

hiv + tedavi bülteni

türkiye Nisan 2015 sayı:1

EDİTÖRDEN	03	çalışmasının sonuçları CD4 T lenfosit sayısını >500 hücre/mm ³ olan herkese antiretroviral tedavi verilmesini neden desteklemiyor?	
KONFERANS RAPORLARI	04		
20. Uluslararası AIDS Konferansı 20-25 Temmuz 2014, Melbourne, Avustralya + AIDS 2014'de HIV ve transseksüellik konusu	04	Bulaşma ve korunma	22
24. Uluslararası İlaç Direnci Çalıştayı 21-22 Şubat 2015, Seattle, ABD + Aktarılmış ilaç direncinin küresel prevalansı: En yüksek Avustralya, ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde fakat tüm bölgelerde ülkeler arası farklılıklar söz konusu.	7	+ CROI 2015'de temas sonrası profilaksi (TSP) ile ilişkili çalışmalar: ağızdan TSP'nin uygulanması ve tenofovir jel ile ilgili sorunlar	
Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI) 2015 23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD	10	+ Bebeğe vertikal bulaşmanın önlenmesinde üçlü antiretroviral tedavi en iyi yaklaşımdır: PROMISE çalışmasından sonuçlar	
Farmakokinetik ve ilaç etkileşimleri	10	+ Viral yükün saptanamayacak düzeyde olduğu eşcinsel çiftler arasında HIV bulaşı görülüyor: Avustralya, Tayland ve Brezilya'da yapılan "Opposites Attract" çalışmasının ön sonuçları	
+ Levonorgestrel implantı ile efavirenz temelli antiretroviral tedavi arasındaki ilaç etkileşimine bağlı olarak meydana gelen istenmeyen gebelikler		FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR VE KOMPLİKASYONLAR	30
Şifaya ilişkin araştırmalar	12	+ Sigara kullanmanın HIV enfeksiyonundaki yaşam beklentisi üzerine etkisi	
+ İngiltere'de remisyon giren HIV olgusu: serokonversiyon sırasında tedavi gören, geçmişte viral başarısızlık sergileyen hasta on yıldır antiretroviral tedavi kullanmıyor		+ CMV'nin, HIV pozitif kişilerde AIDS-dışı mortalite riskini %50 artırdığı saptandı	
Çocuk ve HIV	13	+ HIV'de kemik hastalığının yönetimi için öneriler	
+ Üç yaşından küçük çocuklarda lopinavir/ritonavir nevirapinden üstün: IMPAACT P1060 çalışmasının beş yıllık sonuçları		ANTİRETROVİRALLER	33
Antiretroviraller	15	Efavirenzin 400 mg dozunda verildiğinde beyin omurilik sıvısına yeterli geçişi	
+ Sıradaki antiretroviral tedavi: tenofovir alafenamid (TAF)		TEDAVİYE ERİŞİM	35
+ Sıradaki antiretroviral ilaçlar: Olgunlaşma inhibitörleri ve bir tutunma inhibitörü		Küresel Fon 2014-sonu sayılarını açıklıyor	
Tüberküloz ile koenfeksiyon	19	TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	37
+ Erken tedavi ve izonyazit profilaksisi: TEMPRANO		+ Söyleşi	37
		+ Pozitif Köşe	38
		+ Haberler	39
		- 5. İleri Düzeyde HIV/AIDS Kursu	
		I-BASE YAYINLARI	43

hiv +tedavi bülteni

türkiye Nisan 2015 sayı:1

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

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

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

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

Yayıncı

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

Baskı

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

Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

Yayın Kurulu

Firdevs Aktaş, Gazi Üniversitesi, Ankara

Başak Dokuzoğuz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Muzaffer Fincancı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Figen Kaptan, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Ateş Kara, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Volkan Korten, Marmara Üniversitesi, İstanbul

Tekin Tutar, İstanbul

Serhat Ünal, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Taner Yıldırım, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

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

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

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

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

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



GILEAD

abbvie

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



MSD

www.msd.com.tr

Gilead, Abbvie, Janssen ve MSD tarafından koşulsuz desteklenmiştir.

EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2015 yılının ilk sayısını sizlere sunmaktan mutluluk duyuyorum. Bültenin bu sayısında, HIV konusunda önde gelen toplantılardan biri olan CROI 2015'de sunulmuş olan çalışmalar önemli bir yer tutuyor. İngiltere'de remisyona giren bir HIV olgusunun sunulduğu çalışma, yeni antiretroviraller hakkında heyecan verici gelişmelerin sunulduğu iki makale ve temas sonrası profilaksiye ilişkin çalışmaların topluca analiz edildiği derleme, bunlar arasında öne çıkan başlıkları oluşturuyor.

Türkiye'den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemizde, Türkiye'de ilk kez ünlü yazarların HIV konusunda öyküler yazarak katkıda buldukları ve Pozitif Yaşam Derneği yararına satışa sunulmuş olan Bana Bişey Olmaz: HIV Pozitif Öyküler kitabını tanıttık. Ayrıca, bu yıl beşincisini düzenlediğimiz ve Türkiye'de HIV pozitif hasta izlemi yapan tüm kliniklerden uzmanların yoğun ilgi gösterdikleri İleri Düzeyde HIV/AIDS Kursu'nun ayrıntılı bir özetini de bu sayıda bulabilirsiniz.

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

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin
Editör

20. Uluslararası AIDS Konferansı

20th International AIDS Conference
20-25 Temmuz 2014, Melbourne Avustralya

AIDS 2014 'de HIV ve transseksüellik konusu

Simon Collins, HIV i-Base

Kaynakları yeterli olan ülkelerde bile transseksüellerle ilgili bilgiler yetersizdir. Bu konuda verilerin elde edilebildiği yerlerde, özellikle erkeklerle seks yapan transseksüeller arasında HIV oranlarının giderek yükseldiği bildirilmektedir. Veri olmaması transaktivistler için kendi başına bir öncelik taşımaktadır; zira “veri olmayınca bizler hizmet sağlayanlar için görünmez durumda oluyoruz” demektedirler. [1]

Bu nedenle, transseksüel kişilerin, Dünya Sağlık Örgütü'nün kilit niteliğindeki topluluklar için hazırladığı kılavuzda üzerinde durulan beş gruptan biri olması uygun bir yaklaşımdır. Diğer dört grup; erkeklerle seks yapan erkekler (ESE), damar içi uyuşturucu bağımlıları, tutuklular ve diğer kapalı topluluklar ile seks işçileridir. [2]

Bu makalede “trans” sözcüğü, doğumda kendisine atanmış olan cinsiyetten farklı bir cinsiyetle tanımlanan kişiler için kullanılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü kılavuzunun ön sözünde Filipinler Transseksüeller Derneği'nden Kate Montecarlo Cordova, transseksüellerin savunmasız oluşlarından ve özel sağlık gereksinimlerinden bahsetmiştir. Birçok ülkede transseksüel kadınlar arasındaki HIV prevalansı, ESE'de görülen kadar veya daha yüksektir.

Örneğin, 2013'de yayımlanan ve 14 ülkeden [Amerika Birleşik Devletleri, Asya-Pasifik (6), Latin Amerika (5) ve Avrupa (3)] 11.066 transseksüel kadını içeren bir meta-analizde toplam HIV prevalansı %19,1 (%95 güven aralığı-GA 17,4-20,7) olarak bildirilmiştir. Bu oran, bölge ne olursa olsun birbirine benzer bulunmuştur; düşük-orta gelirli 10 ülkede oran %17,7, yüksek gelirli 5 ülkede ise %21,6'dır. Bu verilere göre, transseksüel kadınlarda (doğurganlık

çağındaki tüm erişkinlerle karşılaştırıldığında) HIV pozitif olmak için odds oranı 48,8 (%95 GA 21,2-76,3) hesaplanmıştır. [4]

Veriler ve araştırmalar halen kısıtlı olsa da, bu eğilimin yavaşça değiştiği gözlenmektedir. Dünya AIDS Konferansı 2012'de sunulmuş olan, PubMed'de yer alan “ Transseksüellik ve HIV” konulu bir küresel araştırmada, 2010-2012 döneminden 98 araştırma bildirilmiştir. Bu sayı 2002-2006 döneminde 18, 2007-2009 döneminde 65'dir. [5]

Bu makale, konferansta sunulan çalışmalarını özetlemekte ve Durban 2016'daki toplantıda trans konularına daha fazla yer verilmesi için çalışan iki delege ile yapılan söyleşilere yer vermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü yeni kılavuzların duyurulması amacıyla ve Sivil Toplum Referans Grubu'nun da önerisiyle küçük çaplı niteliksel bir araştırmada transseksüel kişilerle çalışmıştır (34 kişi, 14 ayrıntılı söyleşi). Sonuçta, transseksüel kişilerin gereksinimlerinin diğer gruplardan farklı olarak (özellikle de genelde birlikte gruplandırıldıkları erkeklerle seks yapan erkeklerden bağımsız olarak) ele alınması gerektiği vurgulanmıştır. Kılavuzlarda verilerin, değerlerin ve tercihlerin özel olarak gözden geçirilmesi ve genç transseksüeller konusunda özet bilgileri içermesi gerektiği ifade edilmektedir.

Yeni DSÖ önerileri önemli bir adım olsa da, bunlar da uygun, ulaşılabilir ve kabul edilebilir destekleyici yasalara (özellikle şiddeti önleyici), trans olmanın suç unsuru olarak kabul edilmemesine, toplulukları güçlendirmeye ve sağlık hizmetlerinin varlığına bağlıdır.

Suçlu sayılma ve şiddet tehdidi, transseksüellik konularının tartışıldığı oturumlarda konuşulan başlıca konulardır; ana programa suçlu sayılma konusunda internetten de yayınlanan bir sempozyum dâhil edilmiştir. [6]. Bu oturumda ABD, Hindistan, Nepal ve Uganda'dan yasal olgu örnekleri sunulmuştur. Nepal'den Manisha Dhakal, 100 yıllık geçmişi olan

ve doğal dışı sekse (özel aktiviteler için tanımı yapılmamış) karşı kanunlar içeren, ancak özellikle de seks işçisi olanlar başta olmak üzere transseksüel kişilere karşı yanlış kullanılan ve uygulanan bir hukuk sisteminden söz etmiştir. Trans erkekler eğer kadınlarla ilişkileri varsa insan kaçakçılığı suçundan tutuklanma ile tehdit edilmektedir. Polis ve yasalar anlayışsızdır ve suçlu sayılan transseksüeller desteklenecekleri yerde cezalandırılmaktadır. Hükümetin 2007'de transseksüeller için "diğer" cinsiyet statüsünde pasaport verme de dâhil olmak üzere bazı iyileştirmeler yapmış olması olumlu bir gelişmedir. Aynı cinsiyetlerin ilişkisi ile ilgili kanunların oluşturulması konusunda bazı gelişmeler olmaktadır ve cinsel oryantasyon ve cinsel kimlik konusundaki ilkeler okullarda ve üniversitelerde ele alınır olmuştur. [7]

Trans toplulukların yeterli ve sürekli gelişimini sağlamak için fon oluşturulması amFAR, the American Jewish World Service (AJWS) ve Global Action for Trans* Equality (GATE) tarafından desteklenen bir başka uydu sempozyumun konusu olmuştur. Fon sağlanması, bu önemli çalışmanın sürdürülebilmesi için gerekli olan kapasite ile doğrudan ilişkilidir. [8]

Bu toplantıya ait çok kısıtlı materyale ulaşıyor olsa da (bu, birçok oturum için geçerli bir durumdur), Asya-Pasifik Trans Ağ'ından Joe Wong'un sunumuna çevrimiçi erişilebilmektedir. [9] Bu konuşmada, dünya çapında çoğunluğu yerel olarak çalışan 340 trans ve interseks gruptan (sadece 22'si bölgesel ve 6'sı küresel çalışan) elde edilen bulgular özetlenmiştir. Bu gruplardan 313'ü çoğunlukla veya tamamen HIV pozitif kişileri içermektedir.

Otuz iki sayfalık sonuç raporunda, trans ve interseks kişilere karşı işlenen insan hakları ihlalleri, trans kişilerin yönetimde olmasının (198 grup tarafından rapor edilmiştir) önemini de içeren bir organizasyon için önem taşıyan konular, hâlihazırda ve gelecekteki fon durumu ve önerilerden söz edilmiştir. Grupların çoğu (s=100) ABD'den gelmiş olsa da, 54 organizasyon Sahra- altı Afrika'da, 51'i Karayipler, Orta Amerika ve Güney Amerika'da konuşlanmıştır. Ortanca yıllık bütçe (91 organizasyon için) 5.000 ABD Dolarından azdır (yardım almayan 66 grup dâhil) ve trans kişilerce yönetilen gruplarda bu miktar daha da düşüktür. Sadece 7 organizasyonun 1 milyon ABD Dolarının üzerinde bütçesi bulunmaktadır. [10]

AIDS 2014 programında transseksüellikle ilgili konuların işlendiği diğer göze çarpan oturumlar

şunlardır:

+ Transseksüel topluluklarda HIV riski, tanıyı ifşa etme ve işkence, antiretroviral tedavi (ART) desteği ve barınma gibi konuları içeren sunumların yapıldığı bir sözlü bildiri oturumu (bildiri özetleri, slaytlar ve internetten sunumlar şeklinde). [11] Bu oturumda, Arjantin'de yapılmış olan bir yasal düzenlemenin pozitif etkisinin anlatıldığı bir web yayını yer almıştır. Bu düzenleme ile bir yıl içinde okullar, eğitim, iş çevresi ve sivil toplum aracılığı ile daha fazla güçlendirme sağlandığından bahsedilmiştir. Bu sunum izlenmeye değerdir ve gelecek için bir model oluşturmaktadır.

+ Erkeklerle seks yapan transseksüel erkekler (HIV ile ilişkili veya lezbiyen-gey-biseksüel-transseksüel-LGBT bireyler için ayrılan sağlık kaynaklarında nadiren dikkate alınan bir grup) için akran eğitiminin verildiği bir atölye çalışması [12]

+ New South Wales Üniversitesi'ndeki Sağlıkta Sosyal Araştırmalar Merkezi'nden Nyah Harwood'un trans kadınlar ve uyuşturucu kullanımı konusunda yaptığı bir sunum. Bu sunumdaki bilimsel veri eksikliği, tamamen transseksüel kişilerin kendilerine atanmış bir epidemiyolojik kategorilerinin olmayışına bağlıdır. "Hâlihazırda araştırma metodlarında kullanılan cinsiyet ve seks normları trans kişileri görmezden gelmekte ve silmekte, böylece trans kadınları olağandışı fiziksel ve yapısal şiddete maruz bırakmaktadır". [13]

+ HIV ve seks işçiliği konusunun yer aldığı Lancet özel sayısının bir bölümünde, transseksüel kadınların seks işçiliği konusunun ele alınması. [14] Yüksek HIV riskine karşın, bu topluluk üzerinde yoğunlaşmış önleyici bir girişim bulunmamaktadır. Güçlendirme konusunda ilgili değişiklikler yapılmalı ve topluluklarca yürütülmelidir. Bu sunumda cinsiyetle ilişkili operasyonların taşıdığı riskler konusunda veri yetersizliğine dikkat çekilmiştir.

+ Cinsel sağlık ve üreme sağlığı ve hakları konusunda International Planned Parenthood Federation-IPPF (Uluslararası Planlanmış Ebeveynlik Vakfı) tarafından düzenlenen bir uydu toplantıda, Güney Afrika'dan bir trans kadın olan Leigh Ann van der Merwe, 2015 sonrası milenyum hedeflerinde, azınlık cinsiyetlerin, HIV pozitif gençler, seks işçileri ve cinsiyetleri nedeniyle şiddet görmüş olan kişilerin oluşturduğu platformun bir parçası olarak kabul edilmelerinin önemine değinmiştir. [15]

AIDS 2014 programı hızlı bir şekilde gözden geçirildiğinde, 28 oturum ve 105 bildiride "trans

cinsiyet” kelimesine yer verildiği görülmüştür. Bu sayı, 2012’de Washington’da düzenlenen konferanstaki 19 oturum ve 135 bildiriye benzerdir.

Ancak, International AIDS Society (IAS) konferansında bu yıl transseksüellik konularına daha fazla yer verilmiş olsa da, sunumların ana konferans içinde değil de, daha çok ilgili grupların uydu toplantılarında yer aldığı gözlenmiştir. Çok az sayıda oturum internetten verilmiştir.

Bazen IAS Dünya AIDS Konferansı’nda iki ayrı toplantı varmış gibi görünebilir. Birinin bir toplantı ile ilgilenirken diğerini göz ardı ettiğini duymak, çok garipsemese de hayal kırıklığı yaratan bir durumdur. Konferansta bütünlük sağlanması çok önemlidir. Eğer bu sağlanamazsa bu konularla ilgili araştırma ve yasal düzenlemeler yapılamaz ve en önemlisi, araştırmacılar, çalışmaları ile yaşamlarını olumlu yönde değiştirme ümidi taşıdıkları kişilerden iyice uzaklaşırlar. +

Yorum

Belki de en olumlu sunum, transseksüel kişilerin yaşam kalitesini dramatik olarak etkilemiş olan ve yasa değişikliğinin önemini vurgulayan Arjantin’deki değişikliğin sonuçlarının bildirildiği sunumdur. Benzer değişiklikler İngiltere’de de kolaylıkla yapılabilir; ancak halen, HIV klinikleri de dâhil olmak üzere, Ulusal Sağlık Hizmetleri kapsamındaki pek çok hizmetten transseksüel kişilerle yeterince yararlanamamaktadır. Trans kişiler cinsel sağlık ve HIV verilerinin toplanmasında “görünmez” durumundadırlar ve yeterli hizmeti alamamaktadırlar.

Örneğin, İngiltere’de trans kadın ve erkeklerin ne kadarının HIV pozitif olduğuna ilişkin yeterli istatistik veri bulunmamaktadır. Halen bu konularla ilgilenen tek yer, Soho’da 56 Dean Street üzerindeki CliniQ isimli haftalık hizmet veren bir klinikdir. [16]

Bu kliniğin kurucularından Michelle Ross, “yaptıklarımızla gurur duyuyoruz ama bu şekilde çalışan tek yer olmaktan gururlu değiliz. Trans topluluklarda HIV konusunda ABD’deki Uzmanlık Merkezi ve JoAnne Keatley gibi kişilerin yaptığı çalışmalar gibi bir çalışma ve çaba gerekmektedir” demiştir.

“Birçok trans kişinin genel cinsel sağlık hizmetinden faydalanamamasının önündeki gerçek engellerden bazıları, bu kişilerin görmezden gelinmesi ve bu konuda yeterli farkındalık olmamasıdır. İngiltere’deki cinsel sağlık merkezleri bu konunun önemini yavaş ama giderek artan şekilde görmektedir. Bu da daha çok, HIV ve cinsel sağlık konusunda farkındalık yaratmayı amaçlayan bazı trans kişilerin aktiviteleri ile translara, eşlere ve ailelere hizmet sağlama çabaları ile olmaktadır. HIV konusu kapsamında trans kişilerin de yer alması, insan hakları ve eşitliğin gerektirdiği küresel bir konudur.

Kaynaklar

1. JoAnne Keatley, director of the Centre of Excellence for Transgender Health at University of California, San Francisco; and co-chair of the International Reference Group on Transgender People and HIV (IRGT). AIDS 2014’de röportaj. (24 Temmuz 2014).
2. <http://i-base.info/htb/27292>
3. WHO. Policy brief: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. (Temmuz 2014)
4. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>
5. Montecarlo Cordova K. An often forgotten key population: issues for transgender people. Non-Commercial Satellite SUSA31. Launch of the WHO consolidated Guidance on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for Key Populations. 20 Temmuz 2014, AIDS 2014, Melbourne. <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1048>
6. http://pag.aids2014.org/PAGMaterial/PPT/2038_2890/tg%20kate%20montecarlo%2020%20july%20launch.pptx (PowerPoint slaytları)
7. Baral S et al. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2013, 13:214-220. [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(12\)70315-8/abstracthttp://www.natap.org/2013/HIV/PIIS1473309912703158.pdf](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(12)70315-8/abstracthttp://www.natap.org/2013/HIV/PIIS1473309912703158.pdf) (PDF)
8. Keatley J. Epidemiology of HIV in transgender communities. Bridging session TUBS01 (24 Temmuz 2014). IAS 2012, Washington. <http://pag.aids2012.org/session.aspx?s=644> (Session) <http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=822> (Webcast)
9. Criminalization of key populations: how to respond to HIV? Symposia Session MOSY04. <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1987>
10. Dhakal M. Moderated discussion: the impact of law enforcement on human rights. MOSY0403. AIDS 2014, Melbourne. Webcast link. (17 dakikada) <http://pag.aids2014.org/flash.aspx?pid=1754>
11. The Impact of HIV funding on trans* communities: keeping human rights central to the HIV response. Non-Commercial Satellite MOSA04. (21 Temmuz 2014), AIDS 2014, Melbourne. <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1054>
12. Wong J. The Impact of HIV funding on trans* communities: keeping human rights central to the HIV response. Non-Commercial Satellite MOSA04. (21 Temmuz 2014), AIDS 2014, Melbourne. http://pag.aids2014.org/PAGMaterial/PPT/5078_1000000/final.pptx (PowerPoint slaytları)
13. Global Action for Trans* Equality (GATE) and American Jewish World Service (AJWS). The state of trans* and intersex organizing: a case for increased support for growing but under-funded movements for human rights. (Ocak 2014). http://ajws.org/who_we_are/publications/special_reports/trans-intersex-funding-report.pdf (PDF)

14. Unpacking risk and HIV in transgender communities. Oral abstract session WEAD03. 23 Temmuz 2014, AIDS 2014, Melbourne. <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1112>
15. Aristegui I et al. Transgender people perceptions of the impact of the gender identity law in Argentina. 20. IAS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014. Sözlü sunum özeti WEAD0303. <http://pag.aids2014.org/Abstracts.aspx?SID=1112&AID=7341> (Özet) <http://pag.aids2014.org/flash.aspx?pid=1170> (Web yayını)
16. Same-sex attracted trans-men: inclusion, participation and health promotion. Community Skills Development Workshop MOWS12. 21 Temmuz 2014, AIDS 2014, Melbourne. <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1877>
17. Harwood N. Transgender and drug use. Sunum TUSY0306. Sempozyum Oturumu TUSY03: Women drugs users: our voices, our lives, our health. Web yayını bağlantısı: <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=2017>
18. Poteat T. Sex work among transgender women: HIV risk, prevention, and interventions. Part of the Lancet Issue on HIV and Sex Workers, Symposia Session TUSY04. 22 Temmuz 2014, AIDS 2014, Melbourne.
Oturum: <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=2016> http://pag.aids2014.org/PAGMaterial/PPT/1811_2407/final.pptx (PowerPoint slaytları)
19. van der Merwe L. Importance of key population / engagement to promote sexual and gender rights in local country/region. Non-Commercial Satellite SUSA15. Gender, HIV and SRHR in the post-2015 framework. 20 Temmuz 2014 AIDS 2014, Melbourne. <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1067>
20. CliniQ at 56 Dean Street clinic in Soho, London. <http://www.cliniq.org.uk>
Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

KONFERANS RAPORLARI

24. Uluslararası İlaç Direnci Çalıştayı

24th Drug Resistance Workshop
21-22 Şubat 2015, Seattle, ABD

Aktarılmış ilaç direncinin küresel prevalansı: En yüksek Avustralya, ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde fakat tüm bölgelerde ülkeler arası farklılıklar söz konusu

Simon Collins, HIV i-Base

XXIV. Uluslararası İlaç Direnci Çalıştayı, farklı ülkelerde HIV'de aktarılmış ilaç direnci (AİD) konusunda yapılmış olan ve boyutu ve veri toplama yaklaşımı farklılık gösteren pek çok çalışma için bir odak noktası oluşturmuştur.

En yüksek oranlar Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Orta Amerika'dan bildirilmiştir. Sahra altı Afrika'daki ülkeler de dâhil olmak üzere tüm bölgeler arasında büyük farklılıklar olduğu dikkati çekmiştir.

Uluslararası START çalışmasına 2009-2013 yılları arasında dâhil edilmiş 4.685 katılımcının çalışmaya alınma anındaki verilerini kapsayan bir çalışmada, aktarılmış ilaç direncindeki küresel farklılıklar, direnç testlerine ulaşım konusundaki eşitsizlikler bağlamında vurgulanmıştır. [1] START çalışmasında, CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olan ve daha önce tedavi kullanmamış 4600 olgu, hemen antiretroviral tedaviye başlamak veya antiretroviral tedaviyi ertelemek (CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/mm³ düzeyine ininceye dek) üzere randomize edilmiştir.

İncelenen örneklerde AİD'nin genel prevalansı %10,1

bulunmuştur; en sık nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) (%4,5) ve nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) (%4) grubuna karşı direnç saptanmıştır. Direnç oranları Avustralya'da (%17,5), ABD (%12,6) ve Avrupa'da (%8,8) olduğundan daha yüksek bulunmuştur. Ancak Avrupa'da oranlar, Fransa'da %16,7'den İspanya'da %12,6'ya ve İngiltere'de %4,7'ye kadar değişkenlik göstermiştir. İngiltere'de yapılan sörveyans çalışmalarında bunun iki katına yaklaşan oranlar bildirildiğinden, bu düşük oranların açıklanması gereklidir.

Ancak, direnç testlerine ulaşılabilirlik oranları, bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermiştir: Avustralya'da %89, Avrupa'da %86, ABD'de %81, Asya'da %22, Güney Amerika'da %1,8 ve Afrika'da %0,1. Bu bulgu, çalıştayda dünyanın farklı bölgelerinde AİD konusunda yapılmış çalışmaların sunulmasının önemini ortaya koymaktadır.

Afrika'da, antiretroviral tedaviye erişimin on yıldan uzun süredir mümkün olduğu Uganda, Mozambik ve Güney Afrika gibi bazı ülkelerde, AİD düzeylerinin görece düşük (Dünya Sağlık Örgütü tarafından <%5 olarak tanımlanmıştır) olduğu bildirilmiştir.

Uganda'da yakın tarihli HIV enfeksiyonu olan 76 bireyi kapsayan Rakai kohortunda yapılan bir çalışmada, sadece iki bireyde tek NNRTI mutasyonu (K101N ve K103N) ve tek bireyde tek proteaz inhibitörü (PI) mutasyonu (M46I) olduğu bildirilmiştir. Uganda'da 2004 yılından bu yana antiretroviral tedaviye herhangi bir ücret ödemediği ulaşılmaktadır. [2]

Maputo e Beira'da 2007, 2009 ve 2011 yıllarında antenatal kliniklerde yapılan bir süreyansta aktarılmış ilaç direnci oranının, DSÖ tarafından belirlenmiş eşik değeri olan %5'in altında olduğu bildirilmiştir; ancak incelenen bireylerin sayısından ve ilaç sınıflarındaki direncin insidansından söz edilmemiştir. Çalışmada, aktarılmış ilaç direncinin zaman içinde azalıyor olabileceği sonucuna varılmıştır. 2011 yılına dek 270.000 kişiye antiretroviral tedavi başlanmıştır. [3]

Günümüzde iki milyondan fazla bireyin antiretroviral tedavi kullandığı Güney Afrika'da, çeşitli çalışmalarda farklı bulgular sunulmuştur.

2012 yılında dokuz ayrı vilayette sürdürülen ulusal süreyans çalışmasında AİD konusunda bir analiz yapılmıştır. Bu grupta 21 yaşından küçük kadınlarda, ilk gebelikleri sırasında 770 örnek alınmış ve bu örneklerin 532'si (%69) başarıyla tiplendirilmiştir. Genelde ilaç sınıflarına göre direncin prevalansı (%95 güven aralığı-GA) NNRTI için %5,4 (%3,7 ila %7,6), NRTI için %1,1 (%0,5 ila %2,4) ve PI için %0,9 (%0,3 ila %2,6) bulunmuştur. Ancak, dört vilayette NNRTI prevalansının %5'in üzerinde olduğu saptanmıştır. [4]

Ayrıca, kırsal KwaZulu-Natal bölgesindeki toplum temelli yıllık HIV süreyansı programının 2010-2012 arasındaki üç turuna ait bulgular da bildirilmiştir. Daha önce tedavi görmemiş 701 olgunun, en azından iki yıldır HIV pozitif olduğu tahmin edilmiştir. Önem taşıyan herhangi bir ilaç direncinin prevalansı %5 (36/701) bulunmuştur. Bunlar büyük oranda NNRTI (s=35) grubuna ait K103N (s=27), V106M (s=3) ve G190A (s= 2) mutasyonlarıdır. NRTI mutasyonları 11 (%1,6) katılımcıda saptanmıştır; bunların 9'unda sadece bir NRTI mutasyonu vardır. Aktarılmış ilaç direncinin zaman içinde arttığı belirlenmiştir (p=0,02). [5]

Aktarılmış ilaç direncinin önemi, Güney Afrika'nın da dâhil olduğu altı Afrika ülkesinde yürütülen bir çalışmada vurgulanmıştır. Bu çalışmada, 13 farklı klinikte, daha önce tedavi görmemiş hastalarda 2 ve 3 yıllık tedavinin akıbeti incelenmiştir. Kohortun %94'ünü oluşturan 2579 katılımcıdan elde edilen

genotipe ilişkin bulgular, AİD'nin %5 (s=139) olduğunu ortaya koymuştur. [6]

Tedaviye başlamadan önce direncin olması, üç farklı tedavi başarısızlığı kategorisinin ortaya çıkma riskini artırmıştır:

1. Üç yıl içinde ilaç direnci nedeniyle ilaç değişikliği [Tehlike oranı-TO 7,8 (%95 GA 3,9 ila 15,6)].
2. Virolojik başarısızlık [Odds oranı-OO 2 yıl sonra 2,9 (%95GA 1,4 ila 5,8) ve 3 yıl sonra 2,8 (%95 GA 1,1 ila 7,2)].
3. Edinilmiş ilaç direnci [İlk seçenek antiretroviral tedavi kullanıldıktan 2 yıl sonra OO 2,5 (%95 GA 1,2 ila 5,4) ve 3 yıl kullanıldıktan sonra OO 5,0 (%95 GA 1,8 ila 14,3)].

Tedavi öncesinde ilaç direnci olması mortalite veya AIDS ile ilişkili yeni bir olay gelişmesi ile bağlantılı değilse de, bu durum, izlem süresinin görece kısa olmasının bir göstergesi olabilir.

Antiretroviral tedavinin 2003 yılından bu yana halk sağlığı programları vasıtasıyla erişilebilir olduğu Etopya'da yapılmış olan küçük çaplı bir çalışmada, AİD oranlarının daha yüksek olduğu ve yükselmeye devam ettiği belirtilmiştir. Gondar şehrindeki tek klinikte izlenen ve daha önce tedavi görmemiş 48 yeni tanı hastanın 38'ine ait bulgular mevcuttur; bu olguların 24'ü yakın tarihte enfekte olmuştur. Dört olguda (%11) majör mutasyon (PRO 46I, 82L; RT 106M, 190A) ve 8 ayrı hastada da (%22) başka önemli mutasyonlar (PR 10I/V, 35G, 58E; RT 62V, 108I, 103E, 138A) saptanmıştır. Yazarlar, 2003 yılında %2 ve 2008/9 yıllarında %6 olan direncin 2013 yılında elde edilen örneklerde %17 olduğu yorumunu yapmışlardır [7]

Kenya'da daha önce tedavi görmemiş 553 erişkinden oluşan bir kohortta, olguların 75'inde başlangıçta ilaç direnci bulunduğu, bunların %97'sinde NNRTI grubundaki ilaçlara direnci (%75'inde K103N, %22'sinde Y181C, %13'ünde G190A) ve %17'sinde lamivudine direnci (M184V) olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde, yaşı daha genç olanlarda direnci gelişme riskinin görece daha yüksek olduğu belirlenmiştir (her 5 yıllık azalma için %16). [8]

Tedavi kullanan hastalardaki ilaç direncini inceleyen bazı çalışmalarda, ilaç direnci oranlarının yüksek olduğu ve bunun, viral yük testine sınırlı erişim ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu durum, viral yük testinin kullanımda olmadığı ve klinik başarısızlık gelişinceye dek ilk seçenek kombinasyonun kullanılmaya devam edildiği tüm ortamlarda uzun

süredir kaygıya neden olmaktadır.

Gana'da, NNRTI temelli antiretroviral tedaviyi uzun süredir kullanmakta olan 175 hastadan oluşan bir kohortta, olguların üçte birinde viral yükün saptanabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Olguların %19'unda viral yük 100 kopya/mL düzeyinin altında, %4'ünde ise üzerinde bulunmuştur ve bu iki grupta ilaç direnci oranları sırasıyla %18 (2/11) ve %83 (19/23) olarak belirlenmiştir. Viral yükü >1000 kopya/mL (ortanca 4,1 log; çeyrek değerler genişliği-ÇDG 3,8-4,3) olan olguların neredeyse tamamında hem NRTI hem de NNRTI direnci olduğu saptanmıştır. Viral yükü düşük düzeyde veya saptanabilir düzeyin altında olan 151 olgunun %11'inde viral yük 20 ay içinde 1000 kopya/mL düzeyinin üzerine yükselmiş ve olguların büyük bölümünde NRTI ve NNRTI direnci ortaya çıkmıştır. [9]

Liberya'da ilaç direncine ilişkin ilk çalışmada, Monrovia'daki tek klinikte izlenen ve ortanca 42 aydır ilk seçenek NNRTI temelli tedavi kullanan 90 hastadan sadece %27'sinde viral yük <50 kopya/mL düzeyine imiştir. Viral yükü saptanabilir düzeyde olanların %63'ünde NNRTI sınıfına ve %60'ında iki sınıfa birden direnç olduğu belirlenmiştir. İki olguda PI mutasyonu (M46L ve D30N) saptanmıştır. [10]

Orta Amerika'da yer alan altı ülkeyi kapsayan bir çalışmada, 2010-2014 yılları arasında Mexico (s=1476), Guatemala (s=1180), Panama (s=238), Nikaragua (s=222), Honduras (s=294) ve Belize'de (s=100) yakın tarihte tanı almış olan 3600'den fazla bireyde

AİD oranları bildirilmiştir. En yüksek prevalansın (%19,0) Belize'de bulunduğu, bunu Nikaragua (%14,9), Panama (%12,2), Honduras (%9,9), Mexico (%7,7) ve Guatemala'nın (%7,1) izlediği belirlenmiştir. Tüm ülkelerde direncin en çok NNRTI grubundaki ilaçlara karşı gelişmiş olduğu, bunu NRTI'lerin izlediği ve en düşük direnç oranlarının PI grubundaki ilaçlara karşı olduğu gösterilmiştir. [11]

Aktarılmış ilaç direncine ilişkin en yüksek oranlar, 2010-2012 yılları arasında ABD Ulusal Sürveys Sistemi'ne kayıtlı sekiz merkezden (Colorado, Connecticut, Los Angeles, Michigan, New York, Güney Carolina, Texas ve Washington), erkeklerle seks yapan 9.629 erkeği kapsayan gruptan bildirilmiştir. [12]

Bu analizde, olguların %18,9'unda herhangi bir sınıfa karşı direnç saptanmıştır; %16,2 olguda bir sınıfa,%2,3 olguda 2 ilaç sınıfına ve %0,4'ünde 3 ilaç sınıfına karşı direnç mevcuttur. İlaç sınıflarına göre AİD NNRTI için %9,9, NRTI için %6,8% ve PI için %5,3 bulunmuştur.

Aktarılmış ilaç direncinin %40'ı 20-29 yaş arasındaki erkeklerde saptanmıştır (prevalans %19,4). Ancak, enfeksiyonların %6,6'sını oluşturan 13-19 yaş arasındaki erkeklerde prevalansın en yüksek düzeyde (%23,4) olduğu belirlenmiştir. Aktarılmış ilaç direnci, ırk ve etnik gruba göre anlamlı farklılık sergilemiştir; bu oranlar erkeklerle seks yapan siyah ırktan erkekler için %20,1, İspanyol/Latin ırk için %18,5 ve beyazlar için %17,5 bulunmuştur. +

Yorum

Bu çalışmaların tümü, (1) farklı bölgelerde ve ülkelerde yaşayan çeşitli toplumlarda aktarılmış ilaç direncinin prevalansını ve (2) farklı bölgelerde gelişmiş direncin prevalansını bilme gereksinimine vurgu yapmaktadır. Daha sonra bu bulguların, viral yük testine erişebilirlik ve izlem ziyaretlerinin sıklığı gibi konularla ilişkilendirilmesi gerekecektir.

Örnekleme büyüklüğü ve oranları farklı olan bu çalışmalar konuya ilişkin sınırlı bir bakış açısı oluşturmakta ve incelenen toplum hakkında çok az bilgi vermekte, viral yük testine erişimin artırılmasının önemini vurgulamaktadır. Klinik açıdan ileri evredeki bireyler hakkında daha fazla bilgi edinmek iyi olabilir.

Kaynaklar

1. Baxter JD et al. Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment Study. Özet 67.
2. Reynolds SJ et al. Low rates of transmitted drug resistance among newly identified HIV-1 seroconverters in rural Rakai, Uganda. Özet 60.
3. Bila D et al. Three consecutively surveillance rounds reveal a decrease in transmitted drug resistance in Mozambique. Özet 56.
4. Hunt G et al. National surveillance of HIV-1 transmitted drug resistance in South Africa in 2012. Özet 77.
5. Manasa J et al. Increase in HIV primary drug resistance in a demographic surveillance area in Rural KwaZulu- Natal South Africa. Özet 73.
6. Boender TS et al. Pretreatment HIV drug resistance increases regimen switch in Sub-Saharan Africa. Poster özeti 3.
7. Olshatn-Pops E K et al. High HIV drug resistance in naive, recently diagnosed patients in Gondar. Özet 23.
8. Silverman RA et al. Higher risk of pre-treatment HIV drug resistance among younger ART-naive Adults in Kenya. Özet 86.
9. Beloukas A et al. Prevalence of resistance-associated mutations at viral load below 1000 copies/mL during long-term first-line NNRTI-based antiretroviral therapy in Ghana. Poster özeti 2.
10. Loubet P. High level of acquired HIV drug resistance in patients failing on first-line regimen in Liberia. Özet 15.
11. Avila-Rios S et al. HIV drug resistance in antiretroviral treatment-naive individuals in the Mesoamerican Region, 2010-2014. Özet 65.

KONFERANS RAPORLARI

Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI) 2015

Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2015

23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD

Farmakokinetik ve ilaç etkileşimleri

Levonorgestrel implantı ile efavirenz temelli antiretroviral tedavi arasındaki ilaç etkileşimine bağlı olarak meydana gelen istenmeyen gebelikler

Polly Claden, HIV i-Base

Uganda'da yapılan farmakokinetik (FK) bir çalışmada, efavirenz temelli antiretroviral tedavi (ART) alan ve levonorgestrolün deri altı implantlarını kullanan üç kadında istenmeyen gebelik olduğu Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Kongresi (Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de sunulmuştur [1].

2014'deki HIV İlaç Tedavisi- Glasgow Kongresi'nde [2,3] ön bulguları sunulan çalışmada, efavirenzin (EFV) 24. haftada levonorgestrol (yaygın olarak kullanılan bir kontraseptif implantın aktif progesteron bileşeni) düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir. Efavirenz temelli ART alan kadınlarda levonorgestrol konsantrasyonları, bu gruptakilerin vücut ağırlıkları daha düşük olmasına rağmen, ART almayanlara göre yaklaşık olarak yarı yarıya azalmış bulunmuştur.

Çalışmanın 48. haftaya ilişkin son bulguları CROI 2015'de Nebraska Tıp Merkezi Üniversitesi, Uganda Makerere Üniversitesi ve Liverpool Üniversitesi'ndeki araştırmacılar adına Kimberly Scarsi tarafından yapılan bir sunuma konu olmuştur.

Çalışma, Uganda'lı kadınları kapsayan, henüz ART kullanmayanlarla (Kontrol grubu, s=17) EFV temelli ART kullananlar (s=20) arasında levonorgestrol konsantrasyonlarını karşılaştırmak üzere FK değerlendirmenin yapıldığı randomize olmayan bir paralel grup çalışmasıdır.

Kadınlara çalışmaya alındıkları sırada iki çubuklu

(75 mg/çubuk) levonorgestrol deri altı implantı yerleştirilmiştir. Farmakokinetik çalışma için implant yerleştirilmeden önce ve yerleştirdikten sonraki 1., 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalarda örnekleme yapılmıştır. Araştırmacılar, testteki kalibrasyon aralığı 50-1500 pg/mL olan ve önceden doğrulaması yapılmış olan LC-MS/MS metodunu kullanmıştır. Farmakokinetik veriler, geometrik ortalama (GO) ve GO oranı cinsinden bildirilmiştir.

Tüm katılımcılar Afrika kökenli siyahlardır ve ortalama yaşları 30'dur. Kontrol grubundaki kadınların vücut ağırlığı (73 kg), EFV grubundakilere (59 kg) göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,01).

Efavirenz grubundaki kadınlarda çalışmaya alınmadan önceki 10 ay boyunca (5-66 ay arası) viral yükün saptanamayacak düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Levonorgestrolün FK verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Bu veriler, levonorgestrol konsantrasyonunda ilk haftada hızlı, daha sonra da çalışma boyunca süren %45-57'lik bir azalma olduğunu göstermektedir. Levonorgestrolün eğri altında kalan alan (EAA) değerinde %48'lik bir azalma olmuştur.

Levonorgestrolün etkinliği için eşik değerinin 180 pg/mL olduğu tahmin edilmiştir. Çalışma sürecinde gebe kalan 3 kadındaki levonorgestrol konsantrasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bir kadının gebe kaldığındaki en yüksek levonorgestrol konsantrasyonu 303 pg/mL bulunmuştur. Efavirenz kolundaki 20 kişiden 15'inde (%75) levonorgestrol konsantrasyonunun bu eşik değerinin altında olduğu saptanmıştır. +

Tablo 1. Levonorgestrolün farmakokinetik sonuçları (pg/mL ve geometrik ortalama % 90 güven aralığı ile)

Hafta	Kontrol grubu (s=17)	EFV grubu (s=20)	EFV:Kontrol GO oranı
1	1070 (783 – 1356)	462 (370 – 553)	0,43 (0,41 – 0,47)
4	667 (541 – 792)	359 (280 – 473)	0,54 (0,52 – 0,55)
12	590 (475 – 704)	327 (268 – 385)	0,55 (0,55 – 0,56)
24	528 (423 – 633)	280 (212 – 348)	0,53 (0,50 – 0,55)
36	618 (520 – 716)	279 (149 – 409)	0,45 (0,29 – 0,57)
48	580 (477 – 684)	247 (209 – 285)*	0,43 (0,42 – 0,44)
EAA**	22,24 (18,55 – 25,92)	11,60 (9,38 – 13,83)	0,52 (0,51 – 0,53)

* s=11, 2 gebe kadın ve 48 haftayı tamamlamayan 6 kadın dışında

**EAA 0-36 hafta (ng*hafta/mL).

GO, geometrik ortalama; EAA, eğri altında kalan alan; EFV, efavirenz.

Levonorgestrol konsantrasyonlarında hastalar arasında ve hastaların kendi içlerinde olmak üzere önemli derecede varyasyonlar olduğu gözlenmiştir; varyasyon katsayısı sırasıyla %43 ve %26 bulunmuştur.

Dr. Scarsi, bu değerlendirmedeki birincil amacın

FK araştırma olmasına karşın, çalışma sırasında EFV kolunda 3 (%15) (kontrol grubunda hiç yok) istenmeyen gebelik meydana geldiğine dikkat çekmiştir. Bunların ikisi 48. hafta kontrolü sırasında (EFV kolu kapandıktan sonra) ve biri ilacın bırakıldığı erken dönemdeki kontrolde saptanmıştır.

Tablo 2. İstenmeyen gebeliklerdeki levonorgestrol konsantrasyonları (pg/mL)

Hafta	Gebelik 1	Gebelik 2	Gebelik 3
12	348	363	125
24	297	268	150
36	299	303	122
Gebeliğin saptanması	48. hafta (konsepsiyondan 2 hafta sonra)	48. hafta (konsepsiyondan 10 hafta sonra)	43. hafta (konsepsiyondan 2 hafta sonra)

Yorum

Efavirenz sitokrom P450 3A4'ü indükleyerek, kendisiyle birlikte verilen ilaçlarla etkileşimlerin ortaya çıkması için zemin oluşturmaktadır. Levonorgestrol primer olarak sitokrom P450 3A4 ile metabolize olmaktadır; bu nedenle ilaç üreticileri ve kılavuzlar levonorgestrolün bu yolu indükleyebilecek ilaçlarla birlikte verilmemesini önermektedir. Bu durumda, alınan sonuçlar şaşırtıcı değildir.

Bu çalışmada, levonorgestrol için tahmin edilen etkinlik eşik değerinin (180 pg/mL) yetersiz oluşu özellikle kaygı vericidir.

Bu veriler, daha önce düşük gelirli bir ülkede levonorgestrol kullanımı sırasında istenmeyen gebeliklerin araştırıldığı geriye dönük bir çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Bu çalışmada nevirapin (NVP) temelli ART kullananlarda istenmeyen gebelik oranı %0 (0/208) bulunurken, EFV temelli ART kullanan kadınlarda %12,4 (15/121) olmuştur. [4]

Dr. Scarsi “EFV temelli ART kullanan kadınlarda etkin doğum kontrolü halk sağlığı açısından önceliklidir” demiştir. Hekimlerin, kısa vadede, bu durumda olan kadınlardaki istenmeyen gebelik riski ile diğer doğum kontrol yöntemlerini gözden geçirmelerini önermiştir.

Dr. Scarsi deri altı implant kullanımının gittikçe arttığına dikkat çekmiştir; Sahra altı Afrika'da kullanımı 2013 yılında 1 milyondan 5 milyona çıkmıştır.

Günümüzde EFV ile kullanılmak üzere deri altı dozlama stratejileri araştırılmaktadır; levonorgestrolün daha düşük EFV dozları ile (örneğin günde bir kez 400 mg) de aynı etkiyi göstermesi beklenmektedir. Ancak, bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Bu önemli ilaç etkileşimi nedeniyle, EFV'ye alternatif olan ilaçların kullanılması düşünülmelidir ve düşük gelirli ülkelerde kılavuzları değiştirebilmek için (özellikle dolutegravir temelli rejimlerin kullanılması açısından) çalışmaların planlanması ve mali olarak desteklenmesi gerekmektedir

Kaynaklar

1. Scarsi K et al. Levonorgestrol implant + EFV-based ART: unintended pregnancies and associated PK data. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle. Sözlü sunum özeti 85LB.
http://www.croiconference.org/sessions/levonorgestrol-implant-efv-based-art-unintended-pregnancies-and-associated-pk-data
2. Scarsi K et al. Efavirenz- but not nevirapine-based antiretroviral therapy decreases exposure to the levonorgestrol released from a sub-dermal contraceptive implant. HIV Drug Therapy Glasgow Congress, 2-6 November 2014. Oral abstract 0131. Journal of the International AIDS Society 2014, 17(Suppl 3):19484. http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19484
3. Clayden P. Efavirenz decreases exposure to hormonal contraceptive implant. HIV Treatment Bulletin. 1 Aralık 2014.
http://i-base.info/htb/27624
4. Perry SH et al. Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting: concerns for drug interactions leading to unintended pregnancies. AIDS. 2014;28:791-793.

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Şifaya ilişkin araştırmalar

İngiltere'de remisyonu giren HIV olgusu: serokonversiyon sırasında tedavi gören, geçmişte virolojik başarısızlık sergileyen hasta on yıldır antiretroviral tedavi kullanmıyor

Simon Collins, HIV i-Base

23-26 Şubat 2015 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle kentinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015 kapsamında İngiltere'den ilginç bir olgu sunulmuştur. Olgu, 2004 yılında antiretroviral tedavi kullanmayı bırakmış ve on yıldan uzun süredir viral yükü saptanabilir düzeyin altında seyretmiştir. Bu durum, geçmişte antiretroviral tedavi kullanırken viral başarısızlık gelişmesine ve viral yükün saptanabilir düzeyde sebat etmesine rağmen ortaya çıkmıştır. [1]

Bu olgu, 1997 yılında serokonversiyon sırasında 3 hafta boyunca akut ve şiddetli belirtileri devam ettikten sonra C alt tipi ile enfekte olduğu anlaşılan Afrikalı bir kadındır. Tanı aldığı CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ ve viral yükünün >750.000 kopya/mL olduğu saptanmıştır.


Tedaviye zidovudin (AZT)/lamivudin (3TC)/indinavir ile başlanmış, iki hafta sonra AZT/3TC/ritonavir (600 mg BD) rejimine geçilmiştir. Viral yük Nisan

1999 tarihine dek saptanabilir düzeyin altında seyretmiş ve bu tarihte 94.000 kopya/mL olduğu belirlenince tedavi yeniden değiştirilmiştir. Daha sonra viral yük yeniden baskılanmış ve Ocak 2004 tarihine dek saptanabilir düzeyin altında seyretmiştir; bu tarihte tedavi kesilmiştir.

2004 yılından bu yana HIV viral yükü hep saptanabilir düzeyin altında kalmıştır.

2014 yılında, viral rezervuarın varlığı total HIV DNA, entegre HIV-1 DNA ve 2-LTR halkası incelenmek suretiyle doğrulanmıştır [sırasıyla 148,93 (%95 güven aralığı-GA 76,99 ila 229,64), 134,31 (%95 GA 56,47 ila 304,39) ve 3,89 (%95 GA 0 ila 9,15) HIV-1 kopya/milyon periferik kan mononükleer hücresi].

Viral yükün uzun süre kontrol altında tutulması HLA genotipi ile açıklanmamıştır. CD8 T lenfositlerinin yanıtının, daha önce tedavi görmemiş ve viral sabitleme noktası <100.000 kopya/mL olan olgulardakine benzer şekilde orta düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Ancak, CD4 T lenfositlerinde, Gag proteinine özgül olağan dışı genişlikte interferon gamma yanıtları olduğu gözlenmiştir; bunlar, Gag proteininin viral kontrolden sorumlu bölgelerini hedefleyen yanıtlardır. 

Yorum

Bu ilginç olgu sunumu, HIV rezervuarı ve HIV replikasyonunun immün kontrolü konusunda daha öğrenilecek çok şey olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ve benzeri olguların sunulması ve yayımlanması, bu konudaki

araştırmaların teşvik edilmesini sağlayacaktır.

Bu olguya benzer bireylerde, CD4 T lenfositlerinde, enfeksiyona boyun eğmek yerine enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlayan HIV'e özgül bellekli yanıtlar mı birikmektedir? Eğer öyle ise, bu yanıtlar, CD4 T lenfositlerini HIV'e görece güçlü hale getirecek kemokinler oluşturma şeklindeki taraflı eyleme mi bağlıdır? [2] Bu fenomenin, CD4 T lenfositlerindeki CMV'ye özgül yanıtlarda da gözleendiği bildirilmektedir. [3]

Bu CD4 T lenfositleri, enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlayacak sitotoksik bir fenotipin tarafını mı tutmaktadır? [4] Yoksa bu olayda esasen doğal öldürücü hücrelerin mi parmağı vardır ve CD4 T lenfosit yanıtı sebep değil bir etkidir? Birçok soru....

Bu tür olgularda immünolojik faktörlerin viral kontrole katkıda mı bulunduğunu yoksa viral kontrolü mü sağladığını anlamak için ayrıntılı boylamsal çalışmalara gereksinim vardır. Bu durumda, tanımlanmış olan T hücresi yanıtlarına ek olarak, plazmadaki geniş çaplı çapraz nötralizasyon yapan antikorlar, çeşitli zaman dilimlerinde incelenebilir

Ancak, birkaç yıl önce incelendiğinde, heterolog virüse karşı ortaya çıkan nötralizasyon edici yanıtın özellikle güçlü olmadığı belirlenmiştir.

Yazarlar, proviral DNA, RNA ve 2-LTR halkasının saptandığını bildirir de, yüksek düzeyde viremi öyküsü olan bir bireyde bunlardan en azından bazılarının bulunmaması şaşırtıcı olurdu. Replikasyon yeteneği olan bir rezervuarın bulunup bulunmadığı, virüs çoğalma testleri ("viral outgrowth assays") ile gösterilebilir. Bunun sonucunda persistan avireminin kusurlu bir rezervuara mı, yoksa süregiden efektör bağışık yanıtla mı bağlı olarak geliştiği ya da her ikisinin de rol mü oynadığı açıklanabilir.

HIV pozitif bireyler için bu örnekler ümit vaat etmektedir; ancak bu olguların nadir görölmesi, bu işin o kadar da kolay olmadığına işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Kinloch SI et al. Aviremia 10-year post-ART discontinuation initiated at seroconversion. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 şubat 2015, Seattle. Poster özeti 377.

Özet

<http://www.croiconference.org/sessions/aviremia-10-year-post-art-discontinuation-initiated-seroconversion>

2. Walker WE et al. Increased levels of MIPs result in resistance to R5-tropic HIV-1 in a subset of elite controllers. J. Virology, posted online 4 Mart 2015, doi: 10.1128/JVI.00118-15.

<http://jvi.asm.org/content/early/2015/02/26/JVI.00118-15.abstract>

3. Casazza JP et al. Autocrine production of Beta-chemokines protects CMV-specific CD4+ T cells from HIV infection. PLoS Pathogens, 30 Ekim 2009. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000646.

<http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000646>

4. Soghoian DZ et al. HIV-specific cytolytic CD4 T cell responses during acute HIV infection predict disease outcome. Sci Transl Med. 2012 Feb 29;4(123):123ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3003165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378925>

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Çocuk ve HIV

Üç yaşından küçük çocuklarda lopinavir/ritonavir nevirapinden üstün: IMPAACT P1060 çalışmasının beş yıllık sonuçları

Polly Clayden, HIV i-Base

IMPACT 1060 çalışmasında, beş yıllık izlemde uzun vadeli virolojik baskılanma, lopinavir/ritonavir (LPV/r) temelli antiretroviral kullanan çocuklarda, nevirapin (NVP) kullananlara göre daha üstün bulunmuştur. Nevirapin ile CD4 T lenfositlerinin yüzdesinde ve büyümede erken dönemde elde edilen ılımlı kazanç,

antiretroviral tedavinin birinci yılından sonra istatistiksel anlamını yitirmektedir.

Linda-Barlow-Mosha, 23-26 şubat 2015 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle şehrinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de IMPAACT P1060 çalışmasının araştırmacıları adına bu bulguları sunmuştur.

Çalışma, altı Afrika ülkesinde ve Hindistan'da yürütülmüştür. HIV pozitif bebeklerde, LPV/r temelli antiretroviral tedavi, NVP ile kıyaslandığında, 24. haftada randomize tedavinin durdurulması, virolojik başarısızlık veya ölüm şeklinde belirlenen birincil sonlanma noktaları açısından kısa vadede daha üstün bulunmuştur. Bulgular, doğumda bebeğin nevirapin ile karşılaşp karşılaşmamasından bağımsız olarak elde edilmiştir. Nevirapin kullanan bebeklerde CD4 T lenfositlerinin yüzdesinin ve vücut ağırlığı ile boy z skorlarının, LPV/r kullananlara göre ılımlı düzeyde daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Sunumda ise, gözlemsel bir kohort olan IMPAACT P1060 çalışmasının uzun vadeli izlem sonuçlarından söz edilmiştir.

İki aydan 3 yaşına kadar olan bebek ve çocuklar, iki kohort oluşturacak şekilde (anneden bebeğe geçişin önlenmesi amacıyla NVP ile temas edenler ve etmeyenler) çalışmaya alınmış ve zidovudin (AZT) ile lamivudin (3TC) içeren rejimde üçüncü ilaç olarak NVP veya LPV/r kullanmak üzere rastgele atanmışlardır.

Birincil sonlanma noktası açısından LPV/r kolunun üstün bulunması nedeniyle, Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu (Data Safety and Monitoring Board-DSMB) çalışmaya olgu alınımının durdurulmasını, 2009'da NVP ile karşılaşmış olan katılımcılardan oluşan kohortun verilerinin, 2010'da da NVP ile karşılaşmamış olan katılımcıların kohortunun verilerinin açık hale getirilmesini önermiştir. Tüm katılımcılara rejimlerini değiştirme ve gözlemsel kohortta devam etme şansı tanınmıştır. Sunulan analizde, randomize ve gözlemsel kohortta elde edilen veriler birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Yorum

Bu bulgular, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan, bebeklerde ve 3 yaşından küçük çocuklarda ilk seçenek antiretroviral olarak LPV/r temelli rejimlerin kullanılması şeklindeki öneriyi desteklemektedir.

Gerçekte, LPV/r'nin sıvı formülasyonu ile yaşanan sorunlar (tadının kötü olması, soğuk zincir gerektirmesi ve pahalı olması) halen devam etmektedir ve Güney Afrika dışında kapsayıcılık oranları düşüktür.

Cipla, LPV/r'nin katı "pellet" formülasyonu için Gıda ve İlaç Dairesi'ne (Food and Drug Administration-FDA) başvuruda bulunmuştur; Mylan da farklı bir formülasyon geliştirme çalışmalarını sürdürmektedir ancak bu formülasyonların tadı halen ideal düzeyde değildir. Cipla, Drugs for Neglected Diseases (DND) girişimi ve Mylan, LPV/r granülleri (tadı pelletin tadından daha iyi) ile abakavir veya AZT artı 3TC'yi içerecek şekilde dördü bir arada bir preparat geliştirmek üzere ortaklık yapmaktadır

Bu formülasyonlar kullanıma sunulana dek, düşük gelirli ülkelerde bebeklere ve küçük çocuklara LPV/r verme konusundaki sorunlar bizimle olmaya devam edecektir.


Kaynaklar

Barlow-Mosha L et al. Long-term outcomes of HIV-infected children initiating NVP vs LPV/r-based treatment. Conference on Retroviruses

Nevirapin temelli rejime atanan 229, LPV/r temelli rejime atanan 222 olgu bulunmaktadır. Başlangıçta, ortanca yaş 1,2 yıl bulunmuştur; olguların %55'i bir yaşından daha büyüktür. Ocak 2014'e gelindiğinde, olguların %75'inin halen izlemde bulunduğu, ortanca izlem süresinin 4,6 yıl [Çeyrek değerler genişliği-ÇDG 3,7-5,7] ve katılımcıların %92'sinin viral yükünün <400 kopya/mL olduğu bildirilmiştir.

Orijinal randomizasyon grubundaki katılımcıların %84'ü LPV/r tedavisini sürdürürken, NVP kullananlarda bu oran %52 olmuştur. Randomizasyonda atanan rejimin ortanca kullanılma süresi LPV/r ve NVP gruplarında sırasıyla 54 ve 19 ay olmuştur.

Nevirapin kolunda virolojik başarısızlık oranı, LPV/r kolundakine göre %14 daha yüksek bulunmuştur. Virolojik başarısızlığa kadar geçen zaman ve ölümün birlikte değerlendirildiği karma sonlanma noktası için uyarlanmış tehlike oranı 1,9 (%95 güven aralığı-GA 1,4 ile 2,7) bulunmuştur.

Başlangıçta CD4 T lenfosit yüzdesinde LPV/r grubuna kıyasla NVP grubunda elde edilen kazançlar [tedavi niyetli analize göre uyarlanmış 12 aylık fark 1,52 (%95 GA 0,13 ile 2,92), p=0,03], ikinci yıla ulaşıldığında istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Çalışmanın NVP kolundaki katılımcılarda vücut ağırlığı ve yaş z skorları çalışma boyunca hep LPV/r kolundakilerden daha yüksek olmuştur [tedavi niyetli analize göre uyarlanmış 36 aylık fark 0,22 (%95 GA 0,05 ile 0,38), p=0,01]. Yaşa göre boy z skoru NVP kolunda yalnız erken dönemden itibaren daha yüksek bulunmuştur [tedavi niyetli analize göre uyarlanmış 6 aylık fark 0,2 (%95 GA 0,01 ile 3,9), p=0,04]. 

Antiretroviraller

Sıradaki antiretroviral tedavi: tenofovir alafenamid

Simon Collins, HIV i-Base

23-26 Şubat 2015 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle şehrinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de verileri sunulmuş olan sıradaki antiretroviral bileşikler arasında gelişimin en ileri aşamasında olan, tenofovirin yeni sürümünü olan tenofovir alafenamid (TAF) preparatıdır.

Tenofovir alafenamid, 300 mg tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ile kıyaslandığında çok daha düşük dozlarda (10 mg veya 25 mg) kullanılarak, hücre içinde 4-kat daha yüksek düzeylere ulaşmakta ve plazmada %90 daha düşük düzeyde bulunmaktadır.

Tenofovir alafenamid ile ilgili ilk sözlü sunumda, North Carolina Üniversitesi'nden David Wohl, iki randomize TAF çalışmasına (O104 ve O111) ilişkin birleşik analizin sonuçlarını sunmuştur. [1]

Tenofovir alafenamid için uygulanan geliştirme programı, ilacın kendisinden çok birleşik formülasyonlara öncelik tanınması açısından dikkat çekicidir. Yukarıda sözü edilen çalışmalar, başlangıçtaki özellikleri benzer olguları kapsamakta ve günde bir kez tek tablet şeklinde kullanılan iki farklı sabit dozlu kombinasyon (SDK) ilacını [elvitegravir/kobicistat/emtrisitabin (FTC)/TAF (s=866) ve elvitegravir/kobisistat/FTC/TDF (Stribild), (s=867)] karşılaştırmaktadır. İki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Her iki çalışma da randomize, çift kör, plasebo kontrollü aşağı olmama çalışmasıdır (%95 güven aralığı-GA alt sınırı %12); çalışmaların birincil sonlanma noktası 48. haftada viral yükün <40 kopya/mL olması şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmaların başlangıç özellikleri her iki kolda birbiriyle yakından eşleştirilmiştir. Ortanca yaş 44

yıldır; olguların %85'i erkek, %15'i kadındır; %25'i siyah Afrikalı, %19'u da İspanyol/Latin kökenlidir. Olgularda CD4 T lenfositlerinin ortanca düzeyi 405 hücre/mm³, viral yük düzeyi ise 4,85 log kopya/mL bulunmuştur. Olguların %12'sinde CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ve %23'ünde viral yük değerinin >100.000 kopya/mL olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın 48. haftasında, TAF kullanan olguların %92'sinde ve TDF kullananların %90'ında viral yük <50 kopya/mL bulunmuştur [fark +%2,0 (%95GA %0,7 ile +%4,7). Olguların TAF ve TDF kollarında sırasıyla %5 (s=45) ve %8'i (s=71) çalışma sırasında tedavi kullanmayı bırakmış ve primer analiz için sırasıyla 821 ve 796 katılımcı kalmıştır. Başlangıçtaki viral yük ölçümünün 100.000 kopya/mL düzeyinin altında ve üstünde olmasına göre gruplandığında, TAF ve TDF kolları için birincil sonlanma noktasına ulaşma oranları sırasıyla %94 ile %91 (üstünde) ve %87 ile %89 (altında) bulunmuştur. CD4 T lenfositlerine göre tabakalandırma yapıldığında, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³ düzeyinin altında (%86 ve %89) ve üstünde (%86 ve %89) olanlar için de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yaş (50'den küçük veya büyük) veya cinsiyet etkinlik üzerinde etkili bulunmazken, etkinlik her iki kolda da siyah ırktan olanlarda siyah olmayanlara göre biraz daha düşük bulunmuştur [sırasıyla % 88 ile %83 (50 yaşın altında) ve %94 ile %93 (50 yaşın üzerinde)].

Tenofovir alafenamid ile CD4 T lenfosit sayılarında elde edilen artışlar, TAF kolunda TDF koluna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olmuştur (sırasıyla +211 ve +181 hücre/mm³; p=0,024).

Her iki kolda da viral başarısızlık gözlenen katılımcıların %4'ünde [TAF ve TDF kolları için sırasıyla %1,8 (s=16) ve %2,2 (s=19)] viral direnç testi yapılmış ve nükleozit analogu revers transkriptaz (NRTI) (s=7 ve 5) veya nonnükleozit revers transkriptaz (NNRTI) (s=5 ve 3) grubu ilaçlara benzer düzeylerde direnç olduğu saptanmıştır.

Yan etkiler açısından da her iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yan etkilerin yaklaşık %45'i ilaçla ilişkilidir, ancak %1'i 3/4. dereceden ve %0,3'ü ciddi düzeydedir. Tenofovir alafenamid ve TDF kollarında ilacı bırakma oranları sırasıyla %0,9 (s=8) ve %1,5 (s=15) bulunmuştur. Beş ölüm inme (1), alkol entoksikasyonu (1), alkol ve ilaç entoksikasyonu (1) ve miyokard enfarktüsü (2) ile ilişkili bulunmuştur.

En sık rastlanan yan etkiler (%18 diyare, %16 bulantı, %13 baş ağrısı, %12 üst solunum yolu enfeksiyonu, vb) hafif olmuştur; iki kolda da proksimal renal tübülopati gözlenmemiştir.

Sabit dozlu bu iki kombinasyonun etkinliğe ilişkin sonuçları açısından sınırlı farklılıklar sergilemesi nedeniyle asıl ilgi, kemik, böbrek ve lipit düzeyleri konusu üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu konudaki bulgular, Boston'daki Harvard Tıp Okulu Brigham ve Kadın Hastanesi'nden Paul Sax tarafından sunulmuştur.

Bu analizde, çalışmanın TAF kolundaki olgularda TDF kolundakilere kıyasla tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate-eGFR) (Cockcroft-Gault) başlangıçtaki değerine göre daha az düşüş göstermiştir; (sırasıyla ortalanca -6,6 ve -11,2 mL/dak; p <0,001). Böbrek toksisitesi nedeniyle ilacı bırakan dört olgunun hepsi TDF kolundadır; toksisite nedenleri böbrek yetmezliği (2), GFR'de azalma (1) ve nefropati (1) şeklinde belirlenmiştir. Proteinürinin dört subklinik göstergesinde başlangıça göre olan ortalanca yüzde değişiklikler dikkate alındığında, TAF TDF'ye göre daha tercih edilir bulgular ele edilmesini sağlamıştır (sırasıyla protein -%3 ve +%20, albümin -%3% ve +%7, retinol bağlayıcı protein +%9 ve +%51 ve beta2 mikroglobülin -%32 ve +%24; tümü için p <0,001).

Kemiklerde başlangıça göre DEXA ile ölçülen değişikliklerin ortalama yüzdesi de TAF ile TDF'ye göre daha iyi bulunmuştur (omurgada sırasıyla -%1,30 ve -%2,86 ve kalçada -%0,66 ve -%2,95; her ikisi için de p<0,001).

Son olarak, lipit parametrelerinde başlangıça göre olan değişikliğin ortalanca değerleri TAF kolunda TDF koluna göre daha yüksek bulunmuş olsa da [sırasıyla total kolesterol (TK) +29 ve +14; düşük dansiteli lipoprotein (LDL) +14 ve +5; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) +7 ve +4; (tümü için p<0,001) ve trigliserit +19 ve +8; p=0,027], TK:HDL oranında başlangıça göre olan değişiklik (p=0,84) ve lipit düşürücü ilaç kullanımı açısından (p=0,42) iki kol arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

CROI 2015'de sunulan bir posterde, orta-ılımlı (3.-2. evre) düzeyde böbrek yetmezliği (eGFR 30-69 mL/dak şeklinde tanımlanmıştır) olan hastalarda böbrek, kemik ve lipitlere ilişkin ön veriler sunulmuştur. [3]

Bu veriler, 96 haftalık bir Faz 3 çalışmanın 48. haftasına aittir. Çalışmaya, tedavi almakta olan (TDF içeren veya içermeyen) ve en azından altı ay boyunca viral yükü saptanabilir düzeyin altında (<50 kopya/mL) olan 242 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastalarda tedavi, elvitegravir-EVG/kobisistat-COB/FTC/TAF içeren tek tabletlik rejim ile değiştirilmiştir. Çalışmanın birincil sonuçları, 24. haftaya kadar eGFR değerinde başlangıça göre olan değişiklik şeklinde belirlenmiştir. Hepatit B ve C koenfeksiyonu dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Hastalar, eGFR <50 mL/dak (s=59) ve >50 mL/dak (s=162) şeklinde gruplanmıştır.

Olguların başlangıçtaki özelliklerine bakıldığında, ortalanca yaş 58 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 52-65) yıl bulunmuştur; olguların %21'i kadın, %18'i Afrika kökenlidir, CD4 T lenfositlerinin ortalanca değeri 632 hücre/mm³ bulunmuştur. İki grup (>50 ve >50) arasındaki farklar incelendiğinde, TDF kullanımına yeniden dönüş (%58 ve %69), hipertansiyon (%50 ve %34), ortalanca eGFR (43 ve 60 mL/dak/1,73 m² (yaş ve cinsiyete göre uyarlandığına 57 ve 77), klinik açıdan anlamlı proteinüri (%58 ve %35%) ve klinik açıdan anlamlı albüminüri (%64 ve %32) oranlarında farklılık saptanmıştır. Tüm grupta ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörü kullanımı oranı %44'dür; TDF kullanımına göre dağılım belirtilmemiştir.


Çalışmanın 48. haftasında, 222/242 olguda (%92) virolojik baskılanmanın (<50 kopya/mL) devam ettiği, 22 olgu (%7) içinse veri bulunmadığı gözlenmiştir. Yan etkiler nedeniyle yedi olgu ilacı kullanmayı bırakmıştır; iki olguda böbrek yetmezliği (eGFR değerinde azalma), diğer olguların her birinde ise diyare, tıkanma, halsizlik, eklemelerde şişlik, uyku bozuklukları ve mesane kanseri ortaya çıkmıştır.

Çalışmanın 24. haftasında, eGFR (Cockcroft-Gault) düzeylerindeki ortalanca (ÇDG) değişiklik -0,4 (-4,8, +4,5) ve uyarlanmış eGFR [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EP CKD-EPI) sistatin C denklemi] +3,8 (-4,8, +11,2) mL/dak/1,73 m² bulunmuştur. Başlangıçta belirlenen gruplar arasındaki değişiklikler benzer bulunmuştur. Otuz iki hastadan oluşan bir alt grupta, iyohekzol klirensi ölçülerek belirlenen gerçek eGFR, başlangıçta ve 2., 4., 8. ve 24. haftalarda benzer bulunmuştur.

Proteinüri ve albüminüri düzeyleri başlangıçta 0, 1 ve 2. dereceden olan olgularda bu düzeylerde sırasıyla %5, %2 ve %0 kötüleşme gözlenmiş, diğer olgularda ya değişiklik olmamış, ya da düzelmeye görülmüştür. Proksimal renal tübülopati veya Fanconi sendromu gelişen olgu olmamıştır.

Çalışmanın 48. haftasında olguların %25'inden fazlasında kemik mineral dansitesi (KMD) hem omurga hem de kalçada azalmış olmakla birlikte, KMD değerinde omurgada ortalama (ÇDG) %1,9

(-0,3, +4,3) ve kalçada %0,9 (-0,3, +2,7)] artış olduğu saptanmıştır (her ikisi için de $p < 0,001$).

Önceden TDF kullanımına göre gruplama yapıldığında, çalışmanın 48. haftasında lipit değerlerinde başlangıca göre olan farklılık değerlendirildiğinde, önceden TDF kullanan ve kullanmayan gruplarda sırasıyla TK +19 ve -11; LDL +7 ve -4; HDL +1 ve -4 ve TG +12 ve -1; TK:HDL oranındaki değişiklik de +0,3 ve +0,2 bulunmuştur. 

Yorum

Tenofovir alafenamid muhtemelen TDF'den daha iyi bir ilaçtır ve subklinik göstergelerde avantaj sağlayabilir. Ancak, bu avantajlar, Gilead'ın bu ilacı öncelikli olarak geliştirmesini sağlayacak kadar önemli bulunmamıştır. Gilead, TAF'nin (önceki adı GS-7340) olası yararlarına ilişkin in vitro verileri 2001 yılında elde etmiş, fakat Faz 1 verilerini 2011 yılında CROI'de sununcaya dek bu ilacı geliştirme sürecini 10 yıl bekletmiştir. [4,5]

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, tüm kaynaklar Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015 (23-26 Şubat 2015, Seattle) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Wohl D et al. Tenofovir alafenamide (TAF) in a single-tablet regimen in initial HIV-1 therapy. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle. Geç başvuru sözlü sunum özeti 113LB.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/tenofovir-alafenamide-taf-single-tablet-regimen-initial-hiv-1-therapy>
Web yayını: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25755>

2. Sax P et al. Renal and bone safety of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle. Geç başvuru sözlü sunum özeti 143LB.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/renal-and-bone-safety-tenofovir-alafenamide-vs-tenofovir-disoproxil-fumarate>
Web yayını: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25797>

3. Pozniak A et al. Safety of tenofovir alafenamide in renal impairment. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle. Poster özeti 795.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/safety-tenofovir-alafenamide-renal-impairment>

4. Eisenberg EJ, He GX, Lee WA. Metabolism of GS-7340, a novel phenyl monophosphoramidate intracellular prodrug of PMPA, in blood. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2001; 20(4-7):1091-8. doi: 10.1081/NCN-100002496.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11562963>.

5. Markowitz M, Zolopa A, Ruane P, et al. GS-7340 demonstrates greater declines in HIV-1 RNA than TDF during 14 days of monotherapy in HIV-1-infected subjects. 2011 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2011); 27 Şubat – 4 Mart 2011; Boston, MA. Geç başvuru sözlü sunum özeti 152LB.

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Sıradaki antiretroviral ilaçlar: Olgunlaşma inhibitörleri ve bir tutunma inhibitörü

Simon Collins, HIV i-Base

23-26 Şubat 2015 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle şehrinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de sunulmuş olan birkaç çalışmada, iki yeni ilaç sınıfına ait bileşiklere ilişkin ilk bulgular bildirilmiştir. Bu bulgular, mevcut ilaç sınıflarına direnç gelişmiş ve seçenekleri azalmış olan hastalar

için özellikle önem taşımaktadır.

Olgunlaşma inhibitörleri

Olgunlaşma inhibitörleri, viral replikasyonun geç evresinde, proteaz enziminin proteini parçalaması aşamasını durdurup, enfeksiyöz özelliği bulunmayan olgunlaşmamış virüsün salınmasına yol açmak suretiyle etki gösterirler.

Olgunlaşma inhibitörü bevirimat ile yapılan Faz 2 çalışmalarda, tedaviye yanıt verenlerde HIV RNA düzeylerinde >1,2 log düşüş sağlanmasına karşın, olguların yaklaşık %50'sinde, gag genindeki 370.

kodonda doğal olarak sık ortaya çıkan polimorfizmler nedeniyle yanıt alınmamıştır. Bu nedenle, başka ilaç şirketlerinin, bu sorunu ortadan kaldıracak moleküller geliştiriyor olmaları heyecan vericidir.

CROI 2015'de, Bristol-Myers Squibb tarafından geliştirilen yeni bir olgunlaşma inhibitörü olan BMS-955176'nın 10 günlük monoterapi şeklinde kullanıldığı bir Faz 2b çalışmasının ilk bölümüne ilişkin bulgular sunulmuştur. [1]

BMS-955176'nın etkinlik gücü (IC₅₀ 2-13 nM) bevirimat ile kıyaslandığında daha fazladır ve günde bir kez kullanılma potansiyeli bulunmaktadır. Bu doz belirleme çalışmasında, çoğunluğu (%92) daha önce tedavi kullanmamış olan 60 katılımcı, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg ve 120 mg (s=her biri için 8) çalışma ilacını veya plasebo (s=2, her grup için eşleştirilmiş) kullanmak üzere randomize edilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı 437-539 hücre/mm³ ve viral yükü 3,6 – 4,1 log kopya/mL arasında bulunmuştur. Katılımcıların biri hariç diğerleri erkek ve üçü hariç diğerleri beyaz ırktandır.

Yüksek olan üç dozdan birini kullanan kolların her birinde, 10. günün sonunda HIV RNA düzeylerinde -1,4 düzeyinde düşüş sağlanmış ve bu düzey, ilaç kesildikten sonra bir hafta daha devam etmiştir. İlacı 40 mg dozunda kullanan kolda viral yükteki en yüksek ortanca düşüş -1,7 log kopya/mL olmuştur. Başlangıçta gag geninde bevirimat aktivitesini azaltan polimorfizmlerden bağımsız olarak her grupta benzer bulgular elde edilmiştir.

Katılımcıların >%5'i baş ağrısı, anormal rüyalar, gece terlemesi ve diyare gibi yan etkiler bildirmiş olsa da, yan etkiler ilaç ve plasebo kullanan kollar arasında büyük oranda benzer bulunmuştur ve yan etki nedeniyle ilacı bırakan olmamıştır. Üçüncü dereceden geçici nötropeni bildirilen iki olgu (biri 80 mg, diğeri 120 mg ilaç kullanan grupta) dışında ciddi yan etki veya laboratuvar testlerinde anormal bulgular bildirilmemiştir. Bu ilaç için 2015 yılında Faz 2b klinik çalışmaların başlatılması planlanmaktadır.

GlaxoSmithKline (GSK) da olgunlaşma inhibitörü geliştirmektedir. İlaç Direnci Çalıştay'ında [2] GSK 2578999 ile ilişkili ümit vaat eden ayrıntılar sunulmuş olsa da, bu bileşik ile ilgili bir gelişme kaydedilememektedir [2]; ikinci bir bileşik olan GSK 2828232 ile ilişkili klinik öncesi bilgiler de CROI 2015'de bir posterde sunulmuştur. [3]

GSK 2828232'nin farklı genotiplerden 26 köken için

inhibitör konsantrasyon (İK) 50 değeri 0,8-4,3 nM bulunmuştur ve daha önce proteaz inhibitörü kullanılmış olmasından etkilenmemektedir. HIV negatif gönüllülerde farklı dozların yemek ve ilaçlarla etkileşimlerinin incelendiği Faz 1 çalışmaları yürütülmüştür veya sürmektedir.

Tutunma inhibitörü: fostemsavir

Virüsün hücre içine girmesini engelleme işlevinin etkinliğini artıran iki adet onay almış antiretroviral bulunmaktadır. Bunlardan biri CCR5 koreseptör inhibitörü, diğeri de gp41'i bloke eden, ancak günümüzde nadiren kullanılmakta olan enfuvirtittir (T-20).

CROI 2015'de Bristol-Myers Squibb tarafından geliştirilen bir gp-120 blokörü olan fostemsavir (önceki adı BMS-663068) için bir Faz 2b doz bulma çalışmasının 48 haftalık bulguları sunulmuştur. [4]

Bu çalışmaya ilişkin daha eski tarihli raporlarda, 7 günlük monoterapiden sonra (her kolda 10 katılımcı) viral yükte yaklaşık 0,7 ile 1,5 log kopya/mL düzeyinde düşüşler sağlandığı ve 24. haftadaki sonlanma noktası için (her kolda yaklaşık 50 katılımcı) benzer bir viral etkinlik elde edildiği bildirilmiştir.

Çalışmada, daha önce tedavi görmüş 251 olgu fostemsavirin dört dozundan birini (1-4. gruplar 400 mg veya 800 mg günde iki kez veya 600 mg ya da 1200 mg günde bir kez) almak üzere randomize edilmiş ve kontrol grubuna da atazanavir/ritonavir (300 mg /100 mg) uygulanmıştır. Tüm katılımcılar ayrıca tenofovir disoproksil fumarat (300 mg günde bir kez) ve raltegravir (400 mg günde iki kez) de kullanmıştır.

Başlangıçtaki özellikler açısından iki grup birbirine benzerdir. Ortanca yaş 39'dur; katılımcıların %60'ı erkek ve %38'i beyaz ırktandır. CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı 230 hücre/mm³ (%38'inde <200) ve viral yük 4,85 log kopya/mL (%43'ünde >100,000) bulunmuştur. Katılımcıların yaklaşık %50'sinde nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI), nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) veya proteaz inhibitörleri (PI) ile ilişkili en az bir majör mutasyon sergileyen virüs olduğu tespit edilmiştir.

Değiştirilmiş tedavi amaçlı analizde (Food and Drug Administration-FDA anlık durum analizi), viral yükü <50 kopya/mL düzeyine ulaşan hastaların oranı 1-4. gruplarda sırasıyla %82, %61, %69 ve %68 bulunurken, kontrol grubunda bu oran %71 olmuştur. Sınır değeri <400 kopya/mL olarak alındığında, aynı değerler %86, %76, %84 ve %80 ile %75 bulunmuştur.

Başlangıçtaki viral yük değeri 100.000 kopya/mL düzeyinin üzerinde olan bireylerdeki yanıt oranları bu değerin üzerindeki olgulara kıyasla tüm kollarda daha düşük olurken, atazanavir/ritonavir alan kontrol grubundaki yanıtı benzer bulunmuştur. CD4 T lenfosit yanıtı ve atazanavir/ritonavir ile ilişkili olanların dışında güvenliğe ilişkin diğer bulgular açısından, plasebo ile kıyaslanan çalışma grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Fostemsavir gruplarındaki yanıtlar, başlangıçtaki İK50 değerinden etkilenmemiştir ve bu, gelecekte yürütülecek olan çalışmalarda bir dışlanma kriteri olarak kabul edilmeyecektir. CROI 2015'de iki

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, tüm kaynaklar Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015 (23-26 Şubat 2015, Seattle, Washington, ABD).

1. Hwang C et al. Antiviral activity/safety of a second-generation HIV-1 maturation inhibitor. CROI, 23-26 February 2015, Seattle. Geç başvuru sözlü sunum özeti 114LB.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/antiviral-activitiesafety-second-generation-hiv-1-maturation-inhibitor>

Web yayını: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25756>

2. Tang J et al. GSK2578999, an HIV-1 maturation inhibitor with improved virology profile against Gag polymorphisms. XXIV Uluslararası İlaç Direnci Çalıştayı (21-22 Şubat 2015, Seattle, ABD). Sözlü sunum özeti 63.

3. Jeffrey J et al. GSK2838232, a second generation HIV-1 maturation inhibitor with an optimized virology profile. CROI, 23-26 Şubat 2015, Seattle. Poster özeti 538.

<http://www.croiconference.org/sessions/antiviral-activitiesafety-second-generation-hiv-1-maturation-inhibitor>

4. Thompson M et al. Attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in ARV-experienced subjects: week 48 analysis. CROI, 23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD. Poster özeti 545.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/attachment-inhibitor-prodrug-bms-663068-arv-experienced-subjects-week-48-analysis>

Poster: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/545.pdf> (PDF)


5. Savant Landry I et al. HIV-1 Attachment inhibitor prodrug BMS-663068: model-based dose selection. CROI, 23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD. Poster özeti 509.

6. Savant Landry I et al. HIV-1 attachment inhibitor prodrug BMS-663068: interactions with DRV/r and/or ETR. CROI, 23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD. Poster özeti 523.

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

ayrı posterde daha bu bileşik ile ilgili bulgular sunulmuştur.

Bunlardan biri, klinik ve virolojik sonuçlarına bakarak BMS'nin, ileride yapılacak çalışmalarda kullanılmak üzere günde iki kez 600 mg dozunu seçtiği bir modelleme çalışmasıdır. [5]

İkinci posterde, fostemsavirin darunavir/ritonavir ve etravirin ile birlikte kullanılması durumunda doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmiştir; çünkü güçlendirilmiş proteaz inhibitörüne bağlı olarak fostemsavir düzeyinde görülen yaklaşık %50 düzeyindeki artış, NNRTI'nin neden olduğu %50'lik azalma ile telafi edilmektedir. [6] 

Tüberküloz ile koenfeksiyon

Erken tedavi ve izoniyazit profilaksisi: TEMPRANO çalışmasının sonuçları CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olan herkese antiretroviral tedavi verilmesini neden desteklemiyor?

Simon Collins, HIV i-Base

Bulguları sözlü sunulmuş olan TEMPRANO çalışması, tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde tüberküloz (TB) profilaksisi ile antiretroviral tedavinin zamanlamasını incelemiştir. Çalışmanın yazarları, CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olduğunda antiretroviral tedavi başlanması önerisini yapmış olmakla birlikte, çalışmanın bulguları tarihidir ve halen sürmekte olan START çalışmasının

taşıdığı önemi vurgulamaktadır.

TEMPRANO çalışması, Fransız ANRS tarafından desteklenmiş ve Fildişi Sahilleri, Abijan'da dokuz klinikte yürütülmüştür. Çalışma, hem antiretroviral tedavinin zamanlamasını hem de TB için izoniyazit ile önleme tedavisini incelemek amacıyla 2x2 faktöriyel bir tasarım ile kurgulanmıştır. [1]

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzu, kaynakları sınırlı bölgelerde tüm HIV pozitif bireylere izoniyazit ile önleme tedavisi uygulanmasını önerse de, aktif TB'nin dışlanmasındaki güçlük ve ilaç

direnci gelişmesi konusundaki endişe nedeniyle bu önerinin uygulanması sınırlı düzeyde kalmaktadır. TEMPRANO çalışmasında, erken antiretroviral tedavi, CD4 T lenfositlerinin sayısı 800 hücre/mm³ düzeyinin altına indiğinde tedavi başlanması olarak belirlenmiştir ve DSÖ kriterlerine göre antiretroviral tedavi içinse DSÖ kılavuzu esas alınmıştır.

Çalışmanın seyri sırasında, Dünya Sağlık Örgütü kılavuzu, tedaviye başlamak için CD4 T lenfositlerinin sınır değerini 200'den (Mart 2008 ile Aralık 2009 arasında), 350'ye (Aralık 2009'dan Temmuz 2012'ye) ve daha sonra da 500'e (Temmuz 2012'den Aralık 2014'e) çekmiştir.

Çalışmaya CD4 T lenfosit sayısı <800 hücre/mm³ olan ve antiretroviral tedavi başlamak için henüz uygun bulunmayan 2076 HIV pozitif erişkin alınmış ve son analize 2056 katılımcı dâhil edilmiştir.

Çalışmanın dört kolu bulunmaktadır: (1) izoniyazit ile önleme tedavisi ile birlikte erken antiretroviral tedavi, (2) izoniyazit ile önleme tedavisi olmaksızın erken antiretroviral tedavi, (3) izoniyazit ile önleme tedavisi ile birlikte DSÖ kriterlerine göre antiretroviral tedavi ve (4) izoniyazit ile önleme tedavisi olmaksızın DSÖ kriterlerine göre antiretroviral tedavi. İzoniyazit ile önleme tedavisi, olgu çalışmaya dâhil edildikten sonra başlanan ve 6 ay devam eden, günde tek doz izoniyazit (300 mg) ile yapılmıştır. Antiretroviral tedavi için tenofovir (TDF)/emtrisitabin (FTC) ile birlikte efavirenz (EFV) veya lopinavir (LPV)/ritonavir (r) ve HIV-2 ile koenfeksiyon varsa yanı sıra zidovudin (AZT) kullanılmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanma noktası, HIV ile ilişkili morbidite şeklinde belirlenmiştir. Bunlar, tüm nedenlere bağlı mortalite, herhangi bir AIDS tanımlayan olay, şiddetli bakteriyel hastalıklar ve AIDS dışı kanserler olarak tanımlanmıştır. Üçüncü veya dördüncü dereceden diğer olaylar ise ikincil sonlanma noktaları olarak kabul edilmiştir.

Olguların başlangıçtaki özellikleri iki kol arasında

benzerdir. Olguların %78'i kadındır; ortanca yaş 35'dir (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 30-42); katılımcıların %90'ında hastalık, DSÖ tanımlarına göre evre 1 veya 2 olarak değerlendirilmiştir ve %35'inde QuantiFERON IGRA testi kullanılarak latent TB olduğu tespit edilmiştir. CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı (hücre/mm³) 465 (ÇDG 369-573), %21'inde <350, %38'inde 350-500 ve %41'inde >500 bulunmuştur. Viral yükün ortanca değeri 4,7 log kopya/mL (ÇDG 4,0-5,3) bulunurken, olguların %25'inde <10,000 kopya/mL ve %25'inde >120,000 kopya/mL saptanmıştır.

Ortanca 29,9 aylık (ÇDG 29,9, 30,0) izlem süresinde, DSÖ-ART kollarındaki olguların 597'sinde (%58) ART başlanmış ve izoniyazit ile önleme tedavisi kolundakilerin 927'si (%90) izoniyazit kullanmıştır ve bu olguların %94'ü (868/927) 6 ayı tamamlamıştır. Sadece 54 katılımcı (%2,6) izlemiden çıkmıştır.

Çalışmanın erken tedavi ve izoniyazit kollarında ortaya çıkan olayların sayısı, diğer kollarla kıyaslandığında anlamlı ölçüde daha az olmuş ve elde edilen bulgular erken ART (sırasıyla %6,6 ve %11,4; p=0,0002) ve izoniyazit ile önleme tedavisi (sırasıyla %7,2 ve %10,7; p=0,005) başlanmasını destekler nitelikte bulunmuştur; morbiditede erken ART ile %44, izoniyazit ile %35 azalma olmuştur (bakınız Tablo 3).

Otuz ay içinde 204 olay ve 47 ölüm olmuştur (bakınız Tablo 4). En sık rastlanan olay TB olmuştur (85/204); izoniyazit ile önleme tedavisi kullanmayan DSÖ-ART kolundaki 85 olgunun 45'inde TB gelişmiştir ve bunların yarısında akciğer tüberkülozu gözlenmiştir. Bakteriyel olayların (56/204) büyük bölümü pnömoni (23/56) veya izole bakteremi (13/56) şeklinde ortaya çıkmıştır. AIDS ile ilişkili kanserlerin (s=5), AIDS dışı kanserlerin (s=4) veya diğer ciddi AIDS dışı olayların (s=7) sayısı az olmuştur.

Başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ (849/2056 katılımcı) olan olgular incelendiğinde, DSÖ kriterlerine göre ART başlananlarla kıyaslandığında

Tablo 3. TEMPRANO çalışmasında 30. ayda ağır morbidite

	<i>Olaylar</i>	<i>s</i>	<i>Hız/ 100 KY</i>	<i>uTO</i>	<i>p</i>
DSÖ ART	%11,4	111	4,9		
Erken ART	%6,6	64	2,8	0,56	0,0002
INH yok	%10,7	104	104	4,7	
INH	%7,2	71	3,0	0,65	0,005

ART, antiretroviral tedavi; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; INH, izoniyazit; KY, kişi yılı; uTO, uyarlanmış tehlike oranı.

erken başlanan ART'nin, morbidite riskini %44 gibi anlamlı ölçüde azalttığı (sırasıyla %10,1 ve %5,8; uyarlanmış tehlike oranı-uTO 0,56; p=0,03) gözlenmiştir. Ancak, izoniyazit almayanlarla kıyaslandığında izoniyazit alanlarda elde edilen %39'luk azalma (sırasıyla %9,7 ve %6,1; uTO 0,61; p=0,56) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Erken ART'nin, ART'nin ilk altı ayı içinde 3/4. dereceden ciddi olaylar şeklindeki ikincil sonlanma noktalarının gelişmesi riskini artırdığı (uTO 1,92; p=0,007), ancak altı aydan sonra bu riskin azaldığı görülmüştür (uTO 0,74; p=0,03). İzoniyazit kolu için analiz yapıldığında ise, ilk altı ayda da (uTO 0,80; p=0,36) daha sonra da (uTO 1,01; p=0,97) 3/4. dereceden olaylar arasında herhangi bir fark

saptanmamıştır.

İzlem sırasında soyutlanan 40 TB kökeninden 5'i sadece izoniyazite ve 4'ü en azından izoniyazit ve rifampisine olacak şekilde birden çok ilaca dirençli bulunmuştur ve iki izoniyazit kolu arasında bu açıdan herhangi bir fark saptanmamıştır.

Çalışmada CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ iken tedavi başlanmasının morbiditeyi azalttığı sonucuna varılmışsa da, sunumu yapan kişi, bu kıyaslamının, zaten suboptimal bir düzey olduğu bilinen, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ oluncaya dek bekleme yaklaşımı ile kıyaslandığı konusunda bir açıklama yapmamıştır. **+**

Tablo 4. TEMPRANO çalışmasındaki (s=2056) ciddi olayların dağılımı

	Genel (s=2056)	DSÖ ART (s=511)	DSÖ ART + INH (s=512)	Erken ART (s=515)	Erken ART + INH (s=518)
Tüm olaylar	204	75	60	41	28
Tüm nedenlere bağlı ölümler	47	16	10	13	8
TB (akciğer, yaygın)	85 (43, 42)	41 (20, 21)	16 (4, 12)	17 (11, 6)	11 (8, 3)
Bakteriyel	56	14	28	7	7
AIDS ile ilişkili kanselerler	5	1	2	1	1
AIDS ile ilişkili olmayan kanselerler	4	0	3	0	1
AIDS ile ilişkili olmayan diğer olaylar	7	3	1	3	0

ART, antiretroviral tedavi; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; INH, izoniyazit.

Yorum

TEMPRANO çalışması, tedavi stratejilerini inceleyen önemli çalışmalardan biridir ve yedi yıllık bu çalışma, önemli bir gelişmedir. Ancak, CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ iken ART başlanması konusunda herhangi bir sonuca varmadan önce, çalışmada neyle neyin kıyaslandığını anlamak önemlidir.

Çalışmanın analizi, DSÖ kılavuzu ART'nin CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³ değerinin altına ininceye dek ertelenmesi önerisini yaptığı Ocak 2010 tarihine dek olan zaman diliminde çalışmaya alınmış olan yaklaşık 1200 kişiyi kapsamaktadır. [2] Çalışmada, CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olduğunda tedaviye başlanması halinde HIV ile ilişkili morbiditenin azaldığı şeklinde bir sonuca varılmış olsa da, izlem süresinin önemli bir bölümünde bu kıyaslamının <200 hücre/mm³ değeri ile yapıldığı unutulmamalıdır. Herhangi bir yorum yapılmadan önce, 350 hücre/mm³ değerinde tedaviye başlanması halinde herhangi bir yarar sağlanıp sağlanmayacağı konusunda analiz yapılması gerekmektedir.

Halen sürmekte olan ve hem gelişmiş hem de kaynakları yetersiz olan bölgelerde yürütülen uluslararası START çalışmasının, CD4 T lenfositleri >500 ile 300 hücre/mm³ arasındaki değerlerde iken ART'ye başlanmasının risklerini ve yararlarını karşılaştırdığı ve sonuçlarının 2017'de açıklanmasının beklendiği göz önüne alındığında, yukarıda sözü edilen analizin önemi daha da anlaşılmaktadır. [3]

TEMPRANO çalışmasında üç farklı tedaviyi erteleme stratejisi kullanılmıştır ve ART'ye başlama sınırı 350 hücre/mm³ düzeyine çekildikten sonra tedaviyi erteleme koluna sınırlı sayıda olgunun randomize edildiğini bilmek önemlidir. Bunun yanı sıra, CROI'de yapılan sunumda, tedaviyi erteleme kolundaki katılımcıların protokole ne kadar uyduklarından da ayrıntılı olarak söz edilmemiştir. Daha önce yapılmış olan ve Haiti çalışmasının [4] da dâhil olduğu randomize kontrollü çalışmalarda, tedavinin ertelendiği kolda bulunan birçok olgunun, protokolün önerdiği CD4 T lenfosit sayılarının çok altındaki düzeylerde tedaviye başladıkları ve <200 hücre/mm³ düzeylerinde HIV ile ilintili olayların daha sık ortaya çıkmasına yol açtıkları bilinmektedir.

TEMPRANO ve START araştırma ekiplerinin, iki çalışmanın tasarımını kıyaslamak amacıyla işbirliği içinde çalışmaları önemlidir. Bu kıyaslama özellikle tedavinin ertelenmesi stratejilerini, stratejiye uyumun ve sonlanma noktalarının değerlendirilmesini de kapsamalıdır. Bu açıdan START çalışması, TEMPRANO çalışmasının START tasarımını andıran alt grupları (>500 ve 350 hücre/mm³ düzeylerinin kıyaslanması) hakkında daha fazla analiz yapılmasına olanak tanıyabilir.

Kaynaklar

1. Danel C et al. Early ART and IPT in HIV-infected African adults with high CD4 count (Temprano Trial). 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle. Geç başvuru sözlü sunum özeti 115LB.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/early-art-and-ipt-hiv-infected-african-adults-high-cd4-count-temprano-trial>

Web sunumu: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25757?mediaType=slideVideo&>

2. TEMPRANO study cumulative enrolment. <http://mereva.isped.u-bordeaux2.fr/temprano/>

http://mereva.isped.u-bordeaux2.fr/temprano/html/temprano_documents/fichiers/Temprano%20study%20enrollment%20curve_20130109.pdf (PDF)

3. Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) study.

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

4. Severe P et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. N Engl J Med 2010; 363:257-265 (15 Temmuz 2010). DOI: 10.1056/NEJMoa0910370

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910370>

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Bulaşma ve Korunma

CROI 2015'de temas sonrası profilaksi (TSP) ile ilişkili çalışmalar: ağızdan TSP'nin uygulanması ve tenofovir jel ile ilgili sorunlar

Simon Collins, HIV i-Base

23-26 Şubat 2015 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle şehrinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de temas sonrası profilaksi (TSP) konusundaki ilgi büyük oranda PROUD ve IPERGAY çalışmaları üzerinde odaklanmış olsa da, TSP ile ilişkili başka çalışmalarda, ağızdan TSP'nin uygulanması ve alternatif doz kullanımları araştırılmıştır. Temas sonrası profilaksi konusundaki üzücü bir haber de tenofovir jelin Afrikalı kadınlarda etkili bulunmaması olmuştur.

Raphael Landovitz, ağızdan TSP uygulanması konusundaki konferansında bu uygulamanın nasıl yaygınlaştırılabileceğinden ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) başlangıçta düşük düzeyde olsa da günümüzde bu uygulamanın yaygınlaşmakta olduğundan söz ederek konuya bir giriş yapmıştır. [1]

Bu uygulamada, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve emtricitabin (FTC) ile ilişkili farmakokinetik farklılıkların dikkate alınması gerekir; TDF, rektal dokuda serviko-vajinal dokudakine kıyasla 10-100 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Bu bulgu, kadınlarda tedaviye uyumun (6-7 doz/hafta) erkeklerdekine göre (>4 doz/hafta yüksek düzeyde korunma sağlamaktadır) daha iyi olması gerektiğini düşündürmektedir.

Abbas ve ark. tarafından geliştirilmiş olan ısı haritası

modellemesi, açık etiketli çalışmalar da dâhil olmak üzere, randomize TSP çalışmalarında risk tafafisinin bildirilmediğine dikkat çekilerek, etkinliğin yüksek düzeyde olduğuna işaret eden çalışmalarda, riskli davranışlarda artış olsa bile, TSP'nin toplumdaki enfeksiyonları azaltma şeklindeki etkisinin zayıflamadığını ortaya koymaktadır [2].

Klinik ziyaretlerinin sık olduğu çalışmalarda ilaç direnci genel anlamda nadir (enfekte olanların ~%2'si, karşılaşanların %0,06'sı) görülmüştür; bunun nedeni, ya ilaca uyumun, enfeksiyona karşı koruyacak denli yüksek oluşu ya da seçici baskı uygulayamayacak kadar düşük düzeyde olmasıdır. Gerçek yaşamda TSP kullanımı sırasında HIV testi yapılma sıklığı daha az olduğundan, enfeksiyon olduğu takdirde tanı konmadan önceki dönemde TSP kullanmaya devam etme (veya yeniden başlama) halinde direnç gelişme riski artacağından (~25%), yakın izlem yapılmalıdır.

Günlük dozun koruyucu düzeylere ulaşabilmesi için geçmesi gereken zaman hesaplandığında, erkeklerde rektal temasta %99 korunma elde edebilmek için beş gün gerekli olduğu (%95 güven aralığı-GA %69 ile %100) ve sabit düzeye ulaşıldıktan sonra korunmanın yedi gün daha >%90 düzeyinde devam ettiği, fakat bundan sonra dramatik olarak azaldığı saptanmıştır. [3]

Buna karşılık, kadınlarda günlük dozun koruyucu olduğu tahmin edilen düzeylere ulaşması için muhtemelen üç hafta geçmesi gerekmektedir.

Klinik çalışmalarda yan etkiler az olmakla birlikte, bu durum ilaca uyumun düşük düzeyde olması nedeniyle ilaca olması gerekenden daha az maruz kalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu konuşma, TSP'nin, HIV pozitif bireylerin kendilerini HIV'e karşı koruma konusunda kontrolü ele alabilmeleri için yeni seçenekler sunmak açısından büyük bir potansiyele sahip olduğunu vurgulamıştır.

Serolojik açıdan farklı çiftlerde TSP antiretroviral tedavi (ART) için bir köprü oluşturabilir.

Washington Üniversitesi'nden Jared Baeten, serolojik açıdan farklı çiftlerde HIV negatif partnerlerin, HIV pozitif partner antiretroviral tedaviye başlayınca kadar ve bundan sonra en az altı ay daha kısa vadeli TSP'yi, bir "köprü" olarak kullanmasına ilişkin bulguları sunmuştur. [4]

"The Partners Demonstration" Projesi'ne, Kasım 2012 ile Ağustos 2014 arasında Kenya ve Uganda'da serolojik açıdan farklı 1000'den fazla heteroseksüel çift dâhil edilmiştir. Toplumdaki insidansın 5,3/100 kişi yılı (%95 GA 3,2 ile 7,6) arasında olmasına

dayanılarak, bu hasta grubunda yaklaşık 20 yeni enfeksiyonun olacağı tahmin edilmiştir.

Ancak, Temmuz 2014 tarihine dek 440 kişi yılı süresince yapılan izlemde, yalnız bir yeni HIV enfeksiyonu bildirilmiştir. Bir diğer deyişle, gözlenen HIV insidansı 0,2/100 kişi yılı (%95 GA 0,0 ile 1,3) olarak belirlenmiş ve bu değer, tahmin edilen değerle kıyaslandığında $p < 0,0001$ bulunmuştur. Temas sonrası profilaksi, 440 kişi yılı boyunca yapılan izlem sırasında tüm zamanın %47'sinde, antiretroviral tedavi %17'sinde, her ikisi birden %25'inde kullanılmış, %11'inde ise hiçbiri kullanılmamıştır.

Tek bulaşma, antiretroviral tedavi kullanmayan çiftte, TSP'ye uyumun az olduğu durumda ortaya çıkmıştır.

Antiretroviral tedavinin ilk altı ayı içinde TSP'nin köprü olarak olası faydası, Partners PrEP çalışmasına ilişkin bir posterde gösterilmiştir. Bu çalışmada TSP'den elde edilecek fayda üç farklı dönemdeki bulaşma riski dikkate alınarak belirlenmiştir: (1) antiretroviral tedavi kullanmaya elverişli olup, antiretroviral tedavi kullanmayan kişide tanıdan sonra; (2) pozitif partnerin antiretroviral tedaviye başladığı ilk altı ay içinde ve (3) pozitif partner >6 ay boyunca antiretroviral tedavi kullanmışken. [5]

Negatif partnerler için 1. (175 KY), 2. (168 KY) ve 3. (167 KY) dönemlerde 510 kişi yılı boyunca yapılan izlem sırasında, 1. ve 2. grupta partner ile filogenetik açıdan bağlantılı üçer HIV enfeksiyonu görülürken, 3. grupta herhangi bir enfeksiyon olmamıştır. Cinsel eylemlerin sayısı tüm gruplarda aşağı yukarı benzer, bildirilen kondom kullanma oranları da genellikle yüksek (%90-92) bulunmuştur.

Birinci, ikinci ve üçüncü grupta HIV insidansı (%95 GA) her 100 kişi yılı için sırasıyla 1,71 (0,35 ile 5,01), 1,79 (0,37 ile 5,22) ve 0,00 (0,00 ile 2,20) olarak saptanmıştır.

Bağlantısız enfeksiyon olup olmadığına ilişkin ayrıntı verilmemiştir; ancak antiretroviral tedaviden önceki dönemde TSP ve antiretroviral tedavinin kullanıldığı dönemlerde, diğer partnerlerden olabilecek bulaşlara karşı da korunma sağlanacaktır.

San Francisco'da yeni enfeksiyonları azaltmak için bir halk sağlığı stratejisi olarak TSP

San Francisco'daki California Üniversitesi'nden Robert Grant, San Francisco'da TSP'nin hâlihazırda kullanımına ve toplumdaki HIV bulaşma hızı üzerindeki olası etkisine (hızın %70 azaltılması için modelleme verileri dâhil) ilişkin bir güncelleme yapmıştır. [6]

2014 verilerine göre, San Francisco'da HIV pozitif bireylerin %94'ü tanı almaktadır; %88-91'i antiretroviral tedavi kullanmaktadır (veya kullanmıştır), sağlık sisteminin içinde olanların %88'inde ve genel olarak da %66'sında virolojik baskılanma sağlanmaktadır. Bu oranlar üç yıldır istikrarlı seyretmektedir ve TSP kullanımını 2013 yılı içinde artmaya başlamıştır. 2007 ile 2013 yılları arasında, yıllık tanı sayısı 515'den 359'a düşmüştür ve HIV ile ilişkili mortalite, 323'den 182'ye inmiştir.

Bu çalışma grubu, halk sağlığı verilerini ve klinik çalışmalardan elde edilen bulguları kullanarak, gelecekteki programları hedefleyen modeller oluşturmuşlardır. Şehirde yaşadığı tahmin edilen 50.000 HIV pozitif eşcinsel erkeğin yaklaşık üçte birinin (16.000) TSP için uygun olduğu düşünülmüş (yakın tarihten en az iki partner ile kondom kullanmamış olduğuna dayanılarak) ve bunların üçte biri (5000 erkek) son 12 ay içinde TSP kullanmıştır. Bir araştırmada, erkeklerin %63'ünün yakın tarihte girdiği cinsel ilişkide TSP kullanmış olmaları nedeniyle, TSP kullanımının, risk ile doğrudan ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Temas sonrası profilaksinin etkisi, iPrEX-OLE çalışmasından elde edilen verilere dayandırılmıştır. Bu çalışmada, katılımcıların %81'inin, 12 aydan sonra da TSP kullanmaya devam ettiği ve bunların da %92'sinin haftada >4 doz kullanmak suretiyle ilaca uyumlu oldukları bildirilmiştir.

Modellemede TSP kullanımı için 14.000 izlem yılı boyunca, risk altında olanların %95'inde TSP ile yeni enfeksiyonlarda %70 azalma olduğu gözlenmiştir. Aynı modelde, tedavinin yaygınlaştırılması halinde (hâlihazırdaki %62'den %90'a) ek yararlar sağlanarak yıllık tanı sayıları 100/yıl düzeyine indirilmiştir.

Afrikalı kadınlarda günlük dozdan alternatif doza geçildiğinde gerçek yaşamda kapsayıcılık artmıştır.

HPTN 067 ADAPT, Amerika Birleşik Devletleri, Tayland ve Güney Afrika'da ağızdan kullanılan TSP'nin alternatif doz stratejilerini inceleyen uluslararası bir çalışmadır. Tüm çalışma erkeklerle seks yapan erkekleri, trans cinsiyetli kadınları ve HIV riski yüksek olan erkeklerle seks yapan kadınları kapsamaktadır. Cape Town'daki 191 Afrikalı kadından oluşan Güney Afrika kohortuna ilişkin bulgular CROI 2015'de geç başvuru poster olarak sunulmuştur. [7, 8]

Çalışmanın tasarımında, tüm katılımcıların her gün ağızdan TSP kullandığı ve bir haftalık dozun klinikte doğrudan gözetim tedavisi (DGT) şeklinde

uygulandığı beş haftalık giriş fazı bulunmaktadır. Çalışmanın beşinci haftasında, plazmada, periferik kan mononükleer hücrelerinde ve saç kıllarında (çalışmanın 10. ve 30. haftalarında da toplanmıştır) farmakokinetik incelemeler yapmak ve ilaç düzeylerini değerlendirmek için TSP kullanılmamıştır. Altıncı haftada, katılımcılar, körleme yapılmamış üç doz grubundan birine randomize olarak atanmış ve 24 hafta boyunca izlenmiştir:

1. Günlük TSP kullanımına devam edilmesi (D)
2. Haftada iki kez TSP artı ilişkiden sonra bir doz (T)
3. Temas halinde – seksten önce ve sonra TSP kullanılması (E)

Davranış/riskli temas, haftalık telefon görüşmeleri ile değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılara, hem çalışmanın başlangıcında hem de çalışma boyunca ilaca uyum, risk azaltma ve kondom kullanımı ile ilişkili tavsiyelerin yanı sıra, ücretsiz kondom ve kayganlaştırıcı verilmiştir.

Çalışmanın hipotezi, günlük kullanılmayan TSP'nin daha az yan etkiye neden olacağı ve dolayısıyla genelde daha fazla korunma sağlayacağı şeklindedir. Bunu değerlendirmek için, ilacın kapsayıcılığı, cinsel ilişkiden 4 gün önce alınan >1 tablet ve ilişkiden sonraki 24 saat içinde alınan >1 tablet şeklinde, ilaca uyum ise alınan hapların yüzdesi (elektronik ilaç kutusu ile izlenmiştir) şeklinde tanımlanmıştır.

Cape Town'da taraması yapılan 294 kadından 7'si (%6,8) hızlı test ile HIV pozitif bulunmuştur; bunların 191'i çalışmaya alınmış ve 179'u altıncı haftada randomize edilmiştir (bu aşamada iki HIV pozitif daha saptanmıştır). Katılımcılar genellikle genç (ortanca yaş 26 yıl, aralık 18-52), bekâr (%80) ve işsizdir (%83).

Çalışmanın 30. haftasında her strateji için bulgular sunulmuştur. İzlem sırasında, cinsel aktivite düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir; D, T ve E gruplarında sırasıyla yaklaşık 2000, 1000 ve 1500 cinsel eylem olmuştur (p=0,002). Günlük TSP stratejisinde cinsel eylemlerde ilaç kapsayıcılığı oranları ve ilaca uyum oranları D grubunda (sırasıyla %75 ve %76), T (sırasıyla %76, %65 ve %53) ve E gruplarına (sırasıyla %52 ve %53) göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Çalışmanın 10. ve 30. haftalarında ilaç düzeyleri de günlük TSP grubunda (plazmada p=0,03 ve periferik kan mononükleer hücrelerinde 0,006) diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur, ancak çalışmanın sonunda düzeyler tüm gruplarda düşmüştür (bakınız Tablo 5).

Tablo 5. HPTN 067 ADAPT çalışmasında ilacın kapsayıcılığı ve ilaca uyum

	Günlük (D)	Haftada iki-artı (T)	Seks öncesi/sonrası (E)	p değeri (3 grup için)
s	60	59	60	
HIV enfeksiyonları	1	2	2	0,87 AD
Cinsel eylemlerin sayısı	1954	1078	1533	0,002
Yeni HIV enfeksiyonları	1	2	2	AD
Tam kapsanan eylemlerin %	75	56	52	<0,001
Kısmen kapsanan eylemlerin % (yalnız önce, yalnız sonra)	22 (21, 1)	39 (30, 9)	41 (33, 8)	<0,001
Kapsanmayan eylemlerin %	3	6	7	Değerlendirilmedi
Gerekli olan toplam hap sayısı	9758	3629	2295	<0,001
Kullanılan toplam hap sayısı	7441	2850	2002	<0,001
İlaca uyum %	76	65	53	<0,001
10. ve 30. haftalarda plazmada saptanabilir % (son 7 günde seks varsa)	92, 79	86,62	80,53	0,03
10. ve 30. haftalarda PKMH'de % >9,1 fmol/106 hedef	80, 65	50, 46	57, 32	0,006

AD, anlamlı değil; PKMH, periferik kan mononükleer hücreleri

Her ne kadar çalışmanın sonlanma noktası olarak belirlenmemişse de, stratejiler arasında yeni enfeksiyonlar açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (D, T ve E gruplarında sırasıyla 1, 2 ve 2); ancak, bu analizin, temas sayısı ve/ya TSP'nin kapsayıcılığı için uyarlanmış olup olmadığı bilinmemektedir.

Güney Afrikalı kadınlarda yapılan FACTS 001 çalışmasında tenofovir jel etkin değil

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışması olan FACTS 001 çalışmasında, Güney Afrika'daki dokuz kırsal ve kentsel klinikteki 2059 genç kadında (ortanca yaş 23, çeyrek değerler genişliği-ÇDG 20 ile 25) perikoital kullanılan %1 tenofovir jelin etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir. [9]

VOICE çalışmasında ilaca uyumun düşük olması nedeniyle aynı jelin günlük kullanımında koruyucu bir yarar elde edilemediği görüldüğünden, FACTS 001 çalışmasında uyum konusuna özellikle odaklanılmıştır.

Jel tek kullanımlık aplikatörler şeklinde temin edilmiştir ve doz stratejisi, seksten 12 saat öncesine kadar uygulanan bir ön doz ve seksten 12 saat

sonrasına kadar uygulanan bir son doz uygulamasını kapsamaktadır; 24 saat içinde birden fazla doz alınmamıştır.

Bu, sonlanma noktasına dayanan ve 118 yeni HIV enfeksiyonu gerektiren bir çalışmadır; çalışma, 3,5/100 kişi yılı (KY) hızındaki HIV insidansına göre %45 etkinliği gösterecek ve izlemde %13'lük kayba izin verecek güçte planlanmıştır.

Yaklaşık 3035 kişi yılı süren izlemden sonra jel kolunda 61 ve plasebo kolunda 62 yeni enfeksiyon saptanmıştır; iki kolda da insidans aynı (her 100 kişi yılı izlem için 4,0; %95GA 3,1 ile 5,2) ve İnsidans Hızı Oranı 1,0 (%95 GA 0,7 ile 1,4) bulunmuştur.

Elde edilen bu sonucun ilaca uyum düzeyine mi, yoksa ürünün etkinliğine mi bağlı olduğuna dair birkaç analizin sonuçları sunulmuştur; CAPRISA 004 çalışmasında ilacın etkinliğine dair olumlu bulgular bildirilmiştir.


Geri gelen aplikatörlere dayanılarak, ortalama uyumun tüm grupta %75 olduğu bildirilmiştir; her iki grupta da katılımcılar, seks yaptıkları zamanın %50-60'ında jeli kullanmışlardır. Sadece kadınların %13'ü, seks yaptıkları zamanın >%80'inde jeli

kullanmalarına dayanılarak çok yüksek düzeyde uyum gösterenler şeklinde sınıflanmıştır.

Çalışmanın tenofovir kolunda bulunan katılımcılarla yürütülen bir olgu kontrol alt çalışmasında (56 olgu, 158 kontrol), üç ayda bir alınan servikal-vajinal lavaj örneklerinde [1075 örnek, kişi başına ortalama 5 (aralık 1-11)] tenofovir düzeyleri incelenmiştir. Tüm grup dikkate alındığında, kadınların %22'sinde tüm vizitlerde, %65'inde bazı vizitlerde düzeyin saptanabilir olduğu ve %13'ünde de hiçbir vizitte

saptanabilir ilaç düzeyin rastlanmadığı gözlenmiştir.

Tenofovir düzeylerinin saptanabilir olmasının, HIV riskinde %52 azalma sağlamış olması (uyarlanmış tehlike oranı 0,48; %95 GA 0,23 ile 0,97, p=0,04) önemli bir bulgudur.

Çalışmanın sonunda yapılan yorumda, çalışmanın bulgularının, katılımcıların bu girişime aktif olarak dâhil olduklarını gösterdiği, ancak kadınlarda koruyucu ilaç düzeyleri sağlayabilmek için daha iyi ürünlere gereksinim olduğu belirtilmiştir. 

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe kaynaklar, Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015 (23-26 Şubat 2015, Seattle, Washington, ABD) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

<http://www.croiconference.org>

1. Landovitz R.J. PrEP for HIV prevention: what we know and what we still need to know for implementation. Plenary lecture PL1. CROI 2015, 23-26 Şubat 2015, Seattle. Sözlü sunum özeti 20.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/prep-hiv-prevention-what-we-know-and-what-we-still-need-know-implementation>

Web yayını: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25535>

2. Abbas UL et al. Potential impact of antiretroviral chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings. (19 Eylül 2007). PLoS ONE 2(9): e875. doi:10.1371/journal.pone.0000875.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000875>

3. Seifert SM et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. Clin Infect Dis. (2015) 60 (5): 804-810. Çevrimiçi yayın: 18 Kasım 2014. doi: 10.1093/cid/ciu916.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/60/5/804.abstract?sid=a7a28f55-8701-4084-af42-5ef9116af369>

4. Baeten J et al. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. CROI 2015, 23-26 Şubat 2015, Seattle. Sözlü sunum özeti 24.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/near-elimination-hiv-transmission-demonstration-project-prep-and-art>

Web yayını: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25541>

5. Mujugira A et al. HIV-1 transmission risk persists during the first 6 months of antiretroviral therapy. CROI 2015, 23-26 Şubat 2015, Seattle. Poster özeti 989.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/hiv-1-transmission-risk-persists-during-first-6-months-antiretroviral-therapy>

Poster: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/989.pdf> (PDF)

6. Grant RM et al. Scale-up of preexposure prophylaxis in San Francisco to impact HIV incidence. CROI 2015, 23-26 Şubat 2015, Seattle. Sözlü sunum özeti 25.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/scale-preexposure-prophylaxis-san-francisco-impact-hiv-incidence>

Web sunumu: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25542>

7. Bekker L-G et al. HPTN 067/ADAPT Cape Town: A comparison of daily and nondaily PrEP dosing in African women. CROI 2015, 23-26 Şubat, Seattle. Geç başvuru poster özeti 978LB.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/hptn-067adapt-cape-town-comparison-daily-and-nondaily-prep-dosing-african-women>

Poster: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/978LB.pdf> (PDF)

8. HPTN 067 ADAPT çalışması web sitesi.

http://www.hptn.org/research_studies/hptn067.asp

9. Rees H et al. FACTS 001 Phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. CROI 2015, 23-26 Şubat, Seattle. Geç başvuru sözlü sunum özeti 26LB.

Özet: <http://www.croiconference.org/sessions/facts-001-phase-iii-trial-pericoital-tenofovir-1-gel-hiv-prevention-women>

Web sunumu: <http://www.croiwebcasts.org/console/player/25543>

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Bebeğe vertikal bulaşmanın önlenmesinde üçlü antiretroviral tedavi en iyi yaklaşımdır: PROMISE çalışmasından sonuçlar

Polly Clayden, HIV i-Base

Annenen bebeğe bulaşların önlenmesinde, gebelik sırasında üç ilaç içeren antiretroviral tedavi (ART) kombinasyonu kullanılmasının, gebelik sırasında bir, doğum sırasında bir ve doğum sonrasında iki ilaç

alınmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de (23-26 Şubat 2015, Seattle,

Amerika Birleşik Devletleri) sunulan PROMISE (Promoting Maternal-Infant Survival Everywhere –Her yerde anne-bebek sağkalımının desteklenmesi) çalışmasına aittir. [1]

Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu (Data Safety and Monitoring Board-DSMB) tarafından yapılan ara değerlendirmenin ardından, 17 Kasım 2014'de Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayımlanan basın bildirisinde ilk bulgular bildirilmiştir. [2]

PROMISE, 2010'dan beri devam etmekte olan ve IMPACT internet ağı tarafından yürütülen çok uluslu bir çalışmadır. Çalışmada yer alan araştırmacılar adına Mary Glenn Fowler verileri sunmuş ve PROMISE çalışmasının hedeflerini özetlemiştir.

+ Anneden bebeğe HIV geçişinin en üst düzeyde önlenmesi ve anne/çocuk sağlığının ve sağkalımının en uygun şekilde düzenlenmesi,

+ ART kullanmamış kadınlarda ve onların çocuklarında üçlü ART'nin, anneden bebeğe bulaşmayı önleyen diğer rejimler ile karşılaştırıldığında görece güvenlik ve etkinliğinin gösterilmesi,

+ Çalışmanın, erişkin HIV tedavisi ve yenidoğanın beslenmesi (anne sütü veya hazır mama) için bakım standartları çerçevesinde yürütülmesi.

PROMISE çok uluslu bir çalışmadır ve Hindistan, Malawi, Güney Afrika, Tanzanya, Uganda, Zambiya ve Zimbabve gibi kaynakları sınırlı olan ülkeleri içermektedir.

CD4 T lenfosit sayısı $>350/mm^3$ olan (veya tedavi başlamak için lokal olarak belirlenmiş eşik değerinin üzerinde olan) asemptomatik kadınlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınanlar 3 şekilde randomize edilmiştir.

+ Doğum öncesi (14. haftada);

***A kolu:** Zidovudin (AZT) + doğumda tek doz nevirapin+tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC)

***B kolu:** AZT+lamivudin (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r)

* **C kolu:** TDF/FTC + LPV/r alacak şekilde;

+ Doğum sonrasında (anne sütü ile beslenme) enfekte olmayan bebeğe üçlü ART ile profilaksi veya nevirapin profilaksisi alacak şekilde;

+ ART alan annelerde emzirmeyi kestikten sonra ilaçlara devam etme veya sonlandırma şeklinde.

Ara değerlendirmede, Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu (Data Safety and Monitoring Board - DSMB) çalışmanın doğum öncesi bölümü için önceden belirlenmiş etkinlik sınırının geçildiğini ve kollar arasında güvenlik bakımından farklılıklar olduğunu bildirmiştir. DSMB, doğum öncesinde elde edilen sonuçların doğumdan sonraki 14 güne yayılmasını, daha uzun vadede etkinlik-güvenlik verilerinin elde edilmesi için protokolda belirlenen süre boyunca izlem yapılmasını ve halen gebe olanların ART koluna geçmelerini önermiştir.

Konferansta doğum öncesine ve doğumdan sonraki 24 güne ilişkin veriler sunulmuştur.

Etkinlik analizlerinde A kolundaki vertikal bulaş ile üçlü ART kollarındaki bulaş, güvenlik analizlerinde ise üç kol birden karşılaştırılmıştır. Dr. Fowler, TDF'nin gebelikteki güvenliği konusundaki kaygılar nedeniyle, C kolunun tüm kadınlara sadece protokolün daha ileri bir versiyonunda (V3) açıldığını belirtmiştir. Böylece, karşılaştırmalar A ve B kollarındaki tüm kadınları içerdiği halde, C kolu sadece TDF'nin güvenlik verilerinin daha fazla elde edildiği V3 grubu altında randomize edilenleri kapsamıştır.

Analiz için 3523 gebe kadından veri elde edilmiştir. Başlangıçta, kadınlarda ortalama yaş 26 bulunmuştur; katılımcıların %97'si Afrikalı siyahtır; ortalama CD4 T lenfosit sayısı $530/mm^3$ bulunmuştur; kadınların %97'si, anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi amacıyla önceden antiviral almamıştır.

Doğumdan sonraki 14. günde vertikal bulaş oranı, üçlü tedavi kollarının tümünde belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur [%1,8'e (25/1326) karşılık %0,56 (9/710)]. Bu da, bulaş riskinde -%1,28 (%95 güven aralığı-GA -2,11 ile -0,44) gibi bir fark oluşturmuştur.

Anne ölümü olmamıştır. Her iki üçlü ART kolunda da 2-4. dereceden istenmeyen etkiler (çoğu karaciğer fonksiyon testlerinde) anlamlı ölçüde daha fazla gözlenmiştir. Gebeliğe ilişkin olarak orta derecede olup ciddiyet arz etmeyen istenmeyen sonuçlar, üçlü ART kolunda daha fazla ortaya çıkmıştır. Ciddi durumlar C kolunda daha fazla olmuştur; B ve C kollarında herhangi bir istenmeyen durum sırasıyla %4 ve %9 (p=0,02) ve <34. haftada erken doğum %3 ve %6 oranlarında olmuştur (p=0,04).

Tüm kollarda ve V3 grubunda, bebeklerdeki belirti ve bulgular ve istenmeyen laboratuvar sonuçları açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın 14. gününde 60 bebekte erken ölüm olmuştur; bunların 23'ü V3 grubundandır. V3'de B kolundaki bebeklerdeki ölüm oranı, C kolundakilere


göre belirgin olarak daha az bulunmuştur [sırasıyla %4,4 (15/341) ve % -0,6 (2/346); p=0,001]. Farklılık daha çok gebeliğin 34. haftasından önce doğmuş olan bebeklerdeki ölüm oranında görülmüştür.

Çalışmanın 14. gününde HIV enfeksiyonu olmaksızın sağkalım, B kolunda C koluna göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Dr. Fowler bu sonuçların, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2013 yılında gebelikte üçlü ART rejimlerinin kullanımı konusunda yapılan önerileri (B seçeneği veya B+) desteklediği sonucuna varmıştır. Fowler, doğum öncesinde üçlü ART kullanımının

erken doğum ve düşük doğum ağırlığı da dâhil olmak üzere orta derecede ama ciddiyet arz etmeyen gebelik sonuçlarının görülme riskini artırdığını ve bebek ölümleri açısından 12 ay boyunca izlem yapılmasının gerekli olduğunu belirtmiştir.

Ayrıca, FTC/TDF üçlü ART kolunda, 3TC/AZT koluna göre, erken bebek ölümü riskinde saptanan farklılığın beklenmeyen bir durum olduğunu ve araştırılması gerektiğini bildirmiştir.

Çalışmanın diğer bölümleri değiştirilmeden devam edecektir. 

Yorum

Biz Ocak ayında Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün basın bildirisinden sonra bu sonuçları değerlendirmiştik. [4] PROMISE çalışmasındaki ilaç rejiminin lopinavir/ritonaviri içerdiğini ve güçlendirilmiş antiretrovirallerin tenofovirin plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisini belirlemek üzere yakında yapılmış olan bir çalışmadaki literatür taramasında, tenofovirin eğri altında kalan alanında ortalama %30 artış olduğunu yazmıştık.

Bildirinin yazarları, tenofovir toksisitesinin, ilacın sadece güçlendirilmiş ART'lerle kombine edildiği klinik çalışmalarda abartılmış olabileceğini belirtmektedir. Baş yazar Andrew Hill, PROMISE'in sunumu sırasında gelen sorulara verdiği cevapta bu gözlemini tekrar belirtmiş ve lopinavir/ritonavir ile birlikte TDF'nin daha düşük dozlarının kullanılmasının uygun olacağını öne sürmüştür.

PROMISE araştırmacıları ilaç düzeylerine bakmayı planlamaktadır.

Kaynaklar

1. Fowler MG et al. PROMISE: Efficacy and safety of 2 strategies to prevent perinatal HIV transmission. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD. Sözlü sunum özeti 31LB. <http://www.croiconference.org/sessions/promise-efficacy-and-safety-2-strategies-prevent-perinatal-hiv-transmission>
 2. National Institutes of Health basın bildirisini. NIH-sponsored study identifies superior drug regimen for preventing mother-to-child HIV transmission. 17 Kasım 2014. <http://www.nih.gov/news/health/nov2014/niaid-17.htm>
 3. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network (IMPAACT). <http://www.impaactnetwork.org/studies>
 4. Clayden P. Three drug regimen superior for preventing vertical transmission in the PROMISE study. HTB, Ocak/Şubat 2015. <http://i-base.info/htb/27716>
 5. Hill A et al. Should the dose of tenofovir be reduced to 200-250 mg/day, when combined with protease inhibitors? HIV İlaç Tedavisi Glasgow Kongresi, 2-6 Kasım 2014. Poster özeti P-51. Journal of the International AIDS Society 2014, 17(Suppl 3):19583. <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19583>
- Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Viral yükün saptanamayacak düzeyde olduğu eşcinsel çiftler arasında HIV bulaşı görülüyor: Avustralya, Tayland ve Brezilya'da yapılan "Opposites Attract" çalışmasının ön sonuçları

Simon Collins, HIV i-Base

Serolojileri farklı olan eşcinsel çiftlerle yapılan ileriye dönük gözlemsel bir çalışmanın ön sonuçlarında, HIV pozitif eşlerden birinde viral yük saptanamayacak düzeyde ise, kondom kullanılmasa bile HIV bulaşının görülmediği bildirilmiştir. [1]

Bu bir ara analiz sonucu olmakla birlikte, geçen yıl

Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de sunulan Avrupa PARTNER çalışmasında elde edilen sonuçları destekler nitelikte olması açısından önemlidir. [2]

Aralık 2014'de, Opposites Attract çalışmasına, Avustralya'dan (s=35), Bangkok'dan (s=52) ve Rio de Janeiro'dan (s=47) hâlihazırda kondom kullanmayan toplam 234 çift dâhil edilmiştir. PARTNER

çalışmasında olduğu gibi, yeni enfeksiyonların HIV pozitif eş ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi için filogenetik analiz yöntemi kullanılmıştır.

Posterde katılımcıların bazal özelliklerine ilişkin veriler sınırlıdır; ortalama yaş 36 yıldır (anlamlı farklılık belirtilmemiştir) ve çiftlerin %39'unun 12 aydan kısa süredir, %33'ünün 1-5 yıldır ve %28'inin de 5 yıldan uzun süredir birlikte oldukları belirtilmiştir.

Bu analiz, 150 çift yılı izlem sonucunda ve kondomun kullanılmadığı 91/150 çift üzerinden yapılmıştır. İzleme alınan 152 çiftten %43'ünde (n= 65) açık ilişki söz konusudur ve 88/150 çift ilişkilerinde kondom kullanmadıklarını ifade etmiştir. PARTNER çalışmasındaki aksine, HIV pozitif bireylerin bir kısmı tedavi kullanmaktadır; başlangıçta tedavi kullanmakta olan ve viral yükleri saptanabilir

düzeyin altında (<200 kopya/mL) bulunan olguların oranı %84,2 tespit edilmiştir. Başlangıçta cinsel yola bulaşan hastalık (CYBH) prevalansı (ayrıntı verilmemiştir) pozitif ve negatif eşlerde sırasıyla %11 ve %6 bulunmuştur.

Kondomun kullanılmadığı 88 çiftte 5905 cinsel ilişkide HIV bulaşı tespit edilmemiştir (negatif eşlerden alınan bildirimlere göre); yıllık HIV insidansı hızının %95 güven aralığının üst sınırı her 100 çift yılı izlem için 2,46 ile 6,46 bulunmuştur. Viral yük >200 kopya/mL olduğunda ise bu üst sınır 184,31'e yükselmiştir (Bkz.Tablo 6). **+**

Tablo 6. HPTN 067 ADAPT çalışmasında ilacın kapsayıcılığı ve ilaca uyum

Kondomsuz anal seks tipi	Yeni bulaşlar	Çift yılı olarak izlem	İlişki sayısı	İnsidans oranı (%95 GA)
Toplam	0	150	5905	0 (0 ile 2,46)
Herhangi bir tip	0	91	5905	0 (0 ile 4,06)
Verici	0	78	3569	0 (0 ile 4,74)
Alıcı	0	57	2337	0 (0 ile 6,46)
Herhangi bir tip, VY <200 k/mL	0	89	5656	0 (0 ile 4,16)
Herhangi bir tip, VY >200 k/mL	0	2	237	0 (0 ile 184,31)

GA, güven aralığı; k kopya; VY, viral yük

Yorum

Her ne kadar izlem süresi çok kısa olsa da, bu sonuçlar iyidir. Opposites Attract çalışması, şimdiye kadar elde edilen kısıtlı verilere dayanarak, herhangi bir bulaş gösterilememiş olsa da, %95 güvenlik ile her 0-6,5/100 erkeğin bir yıl içinde HIV(+) olabileceği riskini bildirmektedir. Bu durum, alıcı eş için ve kondom kullanmadan yılda 67 kez yapılan anal seks için geçerlidir. Ancak, tek taraflı güvenlik aralığı kullanıldığında, gerçek riskin her yıl >6,5/100 erkek olma olasılığı %5 (20'de 1) kadardır.

PARTNER çalışmasında aynı süre içinde alıcı sekste (ejakülasyonlu olanda; ejakülasyonsuz olanda biraz daha düşük) üst sınırın (2,7/100 erkek) çok daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni, PARTNER çalışmasında kondomsuz seks yapan erkeklerin çok daha uzun seneler boyunca gözlenmiş olmalarıdır. PARTNER çalışmasında çift taraflı güvenlik aralığı kullandığından, gerçek oranın üst güvenlik sınırı olan yılda 1,7/100 erkek oranından %2,5 (40'da 1) kadar daha yüksek olması söz konusudur.

Bu ayrıntı, tabloda "sıfır" bulaş olarak gösterilen durumun her çalışmada farklı anlamlar taşıyabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

PARTNER çalışmasında heteroseksüel çiftler için bildirilene benzer şekilde, eşcinsel erkekler için de bir güven düzeyinin belirlenmesi için sürekli izlem yapılmasının önemli olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, Opposites Attract çalışması semendeki viral yük ölçümlerini araştıran bir alt çalışmayı da içermektedir. [3]

Avrupa'da, PARTNER 2 çalışmasının izlemi sürmektedir ve 2014-2017 yılları arasında 530 eşcinsel çiftin daha çalışmaya alınması düşünülmektedir. Doktorların ve araştırmacıların buna destek vermeleri önemlidir; bu konuyla ilgili broşür ve posterler de dâhil olmak üzere yeni hasta materyallerine ulaşmak mümkündür. [4]

Kaynaklar

1. Grulich AE et al. HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26Şubat 2015, Seattle, ABD. Geç başvuru poster özeti 1019 LB. <http://www.croiconference.org/sessions/hiv-transmission-male-serodiscordant-couples-australia-thailand-and-brazil>
 2. Rodger A et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. 21. CROI, 3-6 Mart 2014, Boston, ABD. Geç başvuru sözlü sunum özeti 153LB. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22072>
 3. Bulaş riskleri ve güvenlik aralıkları için HTB Mart 2014'e bakınız. <http://i-base.info/htb/24904>
 4. Opposites Attract çalışmasının internet sitesi: <http://www.oppositesattract.net.au>
 5. PARTNER 2 çalışmasının internet sitesi: <http://www.cphiv.dk/PARTNER-2>
- Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

FIRSATÇI ENFEKSİYON VE KOMPLİKASYONLAR

Sigara kullanmanın HIV enfeksiyonundaki yaşam beklentisi üzerine etkisi

Gareth Hardy, HIV i-Base

Bir yıldan uzun süredir antiretroviral tedavi (ART) alanlarla yapılmış olan geniş bir HIV kohortu çalışmasının sonuçlarına göre, sigara kullanılması, HIV pozitif kişilerde mortalite riskini ikiye katlayabilir.

Bu sonuçlar, Danimarka'da Kopenhag Üniversitesi'nden Marie Helleberg ve arkadaşları tarafından sunulmuş ve AIDS dergisinin Ocak sayısında yayımlanmıştır. [1]

Helleberg ve ark., bir yıldan uzun süredir viral yükü saptanamayacak düzeyde, CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan, 35 yaşında HIV pozitif ve sigara içmeyen bir erkeğin yaşam beklentisi genel toplumda beklenen kadarken, aynı özelliklere sahip, ancak sigara içen bir erkeğin yaşam beklentisinin 8 yıl daha kısa olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, Danimarka'da daha önce yapılmış olan ve HIV pozitif bireylerde sigara kullanılması ile ilişkili mortaliteyi araştıran bir çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. [2]

Araştırmacılar, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki 8 farklı kohorttan 79.760 kişi yılı süresince izlenen 17.995 HIV pozitif kişiden elde edilen sonuçları sunmuştur. Üç kohorttaki kişiler sigara kullananlar (halen veya önceden) veya kullanmayanlar olarak sınıflandırılmıştır. Geri kalan 5 kohortta, daha ayrıntılı olarak halen sigara kullananlar, önceden kullanmış olanlar veya hiç kullanmamış olanlar olarak sınıflandırılmıştır. HIV'e bağlı olarak eksilen yaşam yıllarını hesaplayabilmek için, kohortlardaki yaşam beklentisi, Fransız erkek toplumundaki ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma, kadınlardaki yaşam beklentisini belirlemede istatistiksel güce sahip olmadığından, eksilen yaşam yılları ve yaşam beklentisi sadece erkek toplumu için belirlenmiştir.

HIV pozitif kişiler, kendilerine ART başlanırsa (en az 3 ilaçla) ART'den sonraki 365 gün boyunca izlenmiş, aynı süre boyunca hayatta kalmış ve sigara kullanımına ait verileri mevcutsa çalışmaya alınmıştır. Her kişi için izlem, sigara ile ilgili durumu belirlendiğinde veya ART başlanmasından 365 gün sonra başlatılmıştır. Bu kişilerin %71,3'ü erkektir, %70,6'sının viral yükü 400 kopya/ml'den azdır ve %56,2'sinde başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ saptanmıştır.

Araştırmacılar, sigara içenlerdeki mortalite oranının sigara içmeyenlerdeki mortalite oranından çıkarıldığı bir formülü kullanarak, fazladan meydana gelen mortalite oranlarını hesaplamıştır. Mortalite oranı katsayıları cinsiyet, yaş, HIV'in bulaşma yolu, ART'nin başlandığı yıl ve ART alınan yıl sayısı, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı ve ART başlandığında AIDS tanısı olup olmadığına bakılıp uyarlanarak Poisson regresyon analizi ile hesaplanmıştır.

Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı sigara kullananlarda 1000 kişi yılında 7,9 (%95 güven aralığı-GA 7,2-8,79), sigara kullanmayanlarda 4,2 (%95 GA 3,5 – 5,0) ve uyarlanmış mortalite oranı katsayısı (MOK) kullananlarda kullanmayanlara göre 1,94 (%96 GA 1,56 – 2,41) bulunmuştur. Kişiler cinsiyet, HIV bulaş yolu, CD4 sayısı ve başlangıçtaki viral baskılanmaya göre sınıflandırıldığında, sigara kullanmayanlara göre kullananların MOK'sinin etkilenmediği görülmüştür.

Beş yüz yirmi olgunun %90'unda ölüm nedeni belirlenememiştir. Olguların %29'unda AIDS'e bağlı nedenler, mortalite nedeni olarak belirlenmiş ve mortalite hızı 1000 kişi yılı için 1,6 (%95 GA 1,3 – 1,9) bulunmuştur. Geride kalan %71 olguda ise AIDS dışı nedenlerle ölüm gerçekleştiği ve mortalite hızının 1000 kişi yılı için 4,6 (%95 GA 4,2 – 5,1) olduğu saptanmıştır. Sigara kullananlarda kullanmayanlara göre AIDS dışı nedenlere bağlı ölüm oranı 2,61 MOK (%95 GA 1,88 – 3,61) ile daha yüksek bulunmuştur.

Ölüm oranları belirli nedenlere bakılarak incelendiğinde, sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında anlamlı farklar olduğu görülmüştür. AIDS dışı nedenlere bağlı ölüm dikkate alındığında, kardiyovasküler hastalık (KVH), AIDS dışı maliniteler ve karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin sigara kullananlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir. AIDS dışı maliniteye bağlı ölümlerin %36'sından akciğer kanserinin sorumlu olduğu ve bunun özellikle sigara içenlerde görüldüğü anlaşılmıştır. AIDS dışı maliniteye bağlı ölümlerin %50'sinin sigara ile ilişkili kanserlere bağlı olduğu ve bunların %96'sının sigara kullananlarda ortaya çıktığı saptanmıştır.


Sigara kullanmanın aynı zamanda yaşam beklentisi üzerine de önemli etkisi olduğu bildirilmiştir. Kaybedilen yaşam yılı sayısı 25-65 yaşlar arasında, her 10 yıllık ara için hesaplanmış, 65 yaşın üzerindeki içinse veriler toplu halde ele alınmıştır. Yaşam yıllarındaki eksilmenin en fazla genç katılımcılarda olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu durumun, sigaranın sağlık üzerindeki etkilerinin uzun yıllar sonra görülmesine ve ayrıca orta ve ileri yaştaki kişilerin sigaraya başlamasının daha az bir olasılık oluşuna bağlı olduğunu düşünmüştür. Otuz beş yaşındaki HIV pozitif erkeklerdeki yaşam beklentisinin, aynı yaştaki normal topluma göre 5,9 yıl (%95 GA 4,9 – 6,9) buna karşılık, bu yaştaki sigara kullanan HIV pozitif bireylerin yaşam beklentilerinin ise 7,9 yıl (%95 GA 7,1 – 8,7) daha kısa olduğu

saptanmıştır. Altmış beş yaşın üzerindekielerde, HIV'e bağlı olarak eksilen yaşam yıllarının 2,9 yıl ve sigara ile bağlantılı olarak eksilen yılların da 6,6 (%95 GA 6,0 – 7,2) olduğu görülmüştür. Böylece, her ne kadar 35-65 yaş arasındaki dönemde HIV enfeksiyonuna bağlı olarak eksilen yıl sayısı gittikçe düşse de, sigara kullananlarda bu sayı neredeyse sabit kalmaktadır. Araştırmacılar, sigara ile veya HIV enfeksiyonu ile ilişkili olarak fazladan meydana gelen mortalite oranlarına baktıklarında, her ikisinin de yaşla birlikte arttığını görmüştür. Ancak, yaşla birlikte artan ölüm oranının, HIV ile ilişkili faktörlerden daha çok sigara ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada, sigara kullanmanın mortalite oranını 2 kat artırdığı ve sigara kullananlarda mortalite oranındaki artışın daha çok AIDS dışı malinitelere ve KVH'ye bağlı olduğu gözlenmiştir. Araştırmacıların, önceden sigara kullananlardaki riskin halen içenlerdekinden daha düşük olduğunu gözlemlemiş olmaları, HIV bakımında sigara bırakma programlarının potansiyel yararlarını işaret etmektedir. Bu çalışmada, önceden sigara kullananlarla halen kullanmakta olanlar arasındaki farklara ait veriler kısıtlı olsa da, araştırmacılar bir başka çalışmalarında, önceden sigara kullanmış olan kişilerdeki mortalite oranlarının hiç kullanmamış olanlarla benzer olduğunu göstermişlerdir. [2]

Ek olarak, HIV pozitif kişilerdeki KVH oranı da sigara bırakıldıktan sonraki süreçte büyük oranda azalmaktadır. [3]

Bu çalışmaların sonuçları, erken ART veya ART öncesi dönemlerde HIV pozitif kişilerde sigara kullanmanın mortalite üzerindeki etkisinin az olduğuna dair verilerle çelişmektedir.[4]

Araştırmacılar bu durumun, ART döneminde HIV'e bağlı ölümlerin azalmış olmasına ve bunun yanında, HIV pozitiflerin daha uzun yaşamalarıyla da ilişkili olarak, sigara ve diğer yaşam tarzı ile ilgili risk faktörlerinin artmış olmasına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. 

Kaynaklar

1. Helleberg M et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS* (14 Ocak 2015), 29: 221 – 9. <http://journals.lww.com/aidsonline/pages/articleviewer.aspx?year=2015&issue=01140&article=00010&type=abstract>
2. Helleberg m et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* (2013), 56:727–734. <http://cid.oxfordjournals.org/content/56/5/727.long>
3. Petoumenos K, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study(M). *HIV Med* (2011), 12:412–421. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1293.2010.00901.x/abstract;jsessionid=C6BoE252FFBD53F3DF246C78B509130.f02t03>
4. Galai N, et al. Effect of smoking on the clinical progression of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* (1997), 14:451–458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9170420>

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülebilir.

CMV'nin, HIV pozitif kişilerde AIDS dışı mortalite riskini %50 artırdığı saptandı

Gareth Hardy, HIV i-Base

Journal of Infectious Disease'in Ocak sayısında yayımlanan İtalyan ICONA kohort çalışmasındaki analize göre, sitomegalovirüs (CMV) negatif olan HIV pozitif kişilerle karşılaştırıldığında, CMV koenfeksiyonunun AIDS dışı mortalite riskini %50 artırabileceği ileri sürülmüştür. [1]

İtalya, Roma'daki Sapienza Üniversitesi'nden Miriam Lichtner ve arkadaşları, çok merkezli, ileriye dönük, gözlemsel ICONA çalışmasında, çalışmaya alındıkları sırada daha önce antiretroviral tedavi (ART) kullanmamış olan hastaları incelemiştir. Lichtner ve arkadaşları 6111 hastadan en az bir kez CMV IgG antikor testi yapılmış olan ve bu test sonrasında en az bir kez kontrole gelmiş olan bir alt grupta klinik olayları ve ölüm nedenlerini araştırmıştır. Daha önceden CMV ile ilişkili bir hastalığı veya AIDS tanımlayan hastalıklar dışında bir hastalığı olduğu bilinen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.


CMV antikorları 5119 katılımcıda (%83,3) pozitif saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik analizde, CMV pozitifliği, yaştaki her 10 yıllık artışla (uyarlanmış odds oranı-uOO 1,42; %95 güven aralığı-GA 1,33 – 1,52; p<0,0001), intravenöz (IV) madde kullanımına kıyasla erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) arasındaki cinsel ilişki ile (uOO 1,67; %95 GA 1,36 – 2,06; p=0,0001) ve başlangıçta daha yüksek CD4 T lenfosit sayısına sahip olma (uOO 1,04; %95 GA 1,02-1,06; p=0,0005) ile ilişkili bulunmuştur. CMV pozitifliğinin beyaz etnik köken ile negatif ilişkisi (uOO, 0,51; %95GA 0,39 – 0,66; p=0,001) olduğu görülmüştür.

Ortanca 5,2 yıl süren izlemde, 413 hastada AIDS tanımlayan olay meydana gelmiş ve 77 hasta AIDS'e bağlı bir nedenle ölmüştür. CMV seropozitif ve CMV seronegatif olanlar arasında AIDS tanımlayan olayların ve AIDS'e bağlı ölümlerin sıklığında belirgin

bir farklılık saptanmamıştır.

Buna karşın, meydana gelen AIDS dışı olaylar ve AIDS dışı nedenlere bağlı ölümlerle CMV koenfeksiyonunun ilişkili olduğu görülmüştür. Ortanca 5,6 yıllık izlemde, 326 hastada AIDS dışı ciddi olaylar görülmüş ve 12 hasta da AIDS dışı nedenlerle ölmüştür. Araştırmacılar, 10 yılın sonunda her iki sonlanma noktasından biri ile sonuçlanan hastaların oranını, CMV seronegatifler için %6,2 (%95GA %4,1 – %8,3) ve CMV seropozitifler için %8,9 (%95GA %7,7 – %10,1) olarak belirlemiştir (p=0,0058). Etki karışımına neden olabilecek tüm olası faktörlere (yaş, cinsiyet, etnik köken, HCV veya HBV durumu, HIV'in bulaşma yolu, HIV tanısından bu yana geçen süre, Centers for Disease Control hastalık dönemi, ART kullanımı, CD4 T lenfosit sayısı veya CD4/CD8 T hücresi oranı dâhil) bakıldığında, CMV pozitifliğinin AIDS dışı ciddi olaylarla ve AIDS dışı ölümlerle ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür [uyarlanmış tehlike oranı (TO) 1,53 %95 GA 1,08 – 2,16; p=0,16].

Çok değişkenli analizde, CMV pozitifliğinin AIDS dışı maliniteler veya vasküler olmayan nörolojik hastalıklarla ilişkili olmadığı görülmüştür. Buna karşın, CMV pozitifliği, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (uyarlanmış TO, 2,27; %95GA 0,97 – 5,32; p=0,058).

Araştırmacılar, CMV pozitifliği ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki çarpıcı nitelikteki ilişkiyi dikkate alarak, CMV enfeksiyonunun HIV pozitif kişilerde AIDS dışı morbidite ve mortalitede önemli rol oynayabileceği sonucuna varmıştır. Bu hastalıklarda yangısal olayların rol alabildiği ve CMV'nin ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan ilişkili olabileceği konusundaki kanıtlar artmaktadır. Sonuç olarak, HIV enfeksiyonunda uzun vadede, subklinik CMV aktivitesinin, vasküler hastalıkların yangı ile ilişkili patolojilerinde rol oynaması olasıdır. 

Yorum

Diğer koenfeksiyonların etkisi birçok grup tarafından araştırılmaktadır.

Herhangi bir ilişki olup olmadığı net değildir; zira, antiinflamatuvar ilaçların terapötik rolünü araştıran çalışmalarda klinik yarar gösterilememiştir.

Kaynaklar

1. Lichtner M et al. Cytomegalovirus co-infection is associated with an increased risk of severe non-AIDS defining events in a large cohort of HIV-infected patients. *JID* (2015) Jan 15;211(2):178-86. doi: 10.1093/infdis/jiu417.

HIV'de kemik hastalığının yönetimi için öneriler

Simon Collins, HIV i-Base

HIV pozitif kişilerde kemik hastalığının yönetimi için hazırlanmış olan yeni bir uluslararası kılavuz Clinical Infectious Diseases'de davetli makale olarak 21 Ocak 2015'de yayımlanmıştır. [1]


Öneriler, hasta bakımı ile ilgili dört önemli klinik konu üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kırk ile kırk dokuz yaş arasındaki HIV pozitif erkekler ile 40 yaş ve üzerindeki menopoz sonrası HIV pozitif kadınlar FRAX (DEXA taraması olmaksızın) kullanılarak frajilite kırığı riski açısından primer olarak araştırılmalıdır.

DEXA taramaları risk belirlenmesi amacıyla şu kişilerde kullanılmalıdır:

- 50 yaş ve üzerindeki erkekler
- Menopoz sonrası kadınlar
- Frajilite kırığı öyküsü olanlar
- Kronik glukokortikoid tedavisi alanlar
- Düşme riski yüksek olanlar

Kaynakları sınırlı olan bölgelerde, DEXA yerine kemik mineral dansitesinin ölçülmediği FRAX kullanılabilir.

ART için kılavuzlara uyulmalıdır ama riskli hastalarda tenofovir disoproksil fumarat veya güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerinden uzak durulmalıdır. Kemik hastalığı riski taşıyan hastalar, osteoporozu önleyici tedaviyi de içeren, uygun diyet ve yaşam stili stratejileri ile yönetilmelidir. 

Yorum

Bunlar, geniş literatür taraması ve uzman görüşüne dayanan ve fikir birliği ile hazırlanan önerilerdir.

Oxford Merkezi- Kanıtı Dayalı Tıp 2009 kriterleri ile uyumlu olarak, her öneri için kanıt düzeyi ve öneri derecesi belirlenmiştir.

Kılavuzun ve böbrek izlemi ile ilgili bir belgenin masrafları AbbVie firması tarafından karşılanmış ve sonuçlar 2014'de Melbourne'de yapılan IAS Konferansı'nda ilaç firmasının uydu sempozyumunda sunulmuştur. [2]

Kaynaklar

1. Brown TT et al. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. Invited article: Clin Infect Dis. (2015). Çevrimçi yayın: 21 Ocak 2015. doi: 10.1093/cid/civ010. Serbest ulaşım.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2015/01/20/cid.civ010.abstract?papetoc>

<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2015/01/20/cid.civ010.full.pdf> (PDF)

2. Bone and Renal Comorbidities in HIV: The Osteo-Renal Exchange Program. 20. Uluslararası AIDS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014, Melbourne, Avustralya. Endüstri Uydu Toplantısı MOSA01.

<http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1015>

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

ANTİRETROVİRALLER

Efavirenzin 400 mg dozunda verildiğinde beyin omurilik sıvısına yeterli geçişi

Polly Claden, HIV i-Base

ENCORE1 çalışmasının sonuçlarına göre, efavirenzin (EFV'nin) 400 miligramlık dozu, beyin omurilik sıvısı (BOS) içinde HIV'in baskılanması için gereken miktarın üzerinde bir düzey sağlıyor olsa da, ilacın metabolitleri toksisiteye

neden olabilecek konsantrasyon aralığında bulunabilmektedir.

ENCORE1, günde tek doz 400 mg EFV'nin standart 600 mg dozundan daha az etkili olmadığını ortaya koymuştur. [1]

Londra, Berlin, Bangkok ve Khon Kaen olmak üzere beş bölgeden ENCORE1 çalışmasına katılanlar, BOS alt çalışması için uygun bulunmuştur. Buradaki amaç, 12 haftalık kullanımdan sonra EFV'nin ve metabolitlerinin BOS'a geçişine bakmak ve her iki dozu karşılaştırmaktır.

Sonuçlar, ENCORE1 BOS alt çalışma grubundan Alan Winston ve arkadaşları tarafından Clinical Infectious Diseases, 25 Aralık 2014 sayısında yayımlanmıştır.

ENCORE1'de, katılımcılara antiretroviral tedavi (ART) başlanmasından sonraki 12.-24. haftalar arasında, dozun alınmasından en az 8 saat sonra olacak şekilde BOS incelemesi yapılmıştır. Lomber ponksiyon (LP) yapılmadan önce klinik pratiğin bir parçası olarak, serebral görüntüleme ve kan pıhtılaşma testleri uygulanmıştır. Araştırmacılar, BOS örneklerinde ise total protein, EFV, 8OH-EFV ve 7OH-EFV ile BOS HIV RNA düzeyi ölçümlerini yapmışlardır. BOS bakışının hemen öncesinde, plazmada EFV, 8OH-EFV ve 7OH-EFV konsantrasyonlarının ölçümü için kan örnekleri alınmıştır.

Başlangıç özellikleri 400 mg ve 600 mg gruplarında benzerdir. BOS incelemesi her doz grubundan 14 kişi olmak üzere 28 katılımcıda başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Araştırmacılar, ortalama BOS proteininin 0,40 g/dL (0,24 – 1,02 g/dL aralığında) olduğunu belirtmiştir. Plazma HIV viral yükü tüm katılımcılarda negatif bulunmuştur; viral yük değerleri katılımcıların biri hariç hepsinde <5 kopya/mL, birinde <10 kopya/mL ölçülmüştür. Beyin omurilik sıvısındaki HIV viral yük değeri ise tüm katılımcılarda negatif bulunmuştur.

Efavirenzi 400 mg ve 600 mg kullanan gruplarda BOS'daki EFV, 7OH-EFV ve 8OH-EFV konsantrasyonlarının geometrik ortalaması (GO) sırasıyla 16,5 (%90 güven aralığı-GA 13 – 21) ve 19,5 (%90GA 15 – 25) ng/mL; 0,6 (%90GA 0,4 – 0,9) ve 0,6 (%90GA 0,4 – 1,0) ng/mL; 5,1 (%90GA 4,0 – 6,4) ve 3,1 (%90GA 2,1 – 4,4) ng/mL. olarak hesaplanmıştır. Tüm katılımcılarda BOS EFV konsantrasyonu, vahşi tip virüs için belirlenmiş olan %50 maksimum inhibitör konsantrasyonu olan >0,51 ng/mLden daha yüksek bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısındaki 8OH-EFV konsantrasyonunun, 400 mg grubundaki 11 kişide (11/14) ve 600 mg grubundaki 7 kişide (7/14) toksisite için belirlenmiş olan eşik değerinin (3,3 ng/mL) üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyon, plazma konsantrasyonu (p<0,001) ve p450 2B6 genotipi ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunurken, BOS 8OH EFV konsantrasyonunda böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Yazarlar makalede ayrıca, EFV'nin santral sinir sistemi toksisitesini de ayrıntılı olarak ele almıştır. Alt çalışma, BOS 8OH EFV düzeyi ile Depresyon Kaygı Stres Skalası arasındaki ilişkinin analizini, EFV ile ilgili belirtileri ve 48. haftadaki sağlık durumunu sorgulayan bir soru formunu da içermektedir.

Beyin omurilik sıvısında 8OH EFV'nin varlığı ile 48. haftada hastalar tarafından EFV kullanımına bağlı olarak bildirilen toksisiteler arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Spearman Korelasyon Katsayısı 0,13; p=0,5). Ancak, araştırmacılar bu bulguların, çalışmanın "post-hoc" doğası, katılımcı sayısının azlığı, çalışmada çoğunlukla Asyalı ve beyaz ırktan erkeklerin yer alması nedenleriyle, kısıtlı olduğunu belirtmiştir.

Araştırmacılar, alt çalışmadaki farmakogenomik gözlemlerin bazı farmakokinetik bulgulara makul açıklamalar getirebileceğini öne sürmüştür. CYP2B6'da GT veya TT genotipleri olan kişilerde BOS EFV düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Böylece, EFV metabolizmasının daha yavaş olmasına neden olan genotipe sahip olanlarda plazma düzeyi, metabolizması yüksek olanlara göre daha yüksek bulunmuştur ve bu kişilerde beklendiği gibi BOS düzeyi de daha yüksektir. Ancak, aynı gözlem, BOS konsantrasyonunun genotipler arasında benzer olduğu BOS 8OH EFV düzeyi için yapılmamıştır.

Araştırmacılar, BOS 8OH EFV düzeyinde rol alan farmakokinetik olayların, metabolit düzeylerinin plazmadaki EFV düzeyine veya CYP2B6 genotipine bağımlı olmadığı bir saturasyon etkisi ile meydana gelebileceğini varsaymıştır. Ancak çalışmanın sonunda, plazmadaki 8OH EFV'nin taşmasına-dökülmesine veya yerel olarak üretilmiş ve santral sinir sisteminde tutulmuş olan 8OH EFV'ye bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Yazarlar ayrıca EFV'nin otoindüksiyonundan da söz etmiş, ancak, otoindüksiyon etkisinin bulgularına makul bir açıklama getirememişlerdir. Atık taşıyıcılarının oranındaki EFV dozuna bağlı gerçekleşen ve 8OH EFV'nin santral sinir sisteminden uzaklaştırılmasını etkileyen artışın da çalışmada elde edilen bulguları teorik olarak açıklayabileceğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, ana ENCORE1 çalışmasında katılımcılar arasında istenmeyen etki bildirenlerin sayısında bir farklılık gözlenmezken, 400 mg dozuna göre 600 mg dozunu kullananlarda EFV ile ilişkili istenmeyen etkiler daha fazla gözlenmiştir. Yazarlar, yaptıkları alt çalışmanın bu bulgular için makul bir açıklama sağladığına inanmaktadırlar. +

Yorum

EFV 400mg, 600 m dozuna göre daha aşağı olmamakla beraber, EFV ile ilişkili istenmeyen etkilerde ılımlı bir azalma sağlamıştır ve yazarlar yukarıdaki olası açıklamayı ileri sürmüştür.

Geçen yıl, HIV konusunda önde gelen üç doktor, EFV'nin ilk seçenek tedavi rejimindeki baskın rolünün yeniden düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir. [3] Bunun sadece yüksek gelirli ülkelerde değil, eğer alternatif ilaçlar varsa düşük gelirli ülkelerde de düşünülmesi gerektiğini, ayrıca bu önerinin, Dünya Sağlık Örgütü'nün tedavi kılavuzlarında ve hem resmi hem de özel kuruluşlarda yer alması gerektiğini belirtmişlerdir.

İngiltere'de sonunda dolutegravir kullanımını öneren bir kılavuz olduğunu görmek sevindirici bir gelişmedir. Dolutegravirle ilgili deneyimler arttıkça ve bu ilacın fiyatı düştükçe, EFV'den daha iyi tolere edilebilen bir ilaç olarak, hem yüksek hem de düşük gelirli ülkelerde gittikçe daha fazla oranda ilgi çekecektir.

Düşük gelirli ülkelerde, EFV bir süre daha ilk seçenek tedavide yer almayı sürdürecektir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 400 mg. dozunu önermesi, özellikle tüberküloz tedavisi alanlar ile gebeliğin üçüncü üç ayında olan gebe kadınlarda düşük dozunun tedavi gücü ile ilgili kaygılar nedeniyle önemli ölçüde tartışmaya neden olmuştur. Bu durumlarda efavirenz düzeylerine bakmak üzere farmakokinetik çalışmalar henüz yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Puls R et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2014; 383:1474-82.
2. Winston A et al. Cerebrospinal fluid exposure of efavirenz and its major metabolites when dosed at 400 mg and 600 mg once daily: a randomised controlled trial. Clin Infect Dis. Advance access (2014), doi: 10.1093/cid/ciu976, First published online: 11 December 2014. <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/12/25/cid.ciu976.abstract>
3. Raffi F et al. Has the time come to abandon efavirenz for first-line antiretroviral therapy? Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014; 69: 1742-1747. <http://jac.oxfordjournals.org/content/69/7/1742.full>

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

TEDAVİYE ERİŞİM

Küresel Fon 2014-sonu sayılarını açıklıyor

Küresel Fon Gözlemcisi

Küresel Fon tarafından desteklenen programlar aracılığı ile antiretroviral tedavi alan kişilerin sayısı, bir yıl öncekine göre %20'lik bir artışla 2014 yılı sonunda 7,3 milyona ulaşmıştır.


Sıtmanın önlenmesi için dağıtılan insektisitli cebinlik sayısı 2013'deki 360 milyonun %25 fazlasıyla toplam 450 milyona ulaşmıştır.

Tanısı konulan ve tedavi edilen tüberküloz olgularının sayısı 2014 sonunda bir önceki yıla göre %9'luk bir artışla 11,2 milyondan 12,3 milyona çıkmıştır.

Bir Aralık Dünya AIDS Günü Fonu tarafından

açıklanan diğer sayıların, yıldan yıla %4 ile %38 arasında bir artış gösterdiği görülmüştür (Bkz. Tablo 7). [1]

Açıklanan sonuçlara eşlik eden bir haberde, Küresel Fon, bu sayıların HIV ile mücadelede önemli gelişmeleri işaret ettiğini belirtmiş ve UNAIDS tarafından yakında yapılmış olan bir çalışmada söylendiği gibi, epideminin 2030'a kadar bitirilebilmesi için HIV ile mücadelede ortak ve hızlı hareket edilmesinin önemini hatırlatmıştır.

Açıklanan haberde ayrıca, sıtma ve tüberküloz ile mücadelenin de hızlanmış olduğu belirtilmiştir. 

Tablo 7. Global Fon'un katkısı olduğu programların toplu sonuçları

	<i>Aralık 2014'e kadar</i>	<i>Aralık 2013'e kadar</i>	<i>Yıllık değişim</i>
ART alanların sayısı	7,3 milyon	6,1 milyon	+ %20
Tanı ve tedavi alan yayma (+) tüberkülozlu kişi sayısı	12,3 milyon	11,2 milyon	+ %9
Tedavi edilen çoklu ilaca dirençli tüberkülozlu sayısı	150,000	108,908	+ %38
Dağıtılan kondom sayısı	4,9 milyar	4,5 milyar	+ %9
HIV danışma ve test seansı sayısı	390 milyon	306 milyon	+ %27
Dağıtılan insektisitli cibinlik sayısı	450 milyon	360 milyon	+ %25
IRS'nin kapsadığı yapılar	55,0 milyon	48,3 milyon	+ %14
Tedavi edilen sıtma sayısı	470 milyon	390 milyon	+ %21
HIV konusunda davranış değişikliği sağlamak için görüşmeler	450 milyon	412 milyon	+ %9
Anneden bebeğe HIV bulaşım önlemek için ART alan kadın sayısı	2,7 milyon	2,4 milyon	+ %13
Bakım ve destek hizmetleri	27,0 milyon	24,6 milyon	+ %10
Yetim kalmış ve hassas çocuklar için bakım ve destek	7,2 milyon	6,9 milyon	+ %4
CYBH tedavileri	21,0 milyon	19,6 milyon	+ %7
TB/HIV tedavisi alanlar	11,0 milyon	9,4 milyon	+ %17
Sağlık/dernek çalışanları için verilen eğitim	15,6 milyon	14,9 milyon	+ %5

ART, aniretroviral tedavi; CYBH, cinsel yolla bulaşan hastalık; IRT, indoor residual spraying (iç mekânlara insektisit uygulanması); TB, tüberküloz

Haber Kaynağı

1. Global Fund Observer Newsletter, Sayı 257. (11 Aralık 2014). <http://www.aidspace.org/node/3074>

Kaynaklar

1. Global Fund Reports Results – 2014 01 Aralık 2014

http://www.theglobalfund.org/en/mediacenter/newsreleases/2014-12-01_Global_Fund_Reports_Results_2014

Web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Söyleşi

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında söyleşi köşesinin konuğu, Pozitif Yaşam Derneği üyesi, Arda Karapınar. Kendisiyle Pozitif Yaşam Derneği yararına satışa sunulan Bana Bişey Olmaz - HIV Pozitif Öyküler adlı kita hakkında söyleşi yaptık. Sayın Karapınar'a, dergimize konuk olduğu için teşekkür ediyoruz.

HTB: Bana Bişey Olmaz - HIV Pozitif Öyküler kitabını 1 Aralık 2014 Dünya AIDS Günü öncesinde yayınladınız. Böyle bir kitabın yazılması fikri nasıl ortaya çıktı?

AK: Kitap fikri uzun süredir kafamızdaydı. Ben çok uzun süredir HIV konusunun gündelik hayatın içindeki pek çok farklı alanda rahatça konuşulur ve görünür hale gelmesi gerektiğini söylüyorum. Mesela bu düşüncenin bir başka ürünü olarak 2013 yılında modacı Ayhan Yetgin'le çalışmış ve HIV temalı bir koleksiyon hazırlayarak, konuyu moda dünyasında tartışılır bir hale getirmeyi amaçlamıştık. Edebiyat da bu başlıklardan biriydi. İki yıl kadar önce, projeyi birlikte hazırladığımız Engin İnan ile konuşurken ortaya çıktı fikir. Sonrasında benim kişisel olarak edebiyata ilgi duyuyor olmamın ve onun kilit noktalara erişiminin olmasından yararlanarak projeyi yavaş yavaş ilerlettik. Son noktada yayın yönetmenimiz Özlem Özdemir'in projeye inanması ve desteği fikrin gerçekleşmesini sağladı.

HTB: HIV/AIDS hassas bir alan ve pek çok yazarın bu konuda öykü yazması beklenmeyecek bir durum gibi. Yazarların seçiminde ya da onları ikna etme konusunda zorlandınız mı?

AK: Yazarların seçiminde değil ama bazılarını HIV konusunda yazmaya ikna etmekte evet zorlandık. Başlangıçta oldukça uzun bir liste yaparak her bir yazara davet metni yolladık. Bu noktada yine bazı yazarlarla kişisel dostluklarımızın olmasının avantajını da kullandık. Davet metni yolladığımız yazarlardan bazıları yoğunlukları sebebiyle bazıları ise HIV konusunda yazmakta zorlanacakları gerekçesiyle projede yer almadılar. Çünkü bizim çıkış noktamız HIV konusunda yazarken, hep alışlageldiği gibi ajite ve marjinalize edici değil tam aksine pozitif ve normalleştirici bir dil kullanılmasıydı. Bu çerçevede biraz zorlayıcı oldu. Fakat son noktada her biri farklı okur kitlelerine hitap eden çok değerli, genç ve iyi yazarların bir arada olduğu, edebi değeri de yoğun olan bir kitap çıktı ortaya. Edebiyatı biraz yakından

takip edenler bazı yazarların kolektif bir kitapta bir araya gelmesinin ne kadar olanaksız olduğunu iyi bilirler. Biz bu bakımdan, başarılı bir iş ortaya çıkardık dersem abartmış olmam.

HTB: Aynı durum yayınevleri için de geçerli. Sonuçta bu kitap biraz da sosyal sorumluluk projesi. Yayınevini bulma konusunda sıkıntılarınız oldu mu?

AK: Yayınevi konusunda gerçekten şanslıydık. Kitabı yayına hazırlayan Özlem Özdemir zaten tanıdığımız, kişisel yakınlığımız olan birisi olduğu için ilk andan itibaren onunla birlikte ilerledik. Yayınevi de fikri destekleyince, ilk adımda büyük bir avantajla başladık. Onun koşulsuz desteği olmasaydı bu fikri hayata dönüştürmek muhtemelen çok daha zor olurdu.

HTB: Yazarlarla nasıl bir hazırlık süreci geçirdiniz? Çünkü biliyoruz ki HIV/AIDS terminolojisine uygun ifadelerle yazı kaleme almak için konuya özel bir bilgi birikimi gerekiyor.

AK: Kitapta yer alacak yazarlar belli olduktan sonra ben tüm yazarlara temel HIV bilgisi ve kullanılacak dile dair basit öneriler içeren bir metin yolladım. Öykülerin yazılma sürecindeyse ihtiyaç duyan her yazarla iletişim halindeydik. Ki yazar dostlarımız da konuyu gündelik bilgi seviyesinin ötesinde bir düzeyde bilen insanlardı. O bakımdan, öykülerde çok küçük şeyler dışında her hangi bir müdahale ihtiyacı da oluşmadı.

HTB: Kitap çikali yaklaşık 5 ay oldu. Kitabı yeteri kadar tanıtılabildiğinizi düşünüyor musunuz? Kitaba olan ilgiyi değerlendirir misiniz?

AK: Türkiye'deki toplam okur sayısı, baskı adetleri ve öyküye olan ilgiyi baz alarak kıyaslarsak kitabın gayet iyi bir ilgi gördüğünü söyleyebilirim. Tanıtım çalışmalarına zaten devam ediyoruz. Bunun kitabı çıkarmakla bitmeyecek bir iş olduğunu bilerek ve buna göre plan yaparak yola çıktık. İlgi düzeyinden memnunuz ve daha fazla olumlu sonuç için çalışıyoruz.

HTB: Satışlardan elde edilecek gelir Pozitif Yaşam Derneği'ne aktarılacak diye duyurulmuştu. Dernek için iyi bir gelir sağlanabildi mi?

AK: Her şeyden önce Pozitif Yaşam Derneği'nin bu proje için tek bir kuruş dahi harcamadığını söylemek çok önemli. Ortaya çıkan sosyal fayda düşünüldüğünde bu daha da anlamlı bir bilgi oluyor. Aslında kişisel bir proje olan ve öyle ilerleyen bu projenin sağlayacağı pek çok fayda var.

Yanlış bilginin çok hızlı yayıldığı ve HIV'in hala tabu olduğu bir ortamda edebiyat okuruna doğru bilgi aktarılmış ve edebiyatın gücü kullanılmış oluyor. Bir başka önemli nokta; bu kitaptan sonra pek çok başka yazarın konuya ilgi göstermesinin kolaylaşacak olması. HIV hakkında yazmak isteyen tüm yazarlar için kaynak niteliği taşıyan bir ilk kitap bu. Aslında bir HIV literatürü oluşmasına ciddi katkı sunmuş oluyoruz böylelikle. Çünkü öykülere bakıldığında hayatın çok farklı alanlarından, çok farklı yaşam biçimlerine sahip kahramanlar üzerinden anlatılıyor HIV gerçeği. Ve en önemlisi hiç bir kahraman bunu bir mağduriyet olarak görmüyor. HIV tamamen olması gerektiği gibi işlendi tüm öykülerde. Bu açılarından bakıldığında, projenin sağladığı sosyal faydayı parayla ölçmek zor. İşin maddi boyutuna gelince; satılan her kitabın derneğe bir miktar maddi kaynak yaratacağını tekrar hatırlatalım. Ne kadar çok satılırsa o kadar çok kaynak demek. Şu anda elde edilen gelir, evet belki çok büyük bir

rakam değil ama küçümsenecek bir gelir de değil.

HTB: Pozitif Öyküler'in devamı şeklinde çalışmalar söz konusu olabilir mi?

AK: Bu, henüz ilk kitap çıkmadan önce konuşulmuş ve projelendirilmiş bir fikir. 2015 yılında daha çok yazar ve farklı bir formatta HIV öykülerinin devamını planladık ve hali hazırda üzerinde çalışmaya başladık bile. Bu sene daha geniş bir zaman kullanarak, daha fazla yazarla, daha çok ilgi uyandıracak bir kitap hazırlayacağız.

HTB: Vakit ayırdığınızı ve sorularımızı cevapladığınızı için teşekkür ederiz. Son olarak sizin eklemek istediğiniz bir şey var mı?

AK: Kitapta emeği geçen arkadaşlarım ve tüm yazarlar adına ben teşekkür ediyorum. HIV'i edebiyatın algı alanına sokmak ve orada tartışılır kılmak, hem yıllardır HIV aktivistliği yapan hem de edebiyatla uğraşan birisi olarak çok önemliydi benim için. Bunu gerçekleştirebilmiş olmanın mutluluğunu okurla paylaşmak ve ilgi görmek daha da keyifli. Değer verip kitabı alan, okuyan ve kitaptaki tüm öykülerle birlikte benim öyküme dair de olumlu görüşlerini aktaran herkese çok teşekkür ediyorum. Yoğun bir emeğin ürünü olan bu kitabın yeni HIV kitaplarının, edebi yapıtların öncülü olmasını umut ediyorum. +

Pozitif Köşe

O Günler

30 yaşına gelmiş olmama rağmen içimde yaşadığım cinsel karmaşalar ve kendimi tanıyamama durumumdan dolayı ilişkiye girmiş olduğum kişi sayısı iki elin parmaklarını geçmemiştir henüz. Geçmemiştir ama klasik; bilgisizlik, cehalet, korunmak nedir bilmiyordum.

Ve sonunda hayatıma bir insan girmişti ve bana yoğun bir şekilde test yaptırmam konusunda baskı yapıyordu. Testi yaptırmayı düşündüğüm sıralarda mesleğim gereği periyodik olarak yaptırmam gereken sağlık kontrolüm için hastaneye gittim. İşlemlerimi yaptırdığım gün, normalde öğleden sonra kan sonuçlarının çıkması gerekirken laboratuvar bir sorun olduğunu ve sonuçlar için sonraki gün aramamı söylediler. Bu şekilde beni yaklaşık bir hafta oyaladılar ve sonunda sevgilim ve ben artık bir sorun olduğuna emin olduk. Hastaneyi aradığımda laboratuvar bölümüne durumun farkına vardığımı ve koydukları teşhisin ne olduğunu öğrenmek istediğimi belirttim. Yetkili bunun yasal olmadığını, belli araştırmalar sonucu resmiyet kazandıktan sonra söyleyebileceğini

belirtti. Bende kendisine biraz daha baskı yaparak "HIV pozitif mi?" diye sordum. Sonunda yetkili western blot sonucunun henüz gelmediğini ama kendi teşhislerinin bu olduğunu söyledi.

Evet, açıkçası bu bekleme sürecinde kabullenme sürecim başlamıştı ve sanırım oldukça rahat ve vurdumduymaz bir kişiliğe sahipmişim ki; "Peki demek ki HIV pozitifmişim" diyerek geçtim.

Sevgilimle direkt özel laboratuvarlardan birine giderek ona da hemen test yaptırıldı. Neyse ki kendisi negatifti. Açıkçası her ne kadar yanımda olsa da ve beni terk etmese de ister istemez çok korktuğu HIV nedeniyle aşırı hassas olduğu noktalar oldu. Yine de benim yanımda olmasının yanında, bunların hiç bir öneminin olmadığını farkındaydım. Sevgilimin internetten, Pozitif Yaşam Derneği'ni bulması ve arayarak benim adıma konuşmasından sonra derneğe giderek neler yapmamız gerektiğini öğrendik. Aşırı ilgili ve yardımcı olduklarını belirtmeden geçemeyeceğim. Tavsiye ettikleri hastaneler arasından birini seçerek kontrol sürecine başladım. Düzenli ilişkim sebebi ile ilaç kullanımına

hemen başlamayı tercih ettim. Açıkçası hastanelerde durumumu paylaştığımda korku ifadeleri görmeyi beklerken hastanedeki doktorların davranış ve tavırları bu düşüncemin yersiz olduğunu gösterdi. İki senelik süreçte sonraki bütün muayenelerimde, her bölümdeki doktorlar ile durumumu paylaştım. Bir doktor hariç gayet hoş davrandılar, hikâyem hakkında sorular sordular. Durumumun detayını irdelediler. Belki birçoğu konu hakkında benden bilgisizdi ama yine de ilgileri ve konuşma tarzları hoştu. Hoş davranmadığını söylediğim doktorun tepkisi de abartılacak boyutta değildi; ancak surat ifadesi, konu hakkında bilgisizliğinden kaynaklı anlamsız, bir doktora yakışmayacak tarzda cinsel kimliğimle ilgili sebeplerden olduğu konusundaki konuşması vs. beni rahatsız eden noktaları.

Ayrıca kalbimde doğuştan gelen bir delik olduğunu öğrenme ve bununla ilgili ASD operasyonu geçirme hikâyem oldu. Hastanede geçen bir haftalık sürecimde genel olarak iyi davranıldı. Sadece hasta bakıcıların biraz korkak ve çekingen tavırları

olduğunu söyleyebilirim. Bu da açıkçası benim için pek sorun olmadı. Bu süreçte ailemle de HIV pozitif olduğumu paylaşma ihtiyacı duydum ve gayet olgun karşıladıklarını belirtmek isterim. Türkiye'deki birçok insan gibi ailem de bilgisizdi bu konuda; ancak kendilerine HIV hakkında gerekli bilgileri, tedavi sürecimi ve durumumu anlatınca durumu analiz edebildiler ve yanımda yer aldılar. Öğrendikleri az çok bilgi ile bağışıklık sistemimi nasıl destekleyebilecekleri konusunda çabaladılar. Annem elinde sürekli bir şeyle "Bunu ye, bunu iç." diye dolandı durdu. Hikâyesini duyduğum aynı bardak tabağı kullanmaktan çekinen bir ailem olmadı. Ayrıca yakın arkadaş çevremle de HIV pozitif olduğumu paylaşma ihtiyacı duydum. Ne mutlu ki onlar da tahmin ettiğimden daha iyi karşıladılar. Tabii ki istemeden de olsa ufak tefek sevimli korkularını gözlemlediğim zamanlar olmuyor değil.

HIV ile ilk tanışma ve sonraki sürecim bu şekilde geçti diyebiliriz.

SeaBird 

Haberler

5. İleri Düzeyde HIV/AIDS Kursu

Günel Guliyeva ve Uğur Önel

18-19 Nisan 2015 tarihlerinde ev sahipliği Prof. Dr. Deniz Gökengin başkanlığında Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) tarafından yapılan 5. İleri Düzeyde HIV/AIDS Kursu, The Training and Resource Initiative (JUSTRI) ve International HIV Partnerships (IHP) işbirliği ile Anemon Ege Sağlık Oteli, İzmir'de gerçekleştirildi.

Kursun ilk gününde Prof. Dr. Deniz Gökengin, kurs ve konuşmacılar hakkında kısa bilgilendirme yaptıktan sonra oturumlara geçildi.

Kursun ilk oturumu Dr. Mike Youle tarafından "Antiretroviral Tedavinin Düzenlenmesi" başlığı ile gerçekleştirildi. Antiretroviral tedaviyle birlikte, risk faktörleri, yandaş hastalıkları ve madde kullanımı olmayan HIV pozitif hastaların yaşam beklentisinin, genel toplumdaki ortalama yaşam beklentisine benzer olduğu belirtildi. Uluslararası HIV tedavi rehberlerinden biri olan ve Kasım 2013'de güncellenmiş olan BHIVA kılavuzunda yer alan tedavi önerilerinden söz edildi. Nükleozit revers transkriptaz

inhibitörü (NRTI) grubunda tercihin tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC) olduğu, alternatif olarak ise abakavir (ABC)/lamivudin (3TC) kullanılabileceği belirtildi. Üçüncü ilaç olarak tercihin atazanavir (ATV)/ritonavir(r), darunavir (DRV)/r, efavirenz (EFV), raltegravir (RAL) veya elvitegravir (EVG)/kobisistat (co) olduğu, alternatif olarak rilpivirin (RPV), lopinavir (LPV)/r, fosamprenavir (FPV)/r ve nevirapin (NVP) önerildiği ifade edildi.

NRTI içermeyen tedavi rejimleri konusunda yapılan çalışmalardan biri olan NEAT001/ANRS 143 çalışmasına ilişkin bilgiler aktarıldı. Birincil hedef olarak virolojik başarının alındığı çalışmada DRV/r +RAL ile DRV/r + TDF/FTC tedavi rejimleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, fakat ilaç direnci açısından TDF/FTC'nin daha avantajlı bulunduğu ifade edildi. NRTI temelli rejimlerde kullanılan 3. ilacı seçerken, yine çalışmalar ile birlikte dikkat edilmesi gereken faktörlerden bahsedildi. Bu bağlamda, başlangıç tedavisinde TDF/FTC'nin yanında ATV/r, RAL ve DRV/r ile yapılmış olan ACTG 5257 çalışmasından veriler sunuldu; 96. hafta analizlerinde bu rejimler arasında virolojik başarı açısından anlamlı fark

görülmeyeceği, ancak tolere edilebilirlik açısından ATV/r'nin daha başarısız olduğu belirtildi. Hem etkinlik hem tolere edilebilirlik göz önüne alındığında ise raltegravirin diğer iki proteaz inhibitörüne oranla daha avantajlı bulunduğu, kemik mineral dansitesindeki azalmanın daha az saptandığı ifade edildi.

Konuşmanın devamında dolutegravir (DTG) ile RAL, EFV ve DRV/r'nin karşılaştırıldığı SPRING-2, SINGLE ve FLAMINGO çalışmalarından veriler sunuldu. DTG açısından ilaç direnci saptanmadığı, fakat uyku probleminin önemli bir yan etki olduğu belirtildi. İlk 4 haftada kreatininin tübüler sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olarak serum kreatinin düzeyinde küçük bir artışın görüldüğü, fakat 48. haftada bunun normale döndüğü ifade edildi. Bu çalışmaların viral yükü düşük olan hasta gruplarında yapıldığı; başlangıçtaki viral yük düzeyinin >100.000 kopya/mL olması durumunda, tüm antiretroviral ilaç gruplarının başarısının etkilendiği belirtildi.

Tek tablet rejiminin olası yararları ve kısıtlılıkları anlatıldı; bu yaklaşımın, ilaç uyumunu artırmakla birlikte, virolojik başarı sağlanmış ve iyi tolere edilen bir rejimden tek tabletli rejime geçiş şeklindeki tedavi değişikliğinin her zaman bir risk oluşturduğu belirtildi.

Konuşmanın son bölümlerinde İngiltere'de kullanılan tedavi rejimleri anlatıldı ve ilaçlar arasındaki etkileşimlerin önemi vurgulanarak, bu amaç için Liverpool HIV İlaç Etkileşimleri web sitesi olan www.hiv-druginteractions.org adresinin kullanılabileceği belirtildi.

İkinci konuşma, Dr. Christina Mussini tarafından "Geç başvuran olguların yönetimi" başlığıyla yapıldı. Sunumda ilk olarak yeni tanı almış HIV/HBV koenfeksiyonu olan, bunun yanı sıra deride Kaposi sarkomu ve pansitopenisi bulunan ve takibinde kemik iliği biyopsisinde Histoplasma capsulatum enfeksiyonu tanısı almış bir olgu tartışıldı.

İkinci olgu ise HIV ve intravenöz ilaç kullanım öyküsü olan, antiretroviral tedavi ile CD4 T lenfosit sayıları >450 hücre/mm³ düzeyinde seyreden, fakat takibinde tedavisine ara verip ense sertliği ile birlikte bilinç kaybıyla başvurmuş olan bir serebral toksoplazmoz olgusu idi.

Geç başvuran olgu tanımlaması, CD4 T lenfosit sayısının, tedavi başlanması gereken düzeyden aşağı olması (<350 hücre/mm³) veya AIDS tablosunun bulunması şeklinde yapıldı. Geç başvuran olguların Avrupa genelinde %54 oranında olduğu

ve bu hastalarda sekonder fırsatçı enfeksiyonların sık görüldüğü ifade edildi. Olguların neden geç tanı aldıkları incelendiğinde, hekimlerin de bu durumdan sorumlu oldukları, çalışma örnekleri verilerek gösterildi. HIV ile ilişkili semptomlar vurgulanarak, özellikle bu semptomların ve HIV testi isteme endikasyonlarının Tıp fakültelerinde hekim adaylarına ve diğer meslektaşlarımıza anlatılması gerektiği, HIV testine ulaşma olanaklarının iyileştirilmesi ve yaygınlaştırılması gerektiği vurgulandı.

Fırsatçı enfeksiyonlar ile gelen, bağışıklık sistemi ciddi olarak baskılanmış hastaların prognozunda antiretroviral tedavinin anahtar rol oynadığı belirtildi; tedavinin genel olarak bazı istisnai durumlar dışında (tüberküloz, kriptokok menenjit gibi) mümkün olan en kısa zamanda başlanması gerektiği belirtildi.

Öğleden sonraki oturumda Prof. Dr. Volkan Korten tarafından "HIV ile ilişkili nöro-bilişsel hastalık ve kemik bozukluklarının yönetimi" başlıklı sunuma geçildi. Metabolik kemik hastalığı, kemik mineral dansitesinin azalması ve osteoporoz tanımlamaları yapılarak, hem HIV enfeksiyonunun hem de tedavide kullanılan antiretrovirallerin bu durumlar üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu belirtildi. HIV ve osteoporoz tanı ve yönetimi çerçevesinde kimlerin taranması gerektiği, tedavi endikasyonları, tedavi seçenekleri ve yan etkileri irdelendi.

ABD Ulusal Osteoporoz Kuruluşu (NOF) kılavuzunun önerileri doğrultusunda DEXA tarama endikasyonları aşağıda olduğu gibi sıralandı:

- + Hafif travma ile kırık öyküsü bulunan ≥ 65 yaşındaki kadınlar ve ≥ 70 yaşındaki erkekler,
- + Menapoz sonrası dönemdeki kadınlar,
- + 50-70 yaş arasındaki erkeklerde risk faktörlerinin bulunması.

Antiretrovirallerden TDF'nin (fosfor kaybıyla), LPV/r gibi proteaz inhibitörlerinin (osteoklast aktivasyonu ve osteoblast inhibisyonu ile) ve efavirenzin (1,25(OH) D vitamini inaktivasyonu ile) osteoporotik fraktür riskini artırdığı belirtildi. Osteomalazinin düşük kemik mineral dansitesinde en önemli ayırıcı tanı olduğu ve özellikle tedavisinde bifosfonatların kullanılmaması, öncelikle D vitamini replasmanı yapılması gerektiği vurgulandı.

HIV pozitif hastada sekonder osteoporoz tanısı için 25-OH D vitamini, paratiroid hormon ve Ca, tiroid stimüle edici hormon, erkeklerde serbest testosteron

ve tenofovir alanlarda fraksiyone fosfat atılımı bakılması önerildi.

EACS 2013 kılavuzuna göre kemik mineral dansitesi ölçümünün aşağıdaki durumlarda önerildiği ifade edildi:

- + Menapoz sonrası dönemdeki kadınlar,
- + >50 yaşındaki erkekler,
- + Düşme riski yüksek olan/hafif travma ile fraktür öyküsü olanlar,
- + Klinik hipogonadizm,
- + Oral steroid kullanımı (en az 5 mg; >3 ay),
- + Yüksek FRAX skoru.
- + Osteoporoz tedavi endikasyonlarının NOF kılavuzunda aşağıdaki gibi sıralandığı bildirildi:
- + Kalça veya vertebra fraktürü olanlar;
- + Femoral boyun, total kalça veya vertebral kemik mineral dansitesi T skoru < -2,5 olanlar ;
- + T skoru -1 ile -2.5 arası olan ve FRAX'da 10 yıllık kalça kırığı riski > % 3 veya 10 yıllık genel osteoporozla ilişkili kırık riski >%20 olanlar.

Ancak ülkemizde Sağlık Uygulama Tebligatı doğrultusunda 65 yaşın altında kırık yoksa T skorunun <3 olması halinde bifosfonat tedavisi önerildiği ve HIV enfeksiyonunun sekonder osteoporoz nedenleri arasında gösterilmediği belirtildi.

Son kısımda HIV+HBV nedeniyle TDF/FTC + LPV/r tedavisi alan, takibinde osteoporoz saptanan ve bifosfonat tedavisi verilen hasta tedavi değişikliği ve seçenekler açısından tartışıldı. Ek olarak osteoporoz açısından subfraktürleri saptamak için vertebra direkt grafilerinin taramada kullanılmasının yararlı olabileceği belirtildi.

İkinci kısımda HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluklara (HAND) değinildi. 2007 Frascati kriterleri doğrultusunda HIV'le ilişkili Demans (HAD), Hafif Nörokognitif Bozukluk(MND) ve Asemptomatik Nörokognitif Bozukluk (ANI) olarak tanımlama yapıldı. HAD'nin klinik özellikleri kognitif, motor ve davranışsal özellikler olarak gruplandırıldı. HAND ile hastaların sağkalımları arasında anlamlı ilişki olduğu belirtildi; özellikle Hepatit C, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve alkol bağımlılığı gibi durumlarda sıklığında artış olduğu ifade edildi. HAND değerlendirmesinde; enfeksiyöz nedenlerin [sifiliz taraması, görüntüleme yöntemleri, beyin-omurilik sıvısında (BOS'da) CMV-RPR-HIV RNA istenmesi gibi] ve metabolik ansefalopati nedenlerinin

(TSH, B12, elektrolit düzeyleri) dışlanması, ilaç ve toksikolojik değerlendirme ile Alzheimer gibi ailesel öykünün sorgulanması gerektiği vurgulandı. Antiretroviral tedavi ile demans sıklığının azaldığı, fakat bazı hastalarda HIV RNA düzeyi plazmada baskılanmış olmasına rağmen BOS'da >200 kopya/mL olduğu (BOS kaçıışı) ve bu durumda CPE (CNS Penetration-Effectiveness) skoru ile BOS'da virüs direncine bakılması gerektiği belirtildi.

Öğleden sonra Dr. Christina Mussini, "HIV-HCV ve HBV Ko-enfeksiyonları" başlıklı sunumu yaptı. İtalya'da HIV+ hastalarda HCV koenfeksiyonu sıklığının %29-34 arasında olduğu belirtildi. Sunumda özellikle HCV koenfeksiyonu üzerinde yoğunlaşıldı ve tedavi seçenekleri, tedavi başlanma zamanı ile tedavi endikasyonlarına değinildi. HIV+HCV koenfeksiyonlarında siroza ilerleme riskinin yüksek olduğu, fakat karma antiretroviral tedavi ile mortalite oranlarının azaltıldığı belirtildi. HCV tedavisinde özellikle proteaz inhibitörlerinden (2. jenerasyon) grazoprevir (in vivo), NS5a inhibitörlerinden (2.jenerasyon) GS 5816 (in vivo) – ABT 530 (in vitro) ve polimeraz inhibitörlerinden sofosbuvirin yüksek etkinlik ve yüksek direnç bariyerine sahip olduğu ifade edildi.

Sunumun devamında HIV+HCV koenfekte hastalarda sofosbuvir+ribavirin, sofosbuvir+simeprevir (genotip 1'de); daklatasvir+sofosbuvir ve sofosbuvir+ledipasvir ile yapılmış olan çalışmalar anlatıldı. Konuşmanın son bölümünde HBV+HIV koenfekte bir olgu örneği eşliğinde tenofovir içeren antiretroviral tedavi rejimi ile yapılmış olan çalışmanın uzun dönem takiplerinde, bu hastaların yaklaşık %88'inde HBV viral yanıtının alındığından bahsedildi.

İlk günün son bölümünde üç olgu sunumu yapıldı. İlk sunumda, ayırıcı tanıda toksoplazma enfeksiyonu düşünülen, fakat beyin biyopsisinden sonra santral sinir sistemi (SSS) lenfoması tanısı alan olgu tartışıldı. İkinci olguda Kaposi sarkomu SSS metastazı, lenfoma ve CMV enfeksiyonu ayırıcı tanılarıyla takip edilen olgu tartışıldı. Son olarak da tüberküloz lenfadeniti nedeniyle ampirik olarak tüberküloz tedavisi alan ve ardından bağıışıklığın yeniden yapılması sendromu gelişen olgu irdelendi ve viral baskılanma sağlanamaması üzerine ART seçenekleri tartışıldı.

Kursun ikinci gününde ilk konuşmacı Prof. Dr. Deniz Gökengin tarafından "Antiretrovirallerin akılcı kullanımı" başlıklı konu anlatıldı. Antiretroviral tedavinin, birden çok ilacın bir arada kullanıldığı, yaşam boyu süren, sürekli gelişen ve değişen bir

tedavi olduğu, tedavinin amacının viral yükü en kısa sürede ve en üst düzeyde baskılamak, fırsatçı hastalıkların gelişmesini önlemek, direnç gelişmesini önlemek, hastanın yaşam süresini ve kalitesini artırmak ve bulaşmayı engellemek olduğu ifade edildi. Antiretrovirallerin uygunsuz kullanımının tedavi başarısızlığı, hızla direnç gelişmesi, ilaç seçeneklerinin azalması, toksisite riskinin artması ve paranın gereksiz harcanması ile sonuçlandığı belirtildi. Tedaviye uyumsuzluğun sonuçlarının birey açısından tedavi başarısızlığına, ilaç direncinin gelişmesine ve gelecekteki ilaç seçeneklerinin azalmasına, toplum açısından ise dirençli virüsün bulaşmasına ve ekonomik açıdan maliyetin yükselmesine neden olduğundan söz edildi. Antiretroviral tedavi rejimindeki ilaçların yemek ve başka ilaçlarla etkileşimlerinin olmasına dikkat edilmesi gerektiği ve bu işin hasta, hasta toplumu, hekim, hemşire, danışman, eczacı gibi farklı tarafları kapsayan bir ekip çalışması olduğu ifade edildi.

İkinci konuşmacı Hemşire Thembi Moyo tarafından “HIV ve Gebelik” konusunda İngiltere’deki hastanelerinde yapılan hemşire gözlemleri anlatıldı. Çocuk sahibi olmak isteyen HIV pozitif çiftlere, antiretroviral tedavi ile HIV-RNA negatif saptandıktan sonra, kadının en fertil dönemi olan yumurtlamanın olduğu gün ve bundan önceki üç günde cinsel ilişki önerildiği ifade edildi.

Aynı gün üçüncü konuşmacı Dr. Mark Nelson tarafından “Antiretrovirallerin gelişim süreci” başlıklı sunumda 2015 yılında mevcut antiretroviraller anlatıldı. Tedavi rejiminin sıklıkla 2 NRTI + nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI), 2 NRTI + proteaz inhibitörü (PI) veya 2NRTI + entegraz inhibitörü (INI) şeklinde düzenlediği ifade edildi. Ancak tedavi seçimi yaparken, hasta, ilaç ve hastalığa ilişkin viral yük, CD4 T lenfosit sayısı, HIV ilaç direnci, HIV tropizmi, ilaçların oluşturabileceği yan etkiler, hastadaki yandaş hastalıklar, koenfeksiyonlar, diğer tedaviler ve hamilelik gibi faktörlerin de dikkate alınması ve “Hasta ne istiyor?” sorusunun yanıtlanması gerektiği belirtildi.

Daha önce tedavi kullanmamış hastalar için tedavi seçenekleri Department of Human and Health Services (DHHS) 2015, International Antiviral Society (IAS)-USA 2014 ve European AIDS Clinical Society (EACS) 2014 kılavuzları üzerinden anlatıldı. Dr. Mark Nelson sunumunu bu konuda yapılan çalışmalar ve olgular eşliğinde tamamladı.

Dördüncü konuşmacı olan Dr. Mike Youle,

“Antiretroviral direncin yönetimi” başlıklı sunumunda, ilaç direncinin ART kullanımı sırasında herhangi bir zamanda gelişebileceğini, ilaçlar arasındaki etkileşimin ve düzensiz ilaç kullanımının direnç gelişmesinde önemli rolü olduğunu bildirdi. Direnç gelişiminde hasta, tedavi rejimi ve virüs gibi etkenlerin önemli katkısı olduğu, bu etkenlerin direnç gelişme olasılığını en aza indirdiği, ancak tamamen ortadan kaldırmadığı ifade edildi. Dr. Mike Youle konuşmasını olgular ve çalışmalar üzerinden anlatarak tamamladı.

İkinci günün son bölümünde de üç olgu sunuldu. Prof. Dr. Ayhan Akbulut tarafından sunulan ilk olguda tüberküloz tedavisi sırasında gelişen bağışıklığın yeniden yapılanması sendromu tartışıldı. İkinci olgu Dr. Günel Guliyeva tarafından sunuldu ve bu sunumda ART alan, CD4 T lenfosit sayısı 81 hücre/mm³ olan ve trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi kullanmayan hastada gelişen *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi irdelendi. Son olarak Dr. Uğur Önal tarafından yapılan sunumda, ART ve anti tüberküloz tedavisi alan, fakat viral yükü baskılanamayan hastada tedavi seçenekleri tartışıldı. +

The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)

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

Jenerik Klinik Formlar

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

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

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

Photography by Wolfgang Tillmans

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

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

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

<http://www.ukcab.net>

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

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

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

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

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


Treatment ‘Passports’ (Tedavi Pasaportları’)

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

HTB South (HTB Güney)

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

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

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

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

HIV Treatment Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

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

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



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

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

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