

hiv + tedavi bülteni

türkiye Aralık 2012 sayı:3

EDİTÖRDEN 03

KONFERANS RAPORLARI 04

19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI) 04

5-8 Mart 2012 Seattle, ABD

+ Herpes Zoster aşısı HIV pozitif bireylerde güvenli ve etkili

+ Hepatit C koenfeksiyonuna ilişkin çalışmalar

19. Dünya AIDS Kongresi 08

22-27 Temmuz 2012 Washington DC, ABD

+ HIV'in tam tedavisine doğru: erken dönemde elde edilen ilerlemeler

+ HPTN-052: erken tedavinin klinik avantajları

+ Proteinüri: Tenofovir bağli böbrek toksisitesinin potansiyel erken göstergesi

+ Raltegravir'in ruhsatlandırma çalışmalarından beş yıllık sonuçlar

+ Yeni güçlendirici - ritonavir bir alternatif olarak kobisistat.

ÖZEL RAPOR 15

+ Eskinin yenide uyarlanması: en iyi tedavi rejiminin belirlenmesi

HIV VE İSTENMEYEN ETKİLERİ 27

+ HIV pozitif kohortta iskemik inme insidansında artış

+ Amerika Birleşik Devletleri Gaziler Birliği kohortunda son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili risk faktörleri

ANTİRETROVİRALLER 30

+ HIV, antiretroviral tedavi ve osteoporotik kırık riski konusunda yapılmış yakın tarihli çalışmalar

+ Ritonavir kolşisinin (gut) etkisini anlamlı derecede artırıyor

+ Darunavir ilişkin uyarılarda FDA'nın yaptığı güncelleme: ciddi deri reaksiyonları

BULAŞMA VE KORUNMA 33

+ FDA cinsel yolla bulaşma riskini azaltmak amacıyla Truvada kullanımını onayladı

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR 35

+ T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları

+ Söyleşi

+ 1 Aralık Dünya AIDS Günü Raporu

+ Pozitif Köşe

I-BASE YAYINLARI 45

hiv +tedavi bülteni türkiye

Aralık 2012 / sayı: 3

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

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

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

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

Yayıncı

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

Baskı

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

Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

Yayın Kurulu

Firdevs Aktaş, Gazi Üniversitesi, Ankara

Başak Dokuzoğuz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Muzaffer Fincancı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Figen Kaptan, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Ateş Kara, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Volkan Korten, Marmara Üniversitesi, İstanbul

Tekin Tutar, İstanbul

Serhat Ünal, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Taner Yıldırım, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

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

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

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

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

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

**Gilead Sciences İlaç Tic. ve Ltd. Şti. ve Johnson & Johnson
Sızzî Malzeme San. Tic. Ltd. Şti. tarafından koşulsuz
desteklenmiştir.**



EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

IHIVP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye’nin, 2012 yılının son sayısı yine HIV/AIDS konusunda yapılmış çalışmalara ait birçok heyecan verici gelişmeyi sizlere sunuyor. Bunlar arasında HIV enfeksiyonunun tam tedavisi konusunda elde edilen ilerlemelerin ve yeni ilaçlar ile eski ilaçların yeni dozlarının konu edildiği geniş kapsamlı iki derleme öne çıkıyor. Ayrıca, iki önemli toplantıda sunulmuş çalışmalar da yine bu derginin konu başlıkları arasında yer alıyor.

Türkiye’den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, Altın Portakal film festivalinde özel gösterimi yapılmış olan Mandalina Kabukları adlı kısa filmin yönetmeni Mehmet İnan’ı konuk ettik. HIV/AIDS ile yaşayan bireylere karşı ayrımcılık konusunda toplumumuza önemli mesajlar veren bu film ile ilgili söyleşiyle okuyacağınızı umuyorum. Türkiye’den Sayfalar bölümünün bir başka önemli bölümünü de T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün 2012 yılının ilk yarısına ait Türkiye HIV/AIDS Verileri oluşturmaktadır. Veriler, HIV ile yaşayanların sayısında bu yıl dikkati çekecek düzeyde bir artış olduğuna işaret etmektedir. Bu bölümde ayrıca, 1 Aralık Dünya AIDS günü kapsamında dünyada ve ülkemizde yapılan etkinliklere ve bu konudaki haberlere de yer verdik.

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 Sciences İlaç Ticaret ve Limited Şirketi’ne, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin
Editör

KONFERANS RAPORLARI

19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 5-8 Mart 2012 Seattle, ABD

Herpes Zoster aşısı HIV pozitif bireylerde güvenli ve etkili

Simon Collins, HIV i-Base

Varisella zoster virüsü (VZV) antikorları pozitif bulunan veya çalışmaya alınmadan en az bir yıl önce herpes zoster (HZ)/zona atağı geçirmiş olan ve stabil bir antiretroviral rejim ile virolojik baskılanma sağlanmış olan yaklaşık 400 HIV pozitif bireyde iki doz canlı VZV aşısı (Zostavax, Merck) kullanımını inceleyen ACTG A5247 çalışmasına ilişkin ümit vaat eden bulgular sunulmuştur (1).

HIV pozitif bireylerde HZ ve postherpetik nevralji (PHN) insidansı HIV negatif olanlara göre daha yüksektir ve her iki durum da ağır seyretmektedir; bu bireylerde asiklovir tedavisine erken başlanması her zaman etkili olmaz. Yaşla birlikte bağışık ilişkilerin azalması HZ'ye duyarlılığı artırdığından, >60 yaşındaki HIV negatif bireylerde aşı ile elde edilen koruyucu yanıt (2), HIV pozitif hastalar açısından özellikle önem taşıyacaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kırktan fazla merkezden çalışmaya alınan katılımcılar, çalışmanın aktif veya plasebo kollarına dâhil edilmek üzere 3:1 oranında randomize edilmişlerdir; olgular ayrıca, başlangıçtaki CD4 T hücresi sayılarına göre de >350 hücre/mm³ (yüksek) ve 200-349 hücre/mm³ (düşük) olacak şekilde tabakalanmıştır. Aşılar, 0. günde ve 6. haftada uygulanmış ve 2., 6., 8., 12. ve 24. haftalarda bağışık yanıt değerlendirilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanma noktaları güvenlik (çalışmanın aktif kolunda, ≤18 hastada güvenliğe ilişkin birincil sonlanma noktaları ortaya çıktıysa) ve etkinlik (her aşılamadan sonraki 6. haftada VZV gpELISA titresinde değişiklik saptanması) olarak belirlenmiştir.

Katılımcıların başlangıçtaki özellikleri aşağıdaki gibidir: %84 erkek, %31 siyah ırk, %22 Latin ırkı

ve ortalanca yaş 49 yıl. CD4 T hücrelerinin ortalanca ve en düşük değerleri, CD4 T hücresi sayısı yüksek olan grupta (s=203) sırasıyla 602 hücre/mm³ ve 276 hücre/mm³, CD4 T hücresi sayısı düşük olan grupta ise sırasıyla 283 hücre/mm³ ve 106 hücre/mm³ bulunmuştur. Katılımcıların neredeyse tümünde (%97) AIDS ile ilişkili bir olay, 75'inde VZV ve %33'ünde de çalışmaya alınmadan >1 yıl önce HZ gelişme öyküsü vardır.

Güvenlik analizinde, aktif ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ve çalışmanın aktif kolunda gelişen 15 birincil sonlanma noktasından hiçbirisi aşıyla ilişkilendirilmemiştir. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, aktif kolda plasebo koluna göre daha sık ortaya çıkmıştır (sırasıyla %42 ve %12; p<0,001). VZV benzeri döküntüler, aktif kolda 3, plasebo kolunda ise 2 olguda ortaya çıkmıştır; bu hastalarda yapılan polimeraz zincir reaksiyonu incelemesi ise ya negatif bulunmuş ya da aşı ile ilişkili olmayan kökenlerin etken olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmanın altıncı haftasında VZV antikorlarının titresinde başlangıca göre tespit edilen artışın geometrik ortalaması aktif kolda ve plasebo kolunda sırasıyla 1,75 kat ve 1,09 kat bulunmuştur (p<0,001) ve bu fark, 12. haftada da bozulmamıştır; bu bulgu, ikinci doz ile herhangi bir değişiklik elde edilmediğine işaret etmektedir. CD4 T hücresi sayısı yüksek olan hastalarda zaman içinde oluşan antikor titresi, CD4 T hücresi sayısı daha düşük olanlara göre biraz daha yüksek bulunmuştur (p=0,024).

Çalışmada elde edilen bu yanıtlar, >60 yaşındaki HIV negatif hastalarda elde edilenlere benzer bulunmuştur. Ancak bu çalışma, HZ'nin akıbeti konusundaki farkları ortaya koyacak güce sahip değildir ve çalışma sonrasında izlem planlanmamıştır. +

Kaynaklar

1. Benson C et al. Zostavax is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 19th CROI, 5–8 March 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 96. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44084.htm>
2. Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. NEJM 2005; 352:2271-8. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMo051016>

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

Hepatit C koenfeksiyonuna ilişkin çalışmalar

Simon Collins, HIV i-Base

Konferansta, HIV/HCV koenfeksiyonu olan bireylerde telaprevir (ticari ismi Incivek, Vertex) ve boseprevir (ticari ismi Victrelis, Merck) kullanımına ilişkin ilk çalışmalardan ümit vaat eden bulgular sunulmuştur.

Her iki çalışmada da HIV/HCV koenfeksiyonu olan bireylerde elde edilen bulgular, HCV monoenfeksiyonu olanlarda elde edilenlere benzer bulunmuştur. Çalışmanın 12. haftasındaki sürekli virolojik yanıt (SVY) ile ilişkili bulgular, 24. haftadaki SVY açısından yüksek oranda kestirici bulunmuştur.

Telaprevir: HIV/HCV koenfeksiyonunda SVY-12 bulguları

HIV ve HCV genotip 1 koenfeksiyonu olan 60 hastada pegile interferon (peg-IFN) ve ribavirin (RBV) ile birlikte telaprevir kullanımını inceleyen çift kör, plasebo kontrollü Faz 2 çalışmada, tedaviden sonraki 12. haftada SVY'ye ilişkin bulgular Douglas Dieterich tarafından sunulmuştur. [1]

Hastalar, 12 hafta boyunca telaprevir (8 saatte bir 750 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir; bu ilaçlar, PEG-IFN alfa-2a (Pegsys) ve RBV (800 mg/gün) ile birlikte kullanılmıştır. Bu sürenin ardından olgular, 36 hafta boyunca peg-IFN + RBV kullanmışlardır. Çalışma, hastaların antiretroviral tedavi (ART) kullanıp kullanmamasına

göre iki kısımda planlanmıştır; ART kullananlar çalışmanın B kısmını (s=47), kullanmayanlar ise A kısmını (s=13) oluşturmuştur. Çalışmanın ART kolunda atazanavir/ritonavir (s=23) veya efavirenz (s=24) temelli rejimlerin kullanımına izin verilmiştir; efavirenz kullanan olgularda telaprevir dozu artırılmıştır.

Hastaların başlangıçtaki özellikleri aşağıdaki gibidir: ortalama yaş 46 yıl; %88 erkek; %27 Afrikalı Amerikalı; %68 alt tip 1a ve %3'ü sirozlu. HCV RNA, ART kullanan ve kullanmayan olguların sırasıyla %92'sinde ve %81'inde >800,000 IU/mL; CD4 T hücrelerinin ortanca sayısı yaklaşık 500-600 hücre/mm³ (aralık 300 – >1,100 hücre/mm³) bulunmuştur.

Çalışmanın aktif ve plasebo kollarında, tedavinin 4., 12., hem 4. hem 12. ve 24. haftalarında HCV RNA düzeyi saptanamaz olan olguların yüzdeleri sırasıyla %68 ve %4,5, %82 ve %32, %63 ve %4,5 ile %74 ve %55 bulunmuştur (bakınız Tablo 1). ART kullanımı yanıt oranları üzerinde etkili olmamıştır. Başlangıçtaki HCV RNA düzeyine göre hastaların akıbeti sunulmamıştır.

Peg-IFN ve RBV ile birlikte kullanılan telaprevirin hem güvenilirliği hem de etkinliği, HCV monoenfeksiyonu olan hastalardakine benzer bulunmuştur. Ciddi döküntü bildirilmemiştir.

Tablo 1. HIV/HCV koenfeksiyonunda telaprevir ile saptanabilir düzeyin altındaki HCV RNA yanıtı oranları-ara dönem

	ART yok		EFV/TDF/FTC		ATZ/r/TDF/FTC	
	T/PR	PR	T/PR	PR	T/PR	PR
Toplam sayı	7	6	16	8	15	8
4. hafta (HVY)	5 (%71)	0	12 (%75)	1 (%12)	9 (%60)	0
12. hafta (EVY)	6 (%66)	2	14 (%80)	2 (%25)	11 (%73)	3 (%38)
4. ve 12. haftalar (uHVY)	4 (%57)	0	12 (%75)	1 (%12)	8 (%53)	0
24. hafta	6 (%86)	2 (%33)	12 (%75)	4 (%50)	10 (%67)	3 (%38)

ART, antiretroviral tedavi; ATZ/r, atazanavir/ritonavir; EFV, efavirenz; EVY, erken virolojik yanıt; FTC, emtrisitabin; HVY, hızlı virolojik yanıt; P, pegile-interferon; R, ribavirin T; telaprevir; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; uHVY, uzamış hızlı virolojik yanıt.

Saptanabilirlik sınırı 10-15 IU/mL; miktar belirleme sınırı 25 IU/mL

Telaprevir ile antiretroviraller arasındaki etkileşimler

Telaprevir ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşime ilişkin veriler de aynı sunumda bildirilmiştir. Efavirenz ve atazanavir ile telaprevirin birlikte kullanımında telaprevir konsantrasyonları referans düzeylerine benzer bulunmuştur; ortalama (%90 güven aralığı) C_{min} , C_{avg} ve C_{maks} düzeyleri efavirenz ile birlikte kullanımda sırasıyla 93 ng/mL (56, 156), 97 ng/mL (64, 146) ve 101 ng/mL (72, 143) atazanavir ile birlikte kullanımda ise sırasıyla 131 ng/mL (77, 222), 107 ng/mL (70, 165) ve 98 ng/mL (69, 140) bulunmuştur.

Ortalama konsantrasyonun referans düzeylerine oranı da efavirenz ve atazanavir için %100'e yakın bulunmuştur; bu bulgu, efavirenz ile birlikte kullanıldığında telaprevir dozunun yükseltilmesinin, bu etkileşimi ortadan kaldırmak için yeterli olduğunu göstermektedir.

Telaprevir sadece ritoavir ile güçlendirilmiş atazanavir, efavirenz (telaprevir dozu yükseltilmek koşuluyla—günde üç kez 750 mg yerine günde üç kez 1125 mg) veya raltegravir ile birlikte kullanılabilir. Rejimin belkemiği olarak da tenofovir ile emtrisitabin veya lamivudin seçilmelidir.

Boseprevir: HIV/HCV koenfeksiyonunda SVY-12 bulguları

Merck tarafından yürütülen ve HIV ve HCV genotip-1 koenfeksiyonu olan 98 hastada boseprevir ile birlikte pegile interferon (peg-IFN) ve ribavirin (RBV) kullanımını inceleyen randomize, çift-kör, plasebo

kontrollü çalışmada, tedaviden sonraki 12. haftaya ilişkin sürekli virolojik yanıt (SVY) bulguları Mark Sulkowski tarafından sunulmuştur. [2]

Bu çalışmada, tüm hastalarda stabil antiretroviral tedavi (ART) kullanılmaktadır (nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, AZT veya ddI dâhil değil) ve viral yük baskılanmıştır (<50 kopya/mL). ART rejiminde atazanavir/r (s=31), lopinavir/r (s=25), darunavir/r (s=17), diğer proteaz inhibitörleri (s=7), raltegravir (n=10) ve diğer ilaçlar (s=2) bulunmaktadır.

Hastalar, pegile edilmiş interferon alfa 2b (Peg-Intron) ve vücut ağırlığına göre ayarlanmış RBV (600-1400 mg/gün) rejiminin yanı sıra, sekiz saatte bir 800 mg boseprevir (s=64) veya plasebo (s=34) kullanmak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Tüm hastalarda tedaviye peg-IFN + RBV ile başlanmış ve bu rejim dört hafta kullanılmıştır.

Hastaların başlangıçtaki özellikleri şöyledir: ortalama yaş 45 yıl; %69 erkek; %82 beyaz. Olguların %88'inde HCV RNA düzeyi >800.000 IU/mL bulunmuştur ve %65'inin genotip 1a ile enfekte olduğu saptanmıştır. CD4 T hücrelerinin ortanca sayısı yaklaşık 580 hücre/mm³ (aralık 200 – >1.500) olarak hesaplanmıştır. Sadece dört hastada siroz tanımlanmıştır.

Çalışmanın 12. haftasında HCV RNA düzeyleri saptanamayan olguların oranları boseprevir ve kontrol gruplarında sırasıyla %59 ve %23 ve çalışmanın 48. haftasında da %64 ve %29 bulunmuştur; tedavi sona erdikten sonraki 12. haftada SVY oranları sırasıyla %61 ve %26 olmuştur (bakınız Tablo 2).

Tablo 2. HIV/HCV koenfeksiyonunda boseprevir ile saptanabilir düzeyin altındaki HCV RNA (%) yanıtı oranları-ara dönem

	B/PR	PR
S	64	34
Tedavi kesilen	24 (%38)	18 (%53)
4. hafta (pegIFN/R Başlangıç)	3 (%4,7)	3 (%8,8)
8. hafta	27 (%42)	5 (%15)
12. hafta	38 (%59)	8 (%23)
24. hafta	47 (%73)	11 (%32)
48. hafta (tedavi sonu)	42 (%66)	10 (%29)
SVY 12	37/61 (%61)	9/34 (%26)

B, boseprevir; pegIFN, pegile-interferon; R, ribavirin; SVY, sürekli virolojik yanıt.

Antiretroviral proteaz inhibitörleri ile boseprevir arasındaki önemli ilaç etkileşimleri

Merck araştırmacıları tarafından sunulan bir posterde, HIV negatif gönüllülerde boseprevir ile antiretroviral proteaz inhibitörleri (atazanavir, lopinavir ve darunavir) arasında ciddi ilaç etkileşimleri olduğu bildirilmiştir. [3] Bu bulgu, antiretroviral tedavi kullanmakta olan bireylerde gelecekte HCV tedavisinin karmaşık olacağına işaret etmenin yanı sıra, bu ilaçları birlikte kullanmaya başlamadan önce, ilaç etkileşimlerini araştırarak yeni çalışmalar yapmanın

önemini de vurgulamaktadır.

Boseprevir, proteaz inhibitörlerinin eğri altındaki alan (EAA)o-son, C_{maks} ve C_{min} [geometrik ortalama oranı-GOO (%90 güven aralığı)] değerlerini %41-75 oranında düşürmüştür. Atazanavir, lopinavir ve darunavir gruplarında, bu ilaçların boseprevir ile birlikte kullanılmaları halinde ritonavirin EAAat değeri de sırasıyla %34, %22 ve %27 azalmıştır. Boseprevirin atazanavir/r ile birlikte kullanılması boseprevirin EAAat değerini etkilememiş, fakat lopinavir/r ve darunavir/r ile birlikte kullanımda boseprevirin EAAat değeri sırasıyla %45 ve %32 azalmıştır. +

Tablo 3. Boseprevir ile antiretroviral proteaz inhibitörleri arasındaki etkileşimin geometrik ortalama oranı (%90 güven aralığı)

	EAA o-son	C_{maks}	C_{min}
ATZ	0,65 (0,55, 0,78)	0,75 (0,64, 0,88)	0,51 (0,44, 0,61)
LPV/r	0,66 (0,60, 0,72)	0,70 (0,65, 0,77)	0,57 (0,49, 0,65)
DRV	0,56 (0,51, 0,61)	0,64 (0,58, 0,71)	0,41 (0,38, 0,45)

ATZ, atazanavir; DRV, darunavir; EAA, eğri altındaki alan; LPV/r, lopinavir/ritonavir.

Yorum

Bu bulgular, acil tedavi gereksinimi duyan HCV genotip 1 hastaları açısından önemlidir.

Bu çalışmalarda, antiretroviraller ile HCV ilaçları arasındaki etkileşimin, yüksek oranda tedavi başarısızlığına yol açmamış olması sevindiricidir.

HCV ilaçları ile etkileşime ilişkin daha fazla bilgi edinmek için, Liverpool Üniversitesi'ndeki farmakoloji ekibi tarafından hazırlanmış olan mükemmel çevrimiçi kaynağa bakınız <http://www.hep-druginteractions.org/>

Bu yeni HCV ilaçlarının kullanımına ilişkin İngiltere uzlaşi kılavuzu yakın zamanda çevrimiçi olarak yayımlanmıştır; bu kaynağa ücretsiz olarak ulaşmak mümkündür. [4]

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, tüm kaynaklar 19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (5-8 Mart 2012, Seattle) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Dieterich D et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: a 24-week treatment interim analysis. Sözlü sunum özeti 46. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/42969.htm>
2. Sulkowski M et al. Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV-co-infected patients: end of treatment (week-48) interim results. Sözlü sunum özeti 47. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44725.htm>
3. Hulskotte E et al. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir, and darunavir. Geç poster özeti 771LB. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45463.htm>
4. Ramachandran P et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(6): 647-662. Serbest ulaşım. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2012.04992.x/full>

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

HIV'in tam tedavisine doğru: erken dönemde elde edilen ilerlemeler

Muirgen Stack, HIV i-Base

Bu yıl 20-21 Temmuz tarihlerinde üçüncüsü yapılmış olan International AIDS Society Konferansı öncesi sempozyumda International AIDS Society tarafından "HIV'in Tam Tedavisine Doğru" başlıklı bilimsel stratejinin ilanından sonra, tedaviye ilişkin araştırmalarda elde edilecek tüm gelişmeler, ayrı bir önem kazanacaktır.

Bu strateji, işlevsel ya da sterilize edici tam tedavinin gerçekleştirilebilmesi için, ilerleme kaydedilmesi gereken önemli araştırma alanlarını ana hatlarıyla belirlemektedir. [1] AIDS 2012 konferansında tam tedaviye ilişkin bazı ümit vaat eden araştırmalar sunulmuştur ve bu yaklaşımın, gelecekte yapılacak diğer toplantılarda da devam edecek bir eğilim olması ümit edilmektedir.

Latentlik, persistans ve gizlenen virüsün yerinin belirlenmesi

Viral latentliğin zeminindeki mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır.

Antiretroviral tedavinin başarılı olmasına rağmen, replikasyon yeteneği olan, fakat transkripsiyonel açıdan sessiz kalan HIV-1 provirüsü immün sistem tarafından fark edilmemektedir. [2] Latent rezervuarları hedef alan yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmeden önce, persistansın zeminindeki biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

İsveç'teki Karolinska Enstitüsü'nden Lina Josefsson CD4 T hücrelerinin hangi alt tiplerinin persistan HIV-1 ile enfekte olduğunu niceliksel olarak belirleyen çalışmasının bulgularını sunmuştur. Çalışmadaki tüm hastalar baskılayıcı antiretroviral tedavi kullanmaktadır ve bu tedaviye ya akut ya da kronik enfeksiyon döneminde başlamışlardır. [3]

Kronik enfeksiyon döneminde tedaviye başlayan hastalarda, periferik kandaki bellekli ve bâkir CD4 T hücrelerinin, akut enfeksiyon döneminde tedaviye başlayanlarla kıyaslandığında sırasıyla 13 ve 24 kez daha fazla enfekte olduğu belirlenmiştir. HIV için bir başka rezervuarın da bağırsak ile ilişkili lenfoid doku (BİLD) olduğu bildirilmektedir. Kronik enfeksiyon döneminde tedaviye başlayan hastalarda efektör

bellekli T hücrelerinin enfekte olma olasılığı da tedaviye akut dönemde başlayanlara göre 6 kat daha fazla bulunmuştur.

Bu bulgular, tedaviye erken başlamanın, kan ve bağırsaktaki viral rezervuar boyutunu azalttığını düşündürmektedir. Çalışmaya katılan hasta sayısı az (s=8) olmakla birlikte, çalışmanın bulguları, persistans gösteren virüslerin miktarının ve bulunduğu bölgelerin heterojenitesinin önemini vurgulamaktadır. Bu bulguların ardından, santral sinir sistemi ve böbrek gibi diğer olası rezervuar bölgelerini, mümkünse farklı ilaç rejimleri kullanan hastaları kapsayacak şekilde inceleyen yeni çalışmalara gereksinim doğmuştur. [4, 5]

Pierre ve Marie Curie Üniversitesi'nden Charline Bacchus tarafından yönetilen bir başka grup araştırmacı da tedaviye ara verildikten sonra HIV enfeksiyonunu kendiliğinden kontrol altına alabilen hastalarda rezervuar dağılımını incelemektedir. [6]

VISCONTI (Virological and Immunological Studies in CONTrollers after Treatment Interruption-Tedavi Kesintisinden Sonra Kontrolcülerde Virolojik ve İmmünolojik İncelemeler) kohortu, enfeksiyondan sonraki 10 hafta içinde başlanmış olan karma antiretroviral tedaviye ortalama 3 yıllık bir ara (aralık 1,7-5,9) verildikten sonra HIV enfeksiyonunu ortanca 76 ay boyunca (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 67,5-84,5) kontrol altında tutan 12 hastayı kapsamaktadır. Bu grup, 12 yıl boyunca, elit kontrol sağlayan (HIV enfeksiyonunu tedavisiz kendiliğinden baskı altında tutan; %90'ında viral yük <200 kopya/mL) ve tedavi almayan 8 hasta ile karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da rezervuar dağılımının benzer olduğu, fakat yine de bazı farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. VISCONTI grubunda, aktive olmuş CD4 T hücrelerinde HIV-DNA düzeylerinin, istirahat halindeki CD4 T hücrelerindeki daha yüksek olduğu [sırasıyla ortanca 2,7 log kopya/milyon hücre (aralık 2,4-3,4) ve 2,0 log kopya/milyon hücre (aralık 1,8-2,5), p=0,005] saptanmıştır. HIV-DNA, tedavi kullanmamış (TK) 12 hastadan sekizinin CD4T hücreleri hariç, diğer tüm CD4 T hücresi alt kümelerinde saptanmıştır; TK CD4 T hücrelerinin, diğer tüm bellekli hücre alt kümelerinde

olduğundan 10 kat daha az enfekte olduğu görülmüştür [HIV DNA ortanca düzeyleri TK hücreleri için 1,5 log kopya/milyon hücre, santral bellekli T (SBT) hücreleri için 2,5 log kopya/milyon hücre, geçici bellekli T (GBT) hücreleri için 2,46 log kopya/milyon hücre ve efektör bellekli T (EBT) hücreleri için 2,4 log kopya/milyon hücre; p=0,0007]. VISCONTI grubunda rezervuarın %56'sı GBT hücrelerinden meydana gelmekteyse de, elit kontrol sağlayanlarda SBT ve GBT hücreleri daha eşit bir karma halinde HIV rezervuarına katkıda bulunmaktadır.

VISCONTI grubunun rezervuar fenotipi elit kontrol sağlayanlardakine benzer, fakat birbirlerinin tıpatıp aynısı olmasalar da her iki grubun da virüsü başarı ile kontrol altında tutması yürekclendiricidir ve araştırmacıların, viral rezervuarı, antiretroviral tedavi olmadan kontrol altında tutabilecek daha genel bir CD4 T hücresi profili belirleyebilecekleri ümit edilmektedir.

Massachusetts'de Ragon Enstitüsü'nden Maria Jose Buzón ve arkadaşları, enfeksiyonun erken döneminde tedaviye başlamış ve baskılayıcı karma antiretroviral tedaviyi >10 yıl boyunca kullanmış bir hasta grubunun tipik özelliklerini inceleyen bir çalışmanın bulgularını sunmuştur. [7]

Serokonversiyondan sonraki 90 gün içinde antiretroviral tedaviye başlamış olan 8 erken tedavi (ET) hastası, kronik dönemde tedaviye başlamış olan 10 hasta (KT) ve elit kontrol sağlayan (EK) 37

hasta ile karşılaştırılmıştır. Bu hastaların tümünde viremi >10 yıl boyunca saptanabilir düzeyin altında kalmıştır. Araştırmacılar, KT ve EK grupları ile kıyaslandığında, ET grubundaki hastalarda HIV-1'e ilişkin T ve B hücresi yanıtlarının ve entegre olmuş ve toplam HIV-1 DNA ile 2-LTR halkaları düzeylerinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Gen sunumu şablonları ve mRNA sunumu profilleri, ET ve EK gruplarında, KT ile olduğundan daha benzer bulunmuştur. Ayrıca, EK ve ET gruplarında viral reaktivasyon düzeyleri benzer bulunurken, KT grubunda replikasyon yeteneği anlamlı ölçüde daha fazla olan virüsler elde edilmiştir. Yazarlar, "Akut enfeksiyon sırasında erken başlanan karma antiretroviral tedavinin uzun süre kullanılması, pek çok yönüyle elit kontrol yapan hasta fenotipini andıran bir HIV enfeksiyonunu indüklemektedir." sonucuna varmışlardır.

Bu bulgular, antiretroviral tedavinin etkinliğini ve enfeksiyonu tam olarak kontrol altına alma konusundaki yeterliliğini desteklese de, enfeksiyonun bu kadar erken döneminde saptanan hasta sayısı çok azdır ve özel bir alt grup oluşturmaktadır. Hatta, yeni tedavi yaklaşımları geliştirildikçe, [8, 9, 10, 11, 12] ve işlevsel tam iyileşme konusunda ilerleme kaydedildikçe, erken ve kronik enfeksiyon döneminde tedaviye başlamış olan hastalar arasında şu anda mevcut olan bariz fizyolojik farklılıkların ortadan kalkması beklenmektedir. +

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, tüm kaynaklar 19. Uluslararası AIDS Konferansı (22-27 Temmuz 2012, Washington) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. International AIDS Society (IAS). Towards and HIV Cure: Global Scientific Strategy. Temmuz 2012.
http://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/HIV_Cure_Full_recommendations_July_2012.pdf (PDF)
2. Finzi D et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. Science 278. 1295-1300 (1997).
<http://www.sciencemag.org/content/278/5341/1295.abstract>
3. Josefsson L et al. Characterization of persistent HIV-1 in broad spectrum CD4+ T cells isolated from peripheral blood and gut associated lymphoid tissue from patients on long-term suppressive therapy. Sözlü sunum özeti THAA0105.
<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=274&AID=17623>
4. Gray L et al. Unique regulatory mechanisms of CNS-derived HIV-1 LTRs associated with latency. Sözlü sunum özeti TUA0201.
<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=279&AID=4029>
5. Fierer DS & Klotman ME. Kidney and central nervous system as reservoirs of HIV infection. Current Opinion HIV AIDS 1(2): 115-20. Mart 2006.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372794>
6. Bacchus C et al. Distribution of the HIV reservoir in patients spontaneously controlling HIV infection after treatment interruption. Sözlü sunum özeti THAA0103.
<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=274&AID=16010>

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

HPTN-052: erken tedavinin klinik avantajları

Simon Collins, HIV i-Base

International AIDS Society 2012 Konferansı'nda HPTN-052 çalışmasına ait bir sözlü sunum, erken tedavinin sağladığı klinik yararlarla ilişkin kanıtlara önemli ölçüde katkı sağladığı gerekçesiyle yaygın olarak paylaşılmıştır. [1]

Elde edilen bulgular rahatlatıcıdır ve tedavinin, cinsel yolla bulaşma riskini dramatik ölçüde azalttığı şeklindeki korunmaya ilişkin birincil ve önemli bulguyu değiştirmemiştir. [2] Ancak, çalışmanın, HIV pozitif eşlere sağlanan yararlar şeklindeki sonlanma noktası, bazı özel olaylar sonucunda elde edilmiştir.

Çalışmada, CD4 T hücreleri sayısı 35-550 hücre/mm³ arasında değişen, serolojik açıdan uyumsuz heteroseksüel ilişki içinde olan 1700 HIV pozitif kişi, hemen tedaviye başlamak veya CD4 T hücreleri sayısı <250 hücre/mm³ olana dek beklemek üzere randomize edilmiştir. Hastalar, Afrika (%54), Asya (%34) ve Güney Amerika'daki (%16) merkezlerden alınmıştır.

HPTN-052 çalışmasının ilk bulguları, Veri Güvenliği İzleme Kurulu (Data Safety Monitoring Board-DSMB), çalışmanın, planlanandan dört yıl önce kesilmesi önerisini yaptığında sunulmuştur. Bu yıl, Beatriz Grinsztejn, 855 hasta yılı süren izlemi (toplam 4038 yıl) ve daha geniş bir yelpazedeki klinik olayları kapsayan yeni verileri sunmuştur.

CD4 T hücrelerinin ve viral yükün ortalama (çeyrek değerler genişliği-ÇDG) değeri sırasıyla 430 hücre/mm³ (360-520) ve 4,4 log kopya/mL (3,8-4,9) hesaplanmıştır. Her iki kolda ortalama izlem süresi 2,1 (1,6-2,9) yıldır. Tedavinin ertelendiği kolda 213 hasta (%24), ortalama CD4 T hücreleri sayısı 230 hücre/mm³ (197-249) ve viral yük düzeyi 4,4 log kopya/mL (3,9 – 4,9) iken tedaviye başlamıştır. Antiretroviral tedaviye başlanana dek geçen zaman

3,8 yıl (ÇDG 3,5-4,4) olmuştur; tedavide kalma süresi ertelenen tedavi grubunda yaklaşık bir yıl, hemen tedavi grubunda 2 yıldır.

Toplam 134 hastada en az bir adet birincil klinik olay ortaya çıkmış, 26 ölüm olmuş ve AIDS ile ilintili olmayan 21 olay gözlenmiştir. Ertelenen tedavi ve hemen tedavi kollarında birincil klinik olay sayısı sırasıyla 77 ve 57 (%9 ve %6), ölüm sayısı 15 ve 11 ve AIDS ile ilintili olmayan olay sayısı da 9 ve 12 bulunmuştur.

Hemen tedavi koluyla kıyaslandığında gecikmiş tedavi kolunda AIDS tanımlayan olayların (p=0,03) ve tüberkülozun (p=0,02) görülme oranı daha yüksek bulunmuştur; tüberkülozun [1,8, %95 güven aralığı - GA (1,3 ile 2,6) ve 0,8 (0,5 ile 1,3), p=0,009] ve hedeflenen tüm klinik olayların [29,0 %95 GA (26,3 ile 31,9) ve 24,7 (%95 GA 22,3 ile 27,3) p=0,02] insidansı da (her 100 yıl için) yüksek olmuştur.

Ancak, ilk yıl içinde Kaplan Meier çizimlerinde herhangi bir fark görülmemiştir, sadece ilk birincil klinik olayın gelişmesine kadar geçen zaman daha kısa bulunmuştur [Tehlike oranı TO 1,37 (0,97 – 1,93), p=0,07].

İkincil sonlanma noktalarının sayısı, iki grupta da benzer bulunmakla birlikte (ertelenen ve hemen tedavi kollarında sırasıyla s=317 ve 298; %36 ve %34), insidans hızları anlamlı ölçüde farklılık göstermiştir (ertelenen ve hemen tedavi kolunda sırasıyla 494 ve 427/100 hasta yılı; p=0,05). Herpes ve kandida enfeksiyonları ertelenen tedavi kolunda daha fazla görülürken, dislipidemi, erken tedavi kolunda daha çok ortaya çıkmıştır. 

Yorum

Çalışmada, erken tedavinin klinik yarar sağladığı bildirilse de, bu yarar, tüm olaylar ve tüm analizler için geçerli olmamıştır. Erken tedavinin avantajları bulunmakla birlikte, bu çalışma ile daha yüksek CD4 T hücreleri düzeylerinde tedavi başlanması gerektiği şeklinde bir sonuca varılması mümkün değildir.

Öncelikle, hemen tedavi koluyla kıyaslandığında ertelenmiş tedavi kolundaki anlamlı ölçüde yüksek ekstrapulmoner tüberküloz oranı (sırasıyla 3 ve 17 olgu; p<0,002), çalışmanın tümünden elde edilmiş bir bulgu değildir, Hindistan'daki iki merkeze ait bulguların bir yansımasıdır. [3] İkincisi, AIDS ile ilintili olmayan olaylar, erken tedavi ile azalmak yerine, aksine erken tedavi kolunda daha sık ortaya çıkmıştır.

Geçen yıl New England Journal'da yayımlanmış olan ek bilgiler ise bir başka önemli ayrıntıya dikkat çekmiştir; buna göre HPTN-052 çalışmasındaki üç intihar olgusunun da hemen tedavi kolunda efavirenz

kullanan hastalarda olmasıdır. Bu bulgu, yüksek CD4 T hücresi sayılarında yaygın olarak tedavi başlanması konusundaki önerileri yumuşatmak için bir uyarıdır. Bu bireylerin, tedavinin sağlayacağı klinik yararlar ortaya çıkmadan yıllar önce intihar ederek öldükleri dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Grinsztejn B et al. Effect of early versus delayed initiation of antiretroviral therapy (ART) on clinical outcomes in the HPTN 052 randomized clinical trial. 19th International AIDS Conference. 22-27 July 2012, Washington. Geç sözlü sunum özeti THLBBo5. <http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=21278>
<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=3892>
2. Cohen M et al. Antiretroviral treatment to prevent the sexual transmission of HIV-1: results from the HPTN 052 multinational randomized controlled trial. 16th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17-20 July 2011, Rome Sözlü sunum özeti MOAXo102.
<http://pag.ias2011.org/Abstracts.aspx?SID=98&AID=4735>
<http://pag.ias2011.org/flash.aspx?pid=680>
3. Cohen MS et al for the HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. Supplementary information. NEJM 2011; 365:493-505. (11 Ağustos 2011 itibarıyla).
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1105243>

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

Proteinüri: Tenofovire bağlı böbrek toksisitesinin potansiyel erken göstergesi

Simon Collins, HIV i-Base

University College of London'dan araştırmacılar, tenofovire ilişkili böbrek toksisitesi için potansiyel bir erken gösterge konusunda bir sunum yapmışlardır.

Londra Üniversitesinden Ana Milinkovic ve arkadaşları, tenofovire ilişkili böbrek toksisitesi için 2006'dan bu yana rutin olarak yapılmakta olan serum kreatinin (SKr) değeri, tahimin glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) ,idrarda protein ve serum fosfat düzeyi incelemelerini de içeren izlem sonuçlarını bildirmişlerdir.

Anormal değişiklikleri olan hastalarda, böbrek tüplerindeki işlev bozukluğunu (idrardaki retinol bağlayan proteini de içeren) ve fosfat geri emilim kapasitesini, tenofovire ilişkili böbrek toksisitesinin tanısında kullanmışlardır.

Verileri elde edilen yaklaşık 1300 hastaya ait anormal sonuçlar, tübüler proteinüri ve fosfat atılımını da içeren proksimal tübüler disfonksiyonu araştırmak üzere incelenmiştir.

Olguların retrospektif olarak incelenmesinde, tenofovir kullanmayı bırakan 103/1293 hastanın (%8) 29'unun (toplamın %2,2'si) böbrek toksisitesi nedeniyle ilacı bıraktığı anlaşılmıştır. Bu grupta, ilaç

bırakma kararı laboratuvar sonuçlarına göre değil, klinik karara bağlı olarak alınmıştır. Tenofovirin ortanca kullanım süresi 1054 gündür (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 834-1266).

Hastaların (ÇDG) başlangıç özellikleri şunlardır: %82 erkek, %63 beyaz ırk, 41 yaş (ÇDG 34-36), CD4 T hücresi sayısı 330/mm³ (220-500).

Çok değişkenli analizde, idrar proteini (İP)/kreatinin (K) [her iki kat artış için uyarlanmış tehlike oranı-(uTO) 3,38; %95 güven aralığı (GA) 2,69-5,51] değeri, SKr (her 10 u/mol artış için uTO 1,36; %95 GA 1,33-1,64) değeri ve yakın geçmişte proteaz inhibitörü (PI) kullanımı (uTO 3,34; %95 GA 1,24 – 9,41) tenofovire bağlı böbrek toksisitesi ile ilişkili bulunmuştur.

Bu hastaların yarısında tGFH düzeylerinin >75 ml/dak/1,732 olması ve bu gruptaki İP/K değerinin kestirici özelliğinin yüksek olarak devam etmesi, araştırmacıların, proteinürinin tenofovire ilişkili böbrek toksisitesinin erken bir göstergesi olduğu sonucuna varmalarını sağlamıştır. Bu durum, tenofovir kullanan hastalarda, tGFH'leri normal olsa bile, rutin olarak İP/K oranlarına bakılmasının önemini desteklemiştir. 

Kaynaklar

1. Milinkovic A et al. Proteinuria as an early marker of tenofovir renal toxicity. 14th IWCADR, 19-21 July 2012, Washington. Sözlü sunum özeti 005. Antiviral therapy 2012; 17 Suppl 2:A5.

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

Raltegravir'in ruhsatlandırma çalışmalarından beş yıllık sonuçlar

Simon Collins, HIV i-Base

International AIDS Society Konferansı'nda sunulan iki posterde, raltegravirle yapılan faz 3 ruhsatlandırma çalışmalarının beş yıllık sonuçları yer almıştır.

Konferansa geç ulaşan bir posterde, raltegravirle efavirenzi karşılaştıran plasebo kontrollü faz 3 ruhsatlandırma çalışmasının beş yıllık sonuçları açıklanmıştır. Bu çalışmaya göre raltegravir, 48. ve 96. haftaların sonunda (çalışmanın sonuçlanma noktaları) efavirenzden daha az etkili bulunmamış, hatta efavirenz kolunda yüksek oranda görülen yan etkiler nedeniyle ilacın bırakılmasına bağlı olarak, 192. haftada üstünlük elde etmiştir. [1]

STARTMRK çalışmasında, daha önce tedavi almamış olan 566 hasta tenofovir/emtricitabin (FTC) ile birlikte raltegravir veya efavirenz kullanmak üzere randomize edilmiştir. Virolojik etkinlik, viral yükü <50 kopya/ml olan hastaların yüzdesi olarak belirlenmiş ve bu değere ulaşamayan hastalar tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir. Başlangıçta etkinlik açısından diğer ilaçtan geride olmayan raltegravirin üstünlüğünün gösterilmesi için daha sonra başka testler yapılmıştır. Ancak, 240. hafta sonunda resmen formüle edilen hipotezler ortaya konulamamıştır.

Beşinci yılın sonunda, raltegravir, viral yükü %71 oranında <50 kopya/ml düzeyine indirerek, %61 oranda kalan diğer ilaca göre üstünlük sağlamıştır (fark +9,5; %95 güven aralığı-GA +1,7 ile +17,3; p<0,001). Ayrıca, raltegravir kolunda, CD4 T hücrelerinin sayısının, efavirenz kolundakine göre daha fazla arttığı da bildirilmiştir [sırasıyla +374 ve +312 hücre/mm³ (fark +62; %95 GA 22 ile 192)]. Hastaların ilacı bırakma oranı, efavirenzdeki %35'e (98/282) karşı, raltegravir kolunda %25 (71/281) olarak bildirilmiştir.

Virolojik başarısızlık oranı raltegravirde %19,6, efavirenz kolunda ise %20,9 olarak bildirilmiştir; yanıtızlık raltegravire göre efavirenzde daha yüksek (Sırasıyla %3,6'ya karşı %8,5) bulunurken, viral geri tepme efavirenze göre raltegravirde daha fazla görülmüştür (%12,4'e karşı %16).

Klinik istenmeyen etkiler nedeniyle ilacın bırakılma oranları raltegravirde %5 (n=14) ve efavirenzde %9 (n=28) bulunmuştur. İlaça bağlı yan etkiler raltegravir kullananlarda, efavirenz kullananlara göre daha az sıklıkta görülmüştür [sırasıyla %52 (s=146) ve %80 (s=226), p<0,001]. İlacın bırakılmasına kadar geçen süre efavirenzde belirgin olarak daha kısa olmuştur (bu durumun saptanması=tedavi başarısızlığı; log

rank p değeri=0,023). Ancak, efavirenz grubu ile karşılaştırıldığında raltegravir grubunda daha az sayıda hastanın lipit düşürücü ilaç kullandığı (sırasıyla %15 ve %9) ve daha az sayıda hastaya yeni lipit tedavisi başlandığı (sırasıyla 34 ve 13) gözlenmiştir.

Raltegravir kolundaki hastalarda açlık lipitlerinde belirgin düzeltilmeler olduğu bildirildiyse de [daha düşük total kolesterol (TK), LDL, non-LDL, tümü için p<0,001 ve trigliserit için p=0,004] efavirenz ile HDLde daha fazla yükselme olması, TK:HDL oranında kayda değer bir fark olmadığı anlamını taşımaktadır (-0,08'e karşı -0,22; fark -0,11; %95 güven aralığı-GA-0,36 ile +0,14, p=0,375).

Ciddi yan etkiler nedeniyle ilacın bırakılma oranları (%3,5 ve %3,9) ve ölüm sayıları (%1,8; her kolda s=5) benzer olmasına rağmen, santral sinir sistemine ilişkin yan etkilerin efavirenz ile kıyaslandığında raltegravirde daha az oranda görülmesi (baş dönmesi/baş ağrısı/sersemlik sırasıyla %50 ve %18 ve normal dışı rüyalar/kabuslar %31 ve %18), bu ilacın üstünlüğü olarak belirtilmiştir. Halsizlik, gastrointestinal yan etkiler ve döküntü de efavirenzle daha sık ortaya çıkmıştır.

İkinci bir posterde, üç ilaç grubuna da dirençli, tedavi geçmişi olan 703 hastanın raltegravir ve plasebo gruplarına 2:1 oranında randomize edildiği BENCHMRK çalışmasının beşinci yıl sonuçları sunulmuştur. Tüm hastalara üçüncü yıl sonunda açık etiketli olan raltegravire geçme hakkı tanınmıştır. Güvenlik analizleri için, farklı maruz kalma oranlarına göre ayarlama yapılmış ve bulgular, 100 hasta yılına düşen olgu sayısı olarak sunulmuştur. Beşinci yıldaki virolojik analizler de 48. haftadaki yanıtlar temel alınarak yapılmıştır. [2]

Raltegravir koluna randomize edilen hastalar beş yıl boyunca daha iyi virolojik yanıt oranlarına sahip olmayı sürdürmüşler ve bu denge daha sonra raltegravire geçen hastalar nedeniyle de bozulmamıştır [raltegravir ve efavirenz kollarında <50 kopya/ml için sırasıyla %42 ve %16 ve <400 kopya/ml için %45 ve %17 (tedaviyi tamamlamayan= tedavi başarısızlığı)].

Maruz kalma oranları eşleştirildiğinde saptanan klinik istenmeyen olay oranları, izlemin 100 hasta yılında, raltegravir grubunda plasebo grubuna göre sırasıyla 37 ve 20 olarak belirlenmiştir. +

Hastalarla yapılan anlaşmaya göre, STARTMRK'da beş yıl boyunca kör çalışma sürdürülmüş ve katılımcılar açık etiketli ilaçlara geçtikleri taktirde daha kolay kombinasyonlar kullanabileceklerini bile bile, her gün 6 ilacı ikişer kez kullanmaya devam etmişlerdir. Tenofovir/emtrisitabin sabahları yiyeceklerle birlikte, raltegravir (veya plasebo) 12 saatte bir yiyeceklerle bağlı olmaksızın, ve efavirenz (veya plasebo) geceleri aç karnına kullanılmıştır.

Yeni ilaçlar için, ilaç kollarının aralarındaki farklılıkları ortaya çıkaracak şekilde güçlendirilmiş ve özellikle de efavirenzle karşılaştırılacak düzeyde bir etkinlik ve tolere edilebilirlik farkını saptayabilecek daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Rockstroh J et al. Long-term safety and efficacy of raltegravir (RAL)-based versus efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year double-blind results from STARTMRK. 19th International AIDS Conference. 22-27 July 2012, Washington. Poster özeti LBPE19.
<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=21410>
2. Eron J et al. Final five-year results of the BENCHMRK studies: sustained antiretroviral effect of raltegravir and exploratory analysis of late outcomes based on early virologic response. 19th International AIDS Conference. 22-27 July 2012, Washington. Poster özeti TUPE025.
<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=12576>

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

Yeni güçlendirici- ritonavire bir alternatif olarak kobisistat

Simon Collins, HIV i-Base

Farmakokinetik güçlendirici kobisistat, yakın geçmişte Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) onayı almış olan, tek doz kullanılan, entegraz inhibitörü temelli bir kombinasyon olan Quad'ın bir bileşenidir.

Kobisistatın ritonavire benzer şekilde farmakokinetik güçlendirici özellikleri bulunur ve bunu, doğrudan antiviral aktivite göstermeden sitokrom p450 3A4 karaciğer enzimini önleyerek yapar. Washington'da, önceden tedavi almamış 692 hastada, tenofovir/emtrisitabin(FTC) ile kombine olarak verilen ve atazanaviri güçlendirmek üzere, kobisistatı ritonavirle karşılaştıran bir faz 3 ruhsatlandırma çalışmasının sonuçları bildirilmiştir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) <70 ml/dakika ile tanımlanan ve önceden mevcut olduğu düşünülen böbrek işlev bozukluğu, çalışmadan dışlama kriterleri arasında kabul edilmiştir.

Gruplar, yaklaşık temel özellikleri açısından birbirlerine uygun olacak şekilde düzenlenmiştir; hastaların %83'ü erkek, %60'ı beyaz ırk mensubudur ve ortalanca yaşları 36'dır. Ortanca CD4 sayısı ve viral yük düzeyi sırasıyla, yaklaşık olarak 340 hücre/mm³ ve 60.000 kopya/ml bulunmuştur.

Viral etkinliğin göstergesi olarak kabul edilen birincil hedefe (48. haftada <50 kopya/ml)ulaşmada, iki

grupta da benzer sonuçlar alınmıştır {ritonavir kolunda %87 ve kobisistat kolunda %85 (fark -%2,2; %95 Güven aralığı-GA -7,4' ile 3,0)]. Başlangıçtaki viral yükü >100.000 kopya/ml olan hastalarda hedefe ulaşma oranı her ilaç kolunda %86 bulunmuştur.

Güvenlik analizlerinde de benzer sonuçlar alınmıştır. Buna göre, her ilaç kolundaki hastaların %7'sinde 3/4. derecede görülen yan etkilere bağlı olarak ilaç bırakılmıştır.

Çalışmanın 48. haftasında bilirübinde görülen ortalanca artış, kobisistat ve ritonavir gruplarında sırasıyla 1,9 ve 1,7 mg/dl bulunmuştur ve yine sırasıyla hastaların %4 ve %3'ünde bilirübine bağlı yan etkiler ortaya çıkmıştır. Serum kreatinin düzeylerindeki ortalanca artış sırasıyla 0,13 ve 0,09 mg/dl olmuştur. Total kolesteroldeki ortalanca artışın sırasıyla +4 ve +10 mg/dl, trigliseritlerdeki artışın ise sırasıyla +16 ve +24 mg/dl olduğu saptanmıştır.

Atazanavirin ortalama sabit plazma düzeyleri, iki grupta benzer bulunmuştur [doz aralığı için eğri altındaki alan (EAA_{tau})=796,1 e karşı 853,4 ng/ml].

Bu yıl daha önce yapılmış olan bir çalışmada, kobisistatın destekleyici etkisinin, ritonavirle olduğu gibi, tüm proteaz inhibitörleri ile uyum göstermediği ve tipranavirle kullanımının uygun olmayabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda kobisistat, serum

kreatinin düzeyini yükselterek ve böylece eGFR'nin hesaplanmasını etkileyerek, tenofovirle bağlı renal toksisitenin standart izlemine de güçleştirmektedir. Halen, serum kreatinin düzeyinde 0,4 mg/dl ve üzerindeki artışlar, potansiyel olarak tenofovirle ilişkili renal tübüler toksisite gelişimi yönünden endişelenmeye yol açacak eşik değeri olarak öne sürülmektedir.

Kobisistat ritonavirin gastrointestinal veya lipit yan etkilerini düzeltmemektedir; sürmekte olan çalışmalarla yeni formülasyonlar araştırılmaktadır.

Bunlar arasında, dördü bir arada şeklinde yeni bir Quad (darunavir/kobisistat/FTC+ deneme safhasındaki tenofovir öncüsü GS-7340) preparatı, tek doz halinde sunulan ilk proteaz inhibitörü formülasyonu (darunavir/kobisistat/GS-7340/FTC) ve atazanavir /kobisistat ve darunavir/kobisistat şeklindeki ikili PI/güçlendirici preparatları yer almaktadır.

Kobisistatın FDA onayı için kaydı 28 Haziran 2012'de yapılmıştır. [2] 

Kaynaklar

1. Gallant J et al. Cobicistat versus ritonavir as pharmacoenhancers in combination with atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: phase 3 randomized, double blind, active-controlled trial, week 48 results. 19th International AIDS Conference. 22-27 July 2012, Washington. Sözlü sunum özeti TUAB0103.
<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=202&AID=13085>
<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=1204>
2. Gilead basın bülteni. Gilead destekleyici ajan kobisistat için U.S FDA'ya yeni ilaç kaydı yaptırmıştır. (28 Haziran 2012).
http://www.gilead.com/pr_1710422

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

ÖZEL RAPOR

Eskinin yeniye uyarlanması: en iyi tedavi rejiminin belirlenmesi

Polly Clayden

2010 Haziran ayında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve UNAIDS, antiretroviral tedavi (ART) rejimlerine herkesin ulaşmasını sağlayacak ve yeni enfeksiyonların önlenmesinde ART'nin rolünü en üst düzeye taşıyacak bir strateji olan Tedavi 2.0 yaklaşımını gündeme getirmiştir. [1] En iyi şekilde planlanmış, daha basit, daha az toksik ve daha etkin antiretroviral (ARV) ilaç rejimlerinin geliştirilmesi, bu stratejinin kritik öneme sahip bir bileşenidir. Bu bileşen, ARV'lerin en uygun dozlarının belirlenmesini (mevcut ilaçların dozlarının azaltılması da dâhil),

hap sayısının azaltılmasını, sabit dozlu kombinasyon (SDK) ilaçların kullanımını ve güvenli, etkili ve satın alınabilir ilaç rejimlerine ulaşılabilirliğin artırılmasını kapsamaktadır.

“Rüya rejim” tanımı değişik şekillerde yapılmıştır ve hedefin şu olduğuna karar verilmiştir: “o kadar güvenli, etkili, tolere edilebilir ve güçlü ki yeni bir rejime geçiş son derece nadir olacak” [2,3,4] (bakınız Tablo 4. Rüya ARV rejiminin hedeflenen ürün profili)

Tablo 4. Rüya ARV rejiminin hedeflenen ürün profili

Güvenli ve etkili	Hâlihazırda önerilen ilaçlara eşdeğer veya onlardan daha iyi
Basit	Merkezler dışında veya toplumda kullanılabilir. Günde bir kez tek hap (gelecekte daha da geniş aralıklı dozlar mümkün olabilir). Başlangıç dozu yok. Sık kullanılan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında doz ayarlamasına gerek yok. Raf ömrü iki yıl veya daha uzun.
Tolere edilebilir	Minimal toksisite. İlacın yeniden formüle edilmesi ve/ya dozun azaltılması tolere edilebilirliği artırabilir.
Güçlü	Direnç gelişmesi açısından genetik bariyeri yüksek. Farmakokinetik değişkenliği düşük. Atlanan dozları affedebilir. Daha kolay uyum sağlanabilir.
Evrensel	CD4 T hücrelerinin tüm düzeylerinde, viral yükü yüksek olan bireylerde, kadın ve erkeklerde, gebelikte, tüm yaş gruplarında ve tüberküloz ve viral hepatit gibi sık rastlanan koenfeksiyonlarda güvenli ve etkili.
Satın alınabilir	ARV kapsamı, mevcut gereksinimi karşılamamaktadır. Bu arada, tedaviye daha erken başlanması ve tedavinin yaygınlaştırılmasının yararı konusundaki kanıtlar da giderek artmaktadır.

Hedeflenen ürün profilinin tüm özelliklerini içinde barındıran bir rüya rejim birkaç yıl sonra geliştirilecektir; ancak hâlihazırda elimizde olanlarla daha iyi bir yaklaşım sergilememiz de mümkündür. Ayrıca, gelecekte nelerin sunulacağı konusunu da takip etmek gerekir. Bu makalede, en iyi tedavi rejiminin belirlenmesi konusunda sürmekte olan araştırmalar gözden geçirilmiştir ve mevcut bileşiklerle en iyi dozun belirlenmesi ve gelecekteki seçeneklerin ne olacağı konuları irdelenmiştir.

Onaylanmış antiretrovirallerin en uygun dozlarının

belirlenmesi, özellikle de bunun, doz azaltma yoluyla sağlanması konusundaki tartışmalar, yaklaşık on yıldan bu yana sürmektedir [5,6]. Bu tartışmaların altında yatan mantık, yeni ilaçlar geliştirilirken, faz II çalışmalarda tolere edilebilen en yüksek dozların seçilmesi ve onaylatılması eğilimidir; oysa bazı durumlarda daha düşük dozların aynı etkinliği sağlaması olasıdır. Onaylanmış ve hâlihazırda kullanımda olan bazı ARV'ler için geçerli olan bazı değişiklikler, onaylanan dozlarla kıyaslandığında bazı avantajlar yaratabilir:

+ Bir bileşen için kullanılan aktif farmakolojik malzeme (AFM), bileşenin maliyetini düşürebilir (jenerik ARV'lerde AFM, fiyatın yaklaşık %70'ini teşkil etmektedir).

+ Toksisite azalabilir

+ Hacmin azaltılması, koformülasyonu kolaylaştırabilir (kaynakların sınırlı olduğu yerlerde hastaların %80'i SDK ilaçlarla tedavi edilmektedir)

Yakın zamanda bu tür stratejiler konusunda yapılan araştırmalar hız kazanmıştır ve DSÖ/UNAIDS tarafından geliştirilmiş olan Tedavi 2.0 yaklaşımının bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, Clinton Health Access Initiative-CHAI (Clinton Sağlığa Ulaşma Girişimi), bazı projelerin yürütülmesi ve koordinasyonu görevini üstlenmiştir; Bill & Melinda Gates Vakfı da önemli ölçüde maddi destek sağlamaktadır. [7,8] Bazı antiretroviraller için en iyi dozun belirlenmesini, özellikle de doz azaltma olasılığını araştıran çalışmalar sürmekte veya tartışılmaktadır.

En iyi dozu ayarlama stratejileri

En iyi dozun ayarlanabilmesi için birkaç farklı yol bulunmaktadır:

Kaynak

Crawford KW, Brown Ripin DH, Levin AD, et al. Optimising the manufacturing, formulation, and dosage of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. Lancet Infect Dis. 2012;12(7):550–60.

Tenofovir disoproksil fumarat

Tenofovir, lamivudin ve efavirenz ile birlikte, ilk seçenek tedavinin önemli bir bileşenidir. Bu ilaç, pazardaki en iyi nükleozit/nükleotit analogu revers transkriptaz inhibitörü (N/NtRTI) olarak geniş kabul görmektedir ve birkaç yıl daha bu şekilde devam edecek gibi görünmektedir.

Son yıllarda tenofovirin fiyatı önemli ölçüde azalmıştır. Günümüzde, tenofovir temelli bir SDK rejimi, hasta başına yıllık maliyeti 159 ABD doları olacak şekilde kullanımdadır. Ancak, hâlihazırda kullanımda olan formülasyondaki yüksek dozu (300 mg) ile tenofovirin maliyetini en alt düzeye çekmek mümkün değildir. Ayrıca bu özellik, tenofovirin başka anitretroviraller ile birlikte formüle edilmesini de zorlaştırmaktadır.

CHAI, bir jenerik ilaç üreticisi ile birlikte, tenofovirin yeniden formüle edilmesi üzerinde çalışmaktadır. Yeni doz henüz belirlenmemiş olmakla birlikte, araştırmacılar, dozun üçte bir kadar azalacağını tahmin etmektedir.

1. Dozun azaltılması: Onaylanan dozun altında bir dozun kullanıma sunulabilmesi için, yeni bir ilacın onaylanması aşamasında ilaç endüstrisi tarafından yapılanlar gibi, tam güce sahip “aşağı olmama” çalışmalarının (faz III) yürütülmesi gerekir. Onay kurumlarına yeni dozun sunulabilir hale gelmesi için gereken verilerin toplanması üç ile altı yıl kadar bir zaman gerektirir; dozun onaylanma süreci de üç ay ile bir yıl arasında değişmektedir. Bu sürecin tahmini maliyeti 15-22 milyon ABD dolarıdır.

2. Yeniden formüle etme: Bu strateji, bir ilacın biyoyararlanımını artırmak için çeşitli teknolojilerin ve/veya inaktif malzemenin kullanımını kapsar. Yeniden formüle edilmiş bir bileşik için, onaylanmış formülasyon ile biyoeşdeğerlik çalışmalarının (faz I) yürütülmesi gerekir. Onay başvurusu için gereken tahmini süre iki ile üç yıl arasında, maliyet ise 2-8 milyon ABD dolarıdır.

3. Kimyasal işlemler. Aktif farmakolojik malzeme üretiminin maliyetini düşürmek için, üretim işleminin değiştirilmesi mümkündür. Bu stratejinin başarılı olması için, onay kurumlarının eşdeğer stabilite ve saflık verilerini incelemeleri yeterlidir. Bu süreç bir ile iki yıl alır ve tahminen 1-2 milyon ABD dolarına mal olur.

Bunun yanı sıra, tenofovirin iki yeni prodrogu geliştirilmektedir. Bunlar, Simon Collins tarafından bu raporun ilerleyen bölümlerinde tanıtılacak olan GS-7340 (tam gaz ilerleyen) ve CMX-157 (neredeyse vazgeçilmiş) preparatlarıdır.

Zidovudin

Eğer tenofovir ilk seçenek NRTI/NtRTI olmaya devam ederse, zidovudin kısa vadede ikinci seçenek olarak kullanılmaya başlanacaktır.

Uzun vadede zidovudin stavudine göre daha iyi tolere edilse de, zidovudinun hematolojik toksisiteleri (anemi/nötropeni), kaynakları sınırlı ortamlarda halen sorun olmaya devam etmektedir.

Halen sürmekte olan MINIZID çalışmasında, aneminin azaltılması, çalışmanın birincil sonlanma noktası olarak kabul edilerek, günde iki kez 200 mg ile 300 mg zidovudin [lamivudin ve bir nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ile birlikte] karşılaştırılmaktadır. Bu, Cenevre Üniversitesi

tarafından desteklenen ve Yaoundé, Kamerun'da Caisse Nationale de Prévoyance Sociale Hastanesi'nde yürütülen, daha önce tedavi kullanmamış 136 hastayı kapsayan, 48 haftalık bir faz II çalışmadır. Çalışmaya hasta alımı 2011 yılı Ağustos ayında başlanmıştır. [9]

Çalışma, daha düşük dozun resmi olarak onaylanmasını sağlamaya yetecek veri üretemese de, yararlılığını kanıtlamış olacaktır.

Tayland ve Hindistan gibi bazı Asya ülkelerinde zidovudin 250 mg tablet günde iki kez kullanımdadır ve Tayland'da, vücut ağırlığı <50 kg olan hastalarda zidovudin 200 mg günde iki kez uygulanmaktadır.

Stavudin

En iyi dozun ayarlanması konusunda teklif edilen veya yürütülmekte olan çalışmalar arasında en tartışmalı olan nokta, stavudinin kullanılması konusundaki karardır. Bu stratejinin kullanılması önerilen veya denenilen diğer antiretrovirallerin aksine, stavudin, toksisite profili nedeniyle artık tercih edilen bir seçenek olma özelliğini yitirmiştir.

Teklif edilen bir faz IIIB çalışmasında, 1000 hastada, günde iki kez 20 mg stavudinin, günde bir kez 300 mg tenofovir ile karşılaştırılması planlanmaktadır. Burada birincil hedef, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda lamivudin ve efavirenz ile birlikte kullanılacak olan stavudinin, aynı kombinasyon içinde kullanılan tenofovirden daha aşağı olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmanın 48. haftasında, her bir rejim için viral yükü saptanabilir düzeyin altında (<200 kopya/mL) olan hastaların oranı bunu belirleyecektir.

Çalışmanın ikincil sonlanma noktaları, 20 mg stavudinin tolere edilebilirliğini, güvenilirliğini ve etkinliğini tenofovir ile karşılaştırmaktır.

Çalışma, Bill ve Melinda Gates Vakfı tarafından desteklenecek ve Hindistan, Güney Afrika ve Uganda'daki merkezlerde yürütülecektir.

Bu çalışma, stavudinin uzun vadede toksisitesi konusuna bir yanıt getirmeyeceğinden endişe uyandırmaktadır. Stavudinin 20 mg'lık dozu, sonlanma noktası 48, hatta 96 hafta olan kısa vadeli bir çalışma için kabul edilebilir. Ancak, mitokondriyal toksisite hem doza hem de zamana bağımlı olduğundan, stavudinin pek çok yan etkisi (örneğin periferik nöropati ve lipoatrofi), çalışma tamamlanıncaya dek ortaya çıkmayacaktır. Çalışma lipoatrofiyi incelese de, mitokondriyal toksisitenin göstergelerinin izlenmesini kapsamadığından, bu ciddi yan etkinin insidansı konusunda bir fikir vermeyecektir.

Ekim 1992 ile Şubat 1994 arasından >10.000 hastayı, 40 (30) mg veya 20 (15) mg stavudin almak üzere randomize etmiş olan stavudin paralel yol çalışmasında, yüksek dozun kullanıldığı kolda nöropati insidansı (%21), düşük dozun kullanıldığı kolda gözlenen insidanstan (%15) daha fazla bulunmuştur; ancak düşük doz kolundaki nöropati insidansı da kabul edilemeyecek denli yüksektir. [10]

Birikimli toksisite hakkındaki endişelerin yanı sıra, çalışma sonuçlandığında, stavudinin maliyeti konusunda sağlanan tasarruf da anlamını yitirecektir. Çünkü en iyi dozun saptanmasına ilişkin diğer ilaçlarla yapılan çalışmalar ve kullanıma sunulmak üzere olan yeni bileşiklerin (GS-7340 ve dolutegravir gibi) beklenen onayları sayesinde, stavudin çalışmasının sonuçlanmasına kadar geçecek zaman içinde, hasta güvenliğini tehlikeye atmadan maliyeti aşağıya çekecek başka alternatifler kullanıma girebilir.

Stavudinin, HIV ile yaşayan hastalar ve aktivistler arasında son derece istenmeyen bir ilaç olması önemlidir. [11,12] Örneğin, Malawi Network of People Living with HIV/AIDS (MANET+) (Malawi HIV ile Yaşayan Hasta Ağı), bu ilacın Malawi'de kullanımdan çıkarılma evresinin yavaşlığı konusundaki endişelerini dile getiren bir basın toplantısı yapmıştır. Fon bulma konusunda yaşanan krize rağmen Malawi hükümeti, bu sürecin Haziran 2012 tarihine dek sonlandırılması konusuna öncelik vermiştir. [13]

Güney Afrika ve Hindistan'da, HIV ile yaşayan kişiler ve aktivistler, bu çalışmanın aleyhine ve stavudinin kullanımdan çıkarılma sürecinin yavaşlığına dair protestolar yapma ve dilekçe verme hazırlığı içindedir. [14,15]

Bad Science'den Ben Goldacre "Gates Vakfı neden bu işe yaramaz ilaçla ilgili çalışmayı destekliyor?" sorusunu sormuştur. [16]

Efavirenz

Efavirenz hâlihazırda tercih edilen temel ilaçlardan biridir. Günümüzde önerilen 600 mg'lık dozun azaltılması halinde bu ilacın hem fiyatı ucuzlayacak hem de santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi muhtemelen azalacaktır.

Eylül 2011'de hasta almaya başlamış olan ENCORE1 çalışması, daha önce tedavi görmemiş 630 hastada 600 mg ile 400 mg efavirenzi karşılaştırmaktadır. ENCORE çalışmaları, antiretrovirallerin onaylanan dozlarını, daha düşük dozlarla karşılaştırmak üzere tasarlanmış çalışmalardır. Bu program kapsamında, lamivudin ve lopinavir ile farmakokinetik çalışmalar

(ENCORE2 ve ENCORE3) yürütülmüştür ve bu iki ilacın dozunun azaltılmasının mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. [17,18,19]

ENCORE1 için birincil sonlanma noktası, randomizasyondan 48 hafta sonra, tedavi grupları arasında viral yükü <200 kopya/mL olan hastaların oranlarının karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın tam izlem süresi 96 haftadır. Çalışma, Avrupa, Avustralasya, Latin Amerika, Asya ve Afrika'daki merkezlerde yürütülecektir. Çalışmada hedeflenen hasta sayısına ulaşılmıştır; çalışma 2013 yılında sonlanacaktır.

ENCORE1 çalışmasının iki alt çalışması, farmakokinetik (FK) özellikleri ve ilacın SSS'ye geçişini incelemek üzere tasarlanmıştır. [20,21]

Bu çalışma, başarılı olduğu takdirde, doz azaltma konusunda resmi onay almaya ve DSÖ ve diğer kuruluşlar tarafından hazırlanan kılavuzları değiştirmeye yetecek verilerin üretilmesini sağlayacaktır.

Efavirenz dozunun azaltılması halinde, tüberküloz ve HIV koenfeksiyonunda rifampisin ile oluşacak ilaç etkileşimleri konusunda endişeler bulunmaktadır.

Efavirenzin AFM miktarının yüksek olması, suda yeterince erimemesine bağlıdır. CHAI, bunu düzeltmek için ilacın yeniden formüle edilmesini konusunu tartışmaktadır.

Atazanavir

Atazanavirin de dozunun azaltılması mümkün olabilir; HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (HIV Hollanda Avustralya Tayland Araştırma İşbirliği), Kirby Enstitüsü'nün de katkılarıyla, bu strateji için kanıt sağlayacak bir çalışma yürütmektedir. [22]

Düşük dozlu atazanavir/ritonavir ile standart dozda atazanavir/ritonavir kullanımını karşılaştıran LASA çalışmasında, Tayland'lı hastalarda, iki NRTI ile birlikte günde bir kez 200/100 mg veya 300/100 mg atazanavir/ritonavir kullanımının etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırılmaktadır. Yaklaşık 600 hastayı kapsayan bu faz IV "aşağı olmama" çalışmasına Mart 2011'de hasta alınmaya başlanmıştır ve çalışmanın süresi ENCORE1 çalışmasının süresine benzerdir.

Bu çalışma, virolojik olarak baskılanmış ve standart veya düşük dozda atazanavire geçecek hastaları kapsamaktadır. Tayland'lı hastaların vücut ağırlığı düşük olduğundan ve hiperbilirubinemi sık ortaya çıktığından, bu çalışma Tayland için önem taşımaktadır. Elde edilecek bulguların, bu çalışma

grubunun ötesine genelleştirilmesi güç olsa da, pozitif bulgular, daha geniş bir toplumda, daha önce tedavi almamış olan hastalarda bir çalışma yürütmek için yeterli bir gerekçe oluşturacaktır.

Atazanavir de suda iyi çözünmemektedir ve CHAI, bu ilacın da yeniden formüle edilmesi için çalışmaktadır.

Darunavir

Darunavir genellikle en güçlü proteaz inhibitörü (PI) olarak kabul edilse de, bu ilacın jenerik formülasyonunun olmaması ve yüksek maliyeti, yaygın kullanımını engellemektedir.

Bu ilacın, daha önce tedavi görmemiş (tedavi görmüş ama darunavir ile ilişkili mutasyonu olmayan) ve daha önce PI kullanmış hastalarda kabul edilmiş dozları farklıdır. Daha önce tedavi görmemiş hastalar günde bir kez 8:1 oranında (800 mg/100 mg) darunavir/ritonavir kullanırken, daha önce tedavi görmüş hastalarda günde iki kez 6:1 oranında (600 mg/100 mg) darunavir/ritonavir uygulanmaktadır. Dozun 400/50 mg şeklinde azaltılması olasıdır.

Çocuklarda da dozlar, vücut ağırlığına ve tedavi deneyimine göre değişkenlik göstermektedir.

Erişkinler ve çocuklar için tek oranın belirlenmesi, darunavir temelli rejimlerin basitleştirilmesini ve formülasyonların daha kolay kullanılabilir olmasını sağlayacaktır.

CHAI, bu formülasyonun da iyileştirilmesi için çalışmaktadır.

Ritonavir

Atazanavir ve darunavirin, daha düşük dozda ritonavir ile desteklenmesi de mümkün olabilir. Daha düşük dozların tolere edilmesi kolaylaşabilir, maliyeti ucuzlayabilir ve PI'lerle daha kolay formüle edilebilir.

Eğer ısıya dayanıklı 50 mg'lık bir ritonavir tableti üretilenirse veya 50 mg'lık ritonavir iki PI'den biri ile koformüle edilebilirse, elde edilecek güçlendirici etkinin, sıvı formülasyon ile daha önceki küçük çaplı farmakokinetik çalışmalarda elde edilene benzer olduğunu ortaya koyacak yeni biyoeşdeğerlik çalışmalarına gereksinim duyulacaktır.

Sıvı ritonavirin pahalı olması, kullanımının özellikle kaynakları sınırlı bölgelerde pratik olmaması ve tadının berbat olması nedeniyle 50 mg'lık bir ritonavir tablet çok yararlı olacaktır. [23]

Lopinavir

Lpoinavir/ritonavir (LPV/r) tablet formülasyonunun biyoyararlanımı, orijinal jel kapsül ile karşılaştırıldığında %118'dir. Mevcut veriler kullanılarak resmi bir başvuru yapılması, bu bileşiğin daha düşük dozda kullanımının

onaylanması için muhtemelen yeterli olacaktır ve bu strateji tartışılmıştır. Lopinavir günümüzde en yaygın kullanılan PI olmakla birlikte, hem atazanavir hem de darunavirin daha iyi seçenekler olduğu kabul görmektedir; bu nedenle bu yaklaşımın önceliği düşüktür.

Tablo 5. En iyi dozu belirleme çalışması yürütülebilecek onaylanmış antiretroviral bileşikler

<i>İlaç/güncel doz</i>	<i>Sınıf</i>	<i>Olası Yaklaşımlar</i>	<i>Sonuçlar</i>	<i>Yorumlar</i>
atazanavir/ritonavir çalışması	PI	Doz azaltma Reformülasyon	Doz 200/100 mg veya 200/50 mg/g şeklinde azaltılırsa 70 \$/kişi/yıl tasarruf sağlanabilir	LASA faz III 300/100 mg ile 200/100 mg karşılaştırma Düşük doz ritonavir kullanma olasılığı Zaten en ucuz PI
efavirenz (600 mg x 1)	NNRTI	Doz azaltma Reformülasyon yürütülüyor	Doz günde bir kez 400 mg şeklinde azaltılırsa 20 \$/kişi/yıl tasarruf sağlanabilir	ENCORE 1 faz III çalışması SSS yan etkileri azalabilir (birincil sonlanma noktası değil) Dozun daha da azaltılması (300 mg) mümkün TB/HIV tedavisinde rifampin ile etkileşim nedeniyle etkinlik konusunda endişeler
zidovudin (300 mg x 2) faz III çalışması	NRTI	Doz azaltma	Doz 200 mg x 2 Şeklinde azaltılırsa 25 \$/kişi/yıl tasarruf sağlanabilir	MINIZID hasta kaydediyor Anemi insidansında olası azalma
tenofovir (300 mg x 1)	NtRTI	Reformülasyon	Yeni doz araştırmalarla belirlenecek Dozun >%30 azalması	Faz I'in başlaması olası O4 2012/O1 2013 Böbrek ve kemik toksisitesinde olası azalma GS-7340 ve CMX-157 prodrogları da geliştiriliyor

darunavir/ritonavir (800/100 mg X 1 veya 600/100 mg x 2)	PI	Doz azaltma Kimyasal işlemler	Doz 800/100 mg yerine 400/50 mg	Daha önce PI kullanmamışlarda en iyi dozu belirleme çalışması yapılabilir; PI direnci olanlarda yapılamaz Ritonavir dozunun azaltılması olası Daha önce PI kullanmamış olanlarda rejim sıralamasına bağlı; doz azaltılabilir ama daha önce PI kullanmışsa olmaz.
lopinavir/ritonavir (400/100 mg x 2) başvuru	PI	Resmi başvuru	Günlük lopinavir dozu 800 mg yerine 665 mg (kullanımda olan formülasyon)	Resmi çalışmaları önceki yumuşak kapsül formülasyonu ile yapılmış. Yeni formülasyonunun biyoyararlanımı onaylanmış doz ile daha iyi (%118) Lopinavir dozunu %20 azaltmak olası Resmi başvuru olasılığı tartışılıyor fakat olası görünmüyor.
ritonavir (100mg)	Güçlendirici	Doz azaltma	Darunavir ve atazanavir için güçlendirici doz 50 mg'ye indirilirs 20 \$/kişi/yıl tasarruf sağlanabilir.	Tartışılıyor
stavudin (30 mg X 2)	NRTI	Doz azaltma ve TDF ile karşılaştırma	Dozu 20 mg x 2 şeklinde azaltma	Birikimli etki düşük dozda bile istenmeyen yan etkilerin kalıcı olma olasılığı yüksek. Çalışma ve onay süresi içinde başka ilaçların geliştirilmesi nedeniyle tasarruf sağlayacak bu strateji muhtemelen gereksiz olacaktır. HIV pozitifler, aktivistler ve sağlık çalışanları tarafından kabul görmüyor.

NRTI, nükleotit revers transkriptaz inhibitörü; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NtRTI, nükleotit revers transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; SSS, santral sinir sistemi; TB, tüberküloz; TDF, tenofovir disoproksil fumarat.

Crawford KW, Brown Ripin DH, Levin AD, et al. Optimising the manufacturing, formulation, and dosage of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(7):550–60.

DSÖ'nün kılavuzundaki bir sonraki revizyonda ne beklemeliyiz?

Kısa vadede erişkinlerde ilk seçenek tedavinin efavirenz/tenofovir/lamivudin içeren bir SDK şeklinde kalması ve DSÖ'nün kılavuzundaki bir sonraki revizyonun dramatik olmaması beklenmektedir; son uzmanlar toplantısına ilişkin raporlar da bunu yansıtmaktadır. [2,3,4,24,25]

Efavirenz kullanımında en önemli endişe kaynağı olan santral sinir sistemi toksisitesinin, ENCORE1 çalışmasında incelenmekte olan daha düşük doz ile azaltılması olasıdır ve çalışma, bu konuyu inceleyecek bir alt çalışmaya sahiptir. Bu ilacın gebelikte kullanımına ilişkin korkular giderek yatışmaktadır ve British HIV Association tarafından yakın zamanda yayımlanan kılavuzdaki önerilerle uyumlu bir biçimde ve DSÖ'nün gebe kadınlarda ARV kullanımına ilişkin son program güncellemesinde önerildiği gibi, 2013 kılavuzunda daha esnek öneriler yapılması beklenmektedir. [26,27,28,29,30]

Doğrudan karşılaştırma yapılmamasına rağmen, lamivudin ve emtrisitabin, etkinlik ve güvenilirlik açısından birbirlerinin yerine kullanılabilir ilaçlar olarak kabul edilmektedir; DSÖ tarafından yakın tarihte yapılmış olan bir derlemede, bunun doğru olduğu sonucuna varılmıştır. [31] Bu ilaçların ikisi de NRTI grubundandır ve toksisitesi düşük olan, yapısal açıdan benzer moleküllerdir; her iki ilaç da hepatit B virüsü üzerinde etkilidir. Maliyete ilişkin kıyaslamalar, lamivudini ilk seçenek kılmaktadır; efavirenz ve tenofovirin yanında lamivudin yerine emtrisitabin kullanılması, ilk seçenek bir SDK'nin maliyetine yılda kişi başına 24 ABD doları ve tenofovir ile kombine preparatın maliyetine ise 27 ABD doları eklenmesine neden olmaktadır.

Tenofovirin biyoyararlanımına ilişkin çalışmalar, ilacın fiyatının düşmesini sağlayabilir (halen tek ilaç olarak 58 ABD doları maliyeti vardır) ve yeni prodrog ile fiyatta daha da fazla azalma sağlanabilir.

İkinci seçenek tedavide iki NRTI'nin yanına güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerinin eklenmesi

önerilmektedir ve bu yaklaşımın kısa vadede değişmesi beklenmemektedir. Food and Drug Administration (FDA) yakın zamanda atazanavir/ritonavir içeren, ısıya dirençli bir formülasyona geçici

onay vermiştir. [32] Dozu 300/100 mg olan ve günde bir kez kullanılan tek hap şeklindeki bu preparatın fiyatı, yılda kişi başına 276 ABD dolarıdır ve 378 ABD dolarına satılan, günde iki kez ikiye hap olmak üzere toplam dört haptan oluşan ısıya dirençli lopinavir/ritonavir preparatına göre daha tercih edilebilir özelliklere sahiptir. Günde bir kez kullanılan, ısıya dirençli ve ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir de bir seçenek olmakla birlikte, hâlihazırda böyle bir preparat bulunmamaktadır. Atazanavir, darunavir, güçlendirici ritonavir ve zidovudinin (tenofovirin ilk seçenek olarak kullanılması durumunda ikinci seçenek olacaktır) dozlarının azaltılması konusu şu anda araştırılmakta veya tartışılmaktadır.

Üçüncü seçenek tedavi konusundaki öneriler ilk kez 2010 yılında gündeme gelmiştir ve nükleozitleri idareli kullanmayı sağlayacak şekilde, ritonavirle güçlendirilmiş darunavir, raltegravir (onay almış tek entegraz inhibitörü) ve etravirin (ikinci kuşak NNRTI) seçeneklerini kapsamaktadır. Gelecekte, entegraz sınıfındaki seçeneklerin artırılması (güçlendirilmiş elvitegravir ve dolutegravir) olasılığı dışında pek fazla bir değişiklik beklenmemektedir. Bu ilaçların hiçbirinin jenerik versiyonu bulunmamaktadır ve hepsinin maliyeti yüksektir. Bir sonraki revizyonda daha ayrıntılı bir yönlendirme gerekecektir.

Kullanıma girmek üzere olan ilaçların sundukları fırsatlar—Dikkatle izlenmesi gerekenler

Hâlihazırda faz III evresinde olan ve 2013'de onay alması beklenen entegraz inhibitörü dolutegravir, yüksek potansiyele sahip bir ilaçtır. Bu ilacın tahmini maliyeti 30 ABD dolarıdır ve raltegravirden %90 daha ucuzdur. [ii,33] Dolutegravir, elvitegravir (günde bir kez 150 mg artı 150 mg kobisistat) ve raltegravir (günde iki kez 400 mg) ile kıyaslandığında küçük bir moleküldür (50 mg) ve daha önce tedavi kullanmamış hastalarda günde bir kez kullanımı öngörülmektedir. İlaça ilişkin ilk veriler, tüberküloz tedavisinde dolutegravir dozunun artırılması (günde iki kez 50 mg olacak şekilde) gerektiğini ortaya koymaktadır. [34] Dolutegravir iyi tolere edilmektedir ve düşük maliyeti ile birinci seçenek ilaç olarak efavirenzin yerini alması ya da ikinci seçenek olarak kullanılması olası görülmektedir. Yenidoğanlar da dâhil olmak üzere bu ilacın çocuklarda denenmesi planlanmaktadır ve granül formülasyonu da halen geliştirilmektedir.

Kullanıma muhtemelen daha sonra girecek olan, fakat potansiyeli dolutegravir gibi yüksek olan bir başka ilaç da tenofovirin prodrogu olan GS-7340 maddesidir. Kobisistat ile gösterdiği bir etkileşim sayesinde, bu güçlendirici madde ile birlikte formüle edildiğinde, 10 mg'lık dozunun kullanılması mümkün olacaktır. [35] Tek başına kullanıldığı takdirde dozunun ne olacağı henüz kesinleşmemiş olmakla birlikte, 25 mg olması beklenmektedir. [36] Tenofovirin kullanımda olan formülasyonu ile kıyaslandığında en az 10 kat daha düşük olan bu dozlar sayesinde GS-7340 maddesinin maliyetinin daha düşük olacağı tahmin edilmektedir; hasta başına yıllık maliyeti 20 ABD doları kadar düşük olabilir. [iii] Bu bileşik konusunda yanıtlanması gereken bir soru, GS-7340 maddesinin hücre içindeki konsantrasyonlarının böbrek tübül hücrelerinde birikip birikmediği ve bununla ilişkili bir toksisite yaratıp yaratmadığıdır. İlaça 10 gün maruz kalındıktan sonra böbrekle ilgili herhangi bir sorun yaşanmamıştır; ancak bu konunun daha ayrıntılı incelenmesi gerekir. Bu bileşiğe ilişkin veriler 10 yıl önce elde edilmiştir; bileşiğin daha önce geliştirilmemiş olması talihsizliktir. [37]

Aylık veya haftalık depo enjeksiyonlarla hastaya sunulan bakımın standardını tamamen değiştirecek olan uzun etkili formülasyonların hızla geliştirilmesi konusu tartışılmaktadır. Gelişimin erken evresinde olan rilpivirin ve GSK1265744 bu amaç için en olası adaylardır. Uzun bir yarı ömrü olan CMX-157 de adaylar arasında bulunmakla birlikte, bu molekülün geleceği bilinmemektedir. [38,39,40]. Ancak, hedeflenen ürünün profili hakkında halen net bir fikre sahip değiliz; ayrıca, uygun bir rejim oluşturabilmek için gereken ilaçların mevcut olup olmadığı, hatta geliştirilip geliştirilmediği de tam olarak bilinmemektedir. [3]

Tartışma

Bu raporun ARV bölümünde FDA tarafından kayıt edilmiş ya da faz III aşamasında olan ve endüstrileşmiş ülkelerde pazarlanması hedeflenen birkaç SDK tanımlanmıştır. Bunlar ya aynı üretici tarafından üretilen bileşiklerin “ensest” kombinasyonlarıdır (örn., Quad, Quad2 ve 572-Trii) ya da rekabet eden alternatif bir bileşiğin olmadığı durumlarda firmalar arasındaki lisans anlaşmalarıdır; darunavir/kobisistat/emtrisitabin/GS-7340 ilacını formüle etmek için Gilead ile Janssen arasında imzalanan anlaşma buna bir örnektir. Raporun bu bölümünde belirtildiği gibi, “SDK’lerden birine direnç gelişmesi sonucunda ortaya çıkan virolojik

başarısızlık, muhtemelen diğer SDK’lere güvenmeyi engelleyecektir.”.

Gilead, Janssen ve BristolMyersSquibb de darunavir ve atazanaviri kobisistat ile birlikte kullanarak, güçlendirilmiş PI koformülasyonları hazırlama konusunda denemeler yapmaktadırlar; ancak kobisistatin ritonavirden daha avantajlı olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Ufukta dolutegravir görünürken, elvitegravir güçlendirici bir maddeye gereksinim gösterirken ve lamivudin emtrisitabine tercih edilirken, Quad’ın tercih edilen seçenek olması beklenmemektedir. Abakavirin maliyeti ve aşırı duyarlılık konusundaki endişeler, bu NRTT’nin, pediatrik tedavi dışında çok yaygın olarak kullanılmadığı anlamına geldiğinden, 575-Trii de pek uygun bir ilaç gibi görünmemektedir. Darunavir temelli SDK (800/100 mg darunavir/ritonavir) ilk seçenek rejim olarak hedeflenmiştir ve bu nedenle de mevcut (ve kısa ve orta vadede beklenen) yönlendirmeler, sıralama tartışmaları ve ücretlendirme politikaları ile iyi bir seçenek olmayacak gibi durmaktadır.

Entelektüel nitelikler bu raporun temel odaklarından biri olmasa da, Tablo 6, kullanıma sunulmak üzere geliştirilmekte olan SDK ürünlerini ve bunlarla ilişkili hasta bilgilerini göstermekte ve bu veya başka SDK’ler, jenerik şirketleri tarafından kaynakları sınırlı olan bölgeler için üretildiklerinde, aşılması gereken engellerin ne olduğunu ortaya koymaktadır. Medicines Patent Pool (İlaç Patent Havuzu), ilaç araştırmalarında öncü şirketleri, ilaçlarının lisansını bu havuz vasıtasıyla almaları konusunda teşvik etmektedir; böylece, jenerik şirketleri de bu lisanslara ulaşabilmekte ve bu sayede daha ucuz ilaçlar üretebilmektedirler. Bu, yeni ilaçların ulaşılabilir olmasını sağlamak ve patentleri farklı firmalarda bulunan ilaçlarla SDK’ler üretebilmek için en umut vaat eden mekanizma gibi görünmektedir. [41]

Tablo 6. Sabit dozlu kombinasyonlar da dâhil, kullanıma sunulmak üzere olan karma ürünler ve patent bilgileri

Maddeler	Sponsorlar	Sınıflar	Yorumlar
Quad (elvitegravir/kobisistat/ tenofovir/emtricitabin)	Gilead MPP ile lisanslı; bu, Hintli üreticiler bu ilacı üretebilir ve gelişmekte olan 112 ülkeye satabilir demektir.	Entegraz inhibitörü/ güçlendirici/ 2 NRTI	Ekim 2011'de FDA'ya kayıt edilmiş; onayı 2012'de verildi
572-Trii (dolutegravir/ abakavir/lamivudin)	Shionogi/ViiV Kendi lisans anlaşmaları var. DSÖ tarafından onaylanmış bir tesis ile üretim anlaşması yapılabilir (Zimbabve, Kenya, Uganda, Güney Afrika'da). ViiV, lisans ücreti olmaksızın üretim politikasına Hindistan'ı dâhil etmiyor. DTG patenti Hindistan'da kayıtlı.	Entegraz inhibitörü/ 2 NRTI	FK çalışması tamamlanmış fakat sunulmamış. Daha önce tedavi kullanmamış hastalarda faz III çalışması başladı.
Quad 2 (elvitegravir/kobisistat/emtricitabin/ GS-7340)	Quad gibi fakat GS-7340'ın Hindistan'da lisanslı olup olmamasına bağlı.	Entegraz inhibitörü/ güçlendirici/ 2 NRTI	Faz III
darunavir/kobisistat/emtricitabin/GS-7340	Gilead (Cobi/FTC/ GS-7340) ile Tibotec (DRV) arasında lisans anlaşması. Cobi ve FTC MPP sistemine kayıtlı. GS-7340'ın Hindistan'da patentli	PI/ güçlendirici/ 2N(t)RTI	PI temelli ilk SDK. GS-7340 küçük bir molekül (FTC dozu 10 mg); formülasyonu kolaylaştırıyor.

Cobi, kobisistat; DRV, darunavir; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; DTG, dolutegravir; FDA, Food and Drug Administration (İlaç ve Gıda Dairesi); FK, farmakokinetik; FTC, emtricitabin; Medicines Patent Pool (İlaç Patent Havuzu); NRTI, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü; NtRTI, nükleotit analogu revers transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; SDK, sabit dozlu kombinasyon

Kaynak

Sınır Tanımayan Doktorlar 2011'de düzenledikleri, antiretrovirallerin sıralı kullanımı başlıklı rapordan alınmıştır.
http://www.msfaaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/HIV_AIDS/Docs/AIDS_Event_SequencingMtg_Report_ENG_2011_FINAL.pdf.

Ne yapılmalı?

En iyi tedavinin belirlenmesi, HIV ile yaşayan bireyleri ilgilendirmeli. Zengin ülkelerde kullanımdan kalkmış bir ilacın, düşük maliyeti nedeniyle ve HIV pozitif bireylerden ve aktivistlerden gelen tüm tepkilere rağmen yeniden kullanıma sunulması kabul edilemez. Bill ve Melinda Gates Vakfı'nın 20 mg stavudin ile yapılacak çalışmayı neden öncelik olarak aldığı açık değildir; bu ilaç, toksik etkisi bir yana, günde bir kez tek hap şeklinde hedeflenen rejime de uygun değildir. Bu, kaynakları sınırlı bölgelerde en uygun antiretroviral rejimin belirlenmesi konusundaki araştırmaları destekleyen, dikkatlice düşünülmüş stratejiyi saptıracak bir yaklaşımdır. En uygun antiretroviral rejimi belirleme stratejisi, düşük dozlu efavirenzi inceleyen ENCORE1 çalışmasını, biyoyararlanımını artırmak için tenofovirin yeniden formüle edilmesini (CHAI ile çalışarak) ve uzun etkili yeni formülasyonların geliştirilmesini kapsamaktadır.

İlaçlar ve rejimler, kaynakları sınırlı bölgeler dikkate alınarak tasarlanmalıdır. Günümüzde, hedeflenen ürün profili iyi tanımlanmıştır. Bu amaç

için geliştirilmiş ve yakın zamanda onaylanmış ve kullanıma sunulmak üzere olan bileşiklerin, uygun formülasyonlar şeklinde üretilmesi gerekir.

DSÖ'nün ön onay, FDA'nın geçici onay ve yerel resmi kurumların onay vermesi ile FDA'nın tam onayının alınması arasında geçen zamanın kısaltılması kritik öneme sahiptir. Nathan Geffen'in yorumunda belirtildiği gibi, Güney Afrika'daki Medicines Control Council-MCC (İlaç Kontrol Konseyi) gibi yerel kurumların yeni ilaçları kayıt altına alması uzun yıllar almaktadır.

Jenerik üreticilerinin üretimleri ve ulusal kılavuzlardaki önerilerin yanı sıra, kayıt sürecindeki gecikmeler göz önüne alındığında, çalışmalarda ümit vaat eden bulgular alınmasından ve ilacın ilk onayının verilmesinden sonra, aynı ilacın antiretroviral tedaviye gereksinim duyan insanların çoğunluğuna ulaşacak şekilde yaygın kullanıma sunulmasının yıllar alacağı ortadadır. Neredeyse 150 tek ilacın veya karma ürünün geçici FDA onayı bulunmakla birlikte, bunların çoğunluğu eski ve patent süresi dolmuş ilaçlardır. +

Kaynaklar

Bu bölümde sözü edilen fiyatların tümü CHAI ARV Tavan Fiyat Listesi'nden alınmıştır http://clintonhealthaccess.org/files/CHAI_ARV_Ceiling_Price_List_May_2012.pdf, and the Médecins Sans Frontières (MSF) Drug Prices & Patent Status list <http://utw.msfacecess.org/drugs>.

Bu bölümde sözü edilen araştırılmakta olan antiretrovirallerle ilgili daha fazla ayrıntıya, bu raporun antiretroviraller bölümünde ulaşılabilir. Çocuklardaki araştırma planları ise aynı raporun pediatrik antiretroviraller bölümünde mevcuttur. i-Base/TAG tahminleri, tenofovirin içeriğindeki aktif ve inaktif farmakolojik malzeme ve paketlenme fiyatları esas alınarak hesaplanmıştır.

1. World Health Organization. The treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support. Geneva: World Health Organization; 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501934_eng.pdf. (26 Haziran 2012 itibariyle)
2. World Health Organization. Short-term priorities for antiretroviral drug optimization; meeting report (London, UK, 18–19 April 2011). Geneva: World Health Organization; 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501941_eng.pdf. (26 Haziran 2012 itibariyle)
3. Médecins Sans Frontières (MSF), Solidarité thérapeutique hospitalière en réseau (Esther), Solidarité thérapeutique contre le sida (SOLTHIS). Antiretroviral sequencing meeting report; 22–23 September 2011. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2011. <http://www.msfacecess.org/content/antiretroviral-sequencing-meeting-report>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
4. Crawford KW, Brown Ripin DH, Levin AD, eanufacturing, formulation, and dosage of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(7):550–6
5. ART for \$125 a year: how can it be done? Paper presented at: 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection; 2001 October 28–31; Athens, Greece.
6. Hill A, Ananworanich J, Calmy A. Dose optimisation: A strategy to improve tolerability and lower antiretroviral drug prices in low and middle income countries. *Open Infect Dis J*. 2010;(4):85–91. <http://www.benthamscience.com/open/toidj/articles/V004/S10031T0IDJ/85T0IDJ.pdf>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
7. Clinton Health Access Initiative. Program areas: HIV/AIDS. <http://www.clintonhealthaccess.org/program-areas/HIV-AIDS>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
8. Bill & Melinda Gates Foundation. Topics: HIV/AIDS. <http://www.gatesfoundation.org/hivaids/Pages/default.aspx>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
9. National Institutes of Health (U.S.). Safety of reduced dose zidovudine (AZT) compared with standard dose AZT in antiretroviral-naïve HIV-infected patients (AZTlowdose). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01540240>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
10. Anderson RE, Dunkle LM, Smaldone L, et al. Design and implementation of the stavudine parallel-track program. *J Infect Dis*. 1995 Mar;171 Suppl 2:S118–22.
11. Treatment Action Group. Letter opposing low-dose stavudine trial. 2011 December 14.

- <http://www.treatmentactiongroup.org/hiv/2011/lowdose-stavudine-trial>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
12. Andrieux-Meyer, Clayden P, Collins S, et al. Why it's time to say goodbye to stavudine...everywhere. *South Afr J HIV Med*. 2012;13(1).
<http://www.sajhivmed.org.za/index.php/sajhivmed/article/view/813/652>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
13. Nkhoma P. Manet+ wants ARV d4T phased out. *The Daily Times (Malawi)*. 30 Ocak 2012.
<http://www.bnltimes.com/index.php/daily-times/headlines/national/4079-manet-wants-arv-d4t-phased-out>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
14. Thom A. Stavudine trial causes split. *Health-e*. 2012 June 11.
<http://www.health-e.org.za/news/article.php?uid=20033573>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
15. Collins C. Stavudine (d4T) phase-out festival in Delhi. *HIV Treatment Bulletin*. Haziran 2012
<http://i-base.info/htb/16625>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
16. Goldacre B. Why is the Gates Foundation supporting this trial of a rubbish AIDS drug? 20 Aralık 2011
<http://bengoldacre.posterous.com/why-is-the-gates-foundation-supporting-this-t#more>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
17. Jackson A, Hill A, Puls R, et al. Pharmacokinetics of plasma lopinavir/ritonavir following the administration of 400/100 mg, 200/150 mg and 200/50 mg twice daily in HIV-negative volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar;66(3):635–40.
<http://jac.oxfordjournals.org/content/66/3/635.full>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
18. Else LJ, Jackson A, Puls R, et al. Pharmacokinetics of lamivudine and lamivudine-triphosphate after administration of 300 milligrams and 150 milligrams once daily to healthy volunteers: results of the ENCORE 2 study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1427–33.
<http://aac.asm.org/content/early/2011/12/13/AAC.05599-11.abstract>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
19. National Institutes of Health (U.S.). Safety and efficacy of reduced dose efavirenz (EFV) with standard dose EFV plus two nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals. (ENCORE1).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01011413>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
20. National Institutes of Health (U.S.). The efavirenz (EFV) central nervous system exposure sub-study of Encore1 (ENCORE1-CNS).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01451333> (26 Haziran 2012 itibariyle)
21. National Institutes of Health (U.S.). The intensive pharmacokinetics sub-study of Encore1 (ENCORE1-PK).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271894>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
22. National Institutes of Health (U.S.). Low dose atazanavir/r versus standard dose atazanavir/r (LASA).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159223>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
23. Hill A, Khoo S, Boffito M, et al. Should we switch to a 50 mg boosting dose of ritonavir for selected protease inhibitors? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Dec 15;58(5):e137–8.
24. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf. (26 Haziran 2012 itibariyle)

En iyi üretimin elde edilmesi

1. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*. 2010 Jun 19;24(10):1461–70.
2. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2011 Nov 28;25(18):2301–4.
3. World Health Organization. Technical update on treatment optimization. Use of efavirenz during pregnancy: A public health perspective. Geneva: World Health Organization; 2012 June.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503792_eng.pdf. (26 Haziran 2012 itibariyle)
4. British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. 2012 April 30.
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/120430PregnancyGuidelines.pdf>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
5. World Health Organization. Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Programmatic update. Geneva: World Health Organization; 2012 April.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_HIV_2012.8_eng.pdf. (26 Haziran 2012 itibariyle)
6. World Health Organization. Pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature. Geneva: World Health Organization; 2012.
http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/lamivudine_emtricitabine/en/index.html. (3 Haziran 2012 itibariyle)
7. Food and Drug Administration (U.S.). Tentative approval of atazanavir sulfate and ritonavir fixed dose combination tablets. 2011 November 18.
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm280673.htm>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
8. Shionogi/ViiV (Press Release). Shionogi-ViiV Healthcare announces initial data from pivotal phase III study of dolutegravir in HIV. 2012 April 2.
<http://www.shionogi.com/pdf/572SPRING2initialdata20120402.pdf>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
9. Dooley K, Purdy E, Sayre P, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin: results of a phase I study among healthy subjects (Abstrakt 148). 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2012 March 5–8; Seattle, WA.
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43754.htm>. (26 Haziran 2012 itibariyle)

10. Ramanathan S, Wei X, Custodio J, et al. Pharmacokinetics of a novel EVG/COBI/FTC/GS-7340 single tablet regimen (Abstrakt O_13). 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2012 April 16–18; Barcelona, Spain. http://regist2.virology-education.com/2012/13hivpk/docs/20_Ramanathan.pdf. (26 Haziran 2012 itibariyle)
11. Ruane P, DeJesus E, Berger D, et al. GS-7340 25 mg and 40 mg demonstrate superior efficacy to tenofovir 300 mg in a 10-day monotherapy study of HIV-1+ patients (Abstrakt 103). 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2012 March 5–8; Seattle, WA. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44081.htm>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
12. Lee W, He G, Mulato A, et al. In vivo and in vitro characterization of GS-7340, an isopropylalaninyl phenyl ester prodrug of tenofovir; selective intracellular activation of GS 7340 leads to preferential distribution in lymphatic tissues (Abstrakt 384-T). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 February 24–28; Seattle, WA. <http://retroconference.org/2002/Abstract/13864.htm>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
13. Jackson A, Else L, Tija J, et al. Rilpivirine-LA formulation: pharmacokinetics in plasma, genital tract in HIV– females and rectum in males (Abstract 35). Paper presented at: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2012 March 5–8; Seattle, WA. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44600.htm>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
14. National Institutes of Health (U.S.). A single dose escalation study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of intramuscular and subcutaneous long acting GSK1265744 in healthy subjects. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01215006>. (26 Haziran 2012 itibariyle)
15. Lanier ER, Ptak RG, Lampert BM, et al. Development of hexadecyloxypropyl tenofovir (CMX157) for treatment of infection caused by wild-type and nucleoside/nucleotide-resistant HIV. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jul;54(7):2901–9.
16. Treatment Action Campaign, Treatment Action Group, HIV i-Base, European AIDS Treatment Group, SECTION27. We need the patent pool to work. 2011 November 16. <http://www.treatmentactiongroup.org/press/2011/we-need-patent-pool>. (26 Haziran 2012 itibariyle)

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

HIV VE İSTENMEYEN ETKİLERİ

HIV pozitif kohortta iskemik inme insidansında artış

Muirgen Stack, HIV i-Base

Felicia Chow ve arkadaşları tarafından yapılan ve Journal of AIDS 1 Ağustos sayısında yayımlanan geriye dönük bir analizde, HIV pozitif bir kohortta iskemik inme insidansının, yaş, cinsiyet ve ırk açısından eşleştirilmiş HIV negatif kontrollere göre anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir. İnme oranlarında görece en yüksek artışın kadınlarda ve genç hastalarda olduğu tespit edilmiştir. [1]

HIV enfeksiyonunun, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve osteoporoz (ve kırılabilirliğe bağlı kırık riskinde artış) gibi AIDS ile ilintili olmayan hastalıkların gelişmesi açısından bir risk faktörü olduğu bilinmekteyse de, bu bağlamda inme yeterince analiz edilmemiştir. [2,3] Ancak, yakın tarihli bir çalışmada HIV ile enfekte kişilerde inme oranının yüksek olduğu bildirilmişse de, bu, inme insidansının HIV pozitif ve negatif bireyler arasında doğrudan kıyaslandığı bir çalışma değildir. [4]

Massachusetts Hastanesi ve Brigham ve Kadın Hastanesi (ABD) Araştırma Hastaları Veri Kayıtları [Research Patient Data Registry (RPDR)] klinik bakım veritabanlarına 1996 ile 2007 yılları arasında kaydedilmiş 4308 HIV pozitif hasta incelenmiştir. Hastaların HIV durumunu ve iskemik inmeyi kesinleştirmek için Uluslararası Hastalık Sınıflaması (9. Revizyon) Klinik Modifikasyon [International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)] kodları kullanılmıştır. Eğer birden çok kez inme kodu girilmişse, bunların ilki dâhil edilmiştir. RPDR'ye kayıtlı HIV grubundaki hastalar, yaş, cinsiyet ve ırk açısından 10:1 oranı gözetilerek HIV negatif hastalarla eşleştirilmişlerdir; sonuç olarak 32.423 kişiyi kapsayan bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

İki grubun birincil demografik özellikleri iyi eşleştirilmiştir; HIV pozitif ve HIV negatif hastalar için sırasıyla ortalama yaş 41,6 ve 40,8 yıl, kadın olguların oranı %31 ve %35, beyaz ırk oranı %53 ve %52, siyah ırk %21 ve %22 ve Latin ırk %17 ve %17 bulunmuştur.

HIV pozitif kohortta CD4 T hücrelerinin ortalama (standart sapma-SS) sayısı ve en düşük düzeyi sırasıyla 473 (+/-317) hücre/mm³ ve 271 (+/-252) hücre/mm³ bulunmuştur. Viral yükü <400 kopya/mL olan hasta oranı %73 ve santral sinir sistemi (SSS)

enfeksiyonu/malinitesi olan hasta oranı da %4'tür. Antiretroviral ilaçlara ilişkin verilerine ulaşılabilen 2105 hasta arasında, geçmişte antiretroviral kullanma oranları %95 nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI), %56 nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ve %67 proteaz inhibitörü (PI) şeklindedir.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara kullanma, kardiyomiyopati, sol kalp kapağı hastalığı, koroner kalp hastalığı (KKH) ve kalp yetmezliği gibi, inme açısından risk oluşturan geleneksel faktörlere sahip olan HIV pozitif hastaların oranı, HIV negatif hasta grubunda olduğundan anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (tüm karşılaştırmalarda $p < 0,001$).

İskemik inmenin insidans hızı (İH/100 hasta yılı) HIV pozitif ve negatif gruplarda sırasıyla 5,27 ve 3,75 hesaplanmıştır; bu durumda düzeltilmemiş tehlike oranı (TO) 1,40'tır [%95 güven aralığı (GA) 1,17 ile 1,69, $p < 0,001$]. Bu düzeltilmemiş insidans hızları dikkate alınarak, HIV'in, 50 yaşından küçüklerde inme hızını artırdığı sonucuna varılmıştır. HIV pozitif ve negatif gruplarda, yaş 18-29 arasında olanlarda İH sırasıyla 3,87 ve 0,88 [insidans hızı oranı (İHO) 4,42 (%95 GA 1,56 ile 11,09, $p = 0,004$)], 30-39 arasında olanlarda İH 3 ve 1,02 [İHO 2,96 (%95 GA 1,69 ile 4,96, $p < 0,001$) ve 40-49 arasında olanlarda da İH 4,02 ve 2,62 [İHO (%95 GA 1,06 ile 2,17, $p = 0,02$)] bulunmuştur. Erkeklerde, sadece 30-39 yaş arasındaki HIV pozitif hastalarda artmış inme hızı anlamlılığını korumuştur; bu yaş grubunda pozitif ve negatif gruplarda İH sırasıyla 2,84 ve 1,28 [İHO 2,23 (%95 GA 1,07 ile 4,26, $p = 0,022$)] bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, ırk ve geleneksel risk faktörleri dikkate alındığında, HIV enfeksiyonunun, tehlike oranı (TO) 1,21 (%95 GA 1,01 ile 1,46, $p = 0,043$) olacak şekilde inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır.

HIV kohortunda yaş, (TO 1,06/yıl, %95 GA 1,03 ile 1,09, $p < 0,001$), kadın cinsiyet (TO 1,76; %95 GA 1,24 ile 2,52, $p = 0,002$), yüksek viral yük değeri (TO 1,10, %95 GA 1,04 ile 1,17, $P = 0,001$) ve SSS enfeksiyonu veya malinitesinin (TO 2,75, %95 GA 1,26 ile 6,03, $p = 0,011$) inme riskini artırdığı belirlenmiştir. Buna karşılık, herhangi bir antiretroviral ilacın uzun süreli kullanımında, inme riski anlamlı ölçüde azalmıştır

(TO 0,79, %95 GA 0,71 ile 0,88, $p < 0,001$). En son bakılan CD4 T hücresi sayısı ve en düşük CD4 T

hücresi değeri inme riski ile ilintili bulunmamıştır. +

Yorum

İnme riskini artıran geleneksel risk faktörlerine (HIV pozitif grupta bunlar daha sıktır) ilişkin nedensellik ile HIV durumu ile ilişkili özel bir etiyolojinin (örneğin yüksek viral yük değeri) arasındaki farkın dikkatlice yorumlanması gerekir.

HIV ile enfekte kadınlarda inme riskinin artmış olması dikkat çekicidir ve yazarların da öne sürdüğü gibi, “kadınlarda inme riskinin daha düşük olması nedeniyle HIV’e özgül etkinin görece etkisi artmaktadır”.

Son olarak, geleneksel risk faktörlerinin inme riski üzerindeki etkisi yaşla birlikte arttığından, HIV’in genç bireylerde (18-49 yaş) inme riskini artırması merak uyandıran bir durumdur. Ancak, HIV enfeksiyonunun genç bireylerde inme riski üzerinde güçlü bir etki yarattığına karar vermeden önce, 45 yaşın altındaki bireylerde inme insidansının olduğundan daha düşük görülmemesi önem taşımaktadır. (5)

Kaynaklar

1. Chow F et al. Comparison of Ischemic Stroke Incidence in HIV-infected and Non-HIV-Infected Patients in a US Health Care System. JAIDS (1 August 2012) 60:351-358.
http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2012/08010/Comparison_of_Ischemic_Stroke_Incidence_in.3.aspx
2. Currier J et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. Circulation (June 2008) 118:e29-35.
<http://circ.ahajournals.org/content/118/2/e29.full>
3. McComsey G et al. Bone Disease in HIV infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. Clin Infect Dis (15 October 2010) 51 (8):937-946.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/51/8/937.long>
4. Ovbiagele B et al. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. Neurology (1 February 2011) 76:444-450.
<http://www.neurology.org/content/76/5/444>
5. Marini C et al. Incidence of Stroke in Young Adults: A Review. Stroke Research and Treatment (2011) 2011:535-672.
<http://www.hindawi.com/journals/srt/2011/535672/>

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

Amerika Birleşik Devletleri Gaziler Birliği kohortunda son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili risk faktörleri

Simon Collins, HIV i-Base

Amerika Birleşik Devletleri’nde Gaziler Birliği’nden (Veterans Association-VA) hizmet alan HIV pozitif bireylerde, diyaliz veya transplant gereksinimi ile tanımlanan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile ilişkili risklerin analizinin sonuçları Mayıs 2012’de American Journal of Kidney Disease’de yayımlanmıştır. [1]

Bu bulgular, AIDS dergisinde yayımlanmış olan ve antiretrovirallerin, böbrek işlev bozukluğu üzerindeki etkisini yine VA kohortunda inceleyen yayını destekleyici bilgiler sağlamaktadır. [2]

Çalışma, 1996 ile 2004 yılları arasında hizmet alan ve SDBH olmayan >22.000 hastaya ilişkin geriye dönük bir derlemedir. Hasta dosyalarından, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, hipoalbüminemi (serum albümini <3,5 mg/dL), CD4 T lenfosit sayısı,

HIV viral yük, hepatit C koenfeksiyonu, proteinüri ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile ilişkili veriler toplanmıştır. Araştırmacılar, özellikle SDBH ile proteinüri ve tahmini GFH arasındaki ilişkiyi irdelemişlerdir.

Ortanca 69 aylık bir izlem süresinde, SDBH olan 366 olgu tanımlanmıştır; insidans 3/1000 hasta yılı (HY) olarak belirlenmiştir.

Çok değişkenli analizde, SDBH ile ilişkili geleneksel yandaş hastalıkların (Tehlike Oranı-TO; %95 güven aralığı-GA) hipertansiyon (TO 1,9; 1,5-2,4), diyabet (TO 1,7; 1,3-2,2), kardiyovasküler hastalık (TO 2,2; 1,7-2,7), hepatit C virüsü koenfeksiyonu (TO 1,9; 1,5-2,4) ve hipoalbüminemi (TO 2,1; 1,8-2,5) olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada, <200 hücre/mm³ düzeyindeki CD4 T

lenfosit sayısının (CD4 T hücresi sayısı >350 hücre/mm³ olanlara görece TO 1,5; 1,2-2,0) ve 30.000 kopya/mL düzeyindeki viral yükün (TO 2,0; 1,5-2,8) SDBH ile ilişkili olduğu belirtilmekle birlikte, SDBH'den önce ölüm riskine göre düzeltme yapıldıktan sonra, HIV ile ilintili bu faktörlerin ikisi de anlamını yitirmiştir.

SDBH gelişen hastalarda SDBH gelişmeyenlere göre, başlangıçta proteinüri bulunma, tahmini GFH'nin <60 ml/dak olma ve başka yandaş hastalıklar bulunma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Her iki faktörün birlikte bulunması halinde sıklığın üslü bir biçimde artış gösterdiği gözlenmiştir [6,6 /1.000 HY (idrarda protein atılımı 30-100 mg/dL ve tahmini GFH >60 mL/dak) ile 193/1.000 HY (idrarda protein atılımı =300 mg/dL ve tahmini GFH <30 ml/dak)].

HIV negatif bireylerde yapılan çalışmalarda olduğu gibi, siyah hastalarda SDBH gelişme riski, beyaz ogulardakinden 3 kat daha yüksek bulunmuştur

(%85 siyah, %14 beyaz).

Irka göre tabakalandırma yapıldığında, her bir risk faktörü için SDBH'nin düzeltilmiş tehlike oranı, beyaz ve siyah ırklarda benzer bulunmuştur; ancak diyabet buna bir istisnadır (beyaz ve siyahlarda TO sırasıyla 4,5; 2,3-9,0 ve 1,6; 1,2-2,1) (etkileşim için p değeri=0,002).

Çalışma, antiretroviral tedavinin veya her bir ilacın böbrek işlevleri üzerindeki etkisini incelemek üzere tasarlanmamıştır. SDBH olan hastalar arasında antiretroviral tedavi kullananlar ile kullanmayanların oranı benzerdir.

Araştırmacılar, KBH olan HIV pozitif hastaların tahmini GFH ve proteinüri değerlerine göre evrelendirilmesinin, SDBH açısından riskin belirlenmesini güçlü bir biçimde sağlayabileceği ve bunun, klinik uygulamada geniş bir kullanım alanı bulabileceği sonucuna varmışlardır. 

Yorum

D:A:D çalışmasında, SDBH'ye ilişkin olay gelişme hızlarının, miyokard enfarktüsü hızları ile benzer olduğu belirtilmiştir [2]; halbuki, D:A:D çalışmasında SDBH'nin, miyokard enfarktüsüne göre çok daha nadir ortaya çıktığı saptanmıştır (SDBH <100, miyokard enfarktüsü >900). Bunun nedeninin irka bağı olduğu düşünülmektedir; SDBH olmayan hastalar arasında siyah ve beyaz olanların oranları birbirine yakınken (sırasıyla %42 ve %36), SDBH olan hastaların %85'i siyah, %13'ü beyazdır.

Çalışmada ayrıca, HIV ile ilişkili nefropatiyi ayırt etmek amacıyla biyopsi yapılmamış olması, çalışmayı sınırlayıcı sınırlayıcı bir unsur olarak belirtilmiştir.

HIV pozitif hastalarda SDBH riskini evrelendirmek için tahmini GFH ile proteiniürinin birlikte kullanılmasının ne kadar etkin olduğunu anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. VA kohortunun büyük çoğunluğunun erkek olduğu düşünüldüğünde, bu konuda daha sağlıklı bilgi edinebilmek için, karma toplumların incelenmesi gerektiği açıktır.

Kaynaklar

1. Jotwani V et al. Risk factors for ESRD in HIV-Infected Individuals: Traditional and HIV-Related Factors: VA Study/risk factors. American Journal of Kidney Diseases American Journal of Kidney Diseases. 59(5).628-635, Mayıs 2012; DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.10.050.

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(11\)01662-3/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(11)01662-3/abstract)

2. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study.

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

ANTİRETROVİRALLER

HIV, antiretroviral tedavi ve osteoporotik kırık riski konusunda yapılmış yakın tarihli çalışmalar

Muirgen Stack, HIV i-Base

Bu yılın başlarında AIDS dergisinde yayımlanmış olan iki çalışma, kemik sağlığı, HIV ve antiretroviral tedavi (ART) arasındaki karmaşık ilişki konusunda giderek artan verilere katkıda bulunmuştur.

Tenofovir kırık riskini artırmaktadır

İlk çalışmada, Roger Bedimo ve arkadaşları, osteoporotik kırık riski ile antiretrovirallere birikimli olarak maruz kalma arasındaki ilişki konusunda veri sunmuşlardır. Yazarlar, tenofovire birikimli olarak maruz kalmanın, osteoporotik kırık riskinde artış açısından bağımsız bir kestirici (ilaca maruz kalınan her yıl için risk %12 artmaktadır) olduğunu bildirmişlerdir; bu ilişki, osteoporozun bilinen risk faktörleri ve eşzamanlı antiretroviral (ART) kullanımı için kontrol yapıldıktan sonra belirlenmiştir. [1]

Bu makale, ABD Gaziler Sağlık Dairesi klinik vaka kayıt sisteminde 1988-2009 yılları arasında kayıt edilmiş olan hastalara ilişkin geriye dönük bir analizdir. Hastalar HIV tanısı aldıktan sonra, osteoporotik kırıkları tanımlamak için Uluslararası Klinik Tanı (International Clinical Disease) (ICD)-9 tanı kodları (bilek, vertebra veya kalça kırığı) kullanılmıştır. Antiretrovirallere (ilaç veya ilaç sınıfı) birikimli olarak maruz kalma, ilacın ilk reçete edildiği tarihten, kaydedilen kırığa kadar geçen zaman şeklinde tanımlanmıştır.

Çok değişkenli analizde iki model kullanılmıştır: 1. modelde (MV1), yaş, ırk, tütün kullanımı, diyabet, kronik böbrek hastalığı (KBH), hepatit C virüsü (HCV) ve beden kitle endeksi (BKE) faktörleri için kontrol yapılmıştır; 2. modelde (MV2), MV1'deki değişkenlerin yanı sıra, diğer antiretrovirallere eşzamanlı olarak maruz kalma faktörü de kontrol edilmiştir.

Çoğunluğu (%98) erkek olan bu hasta grubunda tanımlanan 56.600 hastadan 39.277'si (%69,4), en azından bir ay süreyle antiretroviral tedavi (ART) kullanmıştır; hasta grubunda ART'ye maruz kalmanın toplam süresi 164.414 kişi yılı (KY) olarak hesaplanmıştır. Toplam 951 kişide osteoporotik kırık olmuştur. İlk olaydan sonraki çoklu kırıklar sansürlenmiştir.

Osteoporotik kırığı olan ve olmayan hastalarda ortalama yaş sırasıyla 46 ve 44 yıl, beyaz ırktan olanların oranı sırasıyla %57 ve %45, BKE <20 olanların oranı sırasıyla %49 ve %33 ve HCV koenfeksiyonu sıklığı sırasıyla %51 ve %31 bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,0001$).

Tenofovire maruz kalma (46.062 KY) halinde osteoporotik kırık için yıllık tehlike oranı 1,08 [%95 güven aralığı (GA) 1,02-1,15, $p < 0,001$] bulunmuştur. Abakavir, zidovudin (AZT) veya stavudin (d4T) ya da nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, tek değişkenli veya çok değişkenli analizlerde osteoporotik kırık riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır.

Hasta grubuna karma antiretroviral tedavi (kART) döneminde dâhil olan 32.439 hastada yapılan incelemelerde, tenofovire maruz kalma (38.009 KY) halinde, osteoporotik kırık için yıllık tehlike oranı [(TO) %95 GA] MV1'de 1,13 (1,05-1,21, $p = 0,001$) ve MV2'de 1,12 (1,03-1,21, $p = 0,011$) bulunmuştur. Ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerine (PI/r) maruz kalma halinde (32,109 KY) MV1'de TO 1,08 (1,01-1,15, $p = 0,026$) saptanırken, MV2'de anlamlı bulunmamıştır [To 1,05 (0, 97-1,13, $p = 0,237$)]. Abakavir, AZT, d4T veya nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine maruz kalmanın, iki modelde de osteoporotik kırık riskinde artış ile anlamlı bir ilişki sergilemediği gözlenmiştir.

Hem tenofovir hem de PI/r'ye maruz kalma halinde osteoporotik kırık riskinin [TO 1,16 (1,04-1,30)], PI/r olmaksızın tenofovire maruz kalma [TO 1,11 (1,01-1,21)] veya tenofovir olmaksızın PI/r'ye maruz kalma [TO 1,10 (1,01-1,22)] halinde ortaya çıkan riskten daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Proteaz inhibitörlerinden sadece lopinavir/ritonavir (15,319 KY), MV1'de osteoporotik kırık riski ile anlamlı bir ilişki sergilerken [TO 1,13 (1,04-1,22, $p = 0,005$)] MV2'de belli belirsiz bir ilişki göstermiştir [TO 1,09 (1,00-1,20, $p = 0,051$)].

Tenofovir dâhil antiretroviral tedavi kırık riski açısından koruyucudur

İkinci çalışma Linda Mundy ve arkadaşları tarafından yürütülen bir yuvalandırılmış olgu kontrol

çalışmasıdır ve tenofovir dâhil olmak üzere ART kullanan HIV pozitif kişilerde kırık riskinin azaldığını bildirmektedir. [2]

Bu çalışma, ABD'deki bir sağlık sigortası veritabanına 1997 ile 2008 yılları arasında dâhil edilmiş olan yaklaşık 60.000 HIV pozitif bireyi kapsayan bir hasta grubundan oluşan bir yuvalandırılmış olgu kontrol tasarımıdır. Hastaların %51'inde antiretroviral reçete edilmiştir ve antiretroviral reçete etme oranı 2003-2008 yılları arasında (%72), 1998-2003 yıllarında olduğundan (%29) daha fazladır. Antiretrovirallere birikimli olarak maruz kalma süresi, reçete öyküsünden edinilmiştir. Bu dönemde, ICD-9 kodlarına göre kapalı nontravmatik kırığı olan 2411 birey tanımlanmış ve bunlar, kırığı olmayan 9144 HIV pozitif kontrol ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiştir.

Aşırı alkol kullanımı, sınırlı fiziksel aktivite, düşük vücut ağırlığı, hepatit C virüsü enfeksiyonu, aşırı steroid kullanımı ve bifosfonatlarla osteoporoz tedavisi, analize dâhil edilmiş olan değişkenlerdir.

Bu çalışmada, ART'ye maruz kalan kişilerde kırık riski anlamlı ölçüde azalmıştır [odds oranı (OO) 0,64, %95 GA 0,58-0,71; $p < 0,0001$]. Ayrıca, kırık riskindeki azalma, hem nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri hem de nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri ile ilişkili bulunmuştur; ilaca maruz kalma süresi arttıkça, riskin de giderek daha azaldığı dikkati çekmektedir. Proteaz inhibitörlerine maruz kalanlarda bu tür bir etki olmamakla birlikte, bazı hastalarda, ilaca 18 ay veya daha fazla maruz kalındığında bu durum değişebilmektedir.

Çalışmada, her bir ilaç için de kırık riski bildirilmiştir. Efavirenz, emtrisitabin, lamivudin, tenofovir ve zidovudin kullanımında riskin azaldığı, darunavir, delavirdin ve sakonavir kullanımında ise arttığı gözlenmiştir. Başlangıçta riski artırmakla birlikte, nevirapin, didanozin, nelfinavir, ritonavir ve stavudine maruz kalma süresi arttıkça riskin azalmaya başladığı görülmüştür. Amprenavir, atazanavir, enfuvirtid, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, tipranavir ve T-20'nin kırık riski üzerinde ya etkisi olmadığı ya da bu etkinin kesin olmadığı düşünülmektedir; ancak bu ilaçların bazılarına ilişkin veriler sınırlıdır.

2001 yılından sonra veritabanına dâhil edilen 8.879 olgunun alt analizinde, geçmişte kemik mineral dansitesi (KMD) düzeylerini değiştirdiği ileri sürülen ilaçlardan abakavir ve tenofovir için maruz kalma-yanıt ilişkisi incelenmiştir. İki ilaca da 12 ay süreyle maruz kalındıktan sonra bile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tenofovir 12 ay

maruz kalındıktan sonra kırık riskindeki istatistiksel anlamlılık ortadan kalkmıştır [uyarlanmış odds oranı (uOO) 1,08 %95 GA 0,83-1,40)].

Tartışmada yazarlar, özellikle yaşla birlikte kemik metabolizmasının dinamiklerindeki özellikleri dikkate aldıklarında, farklı zaman dilimlerinde ilaca özgül risklerin zamana bağımlı olarak tanımlanmasının güçlüğünden söz etmektedirler. Ancak, ister tek ilaçlar, isterse ilaç sınıfları olsun, ART'ye maruz kalmanın kırık riski açısından genel bir koruyucu özellik sergilemesi, tedavinin genel olarak yararlı olduğunu düşündürmektedir. Darunavir kullananlarda kırık sayısı az olsa da, ilaca bağlı olduğu düşünülen kırıkların sayısı dikkate değer bulunmuştur (uOO = 1,93, %95 GA 1,05-3,56; global P-değeri = 0,043) ve bu konu daha ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Çalışmaların karşılaştırılması

Her iki çalışmada da birbirine yakın sayıda hasta incelenmiştir ve bildirilmiş kırıkları geriye dönük yöntemler aracılığıyla tanımlamak için aynı tanı kodları kullanılmıştır. Antiretroviral ilaç kullanımı, reçete geçmişine bakılarak öğrenilmiştir. Her iki çalışmada da kırık riskine ilişkin değişkenler analize dâhil edilmiştir.

Ancak, Bedimo ve arkadaşlarının, bulgularına geçmişteki kırık olaylarını dâhil etmemiş olmaları önemli bir eksikliktir ve iki çalışma arasında fark oluşturmaktadır; Mundy ve arkadaşları, bu parametrenin, ilerideki kırık riskini kestirmek açısından anlamlı olduğunu saptamışlardır. Bedimo ve arkadaşları, sadece vertebral kırıklar ile kalça ve el bileği kırıklarını (bunlar, osteoporoz ile ilintili oldukları olasılığına dayanılarak seçilmiştir) bildirirken, Mundy ve arkadaşları, travmatik olmayan tüm kırıkları tanımlamış ve bunları olgular şeklinde gruplayarak, tümünün osteoporoz kökenli olma şeklindeki çıkarım olasılığını sınırlamıştır. İki çalışmada da beden kitle endeksi değerlendirilmemiş olduğundan, kırıkların hiçbirinin kesinlikle osteoporotik olduğu kanıtlanamamıştır.

Bedimo ve arkadaşlarının çalışma süresi 21 yıldır ve bu çalışmada, karma antiretroviral tedaviden önceki ve sonraki dönemlerde antiretroviral ilaçların kullanımı birbirinden ayrı incelenmiştir. Buna karşılık Mundy ve arkadaşlarının çalışması sadece 11,25 yıllık bir dönemi kapsamaktadır.

Bedimo ve arkadaşları, yaş, ırk, tütün kullanımı, diyabet, beden kitle endeksi, HCV koenfeksiyonu ve antiretrovirallere birikimli maruz kalma parametrelerini değişken olarak analize dâhil etmiştir.

Çalışma grubunun %98'i erkek olduğundan, cinsiyet değişken olarak kullanılmamıştır.

Mundy ve arkadaşları ise analizlerine çok daha fazla sayıda değişken dâhil etmişlerdir. Yaş, cinsiyet, coğrafi nüfus sayımı bölgesi, çalışmaya dâhil edilme yılı, aşırı alkol kullanımı, düşük düzeyli fiziksel aktivite, HIV ile ilintili durumlar (Centers for Disease Control-CDC kategorisi A/B/C), geçmişteki kırıklar, düşük vücut ağırlığı, lipodistrofi, hepatit B/C virüsü ve reçeteli ilaç kullanımı (proton pompası inhibitörü, glukokortikosteroid, D vitamini/kalsiyum, bifosfonatlar) antiretroviral ilaç kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Ancak ırk ve tütün kullanımı analize dâhil edilmemiştir.

Mundy ve arkadaşlarının çalışmasında daha çok sayıda antiretroviral ilacın kırık riski üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir; çalışma, antiretrovirallerin tüm ana sınıflarını kapsamaktadır. Buna karşılık

Bedimo ve arkadaşları daha az sayıda ilacı çalışmaya dâhil etmiş, fakat bu ilaçların kırık riski üzerindeki etkilerini daha uzun süre boyunca incelemiştir.

Bedimo ve arkadaşlarının elde ettikleri temel bulgu ve vardıkları sonuç, osteoporozun geleneksel risk faktörleri ve karma antiretroviral tedavi döneminde eşzamanlı kullanılan antiretroviral ilaç için düzeltme yapıldıktan sonra tenofovirin, osteoporotik kırık riski için bağımsız bir kestirici olduğu (maruz kalınan her yıl için risk %12 artar) şeklindedir.

Bedimo ve arkadaşları ise, çok değişkenli analizde, tenofovirin kırık riskini artırdığına dair istatistiksel açıdan anlamlı bir bulgu elde etmekle birlikte, antiretrovirallere birikimli olarak maruz kalmanın (maruz kalınan her yıl için) kırık riskini artırdığına dair anlamlı bir bulgu elde edememişlerdir [0,99 (0,95-1,04; p=0,77)]. 

Yorum

Bu bulgular birbiriyle çelişmemekle birlikte, birbirini destekler nitelikte de değildir. Hem HIV enfeksiyonu hem de antiretroviral kullanımı kırık riskini artırdığından ve beden kitle endeksini azalttığından, iki fizyolojik etkinin ortaya çıkması, fakat bunların verilerde kaydedilmemiş olması olasıdır. Kohort veritabanlarından, özellikle de bu denli uzak geçmişten elde edilen verilerle yapılan analizler, hem olayların hem de yaşam tarzına ilişkin faktörlerin olduğundan az bildirilme olasılığı nedeniyle belli sınırlılıklara sahiptir.

Antiretroviral ilaçlar, HIV enfeksiyonunun bedendeki etkisini azaltır; ancak uzun süreli kullanımda, beden kitle endeksi yaşlanmaya bağlı olarak azalır. Aralarındaki nedensellik tam olarak anlaşılncaya dek, belli antiretroviraller üzerine risk atfetmek zordur; özellikle de daha iyi bilinen risk faktörleri analize eklendiğinde, her bir antiretroviral ilacın kırık riski üzerindeki etkisinin istatistiksel anlamlılığı azalır.

Kırık riski en yüksek olan hastalarda (geçmişte kırık öyküsü, osteoporoz, FRAX skoru) tenofovirin dikkatli kullanılması uyarısı muhtemelen halen geçerlidir. [3]

Hastaları, enfeksiyonun erken döneminde (CD4 T hücresi sayısı >500 hücre/mm³) hemen tedavi almak veya tedaviyi CD4 T hücresi sayısı <350 hücre/mm³ oluncaya dek ertelemek üzere randomize eden START çalışmasında hedeflenen hasta sayısının üçte ikisine ulaşılmıştır. START çalışmasındaki kemik alt çalışması, biyogösterge ve DEXA sonuçları ile önemi giderek artan bu soruların pek çoğunun yanıtlanmasını sağlayacak, ileriye dönük bir veri grubu elde edilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Bedimo R et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. AIDS: 26(7):825-31 (24 April 2012). http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2012/04240/Osteoporotic_fracture_risk_associated_with.7.aspx
2. Mundy L et al. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case control analysis in a health-insured population. AIDS 2012, Volume 26 – Issue 9 – p 1073–1082. (01 Haziran 2012). http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2012/06010/Overall_benefit_of_antiretroviral_treatment_on_the.3.aspx
3. Andrew Carr and Jennifer Hoy. Low bone mineral density with tenofovir: does statistically significant mean clinically significant? Clinical Infectious Diseases 2010; 51(8): 973-975 <http://cid.oxfordjournals.org/content/51/8/973.full>

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

Ritonavir kolşisinin (gut) etkisini anlamlı derecede artırıyor

www.hiv-druginteractions.org

Ritonavir (100 mg günde iki kez) ve kolşisin (0.6 mg tek doz) arasındaki farmakokinetik etkileşim 24 HIV negatif hasta üzerinde araştırılmıştır.

Ritonavir, tek başına verilen kolşisinle karşılaştırıldığında, kolşisinin C_{maks} ve eğri altındaki alan (EAA) değerlerini sırasıyla %170 ve %240

oranlarında artırmıştır. İlaçların birlikte kullanımı sırasında görülen istenmeyen etkilerin insidansında belirgin bir artış saptanmamıştır.

Kolşisin, ritonavirle birlikte kullanıldığında, kolşisine bağlı toksisite riskinin ortadan kaldırılması amacıyla doz ayarlaması yapılarak verilmelidir. 

Yorum

Kolşisin gut tedavisinde kullanılan bitkisel bir ilaçtır ve antibiyotikler, antifungaller, statinler ve diğer HIV proteaz inhibitörleri de dahil olmak üzere birçok ilaçla potansiyel etkileşim gösterebilir.

Kaynaklar

1. Wason S et al. Clinically significant drug interaction between colchicine and ritonavir in healthy adults. 14th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, Washington, July 2012. Özet P22.

2. İngiliz Ulusal Formülleri

http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/bnf_int483-colchicine.htm

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

Darunavire ilişkin uyarılarda FDA'nın yaptığı güncelleme: ciddi deri reaksiyonları

Darunavir kutusunun içindeki prospektüs bilgilerinde yapılan güncellemeler 1 Haziran 2012'de onaylanmıştır ve aşağıdakileri içermektedir.

Akut jeneralize ekzantemli püstüloz (çok sayıda ufak, steril püstüllerle karakterli bir akut deri döküntüsü) uyarılar ve önlemler (ciddi deri reaksiyonu) ve istenmeyen etkiler (piyasaya verildikten sonraki deneyimler) bölümlerine eklenmiştir.

İlaç etkileşimleri ve klinik farmakoloji bölümlerinde

yapılan değişikliklerle, boseprevirle ilaç-ilaç etkileşimi bilgisi de ilave edilmiştir. Özellikle, darunavir/ritonavir ve boseprevirin birlikte kullanımları sonucunda darunavir ve boseprevirin sabit düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür. Bu nedenle, boseprevir ve darunavir/ritonavirin birlikte kullanımları önerilmemektedir.

Prospektüsteki güncellemelerin tamamı İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) web sitesinde yer alacaktır. 

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

BULAŞMA VE KORUNMA

FDA cinsel yolla bulaşma riskini azaltmak amacıyla Truvada kullanımını onayladı

FDA basın duyurusu

16 Temmuz 2012'de, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA), HIV ile enfekte olmayan ve HIV ile enfekte kişilerle cinsel ilişkiye girerek HIV ile enfekte olma açısından yüksek risk taşıyan bireylerde HIV enfeksiyonu riskini azaltmak amacıyla Truvada (tenofovir/emtrisitabin) kullanımını onaylamıştır. [1]

Endikasyonda, "Truvada, yüksek risk taşıyan erişkinlerde cinsel yolla edinilen HIV enfeksiyonunu önlemek amacıyla, güvenli seks uygulamalarının yanı sıra, temas sonrası profilaksi (TSP) için kullanılabilir. Truvada, bu amaç için onaylanan ilk ilaçtır." denmektedir.

Temas sonrası profilaksi için Truvada kullanımı, riski azaltacak danışmanlık, sürekli ve doğru kondom kullanımı, düzenli HIV testi ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların taranması ve tedavi edilmesi unsurlarını içeren kapsamlı bir önleme planının bir parçası olarak kullanılmak üzere kabul edilmiştir. Truvada, güvenli seks uygulamalarının yerini tutamaz.

Temas sonrası profilaksi endikasyonu, Truvada'nın, güvenli seks uygulamaları, riski azaltacak danışmanlık ve düzenli HIV testi gibi başka korunma yöntemlerini içeren kapsamlı bir önleme stratejisinin bir parçası olarak kabul edildiği anlamına gelmektedir.

Bu eylemin bir parçası olarak FDA, TSP amaçlı Truvada'nın, dirençli HIV varyantlarının gelişmesini önlemek amacıyla, sadece ilacın reçete edilmesinden önce ve kullanım devam ettikçe en azından üç ayda bir HIV negatif olduğu doğrulanmış kişilerde kullanılması gerektiğini vurgulayarak, Truvada'nın Çerçeveye Alınmış Uyarı notunu, sağlık çalışanlarını ve enfekte olmayan kişileri uyuracak şekilde güçlendirmiştir. HIV durumu bilinmeyen veya HIV pozitif olduğu bilinen kişilerde ilacın TSP amacıyla

kullanılması kontrendikedir.

FDA onayı, geniş çaplı, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki farklı çalışmada elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Bunlar, erkeklerle seks yapan ve HIV enfeksiyonu açısından yüksek riskli davranış sergileyen 2499 HIV negatif erkek veya transseksüel kadını kapsayan iPrEx çalışması ve biri HIV ile enfekte, diğeri enfekte olmayan (serolojik açıdan uyumsuz) 4758 heteroseksüel çifti kapsayan Partners PrEP çalışmasıdır. Bu iki çalışmanın bulguları pek çok yerde sunulmuştur.

FDA onayı, Gilead'ın, Truvada kullanırken HIV ile enfekte olan bireylerden viral kökenleri toplayıp, bunları, direnç açısından incelemesi koşuluna bağlanmıştır. Bunun yanı sıra, Gilead'ın, TSP amacıyla Truvada kullanırken enfekte olan gebe kadınlardan da gebeliğin akıbetine ilişkin veri toplaması ve ilaca uyum düzeylerini ve uyum düzeyinin istenmeyen olaylarla ilişkisini, serokonversiyon riskini ve serolojik olarak pozitifleşen bireylerde direnç gelişimini değerlendiren bir çalışma yapması talep edilmiştir. 

Yorum

FDA'nın bu kararının ardından, New England Journal of Medicine, TSP'ye ilişkin başka çalışmalar da yayımlamıştır. Bu çalışmalara ulaşım serbesttir. [2, 3, 4]

Bu çalışmaların bulguları geçen yıl çeşitli konferanslarda sunulmuş olmakla birlikte, çalışmaların tamamı, TSP ile elde edilen korunmanın düzeylerinin farklı olması açısından önemlidir.

TDF2 ve Partners PrEP çalışmalarında, TSP'nin etkinlik oranları %62 ile %75 arasında bildirilmiş olmakla birlikte, FEM-PrEP çalışması, koruyucu bir etkinin görülmemesi nedeniyle sonlandırılmıştır.

FEM-PrEP çalışmasında elde edilen bu sonuçlarda uyum düzeyinin düşük olması etkili olmuş olabilirse de, bu sonuçlar hakkında henüz herhangi bir açıklama yapılmamıştır.

Makalede, TSP'nin geleceğine ilişkin bir editör yazısı da bulunmaktadır. [5]

Kaynaklar

1. FDA basın duyurusu. Truvada approved to reduce the risk of sexually transmitted HIV in people who are not infected with the virus. (16 Temmuz 2012).
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSactivities/ucm312264.htm>
2. Thigpen MC et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med 2012; 367:423-434. (2 Ağustos 2012).
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110711>
3. Baeten JM et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med 2012; 367:399-410. (2 Ağustos 2012).
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108524>
4. Van Damme L et al. for the FEM-PrEP Study Group. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. N Engl J Med 2012; 367:411-422. (2 Ağustos 2012).
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202614>
5. Cohen M and Baden LR. Preexposure Prophylaxis for HIV — Where Do We Go from Here? Editorial. N Engl J Med 2012; 367:459-461. (2 Ağustos 2012).
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1207438>

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

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları

01 Ekim 1985 – 30 Haziran 2012

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

1985-2012 (Haziran Ayı İtibariyle) HIV/AIDS Vaka Dağılımı

Yıllar	Taşıyıcı	AIDS	Toplam
1985	0	3	3
1986	1	1	2
1987	32	8	40
1988	21	11	32
1989	22	11	33
1990	23	13	36
1991	27	24	51
1992	37	28	65
1993	49	34	83
1994	49	36	85
1995	60	29	89
1996	93	35	128
1997	96	38	134
1998	83	42	125
1999	89	29	118
2000	115	47	162
2001	139	44	183
2002	139	41	180
2003	136	50	186
2004	177	59	236
2005	253	46	299
2006	257	43	300
2007	352	23	375
2008	393	55	448
2009	441	66	507
2010	519	71	590
2011	642	84	726
2012 (6 ay)	471	53	524
Toplam Sayı	4716	1024	5740

1985-2012 (Haziran) HIV/AIDS Cinsiyet Ve Yaş Gruplarına Göre Vaka Dağılımı

Yaş Grubu	Erkek	Kadın	Cinsiyeti Bilinmeyen	Toplam
0	16	8		24
1-4	12	21		33
5-9	9	8		17
10-14	11	6		17
15-19	41	47		88
20-24	313	282		595
25-29	576	321	1	898
30-34	697	278	2	977
35-39	631	174	1	806
40-49	887	202	2	1091
50-59	454	135	2	591
60 ve üstü	246	52	1	299
Yaşı bilinmeyen	200	101	3	304
Toplam	4093	1635	12	5740

1985-2012 (Haziran) HIV/AIDS Bulaş Yoluna Göre Vaka Dağılımı

Olası Bulaşma Yolu	Toplam Vaka	Yüzde
Heteroseksüel cinsel ilişki	2809	48.9
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	513	8.9
Damar içi madde bağımlılığı	122	2.1
Anneden bebeğe geçiş	66	1.1
Nozokomiyal bulaşma	99	1.7
Bilinmeyen	2131	37.1
TOPLAM	5740	100.0

Söyleşi

.HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında söyleşi köşesinin konuğu Mandalina Kabukları adlı kısa filmin yönetmeni Mehmet İnan. Sayın İnan'a dergimize konuk olduğu için teşekkür ediyoruz.

HTB-T: Öncelikle sizi daha yakından tanımak isteriz? Kimdir Mehmet İnan?

Mİ: Liseyi Beşiktaş Lisesi'nde okuduktan sonra, Kuzey Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi radyo sinema ve televizyon bölümünden mezun oldum. Show TV'de yayınlanan Take Off adlı programın yönetmenliğini yaptım. Nisan 2010 yılından itibaren de İnan Yapım şirketini kurdum. Çocukluk hayalim olan ve âşık olduğum bu meslekte ilerliyorum.

HTB-T: Mandalina Kabukları adlı kısa filminizi çekmeden önce HIV/AIDS hakkında neler biliyordunuz? HIV/AIDS alanında çalışma yapmaya nasıl karar verdiniz?

Mİ: HIV/AIDS hakkında fazla bir bilgim yoktu başlarda. Kardeşim vasıtasıyla dönemin Pozitif Yaşam Derneği başkanından geldi bana konu. Filmi çekmem 2010 yılında nasip oldu. İnanıldığım ve güvendiğim bir konusu vardı ve konuyu her yönüyle inceledim araştırdım. Hikâyenin sahibiyile defalarca görüştüm. Psikolog desteği aldım ve projeyi gerçekleştirdim. Filmi çekmeden önce defalarca kafamda kurguladım ve oynadım.

HTB-T: Mandalina Kabukları'nı izlemeyenler için biraz tanıtabilir misiniz?

Mİ: Mandalina Kabukları filmi gerçek bir hikâyeden yola çıkılarak çekilmiştir. Kısa film olması sebebiyle verilmek istenen mesaj net. Ön yargıdan uzaklaşın mesajını vermek istedim. Bir de izleyenin empati kurması. Filmde birçok sahne, bu amaç doğrultusunda özel olarak seçildi.

HTB-T: Filmin hem yönetmeni hem de senaristi olarak yapım aşamasında karşılaştığınız zorluklar oldu mu? (konunun hassasiyeti sebebiyle oyuncu bulma, finansman...)

Mİ: Evet birçok zorlukla karşılaştım. Bunların başında maddi zorluklar ve İstanbul'da film çekmenin sıkıntıları var. Oyuncular konusunda çok şanslıydım. Türkiye'nin iki önemli sinema oyuncusuyla birlikte çalıştım. Diğer oyuncu arkadaşlar da sosyal sorumluluğun getirdiği şekilde projede gönüllü yer aldılar.

HTB-T: Süreç içinde HIV ile yaşayan kişilerle

tanıştığınızı biliyoruz. Bu deneyimin size hissettirdiklerini paylaşır mısınız?

Mİ: Öncelikle zor bir süreçti benim için ama bunu hassas bir şekilde atlattım. Onlardan çok büyük destek gördüm; bu da beni filme iyi hazırladı. Bana yansıttıklarını oyuncu arkadaşlarıma aşıladım ve böyle etkileyici bir film çıktı.

HTB-T: Filminiz toplumda ve sinema camiasında yeteri kadar ilgi gördü mü? Nasıl tepkiler aldınız?

Mİ: Film çekim aşamasındayken ve Altın Portakal yolunda birçok yazılı ve görsel basın organında yer aldı. Dünya AIDS gününde de hala sıcaklığını koruyor. Yirmi dokuz üniversite ve iki lisede toplamda 31 öğretim kurumunda gösterimi ve söyleşisini gerçekleştirdim. Amacım geniş kitlelere ulaşmasıydı ve o amaç doğrultusunda devam ediyorum. Gittiğim yerlerde çok olumlu tepkiler alıyorum. Bu da benim hoşuma gidiyor; yaptığım iş bakımından ne kadar doğru bir iş yaptığımı gösteriyor.

HTB-T: Sizin kısa filminizden sonra HIV/AIDS temalı ve uzun metrajlı bir film olan İncir Reçeli'ni izledik. Epeyce geniş bir kitleye ulaşan bu filmi, HIV/AIDS'i ele alışı yönüyle değerlendirir misiniz?

Mİ: İncir reçeli için şunu söyleyebilirim ki çekim olarak ve oyuncu seçimi olarak çok başarılı bir yapım. Fakat senaryoda derin yanlışlıklar var. Zaten AIDS'e bakış açısı çok net olan bir toplumuz; bazı şeyleri aşamadık. Bu filmdeki bazı sahnelerde de bunun aşılabilmesi üzdü beni...

HTB-T: Yeni film projeleriniz var mı? HIV/AIDS temasını yeniden işlemeyi düşünür müsünüz?

Mİ: Yeni projelerim var. Artık kısa film çekmeyi düşünmüyorum; hedefim uzun metrajlı filmle devam etmek. HIV/AIDS konusuna girmeyi düşünmüyorum.

HTB-T: Verdiğiniz cevaplara ek olarak kamuoyuna iletmek istediğiniz başka mesajlarınız var mı?

Mİ: Toplumun önyargılarını atmak için bir çalışma yaptık ekip olarak ve amacına ulaştığını düşünüyorum. İletişim dünyasının etkili silahı olan sinemayla gerçekleştirdik bunu. İnşallah birçok yapım daha ortaya çıkar ve bu yolda insanların kafasındaki HIV/AIDS yargısı daha çok değişir...

1 Aralık Dünya AIDS Günü Raporu



Türkiye AIDS’de riskli bölge

1 Aralık Dünya AIDS Günü nedeniyle düzenlenen toplantıda, Türkiye’nin, hastalığın artış gösterdiği Doğu Avrupa ve Orta Asya bölgesinde köprü görevi görmesi nedeniyle risk altında olduğu uyarısı yapıldı.

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 1 Aralık Dünya AIDS Günü nedeniyle düzenlenen toplantıda konuşan Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkan Yardımcısı Mehmet Ali Torunoğlu, Türkiye’nin yürüttüğü çalışmaları anlattı. Hastalığın önlenmesine yönelik kısa, orta ve uzun vadeli strateji planları hazırlandığını bildiren Torunoğlu, gönüllü danışmanlık ve test merkezlerini yaygınlaştıracaklarını ifade etti. Hastaların hala toplumsal yaşamda ayrımcılığa maruz kaldığını, ancak hastalığın dokunma ve yakın temas gibi yollarla bulaşmadığını vurgulayan Torunoğlu, ”Hastaların damgalanması hala büyük bir sorun. Eskiden AIDS belirli bir kesimin hastalığı olarak bilinirdi, ama şimdi eşlerinin virüsü taşıması nedeniyle ev kadınlarında bile bu hastalık görülüyor” dedi. Torunoğlu, yüksek risk taşıyan damar içi uyuşturucu kullananlar, eşcinsel erkekler, seks çalışanları, cezaevindeki tutuklu ve hükümlüler ile mültecilere ulaşmakta zorlandıklarını söyledi.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Deniz Gökengin de virüsün hızla direnç geliştirmesi nedeniyle hastaların tedavisinde en az üç ilaç kullanılması gerektiğini belirtti. Hastaların yaşam boyu ve düzenli tedavi almalarının şart olduğunu dile getiren Gökengin, ”Virüs taşıyıcılarının AIDS hastası olmaması için erken tanı ve tedavi çok önemli. Hastalık aşamasına geçen hasta sayısı giderek düşüyor, ama yine de geç tedaviye başladığı için kaybettiğimiz

hastalar oluyor” şeklinde konuştu.

-”Türkiye riskli bölgede”-

Birleşmiş Milletler Temsilcisi Ela Aktürkoğlu ise dünyada AIDS ile yaşayan 34 milyon kişi bulunduğunu, bunların 30,7 milyonunun yetişkin olduğunu söyledi. Yetişkin hastaların 16,7 milyonunun ise kadın olduğunu dile getiren Aktürkoğlu, geçen yıl AIDS’ten 1,7 milyon kişinin hayatını kaybettiğini bildirdi. Dünyada hastalığın Doğu Avrupa ve Orta Asya bölgesinde artış gösterdiğini, Türkiye’nin bu bölgelerde köprü görevi görmesinden dolayı risk altında olduğunu anlatan Aktürkoğlu, bu bölgelerde hastalığın 2005-2011 yılları arasında %21 oranında artış gösterdiğine dikkati çekti.

İlk HIV/AIDS tanısının konulduğu 1985’den bu yana Türkiye’deki hasta sayısı artış gösteriyor. Söz konusu yıldan bugüne 6 bine yakın kişi tanı alırken, bu yılın 11 aylık döneminde 691 kişiye HIV taşıyıcısı, 85 kişiye de AIDS hastası tanısı konuldu.

Sağlık Bakanlığı’nın verilerine göre, ilk kez 1985 yılında 3 hasta AIDS tanısı aldı. 90’lı yılların sonlarına doğru da yeni tanı alan vaka sayısı üçlü rakamlara çıktı. Geçen yıl 642’si taşıyıcı olmak üzere toplam 726 kişiye tanı konuldu. Bu yılın 11 aylık döneminde ise 691 kişi HIV taşıyıcısı, 85 kişi de AIDS hastası tanısı aldı. 1985 yılından bu güne toplam 4 bin 936 kişiye HIV taşıyıcısı, bin 56 kişiye de AIDS tanısı konuldu.

-Hastalık cinsel yolla bulaşıyor-

Yüzde 72’si erkek olan vakaların büyük bölümü hastalığı cinsel yolla edindi. Sağlık Bakanlığı’nın tespitlerine göre, ilk vakadan bu güne tanı alanların %48,3’ü bu hastalığı heteroseksüel cinsel ilişki, %9’u homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki, %2,1’i damar içi madde kullanımı, %1,2’si anneden doğum sırasında, %1,7’si nozokomiyal bulaş (hastane kökenli) yoluyla edindi. Hastaların %37,8’inin hastalığı nasıl aldığı bilinmiyor.

-Orta yaş grubu ve gençler-

Hastalığın ilk bildirildiği günden bu yana geçen 27 yıllık dönemde, hastalığın daha çok orta yaşta kişiler ve gençlere bulaştığı saptandı.

Vakaların %0,4’ü sıfır, 0,6’sı 1-4, 0,3’ü 5-9, 0,3’ü 10-14, 1,5’i 15-19, 10,3’ü 20-24, 15,6’sı 25-29, 17,2’si 30-34,

14,1'i 35-39, 19,2'si 40-49, 10,3'ü 50-59, 5,1'i de 60 yaş ve üstündekilerden oluşuyor.

Altı bine yakın vakanın 4 bin 282'si erkek, bin 698'i kadın; 12'sinin ise cinsiyeti bilinmiyor.

-Yabancı hasta sayısı dikkat çekici-

İlk vakanın görülmesinin üzerinden geçen 27 yıllık sürede tanı konulanların %82'sini Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları, %16,8'ini ise yabancı uyruklular oluşturdu. Vakaların %1,2'sinin ise uyruğu belirlenemedi.

T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkan Yardımcısı Mehmet Ali Torunoğlu, yabancı vaka sayısındaki yüksekliğin, Türkiye'nin Avrupa ile Asya arasında köprü görevi görmesinden kaynaklandığını bildirdi.

Yılda 7 milyon 300 bin kişiye HIV testi yapıldığını belirten Torunoğlu, bu testi riskli gruptakilerin sıklıkla yaptırmasının önemine işaret etti.

Kaynak

Anadolu Ajansı

Derleyen: Tekin Tutar

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Özel Temsilcisi: HIV/AIDS konusunda Türkiye bölgede liderlik etmeli



Birleşmiş Milletler Genel Sekreteri'nin Doğu Avrupa ve Orta Asya'da HIV/AIDS'ten sorumlu Özel Temsilcisi Michel Kazatchkine, Sağlık Bakanı Sayın Recep Akdağ'ı 26 Kasım tarihinde makamında ziyaret etti.

Türkiye'nin ekonomik ve sağlık alanlarında kaydettiği ilerlemelerden övgüyle bahseden Kazatchkine, Türkiye'nin bulunduğu bölgede özellikle Orta Asya ülkeleriyle ortak bir dil, kültür ve tarih mirasını paylaştığını belirterek Bakan Akdağ'dan, HIV/AIDS

konusunda Türkiye'nin bölgede liderlik etmesini istedi.

Bakan Akdağ, buna olumlu yaklaşarak "HIV/AIDS sizin için önemli olduğu kadar benim için de önemli bir konu. Türkiye'deki sağlık sistemi son on yılda yeni yeni toparlanmaya başlamasına rağmen diğer ülkelere önemli miktarlarda uluslararası yardım temin ettik. Daha da iyisini yapabileceğimizi ve HIV/AIDS'i de kapsam dâhiline alabileceğimizi düşünüyorum. HIV/AIDS'i 2013-2017 ulusal stratejik planımıza dâhil edeceğiz ve hem içerde hem de dışarda HIV için gerekli olan her şeyi yapacağız" dedi.

Kaynak

BM Enformasyon Merkezi

BM Genel Sekreteri Ban Ki-moon'un Dünya AIDS Günü açıklaması

BM Genel Sekreteri Ban Ki-moon, HIV/AIDS ile ilgili Binyıl Kalkınma Hedeflerinin, 2015 yılına kadar hastalığın yayılmasının durdurulması ve gidişatın tersine çevrilmesi olduğunu söyledi ve hükümetlerin ve sivil toplumun kararlı çabaları sayesinde bu hedefin yakalanabileceğini belirtti.

Ban, 1 Aralık Dünya AIDS Günü vesilesiyle bir mesaj yayınladı. Ban, "Dünya AIDS Günü 2012 Raporuna göre hastalığın önlenmesi ve tedavisinde son iki yıl içinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş bulunuyor. Hayat kurtaracak tedavi yöntemlerine erişebilenlerin sayısı %60 artmış, 13'ü Alt-Sahra bölgesinde olmak üzere 25 ülkede yeni vakaların görülmesi yarı yarıya azalmış bulunuyor. AIDS'den kaynaklanan ölümlerin oranı ise 2005 yılından bu yana azalış gösteriyor" dedi.

Yeni HIV vakalarında son iki yılda yaşanan azalmanın yarısının yeni doğmuş bebeklerde görüldüğünü belirten Ban, üye ülkeleri, hastalığın anneden bebeğe geçmesini engelleyen tedaviler ve HIV pozitif annelerin hayatta kalmaları ve normal bir yaşam sürmelerini sağlama üzerinde yoğunlaşmaya çağırdı.

"Toplumsal damgalama ve ayrımcılık ile de mücadele edilmesini istiyorum" diyen Ban, HIV ve Hukuk Küresel Komisyonu tarafından hazırlanan "Riskler, Haklar ve Sağlık" başlıklı raporda, miyadını doldurmuş yasaların, yanlış yönlendirilmiş adalet sisteminin ve bilgisizlikten kaynaklanan cezalandırıcı uygulamaların hastalığı körüklediğinin açıklandığını belirtti. Ban, bilgi, test yaptırma ve tedavinin herkesin erişebileceği nitelikte olmasının sağlanması gerektiğini, ancak bu şekilde kadın, erkek veya çocuk herkesin, temel haklarından biri olan tedavi ve bu

korkunç hastalığa son verilmesine imkan tanıyacak tüm hizmetlere ulaşabileceğini söyledi.

“Sıfır yeni HIV vakası, sıfır ayrımcılık ve sıfır AIDS bağlantılı ölüm hedefine 2015 yılına kadar ulaşılabilir” diyen Ban, mesajına “Dünya AIDS Günü’nde gelin HIV AIDS’i tarihin karanlık sayfalarına gömebileceğimizi ortaya koyan ve bizi cesaretlendiren son dönemde elde ettiğimiz başarıları daha da ileri götüreceğimizi taahhüt edelim” diyerek son verdi.

Kaynak

BM Enformasyon Merkezi

İstanbul’daki Dünya AIDS Günü Etkinliği



Pozitif Yaşam Derneği ve Türk Tıp Öğrencileri Uluslararası Birliği (TurkMSIC), 1 Aralık Dünya AIDS Günü’nde farkındalık yaratmak için Beyoğlu’nda etkinlik düzenledi.

Galatasaray Lisesi önünde kurulan standda AIDS hastalığı hakkında bilgilendirici broşürler dağıtıldı. Grup kırmızı şapka takarak, beyaz önlük giydi ve vurmali çalgılarla konser verdi.

Etkinlikte konuşan Pozitif Yaşam Derneği Başkanı Nejat Ünlü, hastalık hakkındaki tıbbi gelişmelerin kendilerini umutlandırdığını söyledi. Dünya çapında AIDS hastalığının önlenmesi amacıyla yapılan çalışmaları anlatan Ünlü, bu sene içinde 900 kişiye tanı konulmasını beklediklerini söyledi. Nejat Ünlü, derneklerinin yeterli desteği bulamamasından yakınarak, yaptıkları ilaç desteklerinin sürekli daraldığını belirtti. Bu yılki etkinlikleri “Anneden Bebeğe Geçişi Durduralım” temasıyla yaptıklarını hatırlatan Ünlü, “HIV ile yaşayan anne-babalar, virüs taşımayan bebek sahibi olabilir. Gerekli tıbbi destek alınırsa bebeğe hastalığın geçmesi önenebilir” dedi. Hastalığın farkındalık ve eğitim sayesinde durdurulabileceğini kaydeden Ünlü, bu konuda sivil toplum kuruluşlarının kamu kuruluşları ile birlikte hareket etmesi gerektiğini bildirdi.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk Eraksoy da HIV enfeksiyonunun toplumda artarak devam eden bir sorun olduğunu söyledi. Eraksoy, hastalık hakkında farkındalığın artırılması ve bulaşma yollarının unutulmamasının son derece önemli olduğunu belirtti. Bu hastalıkta zamanında teşhisin ve tedavinin önemli olduğunu aktaran Eraksoy, “Bu hastalık sosyal ilişkilerle değil, kan yoluyla ve cinsel ilişkiyle bulaşır. Bu alanlarda duyarlı olmak zorundayız. HIV ile yaşayan 34 milyon kişi var. Virüslü yaşayan insanlar genelde az gelişmiş ülkelerde. Ülkemizde HIV taşıyan insanların sayısı, yaklaşık 6 bin. Ne yazık ki artış hızı kaygı vermektedir” dedi. +

Bir toplumun HIV/AIDS'e yaklaşımının, o toplumdaki pek çok alan hakkında bir 'röntgen' işlevi gördüğü söylenir sosyolojide. Gerçekten de toplumun 'ahlak' anlayışından, kadın haklarına, 'hoşgörü' kültüründen, sağlık sistemine, vatandaşlık kavramına kadar pek çok alanı tartışabiliriz HIV/AIDS üzerinden. Yaklaşık yedi yıl önce, Türkiye'de HIV'e bağlı ayrımcılık konusunda çalışmaya başlarken, bu büyük sosyolojik hedefler yoktu benim aklımda. Daha öznel bir noktadan bakıyor; HIV'le yaşayanların bir yandan aldıkları tanıyla, bir yandan da varlığı bir 'tehdit' olarak algılanan, en iyi ihtimalde yok sayılan bir kimlikle nasıl başa çıktıklarını anlamayı hedefliyordum. Medikal sosyolojiye olan ilgin ve Türkiye'de bu alanda gördüğüm boşluk dışında, belki gündelik yaşam deneyimlerinin de etkisi vardı bu alana yönelmemde. Rutin sağlık kontrolüme HIV testi eklenmesini istediğimde doktorumun beni azarlaması veya kendi çevremde 'AIDSli' yaftasının kullanılmasına tanık olmak gibi.

2006 yılında Hacettepe Üniversitesi sosyoloji bölümünde başladığım doktora tezime daha sonra ODTÜ'de, 2009'dan itibaren de East Anglia Üniversitesi Sağlık ve Kalkınma programında devam ettim. Bu süreçte Sağlık Bakanlığı'nın ve sivil toplum kuruluşlarının, HIV'in tıbbi ve insan hakları boyutları ile ilgili eğitimlerine katıldım. 2008'de Pozitif Yaşam Derneği ile tanışarak, elimden geldiğince gönüllü destek verme ve çalışan, danışan, gönüllü, çok değerli insanlarla tanışma fırsatı buldum.

Tezimin amacı, HIV'le yaşayanların ayrımcılıkla nasıl başa çıktıklarını anlamaktı. Bunun için, HIV'le yaşayan kişilerle yaşam öykülerini konuştuk. Sadece HIV'i ve sorunlarını değil, kendilerini mutlu eden olayları, insanları, hedeflerini anlattılar. HIV'e atfettikleri anlam, tedaviye erişim ve uyum, sosyal-psikolojik destek, karşılaşılan/içselleştirilen ayrımcılık ve bunlara verdikleri tepkiler gibi konularda, farklı ve ortak deneyimlerinin neler olduğunu anlamaya çalıştım. Ayrıca enfeksiyon doktorları, sağlık çalışanları ve öğrencileri, sivil toplum, devlet ve uluslararası kurumların temsilcileri ile görüştüm. Verilerin analizi halen devam ettiğinden, burada yalnızca bir iki noktaya değinebileceğim.

HIV pozitiflerle görüşmelerimde beni en çok etkileyenlerden biri, benimle, yani hiç tanımadıkları biriyle, belki çok 'hassas' olarak nitelendirilebilecek konuları konuşmak için ne kadar istekli olduklarını

görmekti. Bu durum, aslında büyük bir soruna işaret ediyordu: sosyal izolasyona. HIV'le yaşamak, hayatı tamamen değiştiren bir deneyim olarak da algılanabiliyor; herhangi bir 'hastalık' gibi birkaç ilaç alınarak sürdürülen 'normal' bir yaşam olarak da. Her iki durumda da konuşmak, paylaşmak ihtiyacı eşit derecede hissediliyor. Tanıştığım HIV pozitiflerin çoğu, bir şekilde dernekle irtibat kurmuş, tek bir defa, tek bir kişiyle konuşmuş olsalar bile, yalnız olmadıklarını hisseden insanlardı. Böyle bir grupta bile bu ihtiyaç yoğun bir şekilde ifade edildi. Bu bakımdan, HIV'in toplumda konuşulabilir bir durum haline gelmesi, bu gerçekleşene kadar da HIV pozitiflere yönelik destek hizmetlerinin yaygınlaştırılması gerekiyor. Şu anda genellikle doktorların sosyal-psikolojik destek anlamında da hastalarıyla ilgilenmeye çalıştıklarını görüyoruz. Bu, doktor için ekstra bir yük olabileceği gibi, HIV'le yaşayan kişi için de yetersiz kalabiliyor. Akran danışmanlığının çok daha etkili olduğu görülüyor. Bu bakımdan hastanelerde 'hasta grupları'nın kurulması ve sosyal hizmet uzmanlarının etkinleştirilmesi önemli.

Bireysel destek elbette topluma verilen mesajlar değişmediği sürece yeterli değil. Bir lokantanın duvarında gördüğüm bir poster, aşına olduğumuz o devasa kurukafa resmi ve altında kırmızı AIDS yazısıyla dikkat çekiyordu. HIV'in 'yabancı hayat kadınlarından' bulaştığı ve öldürücü olduğu yazıyordu. Lokantanın yöneticisi ile bu konuda konuşmaya çalıştığımda aldığım cevap çok anlamlıydı: 'Bizim insanımız o senin dediklerini anlamaz, bizimkileri böyle korkutacaksın'. Çalışmalarım sürecinde benim gördüğüm, bu korkutma politikasının yarardan çok zarar getirdiği ve 'bizim insanımızın' doğru bilgiye açık ve önyargısız davranmaya beklenenden daha yatkın olduğu oldu. HIV'in dış ülkelerden gelen bir korku unsuru olarak yansıtılması, HIV tanısı alanlar için uyum sorunlarını, toplumun genelinde de önyargıyı besliyor.

Toplum algısının da bir adım ötesine bakarsak, burada da ayrımcılığa karşı yasal koruma mekanizmalarının yetersizliğini görüyoruz. İş ya da sağlık kurumunda hak ihlaline uğrayanlar, yalnızca çevrelerinde HIV statülerinin öğrenileceği korkusundan değil, girecekleri mücadelenin sonuç vereceğine güvenmedikleri için de haklarını savunamıyorlar. Ayrıca hak savunuculuğunun örgütlü bir şekilde

yapılabilmesi önünde de, ‘ahlak’, cinsellik ve toplumsal cinsiyetle ilgili algılar engel oluşturuyor. Örneğin, kadınlara yüklenen ‘aile’ rolleri HIV pozitif kadınları ‘görünmez’ ve güçsüz kılıyor. Seks işçileri, Afrika ve Hindistan’da oldukları gibi, HIV/AIDS’le mücadelede önemli aktörler olamıyorlar. HIV/AIDS’in eşcinsellikle özdeşleştirilmesi, genel insan hakları hareketini olduğu kadar, eşcinsel hareketin kendisini de bu alanda lider rol oynamakta isteksiz kılıyor. Dolayısıyla, HIV’in ‘normalleştirilmesi’ cinsellikle ve toplumsal cinsiyetle ilgili normların da tartışılabilir hale gelmesiyle mümkün.

Görüşüğüm uzmanların dile getirdiğı gibi, Türkiye’de HIV’le ilgili söylemin gözden geçirilmesine ve kapsamlı bir politikanın geliştirilmesine ihtiyaç var.

Bu yapılırken, farklı ülkelerin yöntemlerinin ithal edilmesi yerine, Türkiye’de yaşanan deneyimin temel alınması, bunun için de daha fazla niceliksel ve niteliksel veri gerekiyor. Bu bakımdan, çalışmamın yalnızca ‘HIV pozitiflerin seslerini duyurmak’la kalmamasını, üretilecek politikalarda bu sesin dikkate alınmasını umuyorum. +

Pınar Öktem
East Anglia Üniversitesi
Uluslararası Kalkınma Bölümü
Sağlık ve Kalkınma Programı
Doktora öğrencisi
Pozitif Yaşam Derneğı gönüllüsü
p.oktem@uea.ac.uk

I-BASE YAYINLARI

The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)

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

Jenerik Klinik Formlar

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

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

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

Photography by Wolfgang Tillmans

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

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

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

<http://www.ukcab.net>

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

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

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

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

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

Treatment ‘Passports’ (Tedavi Pasaportları)

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

HTB South (HTB Güney)

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

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

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

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

HIV Treatmen Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

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

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



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

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

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