavide ilk amacımızın HIV viral yükü maksimum düzeyde azaltmak olduğunu belirtti. Genetik bariyeri yüksek ilaçlarla ya da kombinasyonlarla direncin engellenebileceğinden bahsetti. Proteaz inhibitörlerinin, genetik bariyeri yüksek ilaçlar olduğunu ifade etti.

MSD'nin sponsor olduğu oturumun başkanlığını Dr. Atakan Çağatay yaptı ve İspanya Barselona'dan Dr. Jose M. Gatell HIV tedavisinde integras inhibitorlerinin yeri ve kardiyovasküler yandaş hastalıklara ve hiperlipidemiye yaklaşımları anlattı. Dr. Gatell HIV pozitif hastalarda yandaş hastalıkların 20 yıl daha erken ortaya çıkabileceğini vurguladı. Elli altı bin HIV pozitif hastayı kapsayan bir çalışmada, miyokard enfarktüsünün HIV pozitiflerde negatiflere göre %50 daha fazla görüldüğünü belirtti. Dr. Gatell yandaş hastalıkların yönetiminde,

- + Akdeniz diyetine geçilmesi
- + Egzersiz yapılması
- + Kardiyovasküler hastalık için risk oluşturan faktörlerinden (sigara gibi) uzak durulması
- + Eşlik eden HBV ve/veya HCV enfeksiyonunun tedavi edilmesi gerektiğini ifade etti..

Öğle yemeğinin ardından ikinci oturumun moderatörlüğünü Dr. Ali Mert yaptı. "HIV enfeksiyonu ve yandaş hastalıkların yönetimi" başlıklı panelin ilk konuşmasını Dr. Serhat Ünal üstlendi. HIV pozitif hastalarda nefropatiden bahsetti. Dr. Taner Yıldırım HIV (+) hastalardan kemik metabolizması hastalıklarını ve Dr. Volkan Korten HIV ile ilişkili

nörokognitif bozuklukları anlattı.

Dr. Ünal HIV pozitif hastalarda akut böbrek hasarı gelişenlerde mortalitenin daha yüksek olduğunu ve akut böbrek hasarının mortaliteyi artıran önemli bir faktör olduğunu belirtti. HIV pozitif hastalarda böbrek hasarının nedenleri,

- + HIV ile ilişkili nefropati
- + HIV ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati
- + Diyabetes mellitus ve hipertansiyon
- + Yaşlanma ve
- + İlaçların yan etkileri şeklinde sıralandı.

Dr. Yıldırım HIV pozitiflerde osteoporozun HIV negatiflere göre yaklaşık 3,5 kat daha fazla görüldüğünü ve bunun nedenlerinin, immün aktivasyon, antiretroviral tedavi kullanımı (örneğin tenofovir böbrekten fosfat kaybına neden olur), eşlik eden durumlar (hipertiroidizm östrojen/testosteron düzeyi gibi) olduğunu belirtti.

İnteraktif katılımı gerçekleştiren 3 ayrı vaka sunumuyla cumartesi günü panelleri sona erdi.

24 Kasım Pazar

Üçüncü oturumun başkanlığını Dr. Ayşe Willke yaptı. İlk konuşmayı Dr. Muzaffer Fidancı "ART ne zaman başlamalı? Kararı etkileyen faktörler nelerdir?" başlıklı sunumuyla yaptı. Antiretroviral tedaviye başlama kararını, CD4 T lenfositlerinin sayısı, viral yük, HIV ile ilişkili semptomlar, yandaş hastalıklar, gebelik, sosyoekonomik durum, serolojik açıdan uyumsuz eş, hastanın tedaviyi istemesi gibi faktörlerin etkilediği belirtildi. CD4 T lenfosit sayısı >500/mm³ olanlarda tüm rehberlerin tedaviye başlamayı önerdiği, fakat bu sayının üzerinde rehberler arasında tam bir fikir birliği olmadığı belirtildi. CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak aşağıdaki durumlarda tedaviye başlanmasının uygun olduğu ifade edildi:

- + Viral yük > 100 000 kopya/ml
- + CD4 T lenfosit sayısı hızlı azalanlar
- + HIV ile ilişkili nefropati
- + HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluk
- + Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlar
- + Malinitesi olanlar
- + Otoimmün hastalığı olanlar
- + > 50 yaş
- + Kronik HBV/HIV koenfeksiyonu
- + Kronik HCV/HIV koenfeksiyonu
- + Gebelik

İkinci konuşmacı Dr. Başak Dokuzoğuz, tedaviye uyum ve takipte kalmayı artırıcı yaklaşımlardan

bahsetti. Tedaviye uyum yüksek ise viral yanıtta başarısızlık oranının daha az olduğu belirtildi. En sık uyumsuzluk nedenlerinin unutmama, ileri yaş, yan etki, iş koşulları, madde kullanımı ve depresyon olduğu ifade edildi. Uyumu artırmak için denenen çeşitli yöntemlerden (akran desteği projesi, çağrı mesajı projesi gibi) bahsedildi.

Üçüncü panelin son konuşmasını Dr. Deniz Gökengin yaptı ve HIV pozitif hastanın monitörizasyonu ve tedavi değiştirme stratejilerini anlattı. İzlemin ilk başvuru anında ve rutin izlem şeklinde iki başlık altında toplanabileceği belirtildi. İlk başvuru anında hastanın yaşam tarzı değişikliğinin irdelenmesi, eşinin durumu, HIV enfeksiyonu evresi, koenfeksiyonlar, yandaş hastalıklar ve malinite açısından taranması gerektiği belirtildi. Rutin izlem sırasında viral yük ve CD4 T lenfosit takibinin ne kadar sıklıkla yapılması gerektiği çalışmalarla sunuldu.

Dördüncü oturumun başkanlığını Dr. Ateş Kara üstlendi. İlk konuşmayı “Gebe hastanın yönetimi” adlı sunumuyla Dr. Asuman İnan yaptı. Dünyada 1,4 milyon gebe HIV pozitif olgunun bulunduğu ve 2012 yılında 900.000 HIV pozitif gebenin antiretroviral tedavi/proflaksi aldığı belirtildi. Hematokrit düzeyinin düşük olmasının bebeğe HIV geçişini artırdığı ve elektif sezeryanın perinatal bulaşı azalttığı bildirildi. Gebelikte kullanılabilecek ilaçlardan lamivudin, zidovudin (C grubu), nevirapin ve lopinavir/ritonavirin (C grubu) ilk seçenek olarak, tenofovir/emtristabinin (B grubu) ise alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği belirtildi. Dr. Ateş Kara “Yenidoğan ve HIV” konulu sunumuyla günün ve sempozyumun son konuşmasını yaptı.

Sempozyum sunumlarına, www.hatam.hacettepe.edu.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

Avrupa HIV Testi Haftası



Avrupa çapında HIV enfeksiyonunun erken tanı ve tedavisi konusunda deneyim paylaşımı ve aktiviteler yapmak amacıyla 2007 yılında kurulmuş olan HIV in Europe, 22-29 Kasım 2013 tarihlerini HIV Testi Haftası olarak ilan etti. Bu tarihler arasında HIV Testi Haftası'na imza veren kuruluşlar, ülkelerinde HIV testlerinin artırılması ve HIV enfeksiyonunun erken tanınması amacıyla çeşitli etkinlikler yaptılar. Bu aktiviteye imza veren kuruluşlardan biri olan Ege Üniversitesi HIV/AIDS Uygulama ve Araştırma Merkezi (EGEHAUM) de Türk Tıp Öğrencileri Birliği (TurkMSIC) ile 25-29 Kasım 2013 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi'nde bir stand açarak bu etkinliğe katıldı. Etkinliğe katılım beklediğimizden de büyüktü. Özellikle 60 yaş ve üzerindeki hastalarımızın, yeni neslin sağlığına karşı duyarlılığı bizi çok mutlu etti. Hepsı çocuklarına hatta torunlarına götürmek üzere broşürlerimizden aldılar. Gelen tüm misafirlerimize HIV, cinsel yolla

bulaşan hastalıklar ve korunma yöntemleri hakkında bilgi verdik. Riskli durumlarda yapılması gerekenin, her hastanede bulunan enfeksiyon hastalıkları polikliniğine gitmek olduğunu anlattık.

EGEHAUM desteği ile açtığımız standımıza özellikle birinci, ikinci ve üçüncü sınıf tıp öğrencilerinden büyük bir destek geldi. Bu sayede hem sabahın hem öğleden sonra hastanemizin polikliniklerine başvuran tüm hastalara ulaşabildik. Toplumsal bilinç uyandırırken aynı zamanda da öğrenci arkadaşlarımızın eğitimine ve hasta ile iletişimine de bir olanak sağlamış olduk. Etkinliğimiz bir çok yerel haber organının ilgisini çekti ve birçoğunun internet sitesinde haberimiz yapıldı. Bu süreç zarfında çokça da eğlendik. Keza ikram ettiğimiz lokumları yemenin bir zararı olup olmadığı ve virüsü taşıyıp taşımadıkları bir çok misafirimizin sorusu oldu. Biz de bu sayede bulaş yollarına değinebilme imkânı bulduk. Hastanede çalışan personelin ilgisi de büyüktü. Onlar da dâhil olmak üzere duyarlı vatandaşlarımızın çoğu bizle konuştuktan sonra gidip test yaptırdı. Bu sayede faydalı olabildiğimiz insanların geri dönüş ve teşekkürleri bizi motive etti ve aynı zamanda hedeflerimize ulaştırdı. +

22-29
NOVEMBER
EUROPEAN
HIV
TESTING
WEEK
2013
www.hivtestingweek.eu

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>