

hiv + tedavi bülteni

türkiye Ağustos 2012 sayı:2

EDİTÖRDEN

03

KONFERANS RAPORLARI

04

19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI)

04

5-8 Mart 2012 Seattle, ABD

+ Tam tedaviye ilişkin araştırmalar gündeme oturdu: latent rezervuarın aktive edilmesi kavramının kanıtlanması

- + D:A:D çalışmasında böbrek yetmezliği
- + HIV ve beyin: CHARTER çalışmasının ve diğer çalışmaların boyamsal sonuçları
- + Hormonal kontrasepsiyon: HIV'in bulaşma ve ilerleme hızı
- + Gebelikte darunavir kullanımı
- + Çocuklarda lopinavir/ritonavir monoterapisi
- + Bebeklerde enfeksiyonun erken döneminde başlanan antiretroviral tedavinin kesilmesi
- + Yüksek dozda uygulanan grip aşısı HIV pozitif bireylerde antikor yanıtlarının daha iyi olmasını sağlıyor
- + HIV ile yeniden enfekte olma riski, HIV ile ilk kez enfekte olma riskine yakın olabilir

British HIV Association (BHIVA) 18. Yıllık Toplantısı

26

18-20 Nisan 2012 Birmingham, İngiltere

- + İngiltere'deki beş klinikte izlenen HIV pozitif bireylerin üçte birinde depresyon var: depresyonun ilaca uyum ve viral baskılanma ile ilintisi—olguların %40'ı tedavi almıyor.
- + Hodgkin lenfoması: tanı anında hastalık ileri evrede olsa da sağkalım HIV negatiflerdekiyle yaklaşıktır
- + Karma antiretroviral tedavi çağında Kaposi

sarkomu, CD4 T hücresi yüksek ve viral yükü baskılanmış hastalarda görülebilir: bazı hastalarda antiretroviral tedaviye ek olarak kemoterapinin önemi

HIV Tedavisinin Klinik Farmakolojisi 13. Uluslararası Çalıştayı

30

16-18 Nisan 2012, Barselona İSPANYA

- + Kullanıma sunulmak üzere çalışmaları süren antiretroviraller

ANTİRETROVİRALLER

32

- + Atripla kullananların %20'si efavirenzin yan etkileri nedeniyle ilacı değiştiriyor: geç değişiklikler sık
- + Boceprevir ile bazı proteaz inhibitörleri arasındaki etkileşimlere ilişkin FDA uyarısı

BULAŞMANIN ÖNLENMESİ

34

- + Mma Bana'da proteaz inhibitörü temelli karma antiretroviral tedavi ile erken doğum riskinde artış

KILAVUZLAR

36

- + Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı erişkin tedavi kılavuzu güncellendi (Mart 2012)

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

38

- + Söyleşi
- + Pozitif Köşe
- + Editörün seçtikleri
- + Duyurular

I-BASE YAYINLARI

47

hiv +tedavi bülteni türkiye

Ağustos 2012 / sayı: 2

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

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

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

Ege Üniversitesi HIV/AIDS
Uygulama ve Araştırma Merkezi
(EGEHAUM)
35100 Bornova İZMİR
Tel. ve Faks. +90 232 343 71 30
www.egehaum.com
e-posta: 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 bültendir. Amacı, sağlık çalışanlarına
ve HIV pozitif bireylere, HIV tedavisi
konusundaki en güncel bilgileri zamanında
aktarmaktır.

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

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

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

**Gilead Sciences İlaç Tic. ve Ltd. Şti. tarafından
desteklenmiştir.**



EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye’nin bu sayısında, yakın tarihte düzenlenmiş olan ve HIV/AIDS alanında yapılan çalışmaların “kalbinin attığı” yerler olarak nitelenebilecek iki ayrı toplantıda sunulmuş önemli çalışmalar, bültende geniş yer bulmuştur. Sözü edilen toplantıların ve bu sayının ana temasını, son derece heyecan verici bir araştırma alanı olan, HIV enfeksiyonunun kesin tedavisi oluşturmaktadır ve bu alanda yapılan çalışmalar, toplantılara damgasını vurmuştur. Bültende yer alan bir başka önemli konu da, dünyada ve ülkemizde pek çok hekim tarafından yakından takip edilen ve Mart ayında güncellenmiş olan Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı kılavuzundaki yeni önerilerdir. Kılavuzda yer alan ve CD4 T hücresi sayısı ne olursa olsun, tüm HIV pozitif bireylerde tedaviye başlama konusunun değerlendirilmesi şeklindeki öneri, önümüzdeki günlerde önemli tartışmalara yol açacak gibi görünmektedir.

Türkiye’den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, HIV/AIDS epidemisinin başlangıç tarihi olan 80’li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri’nde enfekte olmuş, tüm süreci yakından izlemiş, bu alanda pek çok savunuculuk çalışması yapmış olan ve HIV Tedavi Bülteni-Türkiye projesinin ortağı International HIV Partnerships’in Proje Yöneticiliği’ni yürüten Benjamin Collins konuk oldu. Türkiye’den Sayfalar ayrıca, HIV/AIDS alanındaki yeniliklere ilişkin heyecan verici bazı kısa haberler de içermektedir. Derginin bu sayısını ilgiyle okuyacağınızı ümit ediyorum.

HIV Treatment Bulletin’ın yayın hakkını EGEHAUM’a veren Simon Collins’e, HIV Tedavi Bülteni - Türkiye’nin yayın kurulunda yer almaya devam eden değerli meslektaşlarıma, derginin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Benjamin Collins’e, Türkiye’den sayfaların hazırlanmasında emeği geçen Tekin Tutar’a, dergiyi yayına hazırlayan Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim ve Hadi Sağın’a, derginin

tasarımını yapan Can Dereli’ye, basım işlemlerini üstlenen EGE CTP ve Uğur Abur’a ve derginin bu sayısının 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

Tam tedaviye ilişkin araştırmalar gündeme oturdu: latent rezervuarın aktive edilmesi kavramının kanıtlanması

Simon Collins, HIV i-Base

Son iki yıldır, Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) ve Uluslararası AIDS Derneği (International AIDS Society-IAS) Konferansı da dâhil olmak üzere, HIV ile ilişkili başlıca konferansların tümünde, ana programlara HIV enfeksiyonunun tam tedavisi konusu dâhil edilmektedir. Bu yeni ve önemli bir durumdur.

2010 yılında düzenlenen 17. CROI'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Allergy and Infectious Diseases-NIAID) başkanı Antony Fauci, ABD hükümetinin, HIV'in tam tedavisine ilişkin yeni fonlar kullanıma sunacağını açıklamıştır. [1]

Bu alanda çalışan araştırmacıların birçoğu, yıllardan, hatta onyıllardan beri HIV enfeksiyonunun tam tedavisi için çalışmaktadır. Ancak bu araştırmaların yeni fonlarla desteklenmesi konusundaki bu yeni ilgi, bu konuda ne kadar hızlı bir ilerleme kaydedileceğinin bir göstergesidir.

Bu yeni fonlar, en azından kısmen, ABD'nin, küresel HIV tedavi programlarında en büyük bağışçı olmak hasebiyle duyduğu sorumluluk sayesinde aktive edilmiştir. Son on yılda, düşük ve orta gelirli ülkelerde, antiretroviral ilaçlara ulaşım, 2002'de 500.000 kişiden, 2012'de 6,5 milyon kişinin üzerine çıkmıştır. Bu nedenle, yaşam boyu tedaviye alternatif olabilecek uzun vadeli bir girişim, tıbbi olduğu kadar, ekonomik gereksinimlerden de kaynaklanmaktadır. Günümüzde tam tedaviye ilişkin yapılan araştırmalarda özel ve pahalı işlemler kullanılmaktadır; ancak her yeni gelişmede olduğu gibi, antiretroviral tedavide de başlangıçtaki yüksek maliyetin aşağı çekileceği ve bu tedavilerin yaygın olarak kullanılabilir hale geleceği ümit edilmektedir.

IAS, HIV enfeksiyonunun tam tedavisine ilişkin çalışmalar için küresel fonların koordinasyonunda da lider rolünü üstlenmiştir ve bu kuruluşun, tekrarları

önleyecek bir araştırma haritası geliştirmesi beklenmektedir. [2] IAS, düzenlediği son iki konferanstan önce, bu konuda çalıştaylar yapmıştır ve Temmuz 2012'de Washington'da düzenlenecek olan konferanstan önce de bir çalıştay planlanmaktadır. [3] Çeşitli sosyal topluluklarla yapılan çalıştaylar da tam tedavi olasılığına ilişkin farkındalığın yaygınlaştırılmasına katkıda bulunmuştur. [4, 5]

Bu yıl düzenlenen 19. CROI'da, sözlü serbest sunum seansının yanı sıra, konferans öncesinde düzenlenen çalıştaylar, genç araştırmacıların, sürmekte olan araştırmalar hakkında bilgi edinmesini sağlamıştır; özellikle John Mellors tarafından yapılan derleme ve Vincente Planelles tarafından hayvan modelleri konusunda yapılan konuşma bu açıdan yararlı olmuştur. [6, 7]

Berlin olgusu

Son yıllarda, geçmiştekine kıyasla daha etkili, daha kolay tolere edilebilen ve daha dayanıklı tedavilerin geliştirilmesi konusu öne çıkmış olsa da, gerek yönlendirilmiş bağışıklık (işlevsel şifa) aracılığıyla, gerekse eradikasyon (sterilleyen şifa) yoluyla, yaşam boyu tedaviden kurtulmak, hep nihai amaç olmuştur.

HIV enfeksiyonuna doğal olarak dirençli (CCR5'te delta-32 delesyonu için homozigot olan) bir vericiden yapılan kök hücre naklini takiben HIV enfeksiyonundan tamamen kurtulan hasta ile ilgili sunum, 2008 yılında düzenlenen 15. CROI'a damgasını vurmuştur. [8] O zamandan bugüne dek basında geniş bir biçimde yer alan bu olgu, şifa konusunda yapılan araştırmalar açısından iyimser bir bakış açısı oluşmasını sağlamıştır.

Berlin Hastası olarak anılan ve dört yıldır tedavi almadığı halde halen HIV enfeksiyonuna dair herhangi bir kanıt taşımayan Timothy Brown'ın iyileşmesini sağlayan mekanizma, karmaşık ve riskli bir dizi işlemi kapsamaktadır ve bu işlemlerin tek basamağa indirgenmesi henüz mümkün olmamıştır.

Bu olguda, HIV ile enfekte olan ve olmayan bağışık hücreleri öldürmek amacıyla miyeloablatif kemoterapi

ve tüm vücuda radyasyon uygulanmıştır; bunların yanı sıra kullanılan antitimosit globülin, siklosporin, mikofenolat asit (MMF) ve gemtuzumab (anti-CD33) da HIV ile enfekte olan ve olmayan hücreleri öldürmüş olabilir. Bunun ardından, delta-32 mutasyonu açısından homozigot bir vericiden uygulanan allojenik kök hücre transplantı, bağışıklık sistemini CCR5 HIV enfeksiyonuna dirençli olacak şekilde yeniden yapılandırmıştır. Olguda graft-versus-host (GVH) hastalığının ortaya çıkması, vericinin bağışıklık sisteminin kabul edildiğinin göstergesidir. Bütün bu işlemlerin mortalite riski %25'tir ve hastaya aynı işlemler iki kez uygulanmıştır.

19. CROI'da yapılan bir sözlü sunumda, AIDS ile ilintili lenfoma nedeniyle Tim Brown'a uygulanan yöntemle göre daha az risk taşıyan bir işlem olan otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan on hasta sunulmuştur. Ne yazık ki, bu 10 hastanın dokuzunda, transplantasyondan sonra viremi devam etmiştir; viral yükün ortanca değeri 1,5 kopya/mL (aralık <0,2 ile 26 kopya/mL) ve toplam HIV-1 DNA miktarının ortanca değeri 554 kopya/milyon periferik kan mononükleer hücresi (PKMH) (aralık <0,4 ile 2179 kopya/ milyon PKMH) bulunmuştur. Transplantasyondan sonra 2-LTR çemberleri 10 hastanın sadece ikisinde (aralık 1 ile 7 kopya/milyon PKMH) saptanmıştır. Plazma viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan tek hasta, HIV-1 DNA ve 2-LTR çemberleri en fazla sayıda olan olgudur. Ayrıca, PKMH'lerde HIV-1 DNA negatif bulunan bir hastada da plazmada viremi sebat etmiştir. Yazarlar, bu bulguların, Berlin olgusunda CCR-5 delta-32 mutasyonlu vericinin önemli bir rol oynadığının göstergesi olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca söz edilen olgularda, tüm vücuda radyasyon uygulanmamış ve GVH hastalığı ortaya çıkmamıştır; olgulara kendi kök hücrelerinin yeniden verilmesinin de HIV ile enfekte T hücrelerinin yeniden vücuda girmesini sağlamış olabileceği belirtilmiştir. [9]

ABD'de planlanan ve kemik iliği yetmezliği olan HIV pozitif hastalarda allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanmasını amaçlayan bir başka çalışmada, 15 hastadan bir veya ikisinin delta-32 mutasyonlu bir verici ile eşleştirilmesi ve Berlin hastasındaki durumun tekrarlanması ümit edilmektedir. [10]

Bu çalışmanın zor olan yanı, 8 HLA tipi alıcınını ile uyumlu olan bir delta-32 mutasyonlu vericinin bulunmasıdır. CROI öncesinde düzenlenen ön toplantıda, Los Angeles yakınındaki City of Hope Kanseri Merkezi'nden John Zaia, kordon kanı kök

hücre vericilerine ait bir envanter oluşturup, bunu uluslararası kullanıma açma konusunda bir girişim başlatmayı teklif etmiştir. Günümüze dek test edilen 13.000 vericiden 90'ının CCR5 delta-32 delesyonu açısından homozigot olduğu tespit edilmiştir. [5]

İstirahat halindeki T hücresi rezervuarının in vivo koşullarda ilk aktivasyonu

Bu araştırma birçok yönüyle tartışmalı olmakla birlikte, HIV ile latent olarak enfekte olmuş, hücre genomunda entegre olmuş virüsü barındıran, uzun ömürlü ve mevcut antiretroviral ilaçların ulaşamadığı CD4 T hücrelerinden oluşan rezervuarın ortadan kaldırılması için bir stratejiye gereksinim olduğu konusunda bir fikir birliği oluşmuştur.

19. CROI'daki bir sözlü sunumda, viral latentliğin üstesinden gelinebildiğini kanıtlayan bir çalışmanın bulguları dikkat çekmiştir. North Carolina Üniversitesi'nden David Margolis, sözlü sunumunda, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü vorinostatın (suberoylanilid hidroksamik asit, SAHA) tek dozunun, latent olarak enfekte olmuş hücreleri aktive etmek için yeterli olduğunu bildirmiştir. [11] 2005 yılında Margolis, latent rezervuarı stimüle etmek için bir başka HDAC inhibitörü olan valproik asit ile elde ettiği bulguları sunmuştur.

On bir adet histon deasetilazından HDAC 1, 2 ve 3, latentliği devam ettiren bir bariyer oluşturarak, hücre genomuna entegre olmuş virüsün aktivasyonunu sınırlayan primer enzimlerdir. Vorinostat, seçici olarak HDAC 1, 2 ve 3'ü inhibe ederek, latent olarak enfekte olmuş ve istirahat halindeki hücrelerde HIV sunumunu *ex vivo* indüklemektedir. Ancak, kanser tedavisinde kullanımı da onaylanmış olan vorinostat da mutajenik özelliklere sahiptir.

Bu kavram kanıtlama çalışmasında, latent rezervuardaki değişiklik, özellikle istirahat halindeki hücre topluluğunda, hücre ile ilişkili HIV RNA düzeyi ölçülerek belirlenmiştir. Bu da, her bir aviremik hastadan, lökoferez yoluyla yaklaşık dört milyar lenfosit toplanması ve bu lenfositlerin, manyetik antikor boncukları ile işleme tabi tutulmasının ardından, RNA polimeraz zincir reaksiyonu ile test edilebilecek 200-1000 adet istirahat halinde CD4 T lenfosit elde edilmesi anlamına gelmektedir.

Çalışmaya katılan olgulardan altısında, çalışmanın başlangıcında aktivasyon ölçümleri yapılmıştır; bunlar, vorinostat ile karşılaşmadan sonra *ex vivo* test edilmiştir ve tüm hastalarda ölçülebilir bir

değişiklik olduğunu ortaya koymuştur. Her hasta, güvenliği sağlamak için 200 mg tek doz vorinostat ve etkinliği belirlemek açısından ikinci lökoferezin zamanlamasına karar verebilmek için yapılan farmakokinetik çalışması uyarınca da 400 mg şeklinde ayrı bir vorinostat dozu kullanmıştır.

Tedavi edici ikinci 400 mg dozunun uygulanmasının ardından, altı hastanın tümünde, istirahat halindeki CD4 T hücrelerinin RNA sunumunda, 4,8 kat (aralık 1,5 ile 10 kat) gibi çok anlamlı bir artış olmuştur ($p < 0,01$). Tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir; bildirilen diğer yan etkiler de 1. dereceden daha ağır olmamıştır. Tek kopya/mL test kullanılarak yapılan incelemede HIV plazma RNA düzeyinde hiçbir artış olmaması şaşırtıcı ve dikkate değerdir.

Araştırmacılar, bunun, HIV ile latent enfekte olmuş, istirahat halindeki CD4 T hücrelerinin aktivasyonunu *in vivo* koşullarda gösteren ilk çalışma olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bunlar yine de ön bulgular olarak nitelenmelidir. Elde edilen sonuçlar heyecan uyandırmakla birlikte, Margolis, bu *in vivo* koşullarda bulguların, “karma antiretroviral tedavi konusunda ddC dönemi” ile eşdeğer kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmüştür.

Latentliği aktive etme konusunda daha etkili olan başka bileşikler olabilir ve 19. CROI’da, panobinostatın vorinostattan daha aktif olduğunu bildiren *in vitro* veriler bir poster şeklinde sunulmuştur. [12]

Aynı oturumda Liang Shan, *in vivo* koşullarda vorinostat ile işlem gören, latent olarak enfekte olmuş ve istirahat halindeki CD4 T hücrelerinin, viral sitopatik etkiye rağmen, hatta antiretroviral tedavi kullanmakta olan hastaların çoğundan elde edilmiş otolog CD8 T lenfositlerinin varlığında dâhi yaşamlarını sürdürdüğünü belirtmiş ve “virüsü eradike etme çabalarının başarılı olması için, latent HIV-1’i reaktif etmeden önce, sitotoksik T lenfositlerinde HIV-1’e özgül yanıtları uyarmanın gerekli olduğu ve gelecekte yürütülecek çalışmalarda bu durumun dikkate alınması gerektiği” sonucuna varmıştır. [13]

Enfeksiyonun erken döneminde tedavi

HIV enfeksiyonunu tamamen tedavi etme konusunda yürütülen çalışmalarda teorik olarak en kolay hedef, enfeksiyonun en erken döneminde olup, tedaviye hemen başlayan ve viremisi yıllarca baskılanabilen hastalardır.

Latent hücre rezervuarı birkaç hafta içinde oluşmakta ve yıllar boyunca uygulanan etkin karma antiretroviral tedavi ile yavaş yavaş azalmakta ise de, hastaların hemen hemen tümünde viremi, tedaviye ara verildikten sonra birkaç hafta içinde hızla geri dönmektedir. HIV, 1,7 milyar hücrede 1 kopya düzeyine kadar indirilse bile, bu sayı, tedavi kesildiğinde sistemik enfeksiyonun hızla (iki ay içinde) yeniden tesis edilmesi için yeterlidir. [14]

Bu denli düşük düzeyler, viral rezervuarı hedefleyecek bir tedavinin gerçekten önemli olup olmadığı sorusunu akla getirir de, bu düşük düzeye ulaşılması ancak tedaviye çok erken dönemde başlanması veya vireminin çok uzun yıllar boyunca baskılanması sonucunda mümkün olmaktadır. Viral rezervuarı daha çabuk azaltma gereksinimi, kronik enfeksiyon geliştikten sonra antiretroviral tedaviye başlayan tüm hastalar için geçerli olacaktır.

Tedavi kesildikten sonra virüsün hızla geri döndüğü, bu konuyu araştıran pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, bazı küçük gruplarda, hastaların çok küçük bir bölümünde viral kontrolün sürdüğü de gösterilmiştir; bu hastalar genellikle tedaviye akut enfeksiyon döneminde başlayıp, viral yükün birkaç yıl boyunca saptanabilir düzeyin altında tutulduğu kişilerdir.

2011 yılında düzenlenen 18. CROI’da, ANRS Visconti çalışmasında, tedaviye enfeksiyonun erken döneminde (serokonversiyondan sonra, ortanca viral yük >100.000 kopya/mL) başlayan, tedavi ile viral baskılanmanın >3 yıl boyunca sağlandığı ve tedavi kesildikten sonra da >6 yıl boyunca vireminin kontrol altında tutulabildiği az sayıda hastadan söz edilmiştir. [15] Bu yıl CROI’da iki farklı araştırma grubunun daha benzer bulgulardan söz ettiği posterler sunulmuştur.

Maria Salgado ve arkadaşları, serokonversiyon sırasında (viral yük >750.000 kopya/mL, Western Blot belirsiz) tedaviye başlayan ve tedaviyi üç yıl sürdürdükten sonra kestiği halde dokuz yıldan uzun bir süre boyunca viral yükü <50 kopya/mL düzeyinde kalan bir olguyu sunmuşlardır. Bu olgunun başlangıçtaki ve hâlihazırdaki viral kökenleri CCR5/CXCR4 tropiktir ve *in vitro* tam olarak replikasyon yeteneğine sahiptir. Bu 11 yıl içinde virüs minimal düzeyde evrim geçirmiştir.

Aynı hastanın hâlihazırda heterolog ve otolog HIV-1 kökenlerine karşı düşük titrede nötralizan antikörlere sahip olması ve CD8 T hücrelerinde güçlü bir HIV baskılayıcı aktivitenin bulunmaması, elit kontrol sağlayan olgularda, sitotoksik T lenfositleri aracılı baskılamanın dışında bir mekanizmanın söz konusu

olabileceğini düşündürmektedir. [16]

Toulon'daki General Hospital'dan Alain Lefeuvre (2003 yılından bu yana iki yılda bir düzenlenen Uluslararası HIV Persistans Çalıştay'ının düzenleyicilerinden biridir), serokonversiyon sırasında tedavi edilen ve tedavisi ortanca 2,2 yıl (aralık 1,8 ile 4,0 yıl) boyunca sürdürülen bir hasta grubunun %17'sinin (8/45) 10 yıldan uzun bir süredir tedavisiz devam ettiğini ve bunlardan ikisinde viral yükün <20 kopya/mL (diğer 6 hastada ortanca 2500 kopya/mL) olduğunu bildirmiştir. Tedavisine yeniden başlanan (CD4 T hücresi sayısının <350 hücre/mm³ olması nedeniyle) 37 kişide tedaviye yeniden başlanana dek geçen süre ortanca 5,0 yıl (aralık 3,0 ile 8,0 yıl) olmuştur. Bu çalışma, koruyucu mekanizmanın, erken başlanan antiretroviral tedavinin HIV rezervuarını azaltması ile bağlantılı olabileceğini ortaya koymuş, fakat aynı zamanda bu tür bir yanıtın çok nadir görülebileceğinin de altını çizmiştir. [17]

Joseph Margolick ve arkadaşları tarafından sunulan bir posterde, enfeksiyonun erken döneminde (enfekte olduktan sonraki 1 yıl içinde) tanı alan ve tedaviye hemen başlamak (s=57) ya da tedaviyi ertelemek (s=24) üzere rastgele iki gruba ayrılan hastalar arasında, viremi açısından küçük farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Ancak, izlem döneminde hastaların %20'sinin izlemiden çıkmaları ya da başka nedenlerle tedaviye başlayan hastaların çalışmadan çıkarılmaları nedeniyle son değerlendirmeye (tedaviyi kestikten sonraki 24 ay veya tanıdan sonraki 24 ay) alınan hasta sayısı çok azdır. [18]

Daha geniş çaplı bir çalışma olan SPARTAC çalışmasında da enfeksiyondan sonraki 6 ay içinde tanı almış olan ve tedaviyi ertelemek ya da hemen tedaviye başlayıp, 3 ay ya da 12 ay kullandıktan sonra tedaviyi kesmek üzere iki gruba ayrılan 400 olgunun bulguları sunulmuştur. Bu çalışmada da tedaviye erken başlayan hastalarda genel olarak küçük farkların olduğu tespit edilmiştir. [19]

Ancak, eradikasyona ilişkin araştırmalar incelenecek olursa, iki sözlü sunumda, erken tedavinin, viral rezervuarın oluşumunu önlemek için çok geç olsa da, latent olarak enfekte olan hücre havuzunu azaltabileceği ileri sürülmüştür.

Maria Buzon ve arkadaşları, enfekte olduktan sonraki 3 ay içinde antiretroviral tedaviye başlayan ve on yıldan uzun süre boyunca tedavi kullanan hastalarda (s=9) viral rezervuarın boyutu konusunda tahmin yürütmüş ve bu hastalardaki entegre olmuş ve toplam HIV DNA düzeylerini, tedaviye kronik enfeksiyon

sırasında başlayan hastalardaki (s=26) ve elit kontrol hastalarındaki (s=37) düzeylerle kıyaslamıştır. [20]

Primer dönemde tedavi başlanan (sırasıyla p=0,06 ve p=0,001) olgularda ve elit kontrol yapan hastalarda (sırasıyla p=0,003 ve p<0,0001) entegre olmuş ve toplam DNA düzeyleri, tedaviye kronik enfeksiyon döneminde başlayan olgulardakine göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Buna ek olarak, toplam ve entegre olmuş HIV-DNA düzeyleri arasındaki oranın, erken tedavi başlanan ve elit kontrol gruplarında, tedaviye geç başlayanlardakine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (geç tedavi grubu ile karşılaştırıldığında her ikisi için de p=0,04); erken tedavi ve elit kontrol grupları arasında bu açıdan herhangi bir fark saptanmamıştır.

Hasta sayıları az olsa da, enfeksiyondan ne kadar sonra tedavi başlandığına göre de farklılıklar olduğu bildirilmiştir; Fiebig III ve IV evrelerinde tedavi başlanmış olan hastalarda iki yıl sonra ölçülen toplam ve entegre olmuş DNA düzeyleri, Fiebig V evresinde tedavi başlananlarla kıyaslandığında, anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur.

Los Alamos Ulusal Laboratuvarı'ndan Alan Perelson tarafından yapılan bir sözlü sunumda, akut enfeksiyon sırasında tedavi edilmiş 27 olguda, erken tedavinin latent rezervuarın boyutu üzerindeki etkisini ve bunun, başlangıçtaki viral yük ve hedef hücre yeteneği ile ilişkisini araştırmak için matematiksel modelleri kullanmıştır. [21]

Bu çalışmada da, primer enfeksiyon sırasında erken başlanan antiretroviral tedavinin, başlangıçtaki rezervuar boyutu üzerinde ölçülebilir bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyonun başlangıcında erken antiretroviral tedavi ile enfekte olmuş istirahat halindeki hücre sayısı kısıtlanmış, dolayısıyla da tepe viral yük düzeyi düşük olan hastalarda, istirahat halindeki hücrelerdeki yıkılımın da az olduğu şeklinde şaşırtıcı bir sonuç elde edilmiştir. Bu model ayrıca, başarılı antiretroviral tedavi ile CD4 T hücrelerinde sağlanan artışın, viral rezervuarda artışa neden olmadığını da ortaya koymuştur.

İşlevsel şifa elde etme konusunda yapılan araştırmalar

Bazı araştırmacı grupları, eradikasyona bağlı şifadansa, işlevsel bir şifa elde etmek amacıyla immünolojik girişimler konusunda araştırmalar sürdürmektedir.

Pensilvanya Üniversitesi'nden Pablo Tebas, CD4 T hücrelerinin, çinko bağlayan nükleazlar (zinc finger

nuclease-ZFN) aracılığıyla (SB-738 kullanılarak) değişikliğe uğratarak CCR-5 delesyonlu bir fenotipe dönüştürülmesinin (Sangamo BioSciences tarafından geliştirilmektedir) güvenilirlik ve etkinliğine ilişkin bulgular sunmuştur. [22]

Bu işlemde, aferez ile hücreler toplanmakta ve *in vitro* ortamda SB-738 ile işleme tabi tutularak, %15-35 oranında CCR-5 delesyonu olan hücreler elde edilmektedir. Bu hücreler daha sonra çoğaltılmakta, dondurularak saklanmakta ve 5-30 milyar adet hücre, verici kişiye infüzyonla geri verilmektedir.

Bu konudaki üç ayrı çalışmanın bulguları bir araya getirilmiştir; bunlardan birinde, antiretroviral tedaviye immünolojik yanıt veren (başlangıçtaki CD4 T hücrelerinin sayısı >450 hücre/mm³) ve daha sonra tedavisi kesilen (Grup 1, s=6) hastalar, diğer ikisinde ise immünolojik açıdan yanıtız (başlangıçtaki CD4 T hücrelerinin sayısı <500 hücre/mm³) olup, tedaviye ara vermemiş (Grup 2, toplam s=15) olgular bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlar, geçen yıl CROI ve ICAAC konferanslarında sunulmuştur.

Bu çalışmalara dâhil edilen olguların çoğu erkektir; ortalama yaş 48 yıldır ve HIV enfeksiyonunun süresi uzundur (Grup 1 ve 2'de sırasıyla ortalama 12 ve 18 yıl). Ortalama CD4 T hücresi sayısı ve CD4:CD8 oranı Grup 1'de sırasıyla 921 (+222) hücre/mm³ ve 1,4 (+0,6), Grup 2'de 335 (+89) hücre/mm³ ve 0,7 (+0,3) bulunmuştur. Çalışmalardaki izlem süresi ortalama 325 gündür (aralık 90 – 738 gün).

İnfüzyondan sonra, Grup 1'de (s=6) CD4 T hücrelerinin sayısında yaklaşık 1500 hücre/mm³ düzeyinde bir artış olmuştur. Tedaviye ara verildiğinde hücre sayısı yeniden azalmış, fakat izlem sırasında yine de başlangıç düzeyinin hayli üzerinde seyretmiştir. Grup 2'deki CD4 T hücresi yanıtları başlangıçta yaklaşık 500 hücre/mm³ artış, daha sonra 200-300 hücre/mm³ düzeyinde düşüş şeklinde olmuştur; tedaviye hiç ara vermeyen bu hasta grubunda hücre sayıları, bir yıldan uzun süren izlem boyunca sabit seyretmiştir. CD4 T hücrelerindeki artış, interlökin (IL)-2, IL-7 ve IL-15 düzeylerindeki artış ile birlikte seyretmiştir.

CD4:CD8 oranı her iki grupta da anlamlı ölçüde artmış, izlem sırasında Grup 1 hastalarında normalleşerek 1,0 düzeyinde seyretmiş, Grup 2 hastalarında ise 2,5 düzeyine yükselmiştir; tedaviye ara verilen dönemlerde hücrelerin düştüğü, fakat daha sonra stabil seyrettiği görülmüştür.

Değişikliğe uğramış hücrelerin izlem boyunca

saptanabildiği, izlemin 48. haftasında dolaşımdaki CD4 T lenfositlerinin %2 civarında olduğu bildirilmiştir. Grup 2'de tedaviye ara verildiğinde düzeylerin daha yüksek olduğu, daha sonra %2'ye düştüğü gözlenmiştir. Birden çok rektal biyopsi alınmış ve dolaşımdaki bu hücrelerin başka dokulara da ulaştığı tespit edilmiştir. İzlem boyunca dokularda saptanan CCR5 değişikliği yapılmış hücrelerin düzeyi, kandakilere benzer veya onlardan daha yüksek bulunmuştur.

Tedaviye ara verildiği dönemde, ilk 8 hafta içinde viral yük, tedaviye ara verilen diğer çalışmalarda olduğu gibi, 100.000 kopya/mL düzeylerine yükselmiş, tedavi kullanılmayan dönemin son 4 haftasında ise bir log kadar düşmüş, ancak yine de antiretroviral tedaviden önceki dönemde saptanan düzeylerin üzerinde seyretmiştir. Üç ay sonra tedaviye yeniden başlandığında, altı hastanın tümünde viral yük yeniden saptanabilir düzeyin altına inmiştir. Daha sonra delta-32 mutasyonu açısından heterozigot olduğu saptanan bir olguda, tedavi kesildiğinde viral yükte hafif bir yükselme olmuş (10.000 kopya/mL), fakat bunun ardından viral yük kendiliğinden yeniden baskılanarak, 8. haftada saptanabilir düzeyin altına inmiş ve tedaviye 12. haftada yeniden başlanıncaya dek saptanabilir düzeyin altında seyretmiştir.

Bu araştırma grubu, viral rezervuardaki değişiklikleri, az sayıda kopyaya duyarlı HIV DNA testleri kullanarak ölçmüşlerdir. Altı hastanın dördünde herhangi bir değişiklik gözlenmemiş, bir hastada, tedavinin kesildiği dönemin 12. ve 20. haftalarında geçici bir 4 kat artış olmuş, fakat daha sonra viral yük başlangıçtaki düzeylerine dönmüştür. Diğer hastada ise viral yükte 9 kat artış olmuş, tedaviye başladıktan 16 hafta sonra viral yük başlangıçtaki düzeye geri dönmüştür.

Yan etkiler hafif (hafif titreme, ateş, baş ağrısı, yorgunluk) ve geçici nitelikte olmuştur; genellikle infüzyondan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkmıştır. Bir olguda birkaç gün süren artrit, diğer bir olguda da vücutta sarmısak benzeri bir koku olmuştur.

Bir sonraki aşama, engraftmanı teşvik etmek için siklofosfamid gibi immün modülatör ilaçların kullanılması ve delta-32 delesyonu için heterozigot olan başka hastaların incelenmesidir.

Antiretroviral tedaviye ara verilmeden önce tedavi şemasına pegile interferon (peg-IFN) eklenmesi ve tedavi kesildikten sonra sadece peg-IFN ile tedaviye devam edilmesi ile ilgili bazı çalışmaların bulguları, peg-IFN'nin, antiviral bir mekanizma

ile değil, bağışıklık aracılı bir yolu kullanarak viral geri tepmeyi geciktirdiğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmalardaki izlem süresi kısadır (12 ve 24 hafta). [23, 24, 25] 

Yorum

Bu toplantıda, HIV enfeksiyonunun tamamen iyileşmesini sağlayacak çözümün bulunmasının en azından on yıl alacağı belirtilmiştir. HIV hileli bir bilmecedir; virüs esnek ve kolay adapte olan bir yapıya sahiptir ve virüse karşı gelişen bağışık yanıtlar karmaşıktır. Yine de, kilit nitelikteki bazı konularda elde edilen bu gelişmeler son derece değerlidir.

Farklı yaklaşımların karşılaştırılabilmesi ve değerlendirilebilmesi için ortaklaşa çalışmaların yapılması teşvik edilmektedir. [26, 27]

Hâlihazırda lisanslı olan bazı bileşikler, latentliğin üstesinden gelebilmek amacıyla kullanılabilir olmaları açısından incelenmektedir. Bunlar arasında prostratin, lonomisin, tapsigargin (bir kalsiyum pompası inhibitörü), forbol 12-miristat 13-asetat (PMA), tifostin-A (seçici olmayan bir tifostin fosfat inhibitörü), T hücre reseptörlerine sinyal ulaştırabilecek CD3/CD8 antikörleri, fosfolipaz A (PLA), toll benzeri reseptör 7 (TLR7; GS-9620 dâhil) ve protein kinaz-C (PKC) agonistleri sayılabilir. Gilead ve Merck dâhil olmak üzere bazı ilaç şirketleri, başka olası histon deasetilaz inhibitörleri araştırmaktadır ve bulmuşlardır.

Çalışmalara dâhil olacak gönüllüler açısından etik konular dikkate alınacak olursa, çeşitli sosyal toplulukların bu çalışmalarda ortak olması önem taşımaktadır. HIV'i tamamen iyileştirecek bir mekanizma bulunsa bile, bu sadece bazı hastalar için geçerli olabilir.

Hâlihazırda kullanılan tedavilerle yaşam beklentisini normal sınırlara çekmek mümkün olduğuna göre, tam tedavi konusundaki çıta hayli yüksektir. Bu konuda yapılacak çalışmalarda, bazı hastalardan kullandıkları tedavileri kesmeleri istenecektir; ayrıca, kullanılacak çeşitli maddelerin mevcut antiretroviral ilaçlara göre çok daha fazla toksik etkileri olabilecektir. En azından yakın gelecekte, bu ilk çalışmalarda hastaların alacağı riskler, elde edilecek olan bireysel yararlardan daha fazla olacaktır.

Enfeksiyonun erken döneminde tedavi kullanılması, bu kişileri, HIV enfeksiyonunu tamamen iyileştirme stratejisinin bazı kısımlarına yanıt verecek hale getirebilir. Bu denli erken tanı almış kişiler, bu çalışmalara katılma kararı alabilirler; çünkü akut enfeksiyon döneminde ART başlanan hastalarda latent enfeksiyon havuzu, bu kişileri, HIV eradikasyonunu hedefleyen pilot çalışmalar açısından en iyi aday haline getirebilir.

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, tüm kaynaklar 19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (19th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) (5-8 Mart 2012, Seattle) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Fauci A. A Fauci. The HIV/AIDS research agenda: a view from NIAID. 17th CROI 2010, 16-19 February 2010, San Francisco. Genel oturum 5. 16 Şubat 2010.

http://retroconference.org/2010/data/files/webcast_2010.htm

2. International AIDS Society (IAS). Towards a cure: global scientific strategy. Şubat 2011.

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=370>

3. International AIDS Society (IAS). Towards a cure: global scientific strategy. Washington toplantısı 2012.

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=349>

4. Treatment Action Group. Report: HIV cure-related clinical research workshop, Ekim 2011.

<http://www.treatmentactiongroup.org/cure/2011-workshop-report>

5. ATAC Cure Research Workshop. 4 Mart 2012.

6. Mellors J. HIV Reservoirs and Cure Research. Workshop: Program Committee Workshop for New Investigators and Trainees (2. Kısım) 5 Mart 2012 Pazartesi 11:00 AM, Seattle.

<http://retroconference.org/static/webcasts/2012/>

7. Planelles V. Models for the Study of Latency. Workshop: Frontiers in Laboratory Science Workshop. 5 Mart 2012 Pazartesi 2:30 PM, Seattle.

<http://retroconference.org/static/webcasts/2012/>

8. Hutter G et al. Treatment of HIV-1 infection by allogeneic CCR5-D32/D32 stem cell transplantation: a promising approach. Poster özeti 719.

<http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/31704.htm>

9. Cillo A et al. Plasma viremia and cellular HIV-1 DNA persist despite autologous hematopoietic stem cell transplantation for AIDS-related lymphoma. Sözlü sunum özeti 154.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/42793.htm>

10. Allogeneic Transplant in HIV Patients (BMT CTN 0903)

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01410344>

11. Margolis D et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on ART. Geç özet sözlü sunum 157LB.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45315.htm>

12. Rasmussen T et al. The histone deacetylase inhibitor (HDACi) panobinostat (LBH589) stimulates HIV-1 expression more potently than other HDACi in clinical use and disrupts HIV latency at clinically achievable concentrations. Poster özeti 370.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43423.htm>

13. Shan et al. Elimination of the latent reservoir for HIV-1 requires induction of cytolytic T lymphocyte responses. Sözlü sunum 153.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43184.htm>

14. Chun T-W et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. AIDS 2010; 24 (18): p 2803–2808 (27 Kasım).

http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2010/11270/Rebound_of_plasma_viremia_following_cessation_of.6.aspx

15. Saez-Cirion A et al. Long-term HIV-1 Control after interruption of a treatment initiated at the time of primary infection is associated to low cell-associated HIV DNA levels: ANRS VISCONTI Study. Poster özeti 515.

<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/41477.htm>

16. Salgado M et al. 357 Title: Prolonged Control of Replication-competent Dual-tropic HIV-1 following Cessation of HAART. Poster özeti 357.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43398.htm>

17. Lafeuillade A et al. Long-term control of HIV reservoir after a 2-year ART course at acute infection. Poster özeti 358.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43198.htm>

<http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/358.pdf> (PDF)

18. Margolick J et al. 356 Effect of randomized HAART on viral suppression off therapy in patients with acute/early HIV infection. Poster özeti 356.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45103.htm>

<http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/356.pdf> (PDF)

19. Fidler S et al. The effect of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection: final results from an international randomised controlled trial; SPARTAC. 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. 17-20 July 2011. Rome, Italy. Sözlü sunum özeti WELBX06. See:

<http://i-base.info/htb-south/1528/>

20. Buzon M et al. Treatment of early HIV infection reduces viral reservoir to levels found in elite controllers. Sözlü sunum özeti 151.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44634.htm>

21. Perelson et al. Immediate antiviral therapy restricts resting CD4+ infection but does not accelerate the decay of latent infection. Sözlü sunum özeti 152.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43222.htm>

22. Tebas et al. Induction of acquired CCR5 deficiency with zinc finger nuclease-modified autologous CD4 T cells (SB-728-T) correlates with increases in CD4 count and effects on viral load in HIV-infected subjects. Sözlü sunum özeti 155.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43132.htm>

23. Mexas A et al. Concurrent Measurements of Total and Integrated HIV DNA Provide Insight into the Mechanism of Reduced Reservoir Size in an Interferon-alpha followed by Structured Treatment Interruption Trial. Poster özeti 374.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44147.htm>

24. Papasavvas E et al. Immune Correlates of Sustained IFN-alpha-mediated Suppression of HIV Replication: Association with IFN-alpha-mediated Signaling and Increased NK Cell Responses. Sözlü sunum özeti 93.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43948.htm>

25. Azzon L et al. Pegylated interferon-alpha 2A monotherapy induces durable suppression of HIV-1 replication and decreased HIV DNA integration following ART interruption. Poster özeti 631.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43413.htm>

26. Collaboratory of AIDS Researchers for Eradication (CARE) and the Delaney AIDS Research Enterprise (DARE).

<https://www.delaneycare.org/>

27. Defeat HIV – The Delaney Cell and Genome Engineering Initiative, Fred Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington, Seattle.

<http://defeathiv.org>

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

D:A:D çalışmasında böbrek yetmezliği

Simon Collins, HIV i-Base

İleriye dönük, geniş çaplı D:A:D çalışma grubunda elde edilen verilerin analizi ile başlangıçta böbrek işlevleri normal olan hastalar incelenmiş ve böbrekteki değişiklikler ile antiretroviral ilaçlar ve tedavi değişiklikleri arasındaki ilişkiler,

böbreğe ve HIV ile ilişkili risk faktörlerine göre düzeltme yapılarak incelenmiştir.

Bu çalışmaya, 2004 yılından itibaren antiretroviral tedavi başlanan ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) >90 mL/dak olan >22.600 hasta dâhil edilmiştir. Böbrekteki işlev bozukluğunun ilerlemesi,

tGFH'nin <70 mL/dak (böbrek üzerindeki toksisite riski nedeniyle tedavide proaktif değişikliklerin yapılmasını gerektiren eşik düzey), doğrulanmış GFH'nin de <60 mL/dak düzeyine inmesi şeklinde tanımlanmıştır.

Ortanca 4,5 yıllık (Çeyrek değerler genişliği-ÇDG 2,7-6,1) bir izlem süresi içinde, hastaların %2,1'inde doğrulanmış GFH <70 mL/dak düzeyine inmiş ve %0,6'sında kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişmiştir; insidans hızı (İH; her 1000 hasta yılı için %95 güven aralığı-GA) sırasıyla 4,78 (4,35 ile 5,22) ve 1,33 (1,10 ile 1,56) bulunmuştur.

Tahmini glomerül filtrasyon hızı azalmış olan

bireylerde, aktif olarak değiştirilen tek antiretroviral tenofovir olmuştur (tGFH 60-70 mL/dak düzeyine karşılık >90 mL/dak); düzeltilmiş İH oranı 1,72 (%95 GA 1,38 ile 2,14) bulunmuştur. Bu durum, tenofovirin böbrek üzerindeki etkileri konusundaki genel farkındalık düzeyinin yüksek olmasına bağlanmıştır.

Tenofovir ile atazanavir/ritonavirin birikimli kullanımının, doğrulanmış GFH = 70 mL/dak ile bağımsız bir ilişki sergilediği, ancak KBH ile böyle bir ilişkinin bulunmadığı gözlenmiştir. Lopinavir/ritonavir (Kaletra), böbreğe ilişkin sonlanma noktalarının gelişme riskinde, abakavir ise sadece KBH riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Bakınız Tablo 1.

ARV	Doğrulanmış GFH <70 İH (%95 GA)	p-değeri	KBH İH (%95 GA)	p-değeri
tenofovir	1,18 (1,12 -1, 25)	<0,0001	1.08 (0,97-1, 21)	0,16
abakavir	1,04 (0,99-1, 09)	0,061	1.08 (1,00-1, 17)	0,046
atazanavir/r	1,20 (1,09 -1, 32)	0,0002	1.16 (0 ,95-1, 42)	0,15
atazanavir	1,10 (0,92 -1, 33)	0,29	0.80 (0,45-1, 43)	0,45
lopinavir/r	1,11 (1,05 -1, 17)	0,0002	1,24 (1,13 -1, 36)	<0,0001
diğer PI/r	1,03 (0,95-1, 11)	0,52	1,11 (0,97 -1, 26)	0,13

Tablo 1. D:A:D çalışmasında antiretroviral ilaçlara birikimli olarak (her yıl için insidans hızı) maruz kalma ve böbreğe ilişkin sonlanma noktaları

ARV, antiretroviral; GA, güven aralığı; GFH, glomerül filtrasyon hızı; İH, insidans hızı; KBH, kronik böbrek hastalığı; r, ritonavir

Tenofovir, atazanavir/r ve lopinavir/r konusunda tespit edilen ilişkiler yakın tarihli kullanımlar için geçerlidir; ilaç kesildikten >1 yıl sonra oranlar 1,0'e ulaşmıştır. Doğrulanmış GFH =70 için diğer kestiriciler, yaş (her 10 yıl için 2,63; 2,33 ile 2,96),

diyabet (1,54; 1,06 ile 2,23), hepatit B virüsü (1,56; 1,10 ile 2,22), hepatit C virüsü (1,47; 1,09 ile 2,00), mevcut CD4 T hücresi sayısı (her iki kat artış için 0,75; 0,69 ile 0,82) ve önceden AIDS tanısı almış olmak (1,38; 1,13 ile 1,69) olarak belirlenmiştir. +

Yorum

Çalışmada, bu insidans hızlarının genel olarak düşük olduğu sonucuna varılmış olsa da, yaşam boyu antiretroviral tedavi kullanımı dikkate alındığında ve özellikle de insidans hızı yaşla birlikte artış gösteriyorsa, izlem sürelerinin böbrekteki dramatik işlev kaybını saptamak için fazlasıyla kısa olduğunu vurgulaması açısından bulgular önemlidir. Yine de, beş yıl içinde, tGFH'nin >90 mL/dak düzeyinden <70 mL/dak düzeyine inmesi, tenofovir kullanan hastalarda, hiç kullanmayanlara göre iki kat daha fazla olmuştur.

Çalışma, tenofovirin proaktif olarak değiştirilmesinin, bir yıl sonra koruyucu bir etki yaptığını ve atazanavir/r veya lopinavir/r kullanan bireylerde böbrek işlevlerinin yakından izlenmesinin uygun olacağını ortaya koymuştur.

Kaynaklar

Ryom L et al for the D:A:D Study Group. Exposure to ARV and the risk of renal impairment among HIV+ persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. 19th CROI, 5-8 March 2012, Seattle. Poster özeti 865.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45437.htm>

<http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/865.pdf>

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

HIV ve beyin: CHARTER çalışmasının ve diğer çalışmaların boylamsal sonuçları

Nathan Geffen, CSSR

Santral Sinir Sistemi HIV Antiretroviral Tedavinin Etkilerinin Araştırılması [CNS HIV AntiRetroviral Therapy Effects Research (CHARTER)] çalışmasının amacı, HIV ile ilintili santral ve periferik sinir sistemi komplikasyonlarının antiretroviral tedaviden nasıl etkilendiğini incelemektir. [1] Bu çalışma 2002 yılından bu yana, Amerika Birleşik Devletleri'nde birden çok merkezde sürdürülmektedir ve 1600 kadar hastayı kapsamaktadır. CHARTER grubu, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2012'de birkaç çalışmanın bulgularını sunmuştur. [2] Burada ise, nörobilişsel zayıflamanın tanınması, kestirilmesi veya önlenmesi konusunda en doğrudan etkiye sahip gibi görünen çalışmalar tartışılmıştır.

Asemptomatik nörobilişsel yetersizlik, işlevsel açıdan yetersiz sonuçlara yol açmaktadır

Blackstone ve arkadaşları, 578 katılımcıyı, bir dizi ayrıntılı nöropsikolojik test, bilişsel yakınmalar için hasta tarafından doldurulan bir anket ve çalışma kapasitesini ve ilaç yönetimi işlevlerini ölçen, performans temelli görevleri kullanarak değerlendirmiştir. Katılımcıların 375'i normal olarak değerlendirilirken, 175'inin asemptomatik nörobilişsel yetersizlik (ANY) ölçütlerine uyduğu tespit edilmiştir. Bir diğer 40 hasta da HIV ile ilintili nörobilişsel bozukluk (HİNB) olarak değerlendirilmiş, bunların da 14'ünde HIV ile ilintili demans olduğu belirlenmiştir.

Semptomatik HİNB grubunda depresyon belirtilerinin diğer gruplardakine göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğu ve çalışma anındaki CD4 T hücresi sayılarının da daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışma anındaki CD4 T hücresi sayısı ve depresyon belirtilerine göre düzeltme yapıldıktan sonra, ANY olgularının çalışma kapasitesinin normal bireylerdekine göre daha kötü, fakat HİNB grubundaki bireylerdeki ile benzer olduğu görülmüştür (her iki karşılaştırma için de $p < 0,001$). İlaç yönetimi testlerinde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, bu çalışmanın bulgularının, ANY'nin, genelde algılandığından daha az iyi huylu bir durum olduğunu ortaya koyduğu ve hafif nöropsikolojik yetersizliğin, işlevsel açıdan kötü sonuçları olabildiğine dair başka çalışmaların bulguları ile uyumlu olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmanın sonuç bölümünde, günlük işlevselliğe ilişkin performansa dayalı testlerin, HİNB tanısı içine

dâhil edilmesi gerektiği önerilmiştir. [3]

Nörobilişsel yetersizliği ölçen boylamsal çalışma

Heaton ve arkadaşları, HIV pozitif hastalarda nörobilişsel işlevi, ayrıntılı laboratuvar, nöromedikal ve nöro-davranışsal testler vasıtasıyla 18-42 ay boyunca her 6 ayda bir izlemişlerdir. [4]

Çalışmada, 18-42 ay içinde, 99 (%22,7) katılımcıda nörobilişsel yetilerin azaldığı, 266 (%61) hastada sabit kaldığı ve 72'sinde de (%16,5) arttığı gözlenmiştir. Ancak, çok değişkenli Cox regresyon analizinde, sadece, etki karışımı yaratan yandaş bir hastalığın bulunmasının (risk oranı-RO 2,4; %95 güven aralığı-GA 1,4, 4,0; $p=0,0015$), antiretroviral tedavinin kesilmiş olmasının (RO 1,6; %95 GA 1,1, 2,5; $p=0,025$) ve CD4 T hücresi sayısının düşük olmasının (RO 1,1; %95 GA 1,02, 1,21; $p=0,017$) kestirici olduğu bildirilmiştir.

Heaton tarafından aynı hasta grubunda yürütülen bir başka çalışmada, ANY'li olgularda ($s=84$) ve hafif nörobilişsel bozukluk (HNB) bulunan bireylerde ($s=57$) nörobilişsel yetilerin, bu açıdan normal olanlara göre ($s=246$) istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde azalma eğilimi gösterdiği belirlenmiştir (sırasıyla %23, %30 ve %13; $p=0,004$). Ayrıca, ANY hastalarının düzelme olasılığı da nörobilişsel açıdan normal olan gruba göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %7 ve %21; $p=0,008$). Bu bulgular, ANY ve HNB'nin, zaman içinde nörobilişsel işlevi azaltan, klinik açıdan önemli faktörler olduğunu doğrulamaktadır ve Blackwell'in bulguları ile uyumlu bulunmuştur. [5]

Nörobilişsel performansın kestirilmesinde kullanılan biyogöstergeler

CHARTER çalışmasının araştırmacıları, bilişsel azalmanın kestirilmesini sağlayacak biyogöstergeleri de araştırmışlardır. Çalışmaya katılan ve %85'i antiretroviral tedavi kullanmakta olan 350 kişiden beyin omurilik sıvısı (BOS) alınmıştır. Yaklaşık bir yıl içinde, olguların %70'inden tekrar BOS örnekleri toplanmıştır. Başlangıçta elde edilen BOS örneklerinde, biyogöstergeler ile nörobilişsel yetmezlik arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Ancak, izlem örneklerinde ilginç ilişkiler olduğu ortaya çıkmıştır. Başlangıçta sfingomiyelin/seramid oranının düşük olması, nörobilişsel performansta azalma olacağına dair kestirici özellik sergilemiştir ($p=0.047$). Sfingomiyelin, başlıca sinir dokusunda ortaya çıkan bir lipittir. Seramid, hücrelerde büyük konsantrasyonlarda oluşan bir lipid maddedir ve sfingomiyelinin bileşenlerinden biridir. Yazarlar, bu oranın kestirici potansiyelinin, seramidin bazı türlerinde zaman içinde gerçekleşen artıştan kaynaklandığına işaret etmişlerdir. Bazı kolesterol esterlerinin düşük düzeyleri de nörobilişsel zayıflama ile ilişkili bulunmuştur (p değeri, türe göre değişmek üzere 0,046 ile 0,007 arasında bulunmuştur).

Diğer taraftan, başlangıçtaki BOS örneklerinde iki trigliserit türünün düzeylerinin yüksek bulunması, nörobilişsel yetilerin düzelmesi açısından kestirici bulunmuştur (iki tür için $p=0.005$ ve $p=0.006$). İzlemde toplanan örneklerde bunların değerlerinin daha düşük bulunması, zaman içinde normale döndüklerini düşündürmektedir. [6]

CHARTER tarafından yürütülen bir başka çalışmada, araştırmacılar, bilişsel yetersizliği kestirmek için bir dizi biyogöstergiyi denemişlerdir. Yüzden biraz daha az sayıda HIV pozitif birey, dört gruba ayrılmıştır: sabit biçimde normal, sabit biçimde azalmış, kesinlikle kötüleşen ve kesinlikle düzelen. Olguların tümünde, 6 aydan biraz daha uzun bir ara ile iki kez nörobilişsel testler, flebotomi ve lomber ponksiyon yapılmıştır (çeyrek değerler genişliği -ÇDG 5,6 ile 70). Araştırmacılar, CCL2, CXCL10, CX3CL1, CXCL12, IL-6, TNF-alfa, çözünür TNF reseptörleri (sTNFR, p75) ve çözünür CD14 (sCD14) değerlerini ölçmüşlerdir. Olguların %74'ü, başlangıçtan itibaren antiretroviral tedavi kullanmaktadır (mevcut CD4 T hücresi ortanca değeri 394 hücre/mm³ ve en düşük ortanca değeri 110 hücre/mm³); bunların %54'ünde plazma ve BOS viral yükü saptanabilir düzeyin altındadır. Olguların %92'sinde, sCD14, CCL2, CXCL10, sTNFR, ve TNF-alfa kombinasyonu, nörobilişsel durumun kestirilmesini sağlamıştır. Hatalı sınıflama oranı %20 olarak kabul edildiğinde, TNF-alfa'nın panelden çıkarılabileceği sonucuna varılmıştır.

Başlangıç anında normal performans sergileyen hastalarda, sCD14, IL-6, CXCL12, CCL2 ve sTNFR kombinasyonu, olguların %94'ünde ikinci örnekleme zamanında bilişsel durumun doğru sınıflanmasını sağlamıştır. Hata oranı %20 olarak kabul edildiğinde, sCD14, CXCL12 ve IL-6, %82 olgunun, sabit biçimde normal gruba dâhil edilerek doğru sınıflanmasına olanak tanımıştır. İlk örneklem sırasında nörobilişsel

performansı zayıf bulunan olgularda, CCL2, TNF-alfa, sCD14 ve CX3CL1, %96 olgunun, sabit biçimde azalmış sınıfına dâhil edilerek doğru sınıflanmasına olanak tanımıştır.

En sık tanımlanan iki biyogöstergenin sCD14 ve CCL2 olduğu belirlenmiştir. Bunlar, monosit ve makrofaj aktivasyonunun göstergeleridir. Nörobilişsel açıdan sabit olan tüm olgular doğru sınıflanmıştır. [7]

Bir başka biyogösterge çalışmasında, antiretroviral tedavi ile virolojik olarak baskılanmış 34 HIV pozitif hastanın nörobilişsel durumu, yaş açısından eşleştirilmiş 34 HIV negatif hastanın durumu ile karşılaştırılmıştır. Her hasta iki kez kontrole gelmiştir. Hasta grupları arasındaki farklılıklar bildirilmemiştir. Ancak, ilk ziyarette nörobilişsel yetileri zayıflamış bulunan 13 olgudan 10'unun ikinci ziyarette de sabit kalması, buna karşılık, ilk ziyarette nöropsikolojik açıdan normal olan 21 olgunun biri hariç tümünün normal kalması ilginç bir bulgu olmuştur. Nörobilişsel zayıflığın sebat ettiği olgularda, başlangıçtaki düzeltilmiş sCD163 düzeyinde başlangıca göre çok az değişiklik olmuş, normal kalanlarda ise düzey düşmüştür (en küçük ortalama kare değeri: -1,1'e karşılık -280; $p=0.056$). [8]

Santral obesite ve diyabetin rolü

CHARTER çalışmasının bir başka alt çalışmasının bulguları, Allen McCutchan ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. Bu çalışmada, 130 HIV pozitif hastada, diyabet, obezite ve bilişsel zayıflama arasındaki ilişki incelenmiştir. [9]

Katılımcıların %40'ında nörobilişsel zayıflık tespit edilmiştir. Yaş ve enfeksiyonun daha uzun süredir devam ediyor olması, nörobilişsel yetilerdeki azalma açısından kestirici bulunmuştur. Aynı durum bel çevresi için de geçerlidir; ancak bel çevresi, sadece 55 katılımcıda ölçülmüştür. Beden kitle endeksi (BKE) HOMA skoru (insülin direnci için kestirici) ve leptin düzeyleri ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Hastanın kendi beyanına dayanan diyabet, nörobilişsel azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, CHARTER çalışmasının tüm grubu için yapılan ve 55 yaşın üzerindeki hastalarda bir ilişki saptarken, 55 yaşın altındakilerde herhangi bir ilişki saptamayan analiz sonuçları ile çelişmektedir.

Sitomegalovirüs (CMV) düzeyleri ve bilişsel zayıflama

Letendre ve arkadaşları, sitomegalovirüs (CMV) düzeyleri ile nörobilişsel özellikler, hastalık ve demografik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmak

amacıyla 138 HIV pozitif hastayı incelemiştir. CMV antikoru konsantrasyonları, enzim aracılı immünoabsorbent test ile ölçülmüştür.

Yüksek CMV antikoru düzeyleri, ileri yaş ($r=0,23$; $p=0,006$), CD4 T hücresi en alt değerinin düşük olması ($r=-0,34$; $p<0,0001$), antiretroviral tedavi kullanımı ($p=0,004$), ve genel kusur puanının düşük olması ($r=0,17$; $p=0,04$) ile ilişkili bulunmuştur. Antiretroviral tedavi kullanmayan hastalarda CMV antikoru düzeyleri BOS'ta HIV RNA düzeylerinin yüksek olması ile ilişkili ($r=0,29$; $p=0,05$) bulunmuş, fakat aynı ilişki plazma viral yük düzeyleri için saptanmamıştır. Çok değişkenli analiz, genel kusur puanının kötü olmasının, yüksek CMV antikoru düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve CMV antikoru düzeyi ile plazma HIV RNA düzeyi arasında bir etkileşim olduğunu ortaya koymuştur ($p=0,02$).

Etkileşimin analizi, yüksek CMV normal antikoru düzeylerinin, sadece plazma HIV RNA düzeyleri saptanamaz olan bireylerde genel kusur puanlarının kötü olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Yazarlar, CMV antikollarının yüksek düzeylerinin, nörobilişsel işlevsellikteki yetersizlik ile ilişkili olduğunu sonucuna varmışlardır. HIV ile yaşayan bireylerin yaşlanması ve CMV'nin, santral sinir sistemindeki HIV üzerindeki olumsuz etkileri dikkate alınarak, bu bulguların, antiretroviral tedaviye daha erken başlanması açısından önemli olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, çalışmanın sonuçlarının, CMV profilaksisinin yararlı olduğu konusundaki mevcut verileri desteklediği de ifade edilmiştir. [10]

HIV ile yaşayanlarda ileri yaş ve bilişsel işlevsellik

açısından anlam taşıyan bir başka bulgu da CHARTER çalışmasının bir alt grubu olan 205 hasta ile yapılan bir çalışmadan gelmektedir. Bu hastalardan 162 BOS ve 230 plazma örneği alınmıştır. Tenofovirin BOS ($s=44$) konsantrasyonlarının, ilerleyen yaşla birlikte plazma konsantrasyonlarından ($s=44$) daha hızlı arttığı gösterilmiştir. Elli beş yaşın üzerindeki hastalarda efavirenz konsantrasyonlarının, BOS'ta ($s=66$), plazma konsantrasyonlarına ($s=77$) göre daha ılımlı bir meyille ve daha kararlı bir biçimde yükseldiği tespit edilmiştir. Plazma ($s=109$) atazanavir konsantrasyonları yaşla birlikte hafifçe azalırken, BOS ($s=58$) konsantrasyonları sabit kalmıştır. Antiretroviral ilaç konsantrasyonları daha yüksek olanlarda nörobilişsel işlevsellik daha kötü bulunmuştur; yazarlar bunun, ilaçların nörotoksik özelliğine bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu bulguların doğrulanması için, yaşlı HIV pozitif bireylerde daha fazla veriye gereksinim olduğu belirtilmiştir. [11]

European AIDS Clinical Society (EACS) kılavuzu, HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluğun tanısı için yeterince duyarlı değil

Ignacio Perez-Valero ve arkadaşları, semptomatik olan ve olmayan HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluk (HİNB) tanısı için yeni yayımlanmış EACS kılavuzunu, HIV Demans Skalası (HDS) ile karşılaştırmıştır (Tablo 2). [12]

CHARTER çalışmasında kullanılan ve birkaç saat süren ayrıntılı nöro-davranışsal testler, altın standart olarak kullanılmıştır.

	Duyarlılık %	Özgüllük %
Semptomatik HİNB için EACS taraması	57	95
HİNB için EACS taraması	15	91
Semptomatik HİNB için HDS taraması	52	64
HİNB için HDS taraması	50	73

Tablo 2 EACS ve HDS'nin, semptomatik olan ve olmayan HİNB'yi saptamada duyarlılık ve özgüllüğü EACS, European AIDS Clinical Society; HDS, HIV Demans Skalası; HİNB, HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluk.

Yazarlar, EACS ve HDS taramalarının, olguların saptanması için yeterli duyarlılığa sahip olmadığını ifade etmiş ve HİNB'nin tam kapsamı düşünüldüğünde, EACS taramasının duyarlılığının özellikle yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak yazarların dikkate almadığı önemli nokta, EACS kılavuzunun, doktorların hastalarına ayıracağı zamanın sınırlı olmasının yanı sıra, birçok hekimin,

nörobilişsel yetersizliği, HIV yönetiminin önemli bir parçası olarak kabul etmeyişi de dikkate alarak hazırlanmış olduğu ve daha çok bu konuda farkındalık yaratmayı amaçladığı gerçeğidir. Bu bulgular, birkaç dakika içinde kabaca da olsa bazı acil sevklerin yapılmasına olanak tanıyan basit değerlendirmelerin, klinik bakım hizmeti içinde yeri olmadığı anlamına gelmez. 

Yorum

HIV'in beyin üzerindeki etkisi, hastalara sunulan bakım hizmetinin halen önemli bir boyutunu oluşturmaktadır ve bu veriler, bu açıdan önemlidir. İlerlemiş HIV hastalığı HİNB ve demansa yol açabilmektedir; ancak bunun biyolojik mekanizmaları iyi anlaşılamamıştır. Asemptomatik hastalarda, özellikle de CD4 T hücresi sayısı yüksek ve/ya viremi antiretrovirallerle veya antiretroviraller olmadan kontrol altında olanlarda HIV'in veya antiretrovirallerin bilişsel yetilerdeki azalmaya katkısı olup olmadığı bilinmemektedir.

CHARTER çalışmasının bulguları tanının kestirilmesine yardımcı olsa da, subklinik değişiklikler olduğuna dair elde edilmiş kanıtlar, endişe yaratmakla birlikte, hasta yönetiminde dikkatli gözlem dışında herhangi bir değişiklik yapılmasını gerektirmez.

HIV pozitif bireylerde, düzenli antiretroviral tedavi kullanıyor olsalar bile, bilişsel sorunların oranının HIV negatiflere göre yüksek olması, etki karışımı yaratan faktörlere ve uygun olarak eşleştirilmiş bir kontrol grubunun bulunmadığına bağlı olabilir.

CHARTER çalışmasının biyogöstergelere ilişkin alt çalışmasının bulguları ilginç olmakla birlikte, dikkate alınan biyogöstergelerin sayısının çokluğu dikkate alındığında, bunların bazılarının şansa bağlı olarak ilişkili bulunmuş olabileceği düşünülebilir; bu nedenle, bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

Santral obezite, diyabet ve nörobilişsel yetersizlik arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmada, ters nedensellik olasılığından söz edilmemiştir; bir başka deyişle, nörobilişsel yetersizlik, kötü beslenmeye yol açmış olabilir. Ancak bunun ABD'de yapılmış bir çalışma olduğu dikkate alınrsa, diyetin bölgesel olarak normal kabul edilmesi olasıdır. Bir başka olasılık ise ortak bir nedenin hem nörobilişsel yetersizliğe hem de diyabete yol açmış olmasıdır.

Yazarlar tarafından yapılan "santral obeziteye yol açan antiretroviral ilaçlardan kaçınılması, hastaları nörobilişsel yetersizlikten koruyabilir veya mevcut yetersizliği geri döndürebilir" şeklindeki yorum, söylemesi kolay, ancak yorumlanması karmaşık ve zor bir cümledir. Çünkü santral lipohipertrofi, tüm antiretroviral sınıfları için geçerlidir ve santral hipertrofiyi önleyen herhangi bir antiretroviral şu ana dek gösterilmemiştir.

Üç önemli soru henüz yanıtlanmamıştır: AIDS öncesi HIV enfeksiyonu gerçekten bilişsel işlevselliği önemli ölçüde etkiliyor mu? HIV'in bilişsel işlevsellik üzerindeki uzun vadeli etkileri nelerdir? Antiretroviral tedaviye daha erken başlanması, HIV ile yaşayan bireylerde bilişsel akıbetin daha iyi olmasını sağlayabilir mi?

Nöroloji alt kolu olan START çalışmasının, tedaviye CD4 T hücresi sayıları daha yüksekken (>500 hücre/mm³) başlanmasının olası etkilerini ortaya koyacağı ümit edilmektedir. Bu çalışmanın her bir kolunda 300 katılımcı olacaktır. [13]

HIV pozitif bireylerdeki nörobilişsel yetersizliğin prevalansının daha yüksek olması, nörobilişsel değerlendirmenin, kılavuzlarda ele alınması ve rutin hizmetlere dâhil edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, tüm kaynaklar 19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI), 5-8 Mart 2012, Seattle Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. CHARTER. Welcome to CHARTER as a resource.

<https://www.charterresource.ucsd.edu/index.php>

2. CHARTER. 2012. CHARTER investigators present at CROI 2012!

https://www.charterresource.ucsd.edu/index.php?option=com_content&view=article&id=384:charter-investigators-present-at-croi-2012&catid=81:current-news&Itemid=95

3. Blackstone K et al. 2012. How "asymptomatic" is HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment? 119th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Poster özeti 497.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43369.htm>

4. Heaton R et al. 2012. Prevalence and predictors of neurocognitive decline over 18 to 42 Months: a CHARTER longitudinal study. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Poster özeti 474.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44131.htm>

5. Heaton R et al. 2012. Asymptomatic mild HIV-associated neurocognitive disorder increases risk for future symptomatic decline: a CHARTER longitudinal study. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44173.htm>

6. Haughey N et al. 2012. A lipidomic analysis of CSF from HIV-infected subjects identifies metabolites that predict changes in cognitive performance. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Poster özeti 472.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44953.htm>

7. Letendre S et al. 2012. A concise panel of biomarkers diagnoses and predicts neurocognitive status in HIV-infected individuals. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 82.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44953.htm>

8. Burdo T et al. 2012. Elevated sCD163 Is a marker of neurocognitive impairment in HIV-infected individuals on effective ART. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 81.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44841.htm>

9. McCutchan JA et al. 2012. Role of central obesity, diabetes, and metabolic variables in HIV-associated neurocognitive disorder. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Poster özeti 490,

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44091.htm>

10. Letendre et al. 2012. Higher cytomegalovirus (CMV) antibody concentrations are associated with older age, lower nadir CD4+ cell counts, and worse global neurocognitive (NC) functioning in people with HIV disease. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Poster özeti 466,

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44162.htm>

11. Croteau D et al. 2012. Older age is associated with higher antiretroviral concentrations in cerebrospinal fluid in HIV-infected individuals. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Poster özeti 592.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44155.htm>

12. Perez-Valero I et al. 2012. Validation of the EACS guidelines 2011 Algorithm for detecting HAND in the CHARTER cohort. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, 2012, Seattle. Poster özeti 508.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45345.htm>

13. UNC School of Medicine. START nöroloji alt çalışması.

<http://www.med.unc.edu/neurology/divisions/neuroAIDS/clinical-research/start-1>

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

Hormonal kontrasepsiyon: HIV'in bulaşma ve ilerleme hızı

Polly Clayden, HIV i-Base

Hormonal kontrasepsiyon (HK) yaygın olarak kullanılmaktadır. Sahra altı Afrika'da tahminen 14 milyon kadın enjekte edilebilir veya ağızdan hormonal kontrasepsiyon ürünleri kullanmaktadır. Ancak hormonal kontrasepsiyonun HIV üzerindeki etkisi, yirmi yıldır süren araştırmalara rağmen bilinmemektedir.

19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) (5-8 Mart 2012, Seattle) yapılan iki sözlü sunumda, olası etkileşimlere ilişkin yeni veriler sunulmuştur. Bunlardan biri,

negatif kadınlarda HIV'in edinilmesi, diğerinde ise Afrika'da HK kullanan pozitif kadınlarda hastalığın ilerlemesi incelenmiştir. [1, 2]

Sandra McCoy, Güney Afrika ve Zimbabwe'de ağızdan veya enjekte edilebilir hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlarda yapılan bir değerlendirmenin bulgularını sunmuştur. [1]

Dr McCoy, HK kullanımı ile HIV riskinde artış olmasının, olası farklı mekanizmaları olabileceğini açıklamıştır. Hayvan deneylerinde Rhesus makaklarının genital yolunda gözlenen fizyolojik ve immünolojik değişiklikler, biyolojik bir mekanizmanın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir; ancak,

bu çalışmalardan elde edilen verilerin insanlara ne oranda uygulanabileceği bilinmemektedir. HK kullanmayı seçen kadınların davranışlarında da farklılık olabilir; örneğin, bu kadınlarda kondom kullanma eğilimi daha düşük olabilir. Dr. McCoy, doğrudan ve dolaylı etkilerin birbirinden ayrırt edilmesinin de yöntemsel olarak güç olduğuna dikkat çekmiştir.

Çalışma, HIV'in önlenmesi için diyafram ve kayganlaştırıcı bir jelin denendiği bir Faz III çalışma olan Afrika'da Üreme Sağlığının İyileştirilme Yöntemleri (Methods for Improving Reproductive Health in Africa-MIRA) çalışmasına katılan 18-49 yaş arasındaki kadınlardan elde edilmiş verilerin bir analizidir. Bu çalışmada, kondom da içeren ayrıntılı bir korunma paketine eklenmiş olan diyafram ve kayganlaştırıcı jelin, herhangi bir koruyucu etkisi görülmemiştir.

MIRA çalışmasının katılımcıları, ortanca 21 ay (aralık 12-24 ay) boyunca izlenmiştir ve her üç ayda bir kliniği ziyaret etmişlerdir. Her ziyarette katılımcılarla, kontrasepsiyon ve cinsel davranışlar konusunda bir görüşme yapılmış ve katılımcılar, gebelik, HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar açısından incelenmiştir.

Araştırmacılar, karma oral kontraseptif (KOK) hap, sadece progestin içeren hap (SP) veya enjekte edilebilir HK [depo medroksiprogesteron asetat [DMPA] ve noretisteron enantat (Net-En)] kullandığını bildiren (ziyaretlerin %86'sında, enjekte edilebilir yöntemlerden hangisinin kullanıldığını ayırt etmek mümkün olmuştur) ve gebe olmayan kadınlarda HIV edinme riskini, bu yöntemleri kullanmayan kadınlardaki risk ile karşılaştırmak için marjinal yapısal modelleme ve Cox oransal tehlike regresyonu yöntemlerini kullanmışlardır. Başlangıçta kontraseptif implant kullananlar çalışmaya alınmamış ve çalışma sırasında kullanmaya başlayanlar ise ilk kullanımda sansürlenmiştir.

Çalışmaya 4866 kadın dâhil edilmiştir; ortalama yaş 29'dur. Başlangıçta, kadınların %61'i HK (%21 KOK, %14 SP ve %26 enjekte edilebilir kontraseptifler) kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Hap kullanan kadınlarda evli olma oranı (KOK %87 ve SP %96), enjekte edilebilir kontrasepsiyon kullananlardakine (%37) göre daha yüksek bulunmuştur. HK kullananlarda kondom kullanma oranları benzer bulunmuştur; son cinsel ilişkide kondom kullanma oranı HK kullananlarda %68, kullanmayanlarda %75 bulunmuştur. HK kullananların %26'sı, HK kullanmayanların ise %41'i daima kondom

kullandığını ifade etmiştir.

Çalışma süresi olan 6913 kadın yılında, 274 kadında serokonversiyon olmuştur; enfeksiyon hızı her 100 kadın yılı için 4 hesaplanmıştır.

Düzeltilmiş ve düzeltilmemiş Cox modellerinde, HK kullanmayan kadınlarla kıyaslandığında, oral kontraseptiflerin herhangi biri ile HIV edinme riski arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır [KOK için düzeltilmiş tehlike oranı-DTO 0,88 (%95 güven aralığı-GA 0,39-1,32), $p=0,54$ ve SP için DTO 1,02 (%95 GA 0,58 – 1,81), $p=0,94$]. Ancak, enjekte edilebilir kontrasepsiyonlardan herhangi birinin kullanımı, HIV enfeksiyonu riskini %37 artırmıştır [DTO 1,37 (%95 GA, 1,01 – 1,86), $p=0,04$]. Enjekte edilebilir HK yöntemlerinden hangisini kullandığına ilişkin verileri bulunan kadınlardan oluşan alt grupta, DMPA ve Net-En'nin, ayrı ayrı incelendiklerinde riski anlamlı ölçüde artırmadıkları belirlenmiştir [sırasıyla DTO 1,32 (%95 GA 0,92 – 1,90), $p=0,13$ ve 1,21 (%95 GA 0,67 – 2,21). DMPA grubunda bu etki belirgin olmakla birlikte, çalışmanın tasarımının yeterince güçlü olmaması nedeniyle istatistiksel anlamlılık sergilememiştir.

Araştırmacılar, duyarlılığa ilişkin bazı analizler yapmışlardır; bunlar, herhangi bir HK yönteminin kullanımı bırakıldıktan sonra, 90 gün süreyle virüse maruz kalmanın olası etkisinin araştırıldığı analiz, sadece bir tip hormonal veya hormonal olmayan kontrasepsiyon kullanan kadınların dâhil olduğu analiz ve hiçbir klinik ziyaretini kaçırmayan kadınların analizi şeklinde sıralanabilir. Tüm analizlerde elde edilen etkiler, yukarıda sunulanlarla uyumlu bulunmuştur.

Marjinal yapısal modeller kullanılarak kondom kullanımı gibi bağımlı kovaryatlar için düzeltme yapılmış doğrudan etki analizlerinde, enjekte edilebilir kontrasepsiyon yöntemleri ile ilintili risk devam etmiş, fakat hafiflemiştir (genel etki) [odds oranı-OO 1,16 (%95 GA 0,97 – 1,53)]. Rastgele bir biçimde kondomları nadiren kullanması veya hiç kullanmaması (doğrudan etki) istenen kadınlarla yapılan etik olmayan varsayımsal bir çalışmada elde edilen etkileri taklit eden yeni bir tahminde OO 1,38 (%95 GA 1,13 – 2,12) bulunmuştur.

Dr McCoy, elde ettikleri bulguların, enjekte edilebilir kontrasepsiyon yöntemleri kullanan kadınlarda HIV edinme riskinde orta düzeyde bir artış olduğuna işaret ettiği sonucuna varmışlardır. Artışın düzeyi, kullanılan analiz yöntemine göre farklı bulunmuştur.

Renee Heffron tarafından yapılan sunumda, Korunan Eşler (Partners in Prevention) çalışmasına

(serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde HIV bulaşını azaltmak için genital herpesin asiklovir ile baskılanmasının etkilerini araştıran bir çalışma) katılan ve HK kullanan HIV pozitif kadınlarda hastalığın ilerlemesine ilişkin bir analizin sonuçları gösterilmiştir. HIV bulaşında herhangi bir azalma olmamasına karşın, hastalığın ilerlemesinin ılımlı ölçüde yavaşladığı gösterilmiştir (DTI 0,84, p=0,03) Afrika'nın Doğu ve Güney bölgelerinde 7 ülkeden 14 merkezi kapsayan çalışmada, başlangıçtaki CD4 T hücresi değerleri >250 hücre/mm³ olan 2269 kadına ilişkin ileriye dönük veriler, HK kullanan ve kullanmayan kadınlarda hastalığın ilerleme hızını karşılaştırmak üzere analiz edilmiştir. [2]

Bu çalışmada, CD4 T hücresi sayıları 6 ayda bir, viral yük çalışmaya alınma anında ve 6 ay sonra ölçülmüştür, kontraseptif kullanımı ise standart soru formları kullanılarak aylık olarak bildirilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, antiretroviral tedaviye başlanması ve CD4 T hücresi sayısının <200 hücre/mm³ düzeyine inmesi veya ölüm (travmaya bağlı olmayan) olması şeklinde birleşik bir sonlanma noktası olarak belirlenmiştir.

Düzeltilmiş Cox oransal tehlike modeli kullanılarak çok değişkenli analiz yapılmıştır. Çok az sayıda olması nedeniyle rahim içi araç ve implantlara ilişkin süreler analize dâhil edilmemiştir.

Başlangıçta, çalışmaya dâhil edilen kadınların ortalanca yaşı 30 yıldır; katılımcıların çoğu evlidir ve en az bir çocuğa sahiptir, CD4 T hücresi düzeyleri 500 hücre/mm³ düzeyinin hemen altındadır. Katılımcıların %30 kadarı son bir ay içinde kondomsuz seks yaptığını beyan etmiştir; izlem sırasında gebelik hızı %20 olarak bildirilmiştir. Katılımcıların 324'ü enjekte edilebilir, 95'i ağızdan ve 1817'si hormonal olmayan kontraseptifler kullanmıştır.

Yorum

Bu veriler, hormonal kontrasepsiyon ve HIV konusundaki açıklanmamış sorular açısından çok az katkı yapmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, kadınlarda ve erkeklerde HIV'in edinilmesi ve HIV pozitif kadınlarda hastalığın ilerlemesi konusunda sistematik derlemeler hazırlamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, hormonal kontrasepsiyon konusunda bir kılavuz yayımlamıştır:

http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/contraceptives_20120216/en/index.html

Dünya Sağlık Örgütü, toplumlara ve sağlık çalışanlarına bilgi sağlamanın en iyi yolunu belirlemek için yakın tarihte bir uzmanlar toplantısı yapmıştır. Bu toplantının beyanati yayınlandığında HIV Tedavi Bülteni'nde bu konu işlenecektir.

Kaynaklar

1. McCoy S et al. Oral and injectable contraception use and risk of HIV acquisition among women: MIRA study. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 20LB.
 2. Heffron R et al. Hormonal contraceptive use and risk of HIV-1 disease progression. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 21.
- Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

İzlem sırasında, kadınların %31,7'si enjekte edilebilir kontraseptifleri ve %12,1'i de ağızdan kullanılan hormonal kontraseptifleri kullandıklarını bildirmişlerdir. Tüm grupta, 372 kadında hastalığın ilerlediğini gösterecek bir olay ortaya çıkmıştır; hastalığın ilerleme insidansı her 100 kadın yılı için 11,5 olmuştur. Hormonal olmayan kontraseptifleri kullanan kadınlarda insidans hızı 12,3, herhangi bir HK kullananlarda 8,54 bulunmuştur [DTO 0,74 (%95 GA 0,56-0,99), p=0,04]. Enjekte edilebilir ve ağızdan HK kullanan kadınlarda oranlar sırasıyla 8,58 [DTO 0,7 (%95 GA 0,51-0,96), p=0,03] ve 8,39 [DTO 0,96 (%95 GA 0,58 – 1,59), p=0,8] tespit edilmiştir. Dr Heffron, bu analizde, enjekte edilebilir HK kullanımının, hastalığın daha yavaş ilerlemesi ile ilişkili bulunduğuna, fakat ağızdan kullanılan HK'ler için sayıların, anlamlılık oluşturamayacak kadar az olduğuna dikkat çekmiştir.

Araştırmacılar, kontraseptif kullanımından 6 ay öncesinde, çalışmaya alınma anında ve çalışma sırasında birikimli kontraseptif kullanımına ilişkin duyarlılık analizi yaptıklarında, hastalığın ilerlemesine ilişkin riskte bir artış tespit etmemişlerdir.

Çalışmaya alınma anında negatif olan, fakat izlem sırasında HIV enfeksiyonunu edinen ve CD4 T hücresi sayısı serokonversiyondan sonraki ilk ziyarette >500 hücre/mm³ olan kadınlarda CD4 T hücresi sayısının <500 hücre/mm³ düzeyine gerileme insidansı hızı, tüm grupta her 100 kadın yılı için 74,4 ve hormonal olan ve olmayan kontraseptifleri kullanan kadınlarda her 100 kadın yılı için sırasıyla 92,82 ve 31,17 bulunmuştur [DTO 0,3 (%95 GA 0,07 ila 1,22), p=0,09].

Dr Heffron, bu bulguların, HK kullanımı ve hastalığın ilerlemesi açısından rahatlatıcı olduğuna dikkat çekmiştir. +

Gebelikte darunavir kullanımı

Polly Clayden, HIV i-Base

Gebelikte proteaz inhibitörlerinin, özellikle de yeni kullanıma sunulmuş ilaçların kullanımına dair kanıtlar azdır. 19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI; 5-8 Mart 2012, Seattle) yer alan üç posterde, darunavir/ritonavirin (DRV/r) gebe kadınlarda güvenirliliğini, etkinliğini ve farmakokinetik (FK) özelliklerini inceleyen çalışmaların bulguları sunulmuştur. [1, 2, 3]

Eve Courbon ve arkadaşları tarafından Paris'te yürütülen ileriye dönük, çok merkezli bir çalışmaya, DRV/r içeren rejimleri kullanan 33 HIV pozitif gebe kadın dâhil edilmiştir. Kadınların ortalama yaşı 35 yıl, ortalama CD4 T hücresi sayısı 440 hücre/mm³ bulunmuştur. Kadınların yaklaşık yarısı (s=12) hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) ile koenfektidir ve çoğunluğu (s=27) daha önce tedavi kullanmıştır.

Hastaların DRV/r'nin yanında kullanmakta oldukları temel rejimler, 2 adet nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) (s=25), 2 NRTI + raltegravir (RAL) (s=3), 2 NRTI + enfuvirtid (T-20) (s=2) ve 3 NRTI (s=3) şeklindedir. DRV/r bazı hastalarda 800/100 mg günde bir kez (s=11) ve diğerlerinde ise 600/100 mg günde iki kez (s=17) şeklinde kullanılmaktadır. DRV/r'ye maruz kalma süresini uzatmak için az sayıda hastada ikinci (s=1) ve üçüncü (s=3) üç aylarda günde bir kez kullanımdan günde iki kez kullanıma geçilmiştir.

Otuz üç gebelikten 26 canlı doğum gerçekleşmiştir; bunların dördü erken doğumdur; 1 elektif düşük ve bir de in utero ölüm olmuştur. Kalan kadınların gebeliği, analiz sırasında devam etmektedir.

Araştırmacılar, DRV/r'nin vadi konsantrasyonlarını birinci üç ayda 1973 ng/mL (1533 – 3118 ng/mL, s= 6), ikinci üç ayda 1485 ng/mL (961 – 2240, s=12), üçüncü üç ayda 1575 ng/mL (625 – 2181, s=25) ve doğum anında 1702 ng/mL (486 – 2426, s=18) saptamışlardır. Tedaviye uyumsuz olduğu düşünülen biri hariç tüm kadınlarda, DRV/r'nin plazma vadi konsantrasyonları, hangi doz şemasını kullanırlarsa kullansınlar, dirençli HIV için etkin konsantrasyon (EC)₅₀ değerinin (yaklaşık 550 ng/mL) 10 kat üzerinde bulunmuştur. Kordon kanının maternal DRV konsantrasyonlarına oranının ortalama değeri 0,18 (çeyrek değerler

genişliği-ÇDG 0,10 ile 0,24, s=8) bulunmuştur. DRV/r dozu değiştirilmeyen kadınlarda, plazma konsantrasyonlarındaki azalma, birinci ve ikinci üç aylar arasında -%25 ve ikinci ile üçüncü üç aylar arasında ise -%20 olmuştur.

Doğumda, DRV/r'yi günde bir ve iki kez kullanan kadınların sırasıyla 4/8 ve 13/18'inde viral yük <50 kopya/mL (6/8 ve 18/18 <400 kopya/mL) bulunmuştur. Verileri mevcut bebeklerin tümü (19/19) HIV negatiftir.

Puerto Rico ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Carmen Zorrila ve arkadaşları tarafından ilacın üreticisi adına yürütülen ikinci bir çalışmada, günde iki kez 600/100 mg DRV/r içeren rejimleri kullanan gebe kadınlarda toplam ve serbest DRV'nin farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiştir. Bu çok merkezli Faz IIIb çalışmasına, gebeliğin ikinci üç ayı içinde olan kadınlar dâhil edilmiştir ve hem ikinci hem de üçüncü üç aylarda ve doğumdan 6-12 hafta sonra, doz öncesinde ve dozdan 1, 2, 3, 4, 6, 9 ve 12 saat sonra plazma örneklerinde DRV konsantrasyonları araştırılmıştır.

Toplam DRV ve ritonavir (RTV) konsantrasyonları, hem DRV hem de RTV için ölçüm alt sınırı 5,00 ng/mL olan çok güçlü sıvı kromatografi-çift kitle spektrometri (high-power liquid chromatography-tandem mass spectrometry-HPLC-MS/MS) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Araştırmacılar, bağlı olmayan DRV miktarını, plazma örneklerini ¹⁴C DRV ile kuvvetlendirip, ultrafiltrasyon ile toplam ve serbest DRV'yi ayrıştırarak ölçmüşlerdir. Toplam ve serbest ¹⁴C DRV, sıvı sintilasyon sayımı yöntemi ile ölçülmüştür.

Çalışmaya ortalama yaşı 24 yıl ve ortalama CD4 T hücresi sayısı 421 hücre/mm³ olan 16 kadın dâhil edilmiştir. Bunlardan 11'inde ilacın farmakokinetik özelliklerine ilişkin veriler mevcuttur.

Araştırmacılar, ikinci ve üçüncü üç aylarda toplam DRV C_{maks} düzeyinin, doğumdan sonraki düzey ile karşılaştırıldığında sırasıyla %28 ve %19 daha düşük olduğunu saptamışlardır. Buna karşılık toplam DRV C_{min} düzeyi, doğumdan sonraki düzeye görece sırasıyla %43 ve %86 artmıştır. Doğumdan sonraki dönem ile karşılaştırıldığında, ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerde eğri altındaki alan (EAA)_{12sa}, sırasıyla %24 ve %17 daha düşük bulunmuştur.

Her iki üç ayda da DRV'nin serbest fraksiyonu,

doğumdan sonraki döneme görece biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu, serbest DRV için C_{maks} ve EAA_{12sa} değerleri arasındaki farkın, toplam DRV miktarına ait değerlerden daha farklı olduğu anlamına gelmektedir.

Araştırmacılar, gebelikte DRV'ye daha az maruz kalma durumunun, serbest ilaç oranındaki artış ile kısmen telafi ediliyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir; bu düşünceye zemin hazırlayan bulgu, gebelik sırasında albümin a1-asit glikoprotein (AAG) konsantrasyonlarının %22-29 oranında azalmasıdır. Tüm kadınlarda serbest DRV miktarları, proteaz inhibitörlerine dirençli HIV için saptanmış olan EC_{50} değerinin (27,5 ng/mL) üzerindedir.

Doğumdan sonraki dönem ile karşılaştırıldığında ikinci ve üçüncü üç aylarda, RTV içini toplam C_{maks} değeri sırasıyla %34 ve %37 daha düşük, toplam C_{min} değeri %8 ve %22 daha yüksek ve EAA_{12sa} %28 ve %33 daha düşüktür.

DRV'nin serbest konsantrasyonları gebelik sırasında ve doğumdan sonraki dönemde değişmediğinden, araştırmacılar, günde iki kez 600/100 mg dozda kullanım için doz ayarlamasına gerek olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Tüm grupta viral yük zaman içinde azalmış, üçüncü üç ayda olguların %90'ında <50 kopya/mL (%100'ünde <400 kopya/mL) düzeyine inmiştir. Araştırmacılar, sadece bir istenmeyen olay (transaminazlarda artma) bildirmişlerdir. Doğan 12 bebekten 4'ü erken doğmuştur ve tümü standart polimeraz zincir testleri ile HIV negatif bulunmuştur.

Sürmekte olan bu çalışma, gebeliğin, günde bir kez 800/100 mg DRV/r, etravirin ve rilpivirinin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkilerini de değerlendirecektir.

Üçüncü poster, yeni antiretroviral ilaçların farmakokinetik etkilerini incelemek amacıyla kurulmuş bir Avrupa iletişim ağı olan PANNA'ya ait veriler içermektedir. Angela Colbers ve arkadaşları, gebeliğin üçüncü üç ayında DRV, atazanavir (ATV) ve etkiyi güçlendirmek amacıyla kullanılan RTV'ye maruz kalma oranlarını incelemişlerdir.

Bu FazIV çalışmaya, gebeliği sırasında günde iki kez 600/100 mg veya günde bir kez 800/100mg DRV/r ya da günde bir kez 300 /100 mg ATV/r kullanan

kadınlar dâhil edilmiştir. İlaçların konsantrasyonları, üçüncü üç ayda, dozdan önce ve dozdan sonraki 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24. saatlerde ve doğumdan en az 2 hafta sonra ölçülmüştür. Mümkün olduğunda, doğum anında bir kordon kanı örneği ve bununla eşzamanlı olarak anneden bir kan örneği alınmıştır. Plazma konsantrasyonları, doğrulanmış bir ultra güçlü sıvı kromatografi (Ultra Power Liquid Chromatography-UPLC) ile belirlenmiştir.

Kadınların ortanca yaşı 33,5 yıldır. Arka plan rejimleri tenofovir disoproksil fumarat (TDF) + lamivudin (3TC) (s=12), zidovudin (AZT) + 3TC (s=4), abakavir (ABC) + 3TC (s=3) ve AZT + 3TC + TDF (s=3) şeklindedir; kadınlardan biri, arka plan rejimi olmadan tek başına DRV/r kullanmaktadır.

Günde bir kez 800/100 mg DRV/r kullanan 6 kadında (üçünde doğumdan sonraki konsantrasyonlar ölçülememiştir) ve günde iki kez 600/100 mg kullanan 3 kadında veriler elde edilebilmiştir. Günde bir kez ATV/r 300/100 mg kullanan kadınların da 13'ünde veriler mevcuttur. DRV/r kullanan 5 ve ATV/r kullanan 7 kadında kordon kanı örnekleri ve anneden plazma örneği elde edilebilmiştir.

Bu çalışma, gebelik sırasında DRV, ATV ve RTV'ye maruz kalma düzeyinin (EAA_{1au}), doğumdan sonraki dönemin değerlerine kıyasla sırasıyla %36, %33 ve %53 azaldığını ortaya koymuştur. Araştırmacılar, dağılım hacmindeki artışın veya emilimdeki azalmanın buna neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, ilacın yarılanma ömrünün gebelik sırasında ve sonrasında benzer olması nedeniyle, nedenin atılımdaki artış olmasının muhtemel olmadığını eklemişlerdir.

Araştırmacılar, tenofovir kullanımının (14 hasta), DRV veya ATV'ye maruz kalma düzeyi üzerinde etkili olmadığına dikkat çekmişlerdir.

Bu çalışmada, DRV kullanan 9 kadından ikisinde, gebeliğin üçüncü ayında, DRV konsantrasyonu hedeflenen düzeyin altında kalmıştır.

Kordon kanı/anne kanı konsantrasyonlarının oranı 0,11-0,67 (s=7) arasında değişkenlik göstermiş ve DRV için <0,76 bulunmuştur (s=5).

Doğan çocukların tümü HIV negatiftir ve doğum kusuru bildirilmemiştir. +

Yorum

Bu çalışmalardan elde edilen veriler, gebelik sırasında günde iki kez darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg ile yeterli ilaç düzeylerine ulaşıldığını ortaya koymaktadır.

Ancak, günde bir kez darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg kullanan az sayıda kadını kapsayan PANNA

çalışmasına ait veriler ve geçen yıl Roma'daki pediatri çalıştayında Capparelli ve arkadaşları tarafından sunulan veriler, vadi konsantrasyonlarının çok daha düşük olduğunu ve bu düzeylerin, bazı olgularda, virüsü baskılamak için yeterli kabul edilenin altında olduğunu ortaya koymaktadır. [4, 5]

Bu konuda daha fazla veri elde edilinceye dek, günde iki kez standart dozda DRV reçete edilmeli ve gebelikte günde bir kez DRV kullanımını izlemek için terapötik ilaç izlemi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Courbon E et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetic of darunavir/ritonavir-containing regimen in pregnant HIV+ women. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5 – 8 Mart, Seattle. Poster özeti 1011.
2. Zorrilla C et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in HIV-1+ pregnant women. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5 – 8 Mart, Seattle. Poster özeti 1012.
3. Colbers A et al. A comparison of the pharmacokinetics of darunavir, atazanavir, and ritonavir during pregnancy and post-partum. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5 – 8 Mart, Seattle. Poster özeti 1013.
4. Capparelli E et al. Pharmacokinetics of Darunavir Once or Twice Daily During and After Pregnancy. 3rd International Workshop on HIV Pediatrics. 15-16 Temmuz, 2011. Roma, İtalya. Poster özeti P_72.
5. HTB. Pharmacokinetics of darunavir and fosamprenavir in pregnancy

<http://i-base.info/htb/15489>

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

Çocuklarda lopinavir/ritonavir monoterapisi

Polly Clayden, HIV i-Base

Çocuklarda indüksiyon/idame stratejileri sıklıkla tartışılan, ancak üzerinde yeterince çalışılmayan ve belgelenmeyen konulardır.

HIV-NAT 077 çalışmasının yazarları Pope Kosalaraksa ve arkadaşları tarafından sunulan bir posterde, virolojik olarak baskılanmış ve lopinavir/ritonavir (LPV/r) monoterapisine geçilmiş Tai çocuklarda 144. hafta sonuçlarını sunmuşlardır.

Bu çalışmada, en azından 3 ay ara ile iki kez bakılan viral yükü <50 kopya/mL olan ve en azından 12 aydır iki proteaz inhibitörü (PI) içeren ikincil tedavi rejimlerini kullanan çocuklarda LPV/r monoterapisine geçilmiştir. Virolojik başarısızlık, iki viral yük ölçümünün >500 kopya/mL veya üç viral yük ölçümünün >50 kopya/mL olması şeklinde tanımlanmıştır. LPV/r monoterapisi başarısız olan çocuklarda yeniden başlangıçta kullanmakta oldukları iki PI içeren rejimlere dönmüştür. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, 144. haftada viral yükü <50 kopya/mL olacak şekilde virolojik baskılanma sağlanmış çocukların yüzdesidir.

Çalışmaya 40 çocuk dâhil edilmiştir; bu çocukların %90'ında ikinci PI olarak sakonavir, diğerlerinde ise indinavir kullanılmıştır. Olguların %28'i lamivudin (3TC), %10'u zidovudin (AZT) ve %5'i efavirenz (EFV) kullanmaktadır. Çalışmaya alınma aşamasında çocukların ortalanca yaşı 11,7 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 10,2-13,5) yıl, vücut ağırlığı 29,4 (ÇDG 24,1 – 40,2) kg ve CD4 T hücresi yüzdesi %27 (ÇDG %23,5-

29,5) hücre/mm³ bulunmuştur.

Çalışmanın 144 haftalık izlem süresi içinde çocukların hiçbirinde hastalığın ilerlediği gözlenmemiştir; bir çocuk araba kazasında ölmüş, iki çocuk da izlemden çıkmıştır.

Çalışmanın 144. haftasında, 31/37 (%83,8) çocukta virolojik baskılanma sağlanmıştır. Virolojik baskılanmanın sağlanması üzerine monoterapisi sürdürülen çocuk sayısı 22/24 (%92) olmuştur. On bir çocukta lopinavir monoterapisi ile virolojik başarısızlık gözlenmiş ve bu çocuklarda viral yükün ortalanca değeri 1740 (ÇDG 598-21.450) kopya/mL bulunmuştur. Virolojik başarısızlık gelişen ve genotipik direnç testi yapılan 10/11 çocukta majör LPV/r mutasyonu (L10F, M46I, L76V, V82A) saptanmamıştır. Daha önce kullanmakta olduğu çift PI içeren rejime dönen çocuklardan 7/11'inde 144. haftada virolojik baskılanma sağlanmıştır.

Çok değişkenli analizde, LPV/r monoterapisine geçiş sırasında viral yükün >50 kopya/mL olmasının, virolojik başarısızlığın tek kestiricisi olduğu belirlenmiştir (odds oranı-OO 4,4; %95 güven aralığı-GA, 1,3-14,8). Tarama sırasında tüm çocukların viral yükü <50 kopya/mL bulunmuş olsa da, %10 çocukta başlangıçta viral yük >50 kopya/mL düzeyindedir. Cinsiyet, Centers for Disease Control (CDC) sınıfı, CD4 T hücrelerinin en düşük yüzde değeri, ilaç değişikliği sırasındaki CD4 T hücresi yüzdesi ve hap sayımına göre ilaca uyum, virolojik başarısızlık ile ilişkili

bulunmamıştır.

İlaç değişikliğinden sonra CD4 T hücresi yüzde değerinde, açlık kolesterol, trigliserit ve glikoz değerlerinde başlangıca göre önemli

bir değişiklik olmamıştır. Araştırmacılar, bu stratejide, virolojik başarısızlığı erken yakalamak için viral yükün sık aralıklarla kontrol edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. 

Yorum

Bu çalışma, LPV/r monoterapisine geçen çocukların üçte bir gibi önemli bir bölümünde virolojik başarısızlık olduğunu ortaya koymuştur. Maliyet ve toksisite açısından sıkıntılı durumlarda bebeklikte tedaviye LPV/r ile başlanması yaklaşımı giderek ivme kazandığından, gerçek yaşamda bu indüksiyon/idame stratejisinden yarar sağlayacak çocukların (muhtemelen daha önce tedavi görmemiş) olup olmadığı konusu yanıtlanması gereken önemli bir sorudur.

Üçlü bir rejimde darunavir/r ile darunavir/r monoterapisini ve günde bir kez ile iki kez kullanılan rejimleri karşılaştıran PENTA 17 çalışmasında bu konu ele alınmaktadır

Kaynak

Kosalaraksa P et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV+ children; week 144 results. 19th CROI. Seattle WA. March 5-8 2012. Poster özeti 962.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43511.htm>

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

Bebeklerde enfeksiyonun erken döneminde başlanan antiretroviral tedavinin kesilmesi

Polly Clayden, HIV i-Base

Mark Cotton, sözlü bir sunumda, HIV ile Enfekte Çocuklarda Erken Antiretroviraller (Children with HIV Early Antiretrovirals-CHER) çalışmasının sonuçlarını sunmuştur.

CHER çalışmasının 2007 yılında sunulan ara dönem bulguları, HIV ile enfekte bebeklerde antiretroviral tedaviye erken başlanmasının gerekliliğini ortaya koymuş ve tüm dünyada bu konudaki kılavuzlar üzerinde etkili olmuştur. Günümüzde standart yaklaşım, bir yaşından küçük bebeklerde [Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzunda iki yaşına kadar olan çocuklarda] tedaviye mümkün olduğunca erken başlanması şeklindedir.

Çalışmada, CD4 T hücresi >%25 olan <12 aylık bebekler, rastgele üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta antiretroviral tedavi ertelenmiş (ART-ert), ikinci grupta antiretroviral tedaviye hemen başlanmış, fakat tedavi 40 haftadan sonra kesilmiş (ART-40 hf), üçüncü grupta ise antiretroviral tedaviye hemen başlanmış ve tedavi 96 hafta sonra kesilmiştir (ART-96 hf). Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu (Data and Safety Monitoring Board-DSMB), hemen antiretroviral tedaviye başlamanın, bebek ölümlerini %75 oranında azalttığı bulgusuna dayanarak, Haziran 2007 tarihinde, çalışmanın ART-ert koluna hasta alımının durdurulmasını ve tüm çocukların antiretroviral tedavi kullanmak

üzere değerlendirilmesini istemiştir. Tüm çocuklarda lopinavir/ritonavir (LPV/r) + lamivudin (3TC) + zidovudin (AZT) rejimi başlanmıştır.

Tedavinin ertelendiği kolda tedaviye başlanması ve diğer iki kolda da tedaviye yeniden başlanması yaklaşımı, DSÖ'nün, bebeklerde CD4 T hücresi >%25, bebeklikten sonra ise >%20 olduğunda ya da klinik olarak hastalıkta ilerleme saptandığında tedaviye başlanması önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, ölüm veya Centers for Disease Control (CDC) B veya CDC C kategorisi hastalıkların ortaya çıkması şeklinde belirlenmiştir. Tüm analizler, “olaya kadar geçen zaman” yöntemi kullanılarak “tedavi niyetli analiz” yaklaşımı ile gerçekleştirilmiştir.

CHER çalışmasına, 2005-2007 yılları arasında 377 bebek dâhil edilmiştir. Bebeklerin ortanca yaşı 7,4 hafta ve başlangıçtaki CD4 T hücresi ortanca değeri %35 bulunmuştur. Çalışmayı 341 (%91) çocuk tamamlamıştır. Ortanca izlem süresi 249 hafta (4,8 yıl) ve en uzun izlem süresi de 309 haftadır (5,9 yıl). Antiretroviral alanlarda genel izlem oranları ART-ert, ART-40hf ve ART-96hf kollarında sırasıyla %81, %70 ve %69 olmuştur.

ART-40hf grubundaki bebeklerin yaklaşık %75’inde, ART-96hf grubundaki bebeklerin ise %65’inde, 240 hafta içinde tedaviye yeniden başlanmıştır. ART-

ert grubunda antiretroviral tedaviye başlanma süresi ortanca 20 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 16-25) hafta, ART-40hf ve ART-96 hf gruplarında ise tedaviye yeniden başlanma süresi sırasıyla 33 (ÇDG 26-45) ve 70 (ÇDG 35- 109) hafta olmuştur. Çalışmanın bu iki kolu arasındaki fark 37 (%95 güven aralığı-GA -11 ila 85; p=0,13) haftadır. Çalışmanın sonuna gelindiğinde, sadece 7 çocukta ikinci seçenek antiretroviral tedaviye geçildiği bildirilmiştir.

Araştırmacılar, çalışmanın tüm sonlanma noktalarını birlikte değerlendirdiklerinde, ART-ert grubunda 39 (%25), ART-40hf grubunda 31 (%25) ve ART-96hf grubunda 25 (%20) olgu olduğunu görmüşlerdir. Bunun başlıca nedeni, ART-ert kolunda ölümlerin, diğer iki koldakine göre en az iki kat daha fazla olmasına bağlıdır; ART-ert, ART-40hf ve ART-96hf kollarında ölüm sayıları sırasıyla 22 (%18), 11 (%9) ve 9 (%7) bulunmuştur. Doktor Cotton, rejimi sınırlayan herhangi bir toksisite görülmediğine dikkat çekmiştir.

Birincil sonlanma noktasına dek geçen zaman, ART-ert grubu ile karşılaştırıldığında, ART-40hf grubunda %23, ART-96hf grubunda ise %42 daha az olay gözlemlendiği ortaya çıkmıştır; iki grubun birleşik sonucunda olay sayısı, ART-ert grubundakinden %35 daha az bulunmuştur. ART-ert grubuna göre tehlike oranları, ART-40hf için 0,73 (%95 GA 0,46-1,17; p=0,19), ART-96hf için 0,58 (%95 GA 0,35-0,96; p=0,05) ve ART-40hf/ART-96hf için 0,65 (%95 GA 0,43 – 0,98; p=0,04) bulunmuştur.

Yine son iki grupta CDC B veya CDC C olaylarının ortaya çıkması veya ölümün gerçekleşmesi de sırasıyla

%50 ve %60 azalmıştır. ART-ert grubuna göre tehlike oranları, ART-40hf için 0,5 (%95 GA 0,3-0,8; p=0,005) ve ART-96hf için 0,4 (%95 GA 0,3-0,7; p=0,0003) şeklinde hesaplanmıştır. ART-ert, ART-40hf ve ART-96 hf gruplarında sırasıyla 43, 27 ve 18 olay gözlenmiştir; ansefalopati için sayılar sırasıyla 9, 5 ve 2'dir.

Araştırmacılar, ART-40hf ve ART-96 hf (ART-ert grubuna hasta alımı sonlandırıldıktan sonra bu iki gruba 34 çocuk daha eklenmiş ve her iki gruptaki çocuk sayısı 143 olmuştur) gruplarını birbiri ile kıyasladıklarında, birincil sonlanma noktasına kadar geçen zaman açısından iki grup arasında herhangi bir fark saptamamıştır [Tehlike oranı (TO) 0,84 (%95 GA 0,51 – 1,4; p=0,49)]. Her iki grupta da ölümlerin büyük bölümü, antiretroviral tedavinin başlandığı erken dönemde gerçekleşmiştir.

Çalışmanın sonunda, ART-40hf grubundaki 30 (%25) ve ART-96 hf grubundaki 46 (%33) çocuğa sürekli antiretroviral tedavi başlanmamıştır ve her iki kolda da CD4 T hücrelerinin ortanca yüzdesi %30 bulunmuştur.

Dr Cotton, bebekliğin erken döneminde tedaviye başlanmasının, bebeği, HIV ile ilişkili yüksek mortalite ve morbiditeden koruduğu ve bebeklikten sonra antiretroviral tedaviye ara verilmesinin güvenli olduğu sonucuna varmıştır. Ancak, tedavinin kesilmesi ve yeniden başlanması durumunda organizmanın vereceği virolojik ve immünolojik yanıtların ve direnç durumunun daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir. +

Yorum

Akut enfeksiyon sırasında antiretroviral tedavi kullanan bebeklerde tedavinin kesilmesi, *CHER* çalışmasında güvenli gibi görünmektedir. Ancak, *Andy Prendegast*, bebeklerde antiretroviral tedaviye erken başlanmasının “Çelişkileri ve Sonuçları” başlıklı mükemmel derlemesinde, tedaviye yeniden başlanmadan önceki kısa süreli tedavisiz dönemin (ART-48hf ve ART-96 hf gruplarında sırasıyla 33 ve 70 hafta) değerini sorgulamıştır. [2] *Pediyatrik HIV-1 Tedavisinin Optimize Edilmesi 03* (Optimising Paediatric HIV-1 Therapy 03-OPHO3) çalışmasında, *CHER* çalışmasının bulguları ile çelişen bulgular sunulmuştur. Bu çalışmada, CD4 T hücresi düzeyi >%25 olan bebeklerde, en az 24 ay boyunca antiretroviral tedavinin ardından tedaviye devam edilmesi ile tedavinin kesilmesinin etkileri karşılaştırılmıştır; tedavisi kesilen bebeklerde, CD4 T hücresi düzeyi %25'e düştüğünde tedaviye yeniden başlanmıştır. Çalışmaya dâhil olan çocukların büyük bölümünde, tedavi kesildikten sonraki 3 ay içinde tedavinin yeniden başlanması gerektiğinden, *DSMB*, çalışmanın durdurulmasını istemiştir. [3] Çalışmada 42 çocuk her kolda 21 olgu olacak şekilde rastgele iki gruba atanmıştır. Tedavinin kesildiği kolda, 18/21 çocuğun (%86) tedaviye yeniden başlaması gerekmiştir ve çocukların büyük çoğunluğunda (14/21) başlama gereksinimi üç aydan kısa sürede ortaya çıkmıştır. *OPHO3* çalışmasındaki çocuklar, antiretroviral tedavi başlanmadan önce daha düşük CD4 yüzdelere sahip olmaları nedeniyle, ortanca 5 aylık oluncaya dek antiretroviral tedavi almış olmaları açısından *CHER* çalışmasındaki çocuklardan farklıdır. Ancak, randomizasyon sırasında CD4 T hücresi düzeyinin düşük olması, 3 aydan kısa sürede yeniden antiretroviral tedaviye başlanması açısından kestirici olmakla birlikte (p=0,04),

antiretroviral tedaviye başlandığı sıradaki yaş ya da antiretroviral tedaviden önceki CD4 T hücresi düzeyi kestirici bulunmamıştır (her ikisi için $p=0,7$).

Dr Predegast, erken tedavinin bir veya iki yıl boyunca sürdürülmesinin yeterli olup olmadığını sorgulamış ve antiretroviral tedaviye erken dönemde başlanıp, tedavinin kesintisiz sürdürülmüş olduğu bir grupla kıyaslama imkânının olmadığına dikkat çekmiştir.

Dinleyicilerden biri, çocuklarda tedavinin kesilmesinin düşünülmesini bile “ürkütücü” bulduğunu ifade etmiş ve bu yaklaşımın ancak daha büyük hastalarda söz konusu olması gerektiğini belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Cotton M et al. Early ART followed by interruption is safe and is associated with better outcomes than deferred ART in HIV+ infants: final results from the 6-Year randomised CHER trial, South Africa. 19th CROI, 5–8 Mart 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 28LB.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45459.htm>

2. Predegast A. ART for the HIV+ infant: controversies and consequences of early initiation. Sempozyum sunumu özeti. 113.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45282.htm>

3. Wamalwa D et al. Treatment interruption in infants following 24 months of empiric ART: Kenya. Sözlü sunum özeti 27.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43855.htm>

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

Yüksek dozda uygulanan grip aşısı HIV pozitif bireylerde antikor yanıtlarının daha iyi olmasını sağlıyor

Simon Collins, HIV i-Base

Noah McKittrick ve arkadaşları, 195 HIV pozitif erişkinde, standart dozda (15 µg/köken) grip aşısı ile yüksek doz (60 µg/köken) grip aşısını karşılaştıran, çift kör, randomize bir çalışmanın sonuçlarını sunmuşlardır. Bu çalışmada, üç değerlikli, inaktive edilmiş, adjuvan içermeyen, alt birim aşı olan Fluzone (Sanofi Pasteur) kullanılmıştır. Virüsün üç kökenine (H1N1, H3N2 ve B) karşı oluşan antikor titreri, hemagglütinasyon-inhibisyon (HAI) testi kullanılarak ölçülmüştür.

Hastaların başlangıçtaki özellikleri, %71 erkek, %68 Afrikalı Amerikalı, ortalama yaş 45 (aralık 20-78) yıl şeklindedir. Ortanca CD4 T hücresi sayısı ve en düşük CD4 T hücresi sayısı sırasıyla 452 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 293 – 629) ve 180 (ÇDG 53 – 318) hücre/mm³ bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların %89'u karma antiretroviral tedavi (kART) kullanmaktadır ve bunların da %89'unda viral yük <200 kopya/mL düzeyindedir.

Başlangıçta, hastaların yaklaşık yarısında koruyucu antikor titreri olduğu tespit edilmiştir. Üçüncü

haftaya ulaşıldığında, ortalama antikor titreri ve koruyucu düzeyde HAI titresine sahip olan hastaların yüzdesi, yüksek doz aşı uygulanmış olanlarda, standart doz aşı yapılmış olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yüksek doz aşı uygulananlarda antikor yanıtlarının, düşük doz uygulananlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir; ancak bu, sadece H1N1 (+%9) (%0,9 ile %17,8; $p=0,04$) ve B (+%12) (%1,5 ile %22,6; $p=0,03$) tipleri için anlamlı bulunmuş, H3N2'de anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (+%4) (-%3,6 ile %12,1; $p=0,39$).

Her iki aşı da iyi tolere edilmiş ve gruplar arasında, ciddi yan etki açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

Yüksek doz uygulanan grupta korunma oranları %80-90'lara ulaşmıştır; bu oranlar, HIV negatif kişilerde standart doz ile elde edilenlere benzerdir ve daha önce HIV pozitif bireylerde standart doz ile elde edildiği bildirilen %50-70 düzeylerinden çok daha yüksektir. 

Kaynak

McKittrick N et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV+ individuals: a double-blinded, randomized trial. 19th CROI, 5–8 March 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 97.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44150.htm>

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

HIV ile yeniden enfekte olma riski, HIV ile ilk kez enfekte olma riskine yakın olabilir

Simon Collins, HIV i-Base

HIV ile yeniden enfekte olma riski, bir başka deyişle süperenfeksiyon riski, tam olarak bilinmemektedir. Toplumda yapılan çalışmalarda HIV ile cinsel yolla tek karşılaşmada ilk kez enfekte olma riskinin genellikle düşük olduğu dikkate alınır (bu çalışmalarda tahminler prevalansa bağlı olsa da), ikinci kez enfekte olma riskini küçük çalışmalarla kestirmek güç olacaktır.

Genetik analiz özel ve pahalı bir işlemdir; biyolojik kanıtlar, çok sayıda alt türün ve rekombinan formların ancak *in vivo* ortaya çıkabildiği düşüncesini kuvvetle desteklemektedir. İleri derecedeki viral çeşitlilik, reenfeksiyon için en pratik kanıtı teşkil etmektedir.

Olgu çalışmaları, ilaca dirençli HIV ile enfekte olmanın, klinik açıdan önem taşıdığını ve hastalığın hızlı ilerlemesine veya tedavi başarısızlıklarına yol açabileceğini ve gelecekteki tedavi seçeneklerini kısıtlayabileceğini ortaya koymuştur. Başlangıçtaki olgu sunumları daha çok erken veya akut enfeksiyona ilişkin olmakla birlikte, kronik enfeksiyonu olan hastalara ilişkin raporlar da bulunmaktadır ve bunlar, ikincil enfeksiyonun ilk enfeksiyonda ve antiretroviral tedavi ile baskılanmış kişilerde oluşan bağışık yanıtlarla sınırlanmadığını ortaya koymaktadır. Bu da, temas öncesi ve sonrası profilaksi ile sağlanan baskının da virüs tarafından aşılabileceğini düşündürmektedir.

19. Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections'da (CROI) (5–8 Mart 2012, Seattle) sunulan üç çalışma, reenfeksiyon konusuna odaklanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Johns Hopkins Üniversitesi'nden Andrew Redd ve arkadaşları, Uganda'da yürütülen Rakai Toplumu Kohort Çalışması'na (Rakai Community Cohort Study-RCCS) katılan ve 1997-2002 yılları arasında seropozitifleşen 203 kişide, viral genomun iki bölgesini (p24 ve gp41) HIV süperenfeksiyonu için geriye dönük olarak araştırmak amacıyla yüksek verimli derin dizinleme yöntemini kullanmıştır.

Çalışmada toplanan örnekler, 15.000 kişi yılı (KY) boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen insidans hızı, Rakai'deki genel heteroseksüel HIV negatif toplumdaki primer HIV insidans hızı ($s=20.220$; >100.000 KY) ile karşılaştırılmıştır.

Serokonversiyon saptanan kohortta tanımlanabilir dizinleri olan 149 kişiden 7'sinde reenfeksiyon

belirlenmiştir [1,44/100 KY (%95 güven aralığı-GA 0,37 ila 2,51)]; bunların tümünde, gp41 bölgesinde anlamlı değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bu yedi olguda ilk enfeksiyondan D alt tipi sorumludur. Reenfeksiyonların ise dördü yeni bir D alt tipi ile üçü de A alt tipi ile olmuştur.

Aynı dönemde, genel toplumda 1152 yeni enfeksiyon saptanmıştır; insidans hızı 1,15/100 KY (%95 GA 1,08 ila 1,21) olarak belirlenmiştir. Bu durumda HIV süperenfeksiyonunun insidans hızı, primer HIV insidans hızından anlamlı derecede farklı bulunmamıştır (insidans hızı oranı = 1,26, %95 GA 0,50 ila 2,60; $p=0,26$).

Yazarlar, "Çalışmamızda, süperenfeksiyon, enfeksiyon riski yüksek olan küçük gruplarda incelenmiş olsa da, bu, HIV süperenfeksiyon hızlarını, genel heteroseksüel toplumdaki HIV insidans hızı ile doğrudan karşılaştıran ilk çalışmadır. HIV süperenfeksiyonu hızının, primer HIV insidans hızı ile yaklaşık aynı olması, halk sağlığı açısından önemli sonuçlar doğurabilir ve HIV aşılı konusundaki çalışmalara ışık tutabilir." ifadesini kullanmışlardır.

İkinci bir sözlü sunumda, Fred Hutchinson Kanseri Araştırmaları Merkezi'nden Keshet Ronen, Mombasa Kenya'da, ilk enfeksiyondan sonraki altı ay içinde çalışmaya dâhil edilmiş ve iki yıl boyunca izlenmiş, yüksek riskli kadın seks işçilerinden oluşan bir kohortta reenfeksiyon insidansına ilişkin bulguları sunmuştur. Bu, yaklaşık 3000 HIV negatif kadından oluşan bir kohorttur ve kadınlar, aylık ziyaretler ile ileriye dönük olarak izlenmiştir. 1993 yılından bu yana serokonversiyon gelişmiş olan 311 kadında ortanca izlem süresi beş yıldır.

Araştırmacılar, çoklu enfeksiyonu olan olguları tanımlamak için plazmadaki RNA birimlerinin gag, pol ve env genlerindeki yaklaşık 500 baz çifti büyüklüğündeki ampikonları incelemiştir. Her bir zaman dilimine düşen her bir genomik bölge için 100 ile 200 arasında dizin elde edilmiştir; incelenen toplam dizin sayısı yaklaşık 380.000 olmuştur.

Aynı grup, daha önceki çalışmalarda, 56 kadında 12 reenfeksiyon saptamıştır. Bu yeni analizde ise 94 kadın daha tanımlanmıştır; bunlar arasında verileri analiz edilmiş olan 64 kadının 7'sinde reenfeksiyon olduğu belirlenmiştir. Tüm çalışmaların bulguları birleştirildiğinde, toplam 621 kişi yılı süren

izlem boyunca, 117 kadında 19 süperenfeksiyona rastlanmıştır (reenfeksiyon ve ilk enfeksiyon insidansı sırasıyla %3,06/KY ve %3,25/KY); analiz, bu oranları sağlıklı olarak karşılaştırabilmek için gerekli olan 150 olgu hedefine ulaşabilmek için halen sürmektedir. Bu çalışmada, reenfeksiyonun zamanlaması ele alınmıştır ve çalışma, ilk enfeksiyondan en az beş yıl sonra reenfekte olduğu tahmin edilen olguları kapsamaktadır.

Ancak, bazı araştırmacılar, reenfeksiyon olarak kabul edilen bazı olguların, başlangıçta edinilmiş çift enfeksiyonlar olabileceğini, bu enfeksiyonlardan birinin, birkaç yıl sonra diğerine üstün geldiğini ileri sürmektedirler. İkinci verici kişi ile yapılacak

filogenetik karşılaştırmalarla bir reenfeksiyonu doğrulayamadığımız sürece, başlangıçtaki çift enfeksiyon olasılığını dışlamanın dolaylı bir yolu, bir enfeksiyonun diğerinden daha uzun süredir mi mevcut olduğunu kestirebilmek için çift kökenlerin her birinde en yakın soyun ne olduğuna bakmak olacaktır.

San Francisco California Üniversitesi çalışanları tarafından sunulan bir posterde, sınırlı dizinleme imkânları ile daha önce reenfeksiyon (süperenfeksiyon) olarak tanımlanmış olan iki olgunun, daha hassas analizler yapıldıktan sonra aslında seri olarak sunulan çift enfeksiyonlar olduğunun anlaşıldığı ifade edilmiştir. [3] +

Yorum

İlk iki çalışmadan sonra varılan nokta, ilk HIV enfeksiyonunun, daha sonraki enfeksiyonlar için koruyucu olmadığı şeklindedir. Araştırmacılar, ilk enfeksiyonun ikinci enfeksiyon için riski artırdığı mı, yoksa daha uzun süreli (>2 yıl) izlem ile sonunda sitotoksik T hücresi yanıtlarının ortaya çıkarılabildiği mi konusunda ikiye bölünmüşlerdir. Başka araştırmacılar, bu çalışmalardaki reenfeksiyon olgularının, ilk enfeksiyondan sonra yeterince erken davranılmadığı ve sadece filogenetik açıdan farklı enfeksiyonlar bildirildiği takdirde, kolayca gözden kaçabileceğine dikkat çekmişlerdir. Reenfeksiyonun risklerinin, genel olarak ilk enfeksiyondaki risklerle benzer (davranışa dayalı riskler, bulaştıran kişinin viral yükü, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, genetik özellikler, vb) olduğu kabul edilmektedir; ancak bu risklerin tam olarak belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Reenfeksiyonun başlangıçtaki çift enfeksiyona atfedilmesi için, ya bulaştırıcı tek kaynak olmalı (ki bu durumda bu kişinin çift virüsle nasıl enfekte olduğu sorusu gündeme gelmektedir) ya da birbirine yakın zamanlarda farklı kaynaklarla temas öyküsü bulunmalıdır (ki bu da pratik olarak çift enfeksiyona yakın bir durumdur).

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe tüm kaynaklar 19. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (19th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 5–8 Mart 2012, Seattle Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Redd A et al. Next-generation deep sequencing reveals that the rate of HIV superinfection is the same as HIV incidence in heterosexuals in Africa. Sözlü sunum özeti 58.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43660.htm>

2. Ronen K et al. Detection of frequent superinfection among Kenyan women using ultra-deep pyrosequencing. Sözlü sunum özeti 59LB.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45492.htm>

3. Bentley G et al. Deep sequencing to the rescue: sorting out sequentially expressed dual infections from superinfection. Poster özeti 570.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44792.htm>

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

British HIV Association (BHIVA) 18. Yıllık Toplantısı

18th Annual Meeting of the BHIVA

18-20 Nisan 2012 Birmingham, İngiltere

İngiltere'deki beş klinikte izlenen HIV pozitif bireylerin üçte birinde depresyon var: depresyonun ilaca uyum ve viral baskılanma ile ilintisi—olguların %40'ı tedavi almıyor

Simon Collins, HIV i-Base

ASTRA (Antiretroviraller, Cinsel Bulaşma Riski ve Tutumlar—Antiretrovirals, Sexual Transmission Risk and Attitudes) çalışması, İngiltere'de birden çok

merkezde yürütülen, 3000'den fazla HIV pozitifte HIV ve depresyonun ilintisini, hastanın kendi doldurduğu anketler aracılığıyla araştıran bir çalışmadır.

Çalışmada ayrıca, ilaca uyum ve klinik akıbet ile de depresyonun ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmada kullanılan Hasta Sağlığı Soru Formu-9 [Patient Health Questionnaire (PHQ)-9] hastaları, hastada depresif bozukluk (DB) veya majör depresif bozukluk (MDB) olup olmamasına göre ve depresyon tanısının 0 ile 27 arasında değişen bir ölçekte “yok, hafif, orta veya şiddetli” şeklinde derecelendirilmesini sağlayan depresyon skoru (DS) uyarınca sınıflamaktadır.

Londra Üniversitesi Koleji'nden Fiona Lampe, ilk 2175 olgunun (Şubat ve Kasım 2010 arasında) bulgularını sözlü olarak sunmuştur. Bu analizin başlangıçtaki bulgularına göre olguların %16'sı kadın, %73'ü erkeklerle seks yapan erkek, %10'u da heteroseksüel erkektir. Ortalama yaş 44'tür (aralık 18-80). Etnik sınıflama %70 beyaz, %15 siyah Amerikalı ve %14 diğer etnik grup şeklindedir. Olguların yaklaşık %86'sı antiretroviral tedavi almaktadır; bunların %9'u baskılanmamıştır (viral yük >50 kopya/mL).

Çalışma, birincil sonlanma noktaları açısından incelendiğinde, DB prevalansı %26,6 [%95 Güven aralığı (GA) %24,8-28,5] ve MDB prevalansı %19,1 (%95 GA %17,4-20,7) bulunmuştur; DS'ye göre olguların %27'sinde orta veya şiddetli düzeyde depresyon vardır (≥10/27).

Çok değişkenli analizde DB, cinsiyet, etnik grup, doğum yeri veya antiretroviral tedavi (ART) açısından anlamlı bir fark sergilememiştir; genç yaşta depresyon hızının daha yüksek olduğu saptanmıştır (yaşı <30 olanlarda %32, yaşı >60 olanlarda %17; p=0,028).

Sosyoekonomik faktörlerle DB arasında anlamlı ilişkiler olduğu görülmüştür (her bir faktör için p<0,001); bunlar iş durumu (%15 iş sahibi, %43 işsiz, %52 hasta/engelli), eğitim düzeyi (%19 üniversite, %32 diğer), gelir düzeyi (“temel ihtiyaçları

karşılacak düzeyde para” şeklinde tanımlanmıştır: %13 ‘çoğunlukla evet’, %53 ‘hayır’) ve sosyal destek (destekleyici ilişkiler için bir ölçek; %9 “yüksek”, %66 “düşük”) şeklinde sıralanmıştır.

Depresyon ayrıca enfeksiyonun süresi (%20 <2 yıl, %24 2-10 yıl, %30 10-20 yıl ve %35 >30 yıl) ile de ilişkili bulunmuştur; depresyonun genç yaşlarda daha fazla olduğu dikkate alındığında bu şaşırtıcı bir bulgudur. Hâlihazırdaki CD4 T lenfosit sayısı veya ART kullanma durumu depresyon skorları ile ilişkili bulunmamıştır.

Depresyon oranı yükseldikçe ilaca uyum ve viral yükteki baskılanma da azalmıştır. Son iki hafta içinde ART dozunu kaçırmayan bireylerde oran %24 iken, bir doz kaçıranlarda %29, iki doz atlayanlarda %34 ve 3 ya da daha fazla doz atlayanlarda ise %42 bulunmuştur.

Saptanabilir viral yükü bulunan hastaların oranları, DB olanlarda %14, olmayanlarda %7, MDB olanlarda %13, olmayanlarda %8 ve DS'ye göre depresyonu olmayanlarda %7 ve ileri düzeyde depresyonu olanlarda %18 olarak belirlenmiştir. Depresyon ile viremi arasındaki ilinti, klinik görünümüne ve hasta tarafından bildirilen ilaç uyumuna göre düzeltme yapıldıktan sonra da devam etmiştir.

Çalışmada, bu belirtilerin büyük oranda tanısız kaldığı ve tedavi edilmediği de ortaya çıkmıştır. Anket formuna göre DB'si olan 579 olgudan 241'i ilaç veya başka tedavi çeşitleri kullanmaktayken, 338'i hiçbir ilaç kullanmamaktadır. Buna karşılık, depresyonu olmayan 1596 olgunun 200'ü (muhtemelen etkili) bir tedavi almakta, 1396'sı ise tedavi kullanmamaktadır.

Bu çalışmada depresyonun toplam prevalansı (belirtiler veya tedavi) %35,8'dir (779/2175); bunların %43'ü (338/779) tedavi kullanmamaktadır. 

Yorum

Bu, İngiltere'de bulunan altı ayrı merkezi (Royal Free, Mortimer Market, Homerton, North Manchester, Brighton ve Eastbourne) kapsayan, geniş bir demografik yelpazeye sahip, büyük bir çalışmadır.

Muhtemelen İngiltere'de, HIV ve depresif belirtileri ayrıntılı bir biçimde inceleyen en geniş çaplı çalışmadır ve bu hastalarda depresyon hızının çok yüksek olduğunu ortaya koymakta ve bunların büyük çoğunluğunun tanı almadığını ve tedavi görmediğini vurgulamaktadır.

Tam analizde de doğrulandığı takdirde (çalışmaya hasta alımı tamamlanmıştır) bu bulgular, depresyonun tanımlanmasının ve yönetiminin, HIV pozitif hastalara verilen hizmetin önemli bir parçası olduğu görüşünü destekleyecektir.

Kaynaklar

Lampe F et al. Depression and virological status among UK HIV outpatients: results from a multicentre study. 18th BHIVA Conference, 18-20 April 2012, Birmingham. Sözlü sunum O10.

Hodgkin lenfoması: tanı anında hastalık ileri evrede olsa da sağkalım HIV negatiflerdekine yaklaştı

Simon Collins, HIV i-Base

Beş ayrı klinikte elde edilen bulguların birleşik analizine göre, karma antiretroviral tedavi (kART) çağında, Hodgkin lenfoması (HL) için yapılan kemoterapiye alınan yüksek düzeyde yanıtın, HIV negatif kontrollerdeki olaysız sağkalıma benzer olduğu bildirilmiştir.

Chloe Orkin ve arkadaşları, Londra'daki beş ayrı eğitim hastanesinde 1997-2010 yılları arasında HL tanısı alan ve 4-6 seans adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (AVDB) tedavisi alan tüm olguları analiz etmiştir. Toplam 237 hastadan 97'sinin HIV pozitif olduğu ve bu 97 olgunun 90'ının HL tedavisi sırasında kART almakta olduğu tespit edilmiştir. Verileri mevcut olan 86 HIV pozitif hastanın 52'sinde HIV viral yük saptanabilir düzeyin altında, diğerlerinde ise düşük (<6000 kopya/ml) bulunmuştur; olguların %53'ünde CD4 T hücresi düzeyinin <200 hücre/mm³ olduğu görülmüştür. HIV olgularının HIV negatif olanlara göre daha

ileri yaşta olduğu (ortanca yaş sırasıyla 41 ve 31 yıl; p<0,001), daha çok erkek olduğu (sırasıyla %88 ve %59; p<0,001) ve hastalığının daha ileri düzeyde olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle, karma hücre dağılımı (sırasıyla %54 ve %19; p<0,001), tanı anında evre 3/4 sınıflama (sırasıyla %80 ve %33; p<0,001), B semptomları (%81 ve %36; p<0,001), Hb <10,5 g/dL (%46 ve %20; p<0,001), albümin <4 g/dL (%76 ve %35, p<0,001) ve yüksek Uluslararası Prognostik Skor [(International Prognostic Score-IPS) 3 sırasıyla %71 ve %22; p<0,001] oranları daha yüksektir.

Ortanca 59 haftalık (aralık 8-172 hafta) bir izlem süresinde, HIV pozitif ve HIV negatif bireylerde yanıt oranları (sırasıyla %74 ve %81), yanıt süreleri (33 ve 44 ay), 5 yıllık olaysız sağkalım süreleri (%59 ve %65) ve 5 yıllık genel sağkalım süreleri (%79 ve %88) benzer bulunmuştur (Bakınız Tablo 3). Tüm grupta 40 hastada, ortanca 7 ay içinde (aralık 1-106 ay) nüks gelişmiştir. +

	<i>HIV pozitif</i>	<i>HIV negatif</i>	<i>p-değeri</i>
Tam yanıt hızı	%74	%81	AD
Yanıtın ortanca süresi	33 ay	48 ay	AD
5 yıllık olaysız sağkalım	%59(%95 GA 46–69)	%65(%95 GA 56–72)	AD
5 yıllık genel sağkalım	%79(%95 GA 67–87)	%88(%95 GA 80–92)	p=0,06 (AD)

Tablo 3: HIV pozitif ve HIV negatif bireylerde adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (AVDB) tedavisine yanıt

AD, anlamlı değil; GA, güven aralığı.

Yorum

Erken kART dönemine ilişkin verileri de kapsamına ve özellikle de HL tanısı konulduğunda hastalığın daha ileri evrede olmasına rağmen, bu bulgular önemli ve etkileyicidir.

Kaynak

Orkin C et al. HIV Status does not Impact on Outcome in Patients with Hodgkin Lymphoma Treated with ABVD Chemotherapy in the HAART Era. 18th BHIVA Conference, 18-20 April 2012, Birmingham. Sözlü sunum O13.

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

Karma antiretroviral tedavi çağında Kaposi sarkomu, CD4 T hücresi yüksek ve viral yükü baskılanmış hastalarda görülebilir: bazı hastalarda antiretroviral tedaviye ek olarak kemoterapinin önemi

Simon Collins, HIV i-Base

Karma antiretroviral tedavi (kART) döneminde Kaposi Sarkomu (KS) konusu, Chelsea Westminster Hastanesi'nden Mark Bower tarafından gözden geçirilmiştir. Konuşmacı, KS için sürekli kemoterapi kullanımını vurgulamış ve CD4 T hücresi sayısı yüksek (>350 hücre/mm³), viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan güncel olgulardan örnekler vermiştir.

Kaposi Sarkomu'nun insidansı 1997'den bu yana dramatik bir biçimde azalmış olmakla birlikte, erken evrede KS (To) tanısı alan ve bağışıklık sistemi iyi durumda (CD4 T hücresi sayısı >150/ mm³) olan hastaların %80'inde antiretroviral tedavinin yanına başka bir tedavi eklenmesi gerekmez [2]. Daha ileri evredeki tümörlerde (T1—tümör ile ilintili herhangi bir ödem veya ülserasyon, ağızda yaygın KS veya non-nodal viseral KS) ve bağışıklık sisteminin yetersiz olduğu durumlarda (CD4 T hücresi sayısı <150/ mm³) ise antiretroviral tedaviye lipozomal antrasiklin (veya yanıtı KS için paklitaksel) eklenmelidir.

Chelsea ve Westminster Hastanesinin 1996-2012 yılları arasındaki hasta serisinde, hâlihazırda 521 ilk tanı KS olgusu bulunmaktadır. Bunların çoğu erkektir (%94) ve %17'si (86/521) Afrikalı siyahlardır. Ortanca yaş 38 yıldır (aralık 16-71 yıl) ve başlangıçtaki CD4 T hücresi sayısı 168 hücre/mm³ (aralık 0-1200 hücre/mm³) bulunmuştur; KS %66 (s=342) olguda To evresinde ve %34 (s=177) olguda T1 evresindedir. To ve T1 gruplarında 14 yıllık sağkalım hızları (Kaplan-Meier) sırasıyla yaklaşık %80 ve %65'tir. Bu

farklılıkların temel nedeni, ağız tutuluşundan çok, viseral tutuluşun erken (<3 yıl) etkisi ve ödem ve ülserasyonun geç etkisidir (>6 yıl).

Yeni tanıların %15'inin (80/521) yerleşik antiretroviral tedavi (>3 ay) kullanan bireylerde, %6'sının (s=32) viral yükü saptanamaz düzeyde olan olgularda ve %4'ünün de (s=20) hem CD4 T hücresi düzeyi yüksek (>350 hücre/mm³) hem de viral yükü baskılanmış hastalarda olması dikkat çekicidir.

Chelsea ve Westminster grubu, KS'nin, antiretroviral tedaviye KS tanısı aldıktan sonra başlamış olan hastaların %7'isinde (10/150) bağışıklığın yeniden yapılması sendromu ile ilintili bir komplikasyon da olabileceğini bildirmiştir; bu durum, antiretroviral tedaviye başladıktan sonraki 2-4 aylık pencere döneminde KS'nin hızla ilerlemesi şeklinde tanımlanmıştır. Ancak, sadece antiretroviral tedavi kullanan, fakat KS için tedavi kullanmayan hasta gruplarında daha yüksek oranlar (%20) bildirilmiştir. Virolojik olarak baskılanmış ve bağışık yanıtı da iyi olan hastalarda KS'nin yineleyebileceği de belirtilmiştir.

Afırka'da yapılmış yakın tarihli bir randomize klinik çalışmada [4], KS için kemoterapinin önemi vurgulanmış ve toksisitesinin ve uzun vadede CD4 T hücresi yanıtları üzerindeki olumsuz etkisinin minimal düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu öneri, evre T1 KS olan hastalar ve virolojik olarak baskılanmış hastalardaki KS'nin ya da bağışıklığın yeniden yapılması sendromu ile ilintili KS'nin tedavisi için geçerlidir. +

Kaynaklar

1. Bower M. Kaposi's Sarcoma in the era of HAART. BHIVA davetli konuşma. 18th BHIVA Conference, 18-20 Nisan 2012, Birmingham.
 2. Bower M et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. AIDS 24 August 2009, 23:1701-6.
http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2009/08240/The_effect_of_HAART_in_254_consecutive_patients.9.aspx
 3. Bower M et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome associated with Kaposi's Sarcoma. J Clin Oncol 23:5224-5228 (2005).
<http://jco.ascopubs.org/content/23/22/5224.full.pdf> (PDF)
 4. Mosam A et al. A randomized controlled trial of HAART versus HAART and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. JAIDS 2012 (19 Mart) epub.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395672>
- Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Kullanıma sunulmak üzere çalışmaları süren antiretroviraller

Simon Collins, HIV I-Base

Bu yıl, farmakokinetik konusunda yürütülen çalıştay, kullanıma sunulmak üzere ileri aşamaya gelmiş antiretrovirallere ilişkin bazı çalışmaları kapsamı açısından dikkate değerdi. Aşağıda bu çalışmalara ilişkin özetler ve her bir çalışma için Liverpool Üniversitesi'nin yayımladığı rapor bulunmaktadır.

Quad

Quad, dört ilacı tek tablet içinde barındıran, tek doz kullanılacak bir ilaçtır. İçeriğinde entegraz inhibitörü elvitegravir, güçlendirici etki yapan kobisistat, tenofovir ve emtrisitabin (FTC) bulunmaktadır. Quad, 27 Ağustos 2012 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Çalıştayda sunulan bazı çalışmalar, bu ilacın bileşenlerinin ve Gilead'ın üzerinde çalışmalarını sürdürdüğü başka ilaçların etkileşimlerine ilişkin önemli veriler sağlamıştır.

Elvitegravir/kobisistat

Sözlü bir sunumda, etkileşime ilişkin farmakokinetik verileri içeren üç ayrı çalışmadan söz edilmiştir. [1]

Elvitegravir/kobisistatın rosuvastatin (10 mg tek doz) ile birlikte kullanımının, elvitegravir konsantrasyonları üzerinde önemli bir etkisi olmadığı, buna karşılık rosuvastatinin eğri altındaki alan (EAA) düzeyini %38 ve C_{max} düzeyini %89 artırdığı, fakat bu bulguların klinik açıdan önemi olmadığı bildirilmiştir.

On üç günlük bir çalışmada, (rifabutin günde bir kez 300 mg tek başına veya gün aşırı 150 mg EVG/COB ile birlikte) elvitegravir/kobisistat (EVG/COB) ile rifabutinin birlikte kullanımının, elvitegravirin C_{vadi} değerini %67 azalttığı gözlenmiştir. Rifabutin düzeyleri değişmemekle birlikte, rifabutinin aktif metaboliti 4,8 ila 6,3 kat artış göstererek, antimikobakteriyel aktiviteyi %21 artırmıştır. Elvitegravirin C_{vadi} değerlerindeki azalma dikkate alınarak, bu ilacın rifabutin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Bu çalışmanın üçüncü kolunda, günde 30 mg atazanavir, azaltılmış dozda elvitegravir/kobisistat (85

mg/150 mg) ve standart dozda elvitegravir/kobisistat (150 mg/150 mg) ile kıyaslanmıştır; kobisistat, elvitegravir ve atazanavirin etkilerini güçlendirmek için kullanılmıştır. Azaltılmış dozda elvitegravir kullanımında atazanavirin C_{maks} (geometrik ortalama oranı-GOO 76,1; %90 güven aralığı-GA 59,1, 96,9) ve C_{vadi} (GOO 80,5; %90 GA 55,6, 117) düzeylerinde ılımlı azalmaya neden olduğu, elvitegravirin EAA ve C_{maks} düzeylerinin sabit kaldığı, ancak C_{vadi} değerinin yükseldiği (GOO 192; %90 GA 163, 225) gösterilmiştir.

Kobisistat: Quad'daki farmakokinetik etki artırıcı

Günümüze değin yapılmış olan çalışmaların çoğunda kobisistat günde bir kez 150 mg dozunda kullanılmış olmakla birlikte, bir çalışmada, günde iki kez kullanım halinde ilaca maruz kalma düzeyinin, günde bir kez kullanıma görece yaklaşık 4 kat arttığı belirlenmiştir. Kobisistat, darunavir ile birlikte kullanıldığında ritonavire benzer bir etki göstermekle birlikte, tipranavir ile birlikte kullanıldığında aynı etki gözlenmemektedir. Kobisistat ile desteklendiğinde tipranavire maruz kalma düzeyi, tek başına tipranavir kullanımında olduğundan belirgin ölçüde daha düşük bulunmuştur; tipranavir ile birlikte kullanılan kobisistat düzeyi de tek başına kobisistat ile elde edilenden %90 daha düşük olmuştur. [2]

Darunavir/kobisistat (800 mg/150 mg) sabit dozlu formülasyonu darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg) ile karşılaştırıldığında da biyoyararlanım sonuçları benzer bulunmuştur. [3]

GS7340 – tenofovir prodrogu

Tenofovirin prodrogu GS7340 preparatının tek başına kullanımı için 25 mg'lık dozun seçildiği bildirilmiş olmakla birlikte, kobisistatın GS7340 üzerindeki güçlendirici etkisi nedeniyle başka ilaçlarla birlikte hazırlanan formülsayonlar için 10 mg'lık dozlar incelenmektedir. [4] Bunlar arasında elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin (Quad'ın yeni bir versiyonu olan Quad+) ve tek tabletlik bir proteaz inhibitörü temelli darunavir/kobisistat/FTC kombinasyonu sayılabilir. [5, 6]

Dolutegravir

ViiV tarafından geliştirilmekte olan bir entegraz inhibitörü olan dolutegravir, başlıca UGT1A1 tarafından metabolize edilmekle birlikte, yan yol olarak da CYP3A (%10-15) sistemini kullanmaktadır. Ancak, majör CYP, UGT veya aktarılmış yolların (OCT2 hariç) indüklenmesinin veya inhibe olmasının klinik bir önemi saptanmamıştır.

Çalıştayda sunulan etkileşimleri özetlemek gerekirse, atazanavir (güçlendirilmiş veya tek başına) ile birlikte kullanımda dolutegravire maruz kalma düzeyinin anlamlı ölçüde artması, darunavir, fosamprenavir, tipranavir, efavirenz ve rifabutin ile birlikte kullanımda ise azalmasıdır (%30-75 azalma; daha önce tedavi almamış hastalar için klinik açıdan önemsiz). [7]

Etravirin, dolutegravire maruz kalma düzeyini %88 azaltmaktadır; ancak lopinavir/ritonavir veya darunavir/ritonavir ile birlikte kullanılması halinde, dolutegravire maruz kalma düzeyi artacağından, bu sorun aşılabılır. Dolutegravirin, rifampin ile birlikte kullanılması durumunda günde iki kez uygulanması gerekir. Antasitlerle birlikte kullanımda, pH etkisinden çok, metal katyon şelatlanması nedeniyle iki ilaç arasında en az iki saat bulunmalıdır.

GSK-1265744

GSK/ViiV tarafından geliştirilen bir entegraz bileşiği olan GSK-1265744, HIV negatif 12 erişkin üzerinde denenmiştir ve bu ilacın oral formülasyonu, etravirinin oral formülasyonu ile birlikte kullanıldığında aralarında herhangi bir etkileşim görülmemiştir. [8]

GSK-1265744 aynı zamanda uzun etkili bir enjeksiyon olarak da geliştirildiğinden, bu çalışmanın bulguları anlamlıdır. Bu preparatın farmakolojik özellikleri, ağızdan kullanımın özellikleri ile ve hem tedavide hem de temas öncesi profilakside kullanılmak üzere nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olan rilpivirinin uzun etkili formülasyonu ile karşılaştırılacaktır. [9, 10]

BMS-986001

BMS-986001, yapısı stavudine (d4T) benzeyen bir preparattır. Ancak, *in vitro* DNA sentezi üzerinde zayıf etki göstermesi nedeniyle, mitokondriyal işlev üzerinde etki göstermesi beklenmemektedir ve dolayısıyla d4T'nin neden olduğu yan etkilere neden olmayacağı düşünülmektedir.

Çalıştayda, daha önce tedavi kullanmış ve en azından 3 aydır tedaviye ara vermiş hastalarda yapılan bir Faz

I/II doz ayarlama çalışması da sunulmuştur. Bu ilaçla 10 günlük monoterapinin ardından 11. günde viral yükteki ortanca azalma miktarı, 100, 200, 300 ve 600 mg ilaç kullanan gruplarda sırasıyla 0,97, 1,15, 1,28 ve 1,15 log, plasebo grubunda ise 0,07 log olmuştur. Başlangıçtaki viral yük düzeyi ile kıyaslandığında tüm gruplarda düşüşün 4,3-4,6 log arasında olduğu (tüm çalışma için 3,5-5,3) saptanmıştır. [11]

Bu, iki yıl önce sunulmuş olan bir çalışma için Bristol Myers Squibb tarafından yapılan yeni bir analizdir. [12]

Uzun etkili formülasyonlar (aylık enjeksiyonlar): rilpivirin-LA, raltegravir; hasta görüşleri

Bir NNRTI olan rilpivirinin kas içi enjeksiyon şeklinde uygulanabilen bir nanosüspansiyon formülasyonuna ilişkin bulgular, birkaç yıl önce sunulmuştur.

HIV negatif bireylerde yapılan bir tek doz farmakokinetik çalışmasında, 300, 600 veya 1200 mg düzeyindeki dozlarla plazmada, genital kompartmanlarda ve rektal bölgede ilacın uzun süre kaldığı gösterilmiştir [13]. Bir başka çalışmada, rilpivirin ile dolutegravir arasında olumsuz ilaç etkileşimlerinin bulunmadığı bildirilmiştir. [14]

Bu bileşik, temas öncesi profilakside ilaca günün gününe uyum gereksinimini azaltma özelliği ile sunulmuş olmakla birlikte, HIV tedavisinde de önemli bir seçenek oluşturabilir. Bu durumda, bir kombinasyon oluşturabilmek için diğer antiretrovirallerin de uzun etkili formülasyonlarının geliştirilmesi gerekir. Özellikle dolutegravir için benzer bir formülasyonun geliştirilmesi konusu dikkate alınmalıdır. [15]

Uzun etkili formülasyonların güvenliğine ilişkin önemli bir konu, ciddi bir istenmeyen olay geliştiğinde, aktif bileşiğin vücuttan hızla atılmasını sağlayacak bir antidotun bulunmamasıdır. Hem entegraz inhibitörü hem de NNRTI sınıfı ilaçlarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sık bildirilmesi nedeniyle, kişinin duyarlılığını ölçmek açısından bir süre ağızdan kullanımın denenmesi bunun için bir çözüm olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde iki ayrı kliniğe başvuran 400 HIV pozitif birey ile yapılan yakın tarihli bir çalışmada, bireylerin, haftalık, iki haftada bir ve aylık formülasyonlara sırasıyla %61, %72 ve %84 oranında ilgi gösterdiği, ilaca uyum konusunda sorun yaşayanların ilgisinin daha fazla olduğu, ancak %35'inin iğne kullanımı konusunda endişe duyduğu bildirilmiştir. [16] 

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe kaynaklar, HIV Tedavisinin Klinik Farmakolojisi 13. Uluslararası Çalıştayı (13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 16-18 Nisan 2012, Barselona) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır. Bunlar, Antiviral Therapy & Infectious Diseases – Cilt 3, 2012'de yayımlanmıştır ve PDF formatında çevrimiçi olarak elde edilebilir.

http://regist2.virology-education.com/abstractbook/2012_3.pdf

1. Ramanathan S et al. Pharmacokinetics and drug interaction profile of cobicistat boosted-EVG with atazanavir, rosvastatin or rifabutin. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Sözlü sunum O-03.
 2. Ramanathan S et al. Safety/tolerability, pharmacokinetics, and boosting of twice-daily cobicistat administered alone or in combination with darunavir or tipranavir. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Poster P-08.
 3. Kaduda T et al. Bioavailability of two FDC formulations of darunavir/cobicistat 800/150mg compared with darunavir/ritonavir 800/100mg co-administered as single agents. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Sözlü sunum O-20.
 4. Ramanathan S et al. Pharmacokinetics of a novel EVG/COBI/FTC/GS-7340 single tablet regimen. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Sözlü sunum O-13.
 5. Safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/GS-7340 single tablet regimen versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen in HIV 1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497899>
 6. Safety and efficacy of darunavir/cobicistat/emtricitabine/GS-7340 single tablet regimen versus cobicistat-boosted darunavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination in HIV-1 infected, antiretroviral treatment naïve adults. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565850>
 7. Song I et al. Metabolism and drug-drug interaction profile of dolutegravir (DTG, S/GSK1349572). International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Sözlü sunum O-17.
 8. Ford SL et al. Etravirine has no effect on the pharmacokinetics of S/GSK1265744, a novel HIV Integrase inhibitor. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Poster özeti P-15.
 9. 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>
 10. A study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of repeat dose administration of long-acting GSK1265744 and long-acting TMC278 intramuscular and subcutaneous injections in healthy adult subjects. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593046>
 11. Hwang C et al. Antiviral activity, exposure- response, and resistance analyses of monotherapy with the novel HIV NRTI BMS- 986001 in ART-experienced subjects. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Sözlü sunum O-06.
 12. Cotte et al. A phase-Ib/IIa dose-escalation study of OBP-601 (4'-ethynyl-d4T, festinavir) in treatment-experienced, HIV-1 infected patients. 50th ICAAC, 12-15 September 2010, Boston. Abstract H-933. <http://tinyurl.com/6zefyte>
 13. Else L et al. Pharmacokinetics of long-acting rilpivirine in plasma, genital tract and rectum of HIV negative females and males administered a single 600 mg dose. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Sözlü sunum O-12.
 14. Jackson A et al. Rilpavirine-LA formulation: pharmacokinetics in plasma, genital tract in HIV negative females and rectum in males. 19th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012, Seattle. Sözlü sunum 35. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44600.htm>
 15. Crauwels H et al. Absence of pharmacokinetic interaction between the NNRTI rilpivirine (TMC278) and the integrase inhibitor raltegravir. 19th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012, Seattle. Poster özeti 617. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44415.htm>
 16. Swindells S et al. Long-acting parenteral nanoformulated antiretroviral therapy: patient interest and attitudes. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barselona, 2012. Poster özeti P-01.
- Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

ANTİRETROVİRALLER

Atripla kullananların %20'si efavirenzin yan etkileri nedeniyle ilacı değiştiriyor: geç değişiklikler sık

Simon Collins, HIV i-Base

İngiltere'de ilk seçenek tedavi olarak başlanan efavirenz temelli sabit dozlu kombinasyon Atripla'ya ilişkin deneyim, AIDS dergisinin baskı öncesi yayını şeklinde yayımlanmıştır.

Bu analiz, Londra'daki Chelsea ve Westminster Hastanesi'nde izlenmekte olan 472 hastayı kapsamaktadır. Tedavi değişikliği yapılan hastalarda güvenilik ve etkinliğe ilişkin verilerin toplanması için, olguların dosyaları geriye dönük olarak gözden

geçirilmiştir.

Hastaların büyük çoğunluğu erkektir (%94) ve beyazdır (%75), kalanların %6'sı siyah Afrikalı, %3'ü Asyalı ve %5'i de diğer ırklardandır; ortalanca yaş 37 yıldır (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 31-43). Tedaviye başlandığında CD4 T hücrelerinin ortalanca sayısı ve viral yük sırasıyla 285 hücre/mm³ (ÇDG 208-362) ve 16.000 kopya/mL (ÇDG 708- 54.000) tespit edilmiştir. Başlangıçta ortalanca kolesterol değeri 4,3 mmol/L (ÇDG 3,8 – 5 mmol/L) bulunmuştur.

İzlem boyunca, hastaların %19'u (89/472) tedavi rejimini değiştirmiştir; değiştirme nedeni en çok (%71) santral sinir sistemi (SSS) ile ilintili yan etkilerdir (63/89). Tedavi değişikliğine kadar geçen ortalanca süre (verisi olan 63 hastada) 294 gündür (ÇDG 108-495 gün); SSS ile ilintili ilk olayın ortalanca süresi (verisi olan 53 hastada) 27 gündür (ÇDG 7-104 gün).

Yorum

Bu parametrelerin birçoğu için sınırlı bilgi mevcut olmakla birlikte, hastaların birçoğunda ilaç değişikliği yapılmaya dek geçen zaman dikkate alınmalıdır. Bunun nedeni pek çok faktöre bağlı olabilir de, hastalara en iyi hizmeti verebilmek açısından, efavirenz temelli ilaçları kullanan hastaların, sık rastlanan belirtiler (uyku bozuklukları, depresyon, sersemlik, yorgunluk ve anksiyete) açısından rutin olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Çok sayıda seçenek olduğu dikkate alındığında, son derece deneyimli bir merkezde bu örneklerin yaşanmış olması üzücüdür. Tedavi kılavuzlarında hastalara verilecek bakım hizmetinin bireyselleştirilmesinin önemi sıklıkla vurgulanmaktadır.

Kaynak

Scourfield A et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. Concise communication. AIDS, baskı öncesi yayın.

http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/publishahead/Discontinuation_of_Atripla_R__as_first_line.98950.aspx?

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

Boceprevir ile bazı proteaz inhibitörleri arasındaki etkileşimlere ilişkin FDA uyarısı

Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration-FDA), antiretroviral tedavide kullanılan ritonavir ile güçlendirilmiş bazı proteaz inhibitörleri (atazanavir, lopinavir ve darunavir) ile boceprevirin birlikte kullanılması halinde, ilaçlar arasındaki etkileşimin, bu iki ilacın etkinliğini önemli

Efavirenz en çok etravirin (s=39), atazanavir/ritonavir (s=15) ve darunavir/ritonavir (s=6) ile değiştirilmiştir. En sık gözlenen belirtiler (verisi olan 53 hastada) %44 olguda kâbuslar ya da canlı rüyalar, %43 olguda uykusuzluk, %35 olguda depresyon, %19 olguda sersemlik, %19 olguda yorgunluk ve %13 olguda anksiyetedir.

*Santral sinir sistemi toksisitesi olan altı hastada depresyon öyküsü olduğu ve bunların ikisinin antidepresan kullandığı belirtilmiştir. Doktorlarının bilgisi olmadan antiretroviral tedavisini kesen üç hastadan biri daha sonra *Pneumocystis carinii* pnömonisi ile diğeri de ilaç direnci ile yeniden başvurmuştur. Diğer üç hasta, aşırı dozda ilaç alarak intihara teşebbüs etmiştir; hastalar bu girişimlerini ilacın SSS üzerindeki toksisitesine atfetmiştir. İntihara teşebbüs eden hastalardan biri aynı zamanda hepatit C virüsü enfeksiyonu için tedavi görmektedir. +*

ölçüde azaltılabileceği konusunda sağlık çalışanlarını ve hastaları uyarmıştır. [1]

Boseprevirin üreticisi olan Merck Sharp Dohme de farmakokinetik verileri kaynak göstererek, “ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile boseprevirin birlikte kullanımı önerilmez” uyarısını yapmıştır. [2]

FDA List Serve'den alınmıştır. +

Kaynaklar

1. FDA uyarısı. Victrelis (boceprevir) and ritonavir-boosted Human Immunodeficiency Virus (HIV) protease inhibitor drugs: drug safety communication – drug interactions, (9 Şubat 2012).

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm291144.htm>

2. Merck. Dear Healthcare Professional letter. Results of pharmacokinetic study in healthy volunteers given VICTRELIS

BULAŞMANIN ÖNLENMESİ

Mma Bana'da proteaz inhibitörü temelli karma antiretroviral tedavi ile erken doğum riskinde artış

Polly Clayden HIV i-Base

Mma Bana çalışmasında, gebelikte anneden bebeğe bulaşmayı önlemek için kullanılan antiretroviral rejimler karşılaştırılmıştır; elde edilen bulgular, Afrika'da bildirilenler arasında en düşük bulaşma oranlarının elde edildiğini ve tedavinin etkili olduğunu ortaya koymaktadır. (1)

Araştırmacılar, erken doğum (ED) sıklığını araştırmak için ikincil bir analiz yapmışlardır; buna göre, CD4 T hücreleri sayısı >200 hücre/mm³ olan kadınlar, gebeliğin 26-34. haftalarında başlanmak üzere, abakavir (ABC) + zidovudin (AZT) + lamivudin (3TC) veya lopinavir/ritonavir (LPV/r) + zidovudin (AZT) + lamivudin (3TC) olacak şekilde rastgele iki gruba ayrılmıştır. Bu analizin bulguları, 2011 Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections'da (CROI) sunulmuştur. [2]

Kathleen Powis ve arkadaşları, ED analizinin tüm bulgularını Journal of Infectious Diseases 15 Ağustos 2011 sayısında, Athena P Kourtis ve Mary Glenn Fowler'ın yorumu da eşlik edecek şekilde yayımlamışlardır. [3, 4]

Bu çalışmada, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ve proteaz inhibitörü (PI) gruplarında sırasıyla 263 ve 267 kadın bulunmaktadır. İki grubun başlangıçtaki özellikleri birbirine benzerdir; kadınların ortanca yaşı 26,4 yıl, CD4 T hücreleri sayıları yaklaşık 400 hücre/mm³ bulunmuştur ve yaklaşık %67'si, çalışmaya dâhil edildiklerinde 26-28. gebelik haftasındadır. Tüm grup dikkate alındığında, 88 (%16,7) kadında spontan ED olmuştur.

Gebelik yaşı, annenin bildirdiği son âdet tarihini ve ultrason bulgularını dikkate alan bir algoritma kullanılarak hesaplanmıştır.

Anne tarafından bildirilen gelir düzeyine göre düzeltilmiş çok değişkenli bir analizde (3 df için p=0,02), araştırmacılar, PI temelli karma antiretroviral tedavi (kART) ile ED hızının, NRTI temelli kART'ye göre iki kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır [sırasıyla %21,4 ve %11,8; düzeltilmiş

odds oranı 2,02 (%95 güven aralığı-GA 1,25-3,27), p=0,003].

Araştırmacılar, PI ilaçların gastrointestinal yan etkileri nedeniyle annenin vücut ağırlığının yeterince artmamasının ED riskindeki artışa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak, kART kullanılırken beden kitle endeksinde gerçekleşen ortalama değişiklik, PI grubunda daha düşük olmakla birlikte (p<0,001), bu durum ED ile anlamlı bir ilişki sergilememiştir.

Gebeliğin 32. haftasından önce kART başlanan 464 kadından 12'sinde (%2,6) çok erken ED (gebeliğin <32 haftası) gözlenmiştir. Bunlardan 8'i (%3,3) PI ve 4'ü de (%1,8) NRTI grubundadır (p=0,39). Araştırmacılar, çok erken doğum yapan 12 kadından sadece üçünün doğumdan önce 30 günlük kART'yi tamamlamış olmasının, bu bulguların yorumlanmasını zorlaştırdığını belirtmişlerdir.

Altı aylık olduklarında, erken doğan bebeklerin, zamanında doğan bebeklere göre en azından bir ciddi ya da yaşamı tehdit edici solunum yolu enfeksiyonu geçirme olasılığı, anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %9,1 ve %2,0; p=0,03). Erken doğan bebeklerin hastanede yatırılma oranı da zamanında doğan bebeklere göre daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %22,7 ve %12,7; p=0,02). Ayrıca bu bebeklerde ilk 6 aydaki mortalite de zamanında doğan bebeklerdekinden daha yüksek olmuştur [sırasıyla %6,8 ve %1,4; odds oranı 5,3 (%95 GA 1,7-16,9); p=0,002].

Araştırmacılar, bebeklerdeki morbidite ve mortaliteyi annenin dâhil olduğu tedavi koluna göre incelediklerinde gözlenen tek fark, NRTI koluna atanan annelerden doğan bebeklerde menenjit gelişme olasılığının, PI kolundaki annelerden doğanlara göre daha fazla (sırasıyla %1,9 ve %0; p=0,03) olmasıdır.

Kourtis ve Fowler yorumlarında, bunun, antiretroviral rejime göre ED oranları arasındaki farkı ortaya koyan ilk randomize klinik çalışma olduğunu açıklamaktadır.

Gözlemsel çalışmalar ve analizler, PI kullanımının riski artırdığını ileri sürmüşlerse de, başka çalışmalarda bu tür bir ilişki saptanmamıştır.

Kourtis ve Fowler, Mma Bana çalışmasının, özel olarak ED'yi araştırmak amacıyla tasarlanmamış olduğunu, bu nedenle de, örneklem büyüklüğünün bunu araştırmaya yetecek güce sahip olmayabileceğini belirtmişlerdir. Botswana'da genel toplumda ED hızının %20 olduğunu varsayarak, ED riskinde, PI grubunda gözlenen ölçüdeki bir artışı saptamak için çok daha büyük bir örneklem büyüklüğüne gereksinim olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca, PI grubundaki ED hızının Botswana'daki genel toplumda gözlenen hızla benzer bulunmasına karşın, NRTI grubundaki düşük hızın açıklanamadığına da dikkat çekmişlerdir.

Bu yorumlar, Powis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulan, kaynakları sınırlı bir bölgede, rastgele bir biçimde elde edilmiş ilginç veriler sağlamış olmakla birlikte, "sorulara yanıt bulmaktan çok yeni sorular yaratmış" olduğunu ortaya koymaktadır.

Yorumcular ayrıca, tedavinin zamanlamasına (yani tedaviye görece geç başlanmış olmasına)

dikkat çekmekte ve erken doğuran kadınların üçte birinin, kART'yi sadece 30 gün kullanmış olduğunu vurgulamaktadırlar. Bu süre, ED için öne sürülen bir mekanizma olan bağışıklığın yeniden yapılanması ve sitokinlerin yer değiştirmesi süreci için fazlasıyla kısadır. Çalışmanın tasarımı, bebeklerde en ağır sonuçların ortaya çıkmasına yol açan çok erken doğumların araştırılmasına da olanak tanımamaktadır.

Bu konuda biraz daha fazla bilgi edinilmesini sağlayan diğer randomize çalışma da Kesho Bora çalışmasıdır. Bu çalışmada, gebeliğin 28-36. haftalarında AZT ve tek doz nevirapin (NVP) kullanan kadınlarla kıyaslandığında PI kullananlarda ED hızında herhangi bir artış olmadığı gözlenmiştir (sırasıyla %11 ve %11).

Kourtis ve Fowler, bu verilerin dikkatle yorumlanması gerektiğine işaret etmişler ve "yeni çalışmalarla bu verileri doğrulamadan ve mevcut soruyu dikkatle ele almadan önerilerde bulunmak için henüz çok erken" ifadesini kullanmışlardır. 

Yorum

Çalışmanın birincil sonlanma noktası olarak belirlenmemiş olsa da, bunlar, PI kullanımı ile gebelik ve ED arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyan ilk randomize kontrollü çalışmalardır. Bu, ABD'nin tümünden olmasa da, İngiltere ve Avrupa'da yapılmış gözlemsel çalışmalarda elde edilen verilerle uyumludur

Bu ilişkinin, genel toplumdaki ED hızı ile ve tedavinin zamanlaması gibi diğer faktörlerle bağlantısı araştırılacaktır.

Kaynaklar

1. Shapiro R et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. N Engl J Med 2010; 326:2282-94. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907736>
 2. Clayden P. Preterm delivery and HAART. HTB Nisan 2011. <http://i-base.info/htb/14823>
 3. Powis KM et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomised to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. J Infect Dis 2011, 204: 506-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791651>
 4. Kourtis P and Fowler MG. Antiretroviral use during pregnancy and risk of preterm delivery: more questions than answers. J Infect Dis 2011, 204: 493-4. <http://jid.oxfordjournals.org/content/204/4/493.full>
- Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

KILAVUZLAR

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı erişkin tedavi kılavuzu güncellendi (Mart 2012)

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı Uzmanlar Paneli tarafından güncellenen Erişkinler ve Ergenler için Antiretroviral Tedavi Kılavuzu'na çevrimiçi ulaşabilirsiniz.

Kılavuza yapılan önemli eklemeler şunlardır:

+ Yaşlılarda HIV enfeksiyonu konusunda yeni bölüm

Etkin antiretroviral tedavi (ART), HIV ile enfekte bireylerin daha uzun yaşamasını sağlamış, bu da HIV ile yaşayan yaşlı toplumunun sayısının artması ile sonuçlanmıştır. HIV ile enfekte daha genç bireylerle kıyaslandığında, yaşlı hastalarda yandaş hastalıkların daha sık görülmesi, HIV enfeksiyonunun ve diğer hastalıkların tedavisini güçleştirebilir. Bu bölümde, HIV ile enfekte yaşlı bireylerde tanı ve tedaviye ilişkin konular ele alınmıştır.

+ Antiretroviral ilaçların maliyetine ilişkin yeni tablo

Bu yeni tabloda, Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmış marka ve jenerik ilaçların (sabit dozlu kombinasyonlar dâhil) aylık toptan satış fiyatları yer almaktadır. (Bir antiretroviral ilaç için tabloda belirtilen toptan satış fiyatı, eczane fiyatını veya tüketici tarafından ödenen fiyatı yansıtmayabilir.)

+ Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif bireylerde antiretroviral tedavi (ART) başlanmasına ilişkin güncellenmiş öneriler

Yapılan değişiklikler büyük oranda, süregiden HIV replikasyonunun AIDS ile ilintili olan ve olmayan hastalıkların ilerlemesi üzerinde yaptığı olumsuz etkilere ilişkin, giderek artan kanıtlara dayanmaktadır. Bunun yanı sıra, güncellenmiş öneriler, etkin ART'nin, HIV'in ikincil bulaşmasını önleme konusundaki yararlı etkisini ortaya koyan verileri de yansıtmaktadır. Güncellenmiş bölüm, bu önerilerin zemininde yatan mantığa ve uzun vadeli ART'nin risk ve yararlarına ilişkin daha derinlemesine tartışmalar içermektedir.

ART, HIV ile enfekte tüm bireyler için önerilmektedir. Bu önerinin gücü, tedaviden önce ölçülen CD4 T lenfosit sayısına göre değişmektedir; CD4 T hücre sayısı <350 hücre/mm³ ise kanıt düzeyi AI, CD4 T

hücre sayısı 350 ile 500 hücre/mm³ arasında ise AII, CD4 sayısı >500 hücre/mm³ ise BIII'tür.

CD4 T hücre sayısı ne olursa olsun, aşağıdaki durumlardan en az birine sahip HIV pozitif bireylerde antiretroviral tedaviye hemen başlanması kuvvetle önerilir: Gebelik (AI), AIDS tanımlayan hastalık (AI), HIV ile ilişkili nefropati (AII) ve HIV/hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu (AII).

- Etkin ART'nin, HIV ile enfekte bireyden cinsel eşe HIV geçişini önlediği de gösterilmiştir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonunu cinsel eşlerine bulaştırma riski bulunan hastalara da ART önerilmelidir (heteroseksüeller için AI, diğer risk grupları için AIII).

-ART başlanan hastalar, tedaviye tam uyum sağlamaya istekli ve yetenekli olmalı, tedavinin yararlarını ve risklerini ve tedaviye uyumun önemini iyice anlamalıdır (AIII). Hastalar tedaviyi ertelemeyi seçebilir; sağlık çalışanları da, her bir hastanın klinik ve/ya psikososyal faktörlerini bireysel temelde değerlendirmek suretiyle hastaya tedavi başlamamaya karar verebilir.

+ HIV ile enfekte kadınlarda hormonal kontraseptiflere ilişkin geniş kapsamlı tartışma

Güncellenen bu bölümde, HIV ile enfekte kadınlarda hormonal kontrasepsiyonun kullanımına ilişkin geniş bir tartışma bulunmaktadır. Tartışma, karma oral kontraseptifler ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimleri temel almakta ve hormonal kontraseptif kullanımı ile HIV bulaşma riski arasındaki olası ilişkiye dikkat çeken yeni bulguları gündeme getirmektedir.

+ Yeni onay almış hepatit C virüsü (HCV) NS3/4A proteaz inhibitörleri (PI) boprevir ve telaprevirin antiretroviral ilaçlarla birlikte kullanımına ilişkin ilk öneriler

+ Tüberküloz tanısı almış, fakat ART kullanmayan HIV ile enfekte bireylerde ART'ye ne zaman başlanması gerektiği konusunda öneriler

+ HIV bulaşmasını önlemede etkin ART'nin rolüne ilişkin tartışma +

Yorum

Bu kılavuzlarda, bir önceki sürümün metninde yapılan değişikliklerin vurgulanması son derece yararlıdır. Yeni sürümdeki bazı önerilerin, British HIV Association (BHIVA) kılavuzundaki (Mart 2012 taslak) önerilerden önemli ölçüde farklı olduğu dikkati çekmektedir.

ABD kılavuzunda, HIV ve yaşlanmaya ilişkin bölümde, >50 yaşında olmanın, tedaviye başlanması için bağımsız bir faktör olduğu belirtilmektedir. BHIVA kılavuzunda bu öneri 2008 yılında yapılmış, fakat 2012 taslağından çıkarılmıştır.

ABD kılavuzunda, geçmiştekine göre daha yüksek CD4 T hücresi değerlerinde (>500 hücre/mm³) tedaviye başlanması önerisi de BHIVA kılavuzundaki öneriden farklıdır. Bu öneri, kısa vadede hastalığın ilerlediğine, AIDS ile ilintili olayların ortaya çıktığına veya mortalitenin arttığına dair randomize çalışmalardan elde edilmiş kanıtlara değil (bu kanıtlar START çalışmasından elde edilecektir), kontrol altında tutulmayan vireminin neden olacağı olumsuzluklar ve bunun yangısal aktivasyon üzerindeki olası etkisi konusunda giderek artan endişelere ve antiretroviral tedavinin, bulaşmayı azalttığına dair kanıtlara dayanmaktadır.

BHIVA kılavuzunun son sürümü geçtiğimiz ay taslak halinde görüş ve önerilere açılmıştır ve şu anda baskıya hazırlanmaktadır. (<http://www.bhiva.org>)

Kaynak

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (Mart 2012)

http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/o/?utm_source=At-a-Glance&utm_medium=e-mail&utm_campaign=Adult%2BGuidelines%2B1

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

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

Söyleşi

.HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin söyleşi köşesinin konuğu International HIV Partnerships (IHIVP) Proje Yöneticisi Ben Collins. Sayın Collins'e dergimize konuk olduğu için teşekkür ederiz.

HTB: Öncelikle söyleşi talebimizi kabul ettiğiniz için teşekkür ederiz. Türkiye basınında 2 yıl önce yer alan bir açıklamanızda 28 yıldır HIV ile yaşadığınızı söylemiştiniz ki bu, HIV'in ilk tanımlandığı yıllara denk geliyor. HIV pozitif olduğunuzu öğrendiğiniz ilk zamanlar neler hissettiniz?

BC: 1986 yılında San Fransisco'da HIV tanısı aldım ama HIV ile 1981 ya da 1982 yılında enfekte olduğumu biliyorum.

Doktorumdan telefon aldığımda işteydim. Şoke oldum ama benim için süpriz değildi. San Fransisco'da pek çoğumuz HIV pozitif olabileceğimizi biliyorduk. Biraz ağladım, hayallerim yıkıldı ancak sonrasında yaptığım işe geri döndüm.

Şu an için garip gelebilir ama tamamiyle berbat bir dönemdi. San Fransisco'da yaşayan eşcinsellerin yarısı HIV pozitif olduklarını öğrenme sürecindeydi. Ölümünden korkuyorduk ve bazen de gerçekten ölenler oluyordu. Pek çok arkadaşım bu süreçte öldü. Hemen hemen hiç devlet desteği ve etkin tedaviler olmadan hayatta kalmak için çırpınıyorduk.

Yeni bir film olan We Were Here (Biz Buradaydık) bu dönemi çok güzel anlatmış. Bu filmi çevrimiçi bulabilirsiniz.

Aslında bütün hayallerim ve hatta daha da fazlası gerçekleşti. Şu anda 64 yaşındayım. Harika bir partnerim var. Zengin olamadım ama çok zengin bir yaşamım oldu. Sağlığım iyi. Önemli işler yapıyorum ve güçlü bir destekçi gruba sahibim.

HTB: O dönemde ABD'de olduğunuzu biliyoruz. Sosyal çevrenizde ve toplumda neler yaşandığından ya da nelerin değiştiğinden bahsedebilir misiniz?

BC: Sorumlulukları ve stresi çok fazla olan ve çok popüler bir restoranda çalışıyordum. Ayrıca HIV danışma hattında gönüllü olarak çalışmaktaydım.

Hepimiz yakında öleceğimizi düşünüyorduk. İş bıraktım ve HIV ile yaşayan kişilerin ve doktorların tedaviler hakkında bilgilendirildiği, etkin tedaviler ve araştırmalar için çalışan Project Inform adlı projede

gönüllü olarak çalışmaya başladım.

HTB: Kendinizi tedavi aktivisti olarak tanımlıyorsunuz. Bu kavramın tam olarak neyi ifade ettiğini anlatabilir misiniz?

BC: İngilizce kelimeler olan “activist” (aktivist) ve advocate” (savunucu) çevirilerde tam karşılığını bulamıyor galiba. İngiltere'dekiler “campaigner” (kampanyacı) kavramını kullanıyorlar ki bu daha uygun bir kavram olabilir. Türkçe'de hangisi tam karşılığını veriyorsa o kullanılabilir. Gerçekçi fiyatlarla ve ihtiyacı olan herkese etkin tanı ve tedavilerin sağlanması için çalışıyorum ve aktivist kavramının pratikteki karşılığı bu. Yaptığım şey hem HIV ile yaşayanlar hem de toplum için iyi.

HTB: Türkiye'nin de içinde bulunduğu Güneydoğu Avrupa bölgesinde HIV/AIDS alanında çalışmalara katkı sağladığınızı biliyoruz. Network of Low Prevalence in Central and Souteast Europe-NeLP (HIV Yayılımının Düşük Olduğu Orta ve Güneydoğu Avrupa Ağı) adlı organizasyonun aktif bir üyesisiniz. Bu bölgenin özelliği nedir? Çalışmalarınızı neden bu bölgede yoğunlaştırdınız? NeLP ne gibi çalışmalar yürütüyor?

BC: 90'lı yıllardan bu yana uluslararası platformda çalışan bir HIV aktivistiyim. 2006'da aldığım bir davet üzerine 2007'de, Sırbistan'ın Belgrad şehrinde, Güneydoğu Avrupa'da HIV tedavisi yapan doktorlar için düzenlenmiş olan bir eğitim programını koordine ettim. Orada Türk doktorları Serhat Ünal ve Deniz Gökengin ile tanıştım. 2008'de İstanbul'da düzenlenen bir başka eğitimi birlikte planladık. İstanbul'da Arzu, Can, Tekin ve Pozitif Yaşam Derneği'nin diğer birçok üyesiyle tanıştım. Hala Deniz Gökengin ile birlikte EGEHAUM'da ortak çalışmalarımızı sürdürüyoruz.

Güney Doğu Avrupa'da toplumun HIV'e verdiği yanıtın yetersiz olması birçok insanı sinirlendiriyor. Damgalama oranı yüksek, test yaptırma oranı ise çok düşük. Pek çok kişi HIV tanısını fırsatçı bir enfeksiyonun ortaya çıkmasıyla, geç bir dönemde öğreniyor. Bölge ülkelerinde çok az sayıda aktivist var. Hükümetler, HIV'e yanıt verme konusunda çok

yavaş. Eşcinseller, HIV açısından incinebilir olmasına rağmen eşcinsel grupları bu konuda geri planda durmayı ve sessiz kalmayı tercih ediyor.

İnsanlara HIV'e yanıtın neden düşük olduğunu sorduğumda "Biz Türk'üz" ya da "Biz Sırp'ız" diyorlar (Sanki bu her şeyi açıklıyormuş gibi) Ya da "Damgalama çok fazla", veya "Biz çok mücadele verdik".

Cinsellik ve uyuşturucu ile ilişkili bir hastalık olması sebebiyle HIV'le ilgili damgalama ve gerginlik her zaman fazlaydı. 80'lerdeki ABD Hükümeti hiç bir şekilde yardımcı olmuyordu ve Afrika'daki hükümetlerde de çok ciddi problemler mevcuttu.

HTB: Güneydoğu Avrupa neden farklı?

BC: Aslında fark açıkça önümüzde duruyor ancak biz bunu kaçırıyoruz. HIV Sahra altı Afrika'sında, Asya'nın bir bölümünde, batı dünyasının bir bölümü ve Rusya'da ve onlara komşu ülkelerde düşük yayılımdan yüksek yayılıma oldukça hızlı bir geçiş yaptı. HIV'i düşündüğümüzde genellikle aklımıza gelen, çok sayıda hasta insan, ölümler ve sokaklarda etkinlikler yapan insanlar.

Ancak Güneydoğu Avrupa'da (ve Orta Avrupa, Orta Asya, Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da) HIV yayılımı yıllardır görece olarak düşük kaldı. Evet, gerçek sayılar kayıtlarda olduğundan daha fazla ancak hala yayılımın düşük olduğunu biliyoruz.

Az sayıda HIV ile yaşayan, destekçi ve sağlık çalışanı ile HIV'e yanıt vermek mümkün değil. Genel toplumdaki etki düşük olduğunda, toplumda bu tür bir yanıtı duyulan gereksinim de az oluyor ve konu önceliğini yitiriyor. Düşük bir toplumsal etki ile yanıtı duyulan ihtiyacın öncelik haline gelmesi zor. Ulusal hükümetler ve toplumun geneli HIV'i henüz öncelikli bir sorun olarak görmüyor. Fakat bölgedeki pek çok insanın HIV ile enfekte olduğunu ya da HIV'den etkilendiğini biliyoruz.

Bu bölgedeki özel durumları ele almak üzere NeLP'yi kurduk. Düşük prevalansı temel alan stratejiler geliştirmemiz gerekiyor. HIV ile enfekte olanların ve HIV'den etkilenenlerin az sayıda olduğu durumlarda, ihtiyacı olan kişilere nasıl başarılı bir koruma ve bakım sağlayabiliriz? Kişisel olarak, incinebilir diğer gruplarla sağlık, cinsellik ve üreme konularında güçlü bağlar kurmamız gerektiğini düşünüyorum. Hasta bakım kalitesi konusunda birbirlerine destek olan ulusal hasta organizasyonlarını kurmamız gerektiğini düşünüyorum.

Şu anda pek çok insan, HIV teşhisinde kullanılan malzemenin ve tedavide kullanılan ilaçların yetersiz kalabileceği endişesini taşıyorlar. Hastalar, ilaçlara gereksinim duyduklarında onları elde debilecekler mi?

HTB: Dünyanın diğer bölgelerinde de HIV/AIDS alanında çalışmalarınız var mı?

BC: Hindistan ve İran'da eğitim projelerimiz var. Ayrıca hizmetlerin yetersiz olduğu ülkelere araştırmaları ve araştırma eğitimlerini desteklemeye çalışıyoruz. Web sitemizden daha fazla bilgiye ulaşabilirsiniz. (<http://www.ihivp.org>)

HTB: Batı Avrupa ve ABD'de HIV'e ve HIV ile yaşayanlara yönelik mevcut toplumsal algı nasıl?

BC: Standart bir yaklaşım olmamasına karşın, pek çok doktor ve aktivistin HIV tedavisine erken başlanmasını istediğini söylemek mümkün. Pek çokları "Neden T hücrelerinin düşmesini ve viral yükün yükselmesini bekliyoruz?" diye soruyorlar.

Viral yükü düşük olan HIV pozitiflerin başkalarına HIV'i daha zor bulaştıracaklarını biliyoruz ve halk sağlığını koruma gerekçesiyle erken tedaviyi teşvik ediyoruz.

Ayrıca, HIV'i tamamen yok edecek tedaviler için yapılan araştırmaların teşvik edilmesi konusunda giderek artan bir baskı var.

HTB: Bu konuda Türkiye ile batı dünyasını kıyaslayabilir misiniz?

BC: Özellikle HIV açısından incinebilir bireylerde test yaptırma oranının çok düşük olması nedeniyle kaygılıyım. Türkiye, bölge ve Batı için büyük bir sorun bu.

HIV enfeksiyonu açısından incinebilir olduğumu bildiğim için teste erken gittim. Bu sayede enfekte olduğum ilk zamanlardan bu yana sağlığımı kontrol ettirebildim. T hücrelerim düştüğü ve viral yüküm yükseldiğinde doktorum ve ben tedaviye başlamamı kararlaştırdık. Erken tanı ve iyi izlem sayesinde hiçbir zaman hastaneye yatmadım. Bu kişisel ve sosyal bir başarıdır. Görece olarak daha düşük maliyetli bir hastayım.

Bağıışıklığı zayıflamış olarak tanı almak gerçekten zordur. HIV yönünden incinebilir olan kişileri test olmaları için teşvik ediyorum. Lütfen beklemeyin!

Teşhis ve tedavi kısıtlamalarına ilişkin büyüyen bir korku var her yerde. Dünya genelinde fakirlerden ve

savunmasız kişilerden çok zengine hizmet sağlayan hükümetler tarafından kuşatılmış durumdayız.

HTB: Şimdi aynı soruyu tedaviler yönünden sormak istiyoruz. Örneğin Türkiye’de HIV tedavisine özgü bir klinik yok. HIV pozitif kişilerin takip ve tedavileri devlet ya da üniversite hastanelerinde yapılmakta. Şu anda yaşadığınız ülke olan İngiltere’de hasta yönetim sürecini anlatabilir misiniz?

BC: HIV takip ve tedavilerim için kamuya ait bir HIV kliniğine, genel bakım hizmetleri için ise yerel kliniğime gidiyorum. Klinikler internet üzerinden birbirine bağlı ve her ikisi de bakımımınla ilgili tüm konuları biliyor.

Ülkemdeki sistemin pek çok iyi yanı olduğunu görüyorum. Ancak benim gibi yaşlanmış hastaların, yaşlanmayla ilgili konularda deneyimsiz olan kliniklerde mağdur olabileceğine ilişkin endişeler bulunmakta.

Başka ülkelerin ise farklı sistemleri var.

Eğitim ve iyi iletişim bütün sistemler için en önemli konu. Ve tabii ki bütün hastalar için en önemlisi kendilerine saygılı davranılması ve yargılardan, rahatsız edici davranışlardan korunması. Deniz ve ben HIV i-Base ile ortak çalışmalar yapıyoruz. HIV i-Base, hastalar ve doktorlara tedaviye ilişkin güncel bilgileri sağlama konusunda çok iyi çalışıyor.

HTB: Çok sağlıklı görünüyorsunuz. Böyle kalmayı nasıl başarıyorsunuz ve HIV ile yaşayan kişilere sağlıklı yaşam konusunda neler önerirsiniz?

BC: Bunun genlerimden kaynaklandığını düşünüyorum. Ayrıca, sağlığımınla ilgili tüm süreçlere bizzat dâhil olmam konusunda cesaretlendirildim. HIV ile yaşayan pek çok Türk tanıyorum. Deniz’in söylediği gibi “Baca gibi tütüyorsunuz”. ☺ Sigara kullanmayı yıllar evvel bıraktım ki bu yaptığım en iyi şeydi. Alkol kullanmayı da bıraktım. Bu konuda danışmanlık aldım ve hasta gruplarına dâhil oldum. Gönüllülük yaptım ve yardımcı oldum. Spor ve meditasyon yapıyorum. Diğer aktivistlerden tedavi eğitimleri aldım ve bu bilgileri doktorumla paylaştım.

HIV ile yaşayan Türk hastalara HIV Tedavi Bülteni’ni, Türkçe ve İngilizce içerikli tedavi kaynaklarını okumalarını şiddetle öneririm. Okuduğunuz herhangi bir şeyi anlamıyorsanız doktorunuza ya da bir aktiviste sorun. Yardım aldığınızda bilgiler daha anlaşılır olacaktır.

HTB: Yaşamınızın son 30 yılında en zor olan şey neydi?

BC: Cevaplaması çok güç bir soru. Daha önce sahip olduğumu bilmediğim korkuların üstesinden gelmek sanırım en zor olanıydı. Duygularım ve korkularım konusunda yeteri kadar kuvvetli değilimdir. Yaşamı tehdit eden bir hastalık insanı en derinden etkiliyor. Bu, korkularımızın üzerine yürüyerek onu susturabileceğimiz bir durum değil. Böyle olsa çok kolay olurdu. Bununla dans etmeyi öğrenmem yıllarımı aldı.

HTB: Türkiye’deki HIV pozitifler yaşamlarında onları en çok zorlayan konulardan birinin duygusal ve cinsel ilişki kurma olduğunu belirtiyorlar. Siz bunun üstesinden geldiniz mi? Evet ise nasıl başardınız?

BC: Partnerimle çok güçlü, eğlenceli ve aşk dolu 20 yıl geçirdim. Ancak bu yaşadığım tek iyi ilişkim. Öncesi berbattı. Bir sürü hatalarım oldu ve beceriksizliğimden o kadar utanmıştım ki biraz terapi aldım. Hatta pek çok terapi aldım. ☺ Ve bu daha açık olmama, kendimi korumama, nasıl iletişim kuracağımı öğrenmeme, neyin beni ve neyin başkalarını ilgilendirdiğini öğrenmeme yardımcı oldu.

Eşcinsel ve kadın gruplarının HIV ve cinsel sağlıkla ilgilenmeleri çok faydalı. Özellikle eşcinsel erkeklerin, HIV ve güvenli seks konularında bilgilendirilmeye ihtiyaçları var. Bazıları güvensiz seks yapıp sonra da HIV pozitif olanları dışlıyor. Bu nasıl faydalı olabilir, nasıl bir anlam taşır?

HTB: Son olarak, Türkiye’deki sağlık çalışanlarına ve HIV pozitiflere söylemek istediğiniz başka bir şey var mı?

BC: Yeterince söylemedim mi?

Belki tek bir şey daha söylenebilir... Düşmanca bir ortamda HIV ile yaşamak gerçekten çok zor. Düşmanca bir ortamda HIV konusunda çalışan sağlıkçı olmak da zor. En iyi sonucu almak için sağlık çalışanlarının ve HIV pozitiflerin birlikte çalışmasının, son derece faydalı olduğunu düşünüyorum. Bazen korku tarafından koşullandırıldığımızda, etrafımızdakilerin de insan olduğunu unutuyoruz.

HTB: Teşekkür ederiz. 

Ondan Önce-Ondan Sonra

Zaman içindeki yolculuk, geçmişe bakıp pişmanlıklar doğururken, gelecekle ilgili kaygı hala arkadaşım. Paniklemiş, güçsüz, çaresiz, teslim olmuş, yapayalnız, eve kapanmış bir kişi olarak hayatımdan bir yılıma mal oldu ilk şok ve şimdilerde beklediğim yazın güneşi altında koşmaktayım. Hiçbir şikâyetim yok güneşten yana. Hatta herkes sıcaklara küfrederken, sıcakın yerini yine soğuk kışa bırakacağını düşündüğümde, tek ışın tanesine kadar değerlendirme hevesindeyim. Lanet olası ve uzun bir kıştan sonra, hiç gelmeyecek hissi uyandıran 2012 yılı yazı artık bir gerçek. Aslında yazla birlikte, yeniden hayata dair diğer gerçeklerin de önüme tek tek çıkmaya başladığını hissediyorum artık. Evde oturmaktan başka bir şey yapmazken, şimdi enerjimi kullanacağım etkinlikler aramaktayım. Örneğin yeniden çalışma isteği beynimin labirentlerinde dolaşmaya başladı bile. Bu nedenle büyük birikimimi kullanabileceğim, para ile birlikte mutluluk verecek bir iş fırsatını yakalamamanın yollarını düşünüyorum. Ancak, tanı alma öncesinde iş aramak, bulmak ve sonra bazı prosedürleri yerine getirerek çalışmak bayağı bir durumken, şimdi bir noktada ayağı bağlanabiliyor insanın. Hukuki olarak çalışmaya engel hiç bir kural yok ama kurumların kendi sandıkları oluşu ve özel sigortaların bakış açıları nedeniyle ayağına kadar kırmızı halılarla serilmiş fırsatlar kaçırılabilir. Tam da her şey yoluna giriyor gibi görüldüğünde, daha önce hayal edilmeyen sorunlar ayağa çelme takabiliyor işte. Her şey tanı almadan önceki gibi olabilecekken, önyargılar bu ayağa dolanan çelmelerin adı genelde. İnsanlar ve kurumlar, bu sağlık statüsü ile isimlerinin aynı yerde geçmesini istemiyorlar, hatta bırakın önyargıların bireysel sonuçlarını derneklere bile işte bu yüzden bağış yapmayı reddedebiliyorlar.

Bir arkadaşın samimiyeti ve yılların paylaşılmışlıkları sonucunda, gerçeğimi kendisi ile paylaştığımda benden uzaklaşmasını izliyorum yerimden. Diğer yandan, yanımda kalanların boynuma daha sıkı sarılışları hayatımın şu anki en büyük değeri. Öyle bir şartlamışım ki kendimi, statümü bilen arkadaşların normal sevgi ve ilgileri gözlerimi doldurabiliyor, doktorların ve sağlık görevlilerinin olumlu davranışları sonucunda şükran duyabiliyorum. Daha öncesinde ne kadar da normaldi ve olması gerektiği gibiydi bu ilgi, bu tutum ve davranışlar...

Tüm insan ihtiyaçları aynan yaşıyor içimde; beynimde,

kalbimde... Duygular biraz daha depresifken ilk aşamada, kalp yine de bazen aşkı seslendirebiliyor. Çok temkinli olmayı emretse de mantığım, bir özel insana yönelik ihtiyaca dair duygular başkaldırabiliyor gün geçtikçe. Yalnızlığın insana dair olmadığı gerçeğinin farkına varıyorum. Ancak daralan olasılıklar ve yine önyargıların gölgesinde, arkadaşlık en gerçekçi seçenek gibi. Tedavi alan ve bunu disiplinli olarak uygulayan biri olarak, alınacak ilave önlemlerle bir başkasını olumsuz etkileme olasılığı yoksa da, bir sıfır yenik başlıyordum gibi ilk “merhaba!”ya.

O enerjik insanın bastırıldığı enerji, volkan gibi birikmekte şu sıralar. Ve seyahat etme isteği planlandı, biletlendi bile. Sınır ötelere güvenmezken, arkadaşları yeniden ziyaret etme vaktidir artık. Kaldı ki o arkadaşlar tüm statümü bilen, herkese kısmet olmayacak güzellikte insanlar. Çok değerliler benim için, beni ben olduğum için sevdikleri için... Her ne olursa olsun, bana sarılıp, özlemle öpebildikleri için.

Yaşamak en büyük motivasyon insan hayatında. Yaşıyorum eskisi gibi, uçurumun kenarından bir rüzgârın eli ile geri itilen ve hayata olması gereken gibi tutunan biri olarak yeniden. Ve inadına yaşayacağım, hedeflerimi tek tek gözden geçirip, yenileyerek.

“Her şey bitti artık!” diye düşünürken, bitmemiş meğerse. Hatta yeni başlıyor hayat.

Fatih Egelioglu

Temmuz 2012 

Editörün Seçtikleri

ABD İlaç ve Gıda Dairesi, HIV-1 ile enfekte olup daha önce tedavi almamış erişkinlerin tedavisi için kullanıma sunduğu, günde bir kez kullanılan tek tabletlik Stribild™ ilacını onayladı

– Stribild Gilead'ın, HIV tedavisinde kullanılmak üzere kullanıma sunduğu tek tabletlik üçüncü ve içeriğinde entegraz inhibitörü barındıran ilk ilacı–

California.-- 27 Ağustos 2012-- Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD), HIV-1 ile enfekte olup daha önce tedavi almamış hastalar için kullanıma sunduğu, günde bir kez kullanılan tek tabletlik bir rejim olan Stribild™ (elvitegravir 150 mg/kobisistat 150 mg/emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil fumarat 300 mg) adlı ilacın Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından bugün onaylandığını bildirdi. FDA onayı almadan önce "Quad" adı ile tanınan Stribild, bir entegraz inhibitörü olan elvitegravir, farmakolojik güçlendirici olan kobisistat, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat olmak üzere dört ayrı bileşiği tek tablet içinde barındırıyor.

Boston'daki Brigham ve Kadın Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü Başkanı, Harvard Tıp Okulu'nda Tıp Profesörü ve Stribild'in önemli çalışmalarından birinde baş araştırmacı olan Dr. Paul Sax, "Son on yıl içinde, tek tablette birden fazla ilaç barındıran HIV ilaçları, birçok hasta için tedaviyi basitleştirmiş ve standart uygulama haline gelmiştir." dedi. "Bugün Stribild'in onaylanmış olması, ilke kez HIV tedavisine başlayacak olan hastalara ve onların hekimlerine etkinliği yüksek bir tek tabletlik tedavi seçeneği sunacaktır."

Stribild, tek tabletlik rejimi, Atripla® (efavirenz 600 mg/emtrisitabin 200 mg/tenofovir disoproksil fumarat 300 mg) (102 Çalışması) ile ve ritonavir ile

güçlendirilmiş atazanavir artı Truvada® (emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat) (103 Çalışması) ile karşılaştıran iki önemli Faz III çalışmada elde edilen 48 haftalık verilere dayanılarak onaylanmıştır. Bugün alınan onay, Stribild'in içeriğindeki bileşenlere ve tek tabletlik rejime ilişkin Kimya, Üretim ve Kontrol (Chemistry, Manufacturing and Controls-CMC) bilgileri ile de desteklenmiştir.

Gilead Sciences'ın Başkanı ve İcra Kurulu Başkanı John C. Martin, PhD, "Gilead, şirketin 25 yıllık geçmişinin büyük bölümünde, HIV için daha iyi ve daha basitleştirilmiş rejimler geliştirmeye odaklanmıştır." dedi. "Tedaviye uyumun ve tedavi başarısının artırılması için, hastaların bireysel gereksinimlerinin dikkate alınması kritik öneme sahiptir; bu bağlamda, sağlık sistemlerine ve hasta topluluklarına, tek tabletlik bir rejimi sunmaktan gurur duyuyoruz."

Stribild, Gilead tarafından geliştirilen tek tabletlik üçüncü rejim. Bunların ilki olan Atripla, ilk kez 2006 yılında onaylanmış ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Gilead ve Bristol-Myers Squibb tarafından pazarlanmıştı. Tek tabletlik ikinci rejim olan ve Gilead'ın Truvada adlı ilacı ile Janssen R&D Ireland'in rilpivirinini bir arada barındıran Complera® (emtrisitabin/rilpivirin/tenofovir disoproksil fumarat) 2011 yılında onaylanmıştır.

19. Uluslararası AIDS Konferansı'ndan Notlar

Lancet Infectious Diseases

Eylül 2012

Peter Hayward

Amerika Birleşik Devletleri Başkan Yardımcısı Hillary Clinton, 19. Uluslararası AIDS Konferansı katılımcılarına hitap ederken, "Öncelikle, uzun yıllardan beri söyleyemediğimiz birkaç sözcüğü söyleyerek sözlerime başlamak istiyorum: 'Amerika Birleşik Devletleri'ne hoşgeldiniz" dedi. Uluslararası AIDS Konferansı, 22—27 Temmuz 2012 tarihlerinde, yani 22 yıl sonra yeniden, HIV/AIDS ile yaşayanların ülkeye giriş kısıtlaması kaldırıldıktan sonra,

Washington D.C.'de yapıldı.

"Turning The Tide Together" ("Birlikte Değişimi Sağlamak") teması üzerine kurulmuş olan kongredeki atmosfer, yenilgiye hazır bir iyimserlik şeklindeydi: kaynakların azalmasına ve çeşitli fon kaynaklarının geleceğinin belirsiz olmasına rağmen, ana hedeflere ulaşılmış olduğu şeklinde bir inanç söz konusu idi. Tüm dünyada antiretroviral tedavi kullanan 8 milyon kişinin olduğunu bilmek, 2012 yılının sonuna dek

tedavi alanların sayısını 15 milyon kişiye çıkarma hedefinin heyecan verici bir biçimde yakın olduğunu düşündürüyor. Tedavinin bu şekilde genişletilmesi, yeni enfeksiyonların ve AIDS'e ilerlemenin hızının azaltılmasına katkıda bulunacaktır. Bu yaklaşımın diğer önlemlerle birlikte uygulanması ise, AIDS'ten arınmış bir neslin yaratılmasını sağlayabilir.

Diğer birçok tıbbi toplantının aksine, Uluslararası AIDS Konferansı muazzam bir olay; bu yıl 184 farklı ülkeden 24.000'e yakın delege kaydolmuştu. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Başkanı Barack Obama katılımcılara hitap etmese de, politikanın ağır toplarının, fon sağlayıcı önemli organizasyonların ve ünlülerin, toplantıya önemli ölçüde ilgi gösterdikleri dikkati çekti; bunlar arasında Bill Clinton, Bill Gates, Jim Yong Kim, Sharon Stone, Elton John ve Whoopi Goldberg bulunmaktaydı.

AIDS'ten arınmış bir nesil

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (US National Institute of Allergy and Infectious Diseases-NIAID) başkanı Antony Fauci, toplantının iyimser bakış açısını, "HIV/AIDS pandemisini sona erdirebiliriz derken, bilimsel açıdan sağlam bir zemine dayanmaktayız. Ancak, dünya çapında bir katılım olmadıkça, AIDS pandemisini sonlandırmak mümkün olmayacaktır. Bilimsel gerçekleri arkamıza alarak, AIDS'ten arınmış bir nesil yaratmayı gerçekleştirmek üzere tarihi bir fırsat yakalamış bulunmaktayız" cümleleri ile yansıttı. Daha sonra Hillary Clinton, aynı oturumda bu iyimser görüşü yineledi; "Şimdi, birlikte elde ettiğimiz bu ilerleme ile tarihi amacımızı, yani AIDS'ten arınmış bir nesil yaratmayı gerçekleştirmek üzere harekete geçebiliriz." Clinton, ABD Hükümeti'nin, bu amaca ulaşmak konusunda kararlı olduğu konusunda garanti verdi. "Geri çekilmeyeceğiz, yenilgiyi kabullenmeyeceğiz, bu tarihi dönüm noktasına ulaşabilmek için her tür kaynağı seferber edeceğiz." Clinton, AIDS'ten arınmış nesli, hiçbir çocuğun bu virüs ile doğmadığı, hangi ülkede yaşarlarsa yaşasınlar, çocuk ve gençlerin enfekte olma riskinin, bugünkünden daha düşük olduğu ve virüs ile enfekte olanların, AIDS'e ilerlemeyi önleyecek ve bulaşmayı durduracak tedaviye ulaşabileceği bir nesil olarak tanımadı.

Yeni girişimler

ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri Başkanı Francis Collins ve Science dergisinin yazarı Jon Cohen tarafından yönetilen hararetili bir panelde, araştırmacılar ve hak savunucuları, HIV ile ilgili bilimsel gerçekleri

ve gelecekte olabilecekleri tartıştılar. NIAD'den Gary Nable, aşı araştırmaları alanında elde edilen gelişmeleri nasıl değerlendirdiği sorulduğunda, "kullanıma sunulmak üzere hazırda bekleyen bir aşı var mı? Bunun yanıtı hayır. Ancak, sanıyorum şu anda gelebileceğimiz en iyi noktadayız" yanıtını verdi. Nabel, nötralizan antikorlar ile elde edilen sonuçların özellikle ümit verici olduğunu ve RV 144 çalışmasının bulgularının, enfeksiyonları önleyebileceğimize işaret ettiğini belirtti. 2020 yılında aşı çalışmalarının hangi aşamada olacağı konusundaki görüşleri sorulduğunda Nabel, etkinliğe ilişkin bir çalışmanın yapılıyor olmasını ümit ettiği yanıtını verdi.

Tartışma daha sonra, HIV enfeksiyonunun tamamen tedavi edilmesinin mümkün olup olmadığı konusuna odaklandı ve HIV ile yaşayan, lösemi tedavisi amacıyla iki kez kemik nakli yapılan ve halen viral yükü saptanabilir düzeyin altında devam etmesi nedeniyle HIV enfeksiyonundan tamamen kurtulmuş olarak kabul edilen Alman hasta Timothy Brown gündeme getirildi. ABD Baltimore'daki Johns Hopkins Üniversitesi'nden Robert Siciliano, bu hastaya uygulanan tedavinin son derece "özel" olduğunu ve HIV tedavisinde rutin olarak kullanılamayacağını belirtti. Brown'a, CCR5 reseptörü olmayan bir vericinin hücreleri aktarılmış olduğundan, T hücreleri yeniden yapılandığında, virüs bu hücreleri enfekte edemez hale gelmişti. Siciliano, tam tedavinin, bellekli T hücrelerinde ve muhtemelen başka dokularda bulunan rezervuarlardaki virüsü ortaya çıkaracak ilaçlardan meydana geleceğini ileri sürdü.

Yeni tedaviler

2012 yılı, HIV enfeksiyonunun tedavisinde ilk kullanılan antiretroviral olan zidovudinin onaylanmasının 25. yıldönümü. Roy Gulich (Weill Cornell Tıp Okulu, New York, ABD) HIV tedavisinde elde edilen gelişmeleri gözden geçiren bir sunum yaptı. Zidovudinden bu yana 26 ilaç onaylandı ve bu sayede, yaşam beklentisinde önemli ölçüde artış oldu. Bugün, 20 yaşında enfekte olan ve uygun şekilde tedavi edilen bir kişinin, 56 yıl daha yaşaması beklenmekte; 15 yıl önce bu süre 27 yıldır. Hangi ilaçların seçilmesi, ilaçlara ne zaman başlanması ve tedavi rejiminin ne zaman değiştirilmesi gerektiği konusunda halen sorular mevcut. Konferans sırasında, Uluslararası Antiviral Derneği—ABD, saptanabilir düzeyde viral yükü bulunan herkesin tedavi için uygun olduğunu belirten bir kılavuz yayımladı (daha önceki kılavuzda, CD4 T hücresi sayısı 500 hücre/mm³ düzeyinin altına indiğinde tedavi başlanması önerilmekteydi). Dünya Sağlık Örgütü'nün kılavuzunda, tedaviye CD4 T

sayısı 350 hücre/mm³ olduğunda başlanması önerisi devam ediyor.

Johns Hopkins AIDS Servisi'nden Joel Gallant, CYP3A4 inhibitörü ritonavir ile kobisistatı, atazanavir, tenofovir ve emtrisitabin ile birlikte kullanımlarında karşılaştıran bir faz III çalışmanın bulgularını sundu. Çalışmanın birincil sonlanma noktası olan, viral yükün <50 kopya/mL düzeyine inmesi hedefine, kobisistat alanların %85'inde, ritonavir alanların ise %87'sinde ulaşıldığı, bu bulguların, kobisistatın ritonavirden daha aşağı olmadığı anlamına geldiği belirtildi. İki grupta da proteaz inhibitörlerine veya tenofovre direnç olmadığı bildirildi.

Mikrobisit halka

Kadınlarda HIV enfeksiyonunun önlenmesinde mikrobisit bir halkanın etkinliğini araştıran iki çalışma yürütülüyor. Microbicide Trials Network (Mikrobisit Çalışma Grubu) tarafından yürütülen ve Uganda'daki bir merkezde izlenen katılımcıları kapsayan ASPIRE çalışması, konferans sırasında yürütülmeye başlandı; bu çalışmaya, Sahra altı Afrika'da 17 ayrı merkezden hasta dâhil edilmesi bekleniyor. International Partnership for Microbicides (Mikrobisitler için Uluslararası Ortaklıklar) tarafından yürütülen Ring Study (Halka Çalışması), Güney Afrika'daki dört ayrı merkezden hasta kabul ediyor (hâlihazırda 393 hasta alındı) ve Rwanda'dan da çalışmaya katılım olması bekleniyor. Araştırmacılar, dapivirin içeren ve bir ay boyunca etkisini sürdüren halkanın, kullanım

kolaylığı sayesinde mikrobisidal jellerden daha çok kabul göreceğini ümit ediyorlar. Microbicide Trials Network'ten Sharon Hiller, "Kadınlar seçenek ister." diyerek, ağızdan kullanılan Truvada tabletlerin ve mikrobisit jellerin her kadın için uygun olmayabileceğini belirtti.

Temas öncesi profilaksi ve risk algısında değişiklikler

Truvada'nın, yüksek risk taşıyan gruplarda temas öncesi profilaksi (TÖP) amacıyla kullanımının, konferans başlamadan bir hafta önce FDA tarafından onaylanması nedeniyle, erkeklerle seks yapan erkeklerde TÖP konusunda bir seans düzenlenmesi çok yerinde idi. Douglas Krakower (Beth Israel Deconness Tıp Merkezi, Boston, MA, ABD) çevrimiçi eş arama ağlarından birini kullanan erkeklerde risk algısında değişiklik olup olmadığını inceleyen çarpaz kesitsel bir araştırmanın bulgularını sundu. Aralık 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında 5035 erkek gönderilen ankete yanıt vermişti. Anket katılımcılarının %20'si, verici eş olduklarında, %14'ü de alıcı eş olduklarında kondom kullanımını azaltacaklarını belirtmişlerdi. Kondom kullanımını azaltma olasılığı, her iki grupta da geçmişte korunmasız anal ilişkiye girme öyküsü ve ilaç ya da alkol bağımlılığı ile, alıcı eşlerde de kişisel risk algısı ile ilişkili bulunmuştu. Krakower sunumunu, "risk algısında değişikliğe yol açmamak açısından, TÖP kullanan ve burada sunulan risk faktörlerine sahip olan kişiler için daha yoğun danışmanlık verilmesi gerekli olabilir." şeklinde noktaladı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde klinisyenlerin üçte biri önleme amacıyla HIV tedavisini erken dönemde reçete etmeye istekli

AidsMap News, İngiltere

20/08/2012

Michael Carter

Amerika Birleşik Devletleri'nde, HIV tedavisi reçete eden doktorlar arasında, antiretroviral tedavi kullanan kişilerin eşlerine HIV bulaştırma riskinin daha az olduğu konusunda giderek artan bir görüş birliği var; bu inanış, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes'da çevrimiçi yayımlanan bir makalenin bulgularına dayanıyor. Aynı makalenin bulguları ayrıca, hizmet sağlayıcıların üçte birinin, HIV negatif eşi olan HIV pozitif bireylere, eşi korumak amacıyla erken dönemde HIV tedavisi reçete etmeye istekli olduklarını ortaya koyuyor.

Bu çalışmaya, Brox, New York ve Washington D.C.'de yaşayan 165 klinisyen dâhil edilmiş. Çalışma, virolojik

olarak baskılayıcı güce sahip HIV tedavisinin bulaşma riskini %96 oranında azalttığını ortaya koyan ve 2012 yılının yaz aylarında yayımlanmış olan HPTN 052 çalışmasından çok önce, 2010 ve 2011 yılları arasında yürütülmüş. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) HIV tedavi kılavuzu, 2012 yılında, bulaşma riskini azaltmak amacıyla erken tedavinin başlanması şeklinde güncellendi.

Yazarlar konuyu, "ABD'deki iki şehirde çalışan HIV klinisyenleri ile yapılan bu araştırma, antiretroviral tedavinin bu amaç için etkili olduğunu ortaya koyan HPTN 052 çalışmasının bulguları açıklanmadan ve 2012 tedavi kılavuzunda, HIV enfeksiyonunu

bulaştırma açısından risk taşıyanlara antiretroviral tedavi başlanması şeklindeki değişiklik yapılmadan önce, hekimlerin çoğunun, antiretroviral tedavinin, HIV bulaşmasını azaltılabileceğine inandığını ortaya koydu.” şeklinde ifade etmişler.

Bu araştırma, yazarlar, reçete yazan klinisyenlerin (doktorlar, hemşire pratisyenler ve asistanlar), koruyucu amaçla kullanılan antiretroviral tedavinin etkinliğine ne kadar inandıklarını ve HIV enfeksiyonunu başkalarına bulaştırma riski taşıyan bireylere erken dönemde tedavi reçete etme konusunda ne kadar istekli olduklarını belirlemek istedikleri için yürütülmüş.

Çalışmanın katılımcıları, topluma yaygınlaştırılmış test, sağlık sisteminin içinde kalma ve tedaviye uyumun HIV’i önleme stratejisi olarak kullanılabilirliğini araştıran HPTN 065 çalışmasına dâhil olan merkezlerde çalışan klinisyenler arasından seçilmiş. Bu çalışmada, koruyucu amaçla HIV tedavisine erken başlama konusu incelenmemiş

Katılımcılar, internet temelli bir araştırmaya yanıt vermişler. Katılımcıların ortalama yaşı 46 yıl bulunmuş, %59’unun kadın, üçte ikisinin beyaz olduğu belirlenmiş. Klinisyenlerin çok deneyimli olduğu ve ortalanca 13 yıldır HIV pozitif hastaların bakımıyla uğraştıkları belirtilmiş. Klinisyenlerin izlediği hastaların büyük çoğunluğu (%85) antiretroviral tedavi almaktaymış; katılımcıların %6’sı, tüm hastalarının tedavi almakta olduğunu ifade etmiş.

Genel olarak klinisyenler, hastalarının HIV açısından riskli davranışlarına ilgi göstermekteymiş. Üçte biri hastalarına, cinsel eşlerinin HIV durumunu düzenli olarak sorguladıklarını, %97’si daima veya sık sık kondom kullanımını sorguladıklarını ve üçte biri de damar içi ilaç kullanımını sorguladıklarını belirtmişler.

Klinisyenlerin hemen hemen tümü (%95), antiretroviral tedaviye erken başlanmasının, hastaların başkaları için enfeksiyözitesini azaltmak suretiyle toplumda HIV’in yayılımının azaltılabileceğine kuvvetle inandıklarını veya inandıklarını belirtmişler.

Kaynak

Kurth AE et al. Clinical practices and attitudes regarding early antiretroviral therapy in the US. J Acquir Immune Defic Syndr, online edition. DOI: 10.1097/QADob013e31826a184c

Katılımcılara, hâlihazırdaki reçeteleme uygulamaları sorulduğunda, çoğunluğu (%92), tedaviye hastanın kendi sağlığı için başladıklarını ve tedavi kararını, bireyin tedaviye başlama istekliliğine dayandırdıklarını ifade etmişler.

Klinisyenlerin küçük bir bölümü (%15), CD4 T hücresi sayısına bakmaksızın tedavi önerdiklerini belirtmişler. Çoğunluk (%56), hâlihazırdaki uygulamalarının, CD4 T hücresi sayısı <500 hücre/mm³ olduğunda tedavi önermek şeklinde olduğunu bildirmiş.

Klinisyenlerin önemli bir bölümü (%79), hastanın, HIV bulaştırma riski yüksek bir davranış sergilediğini beyan etmesi durumunda, CD4 T hücresi sayısına bakmaksızın HIV tedavisine başlama önerisinde bulunma olasılıklarının daha fazla olduğunu belirtmiş. Üçte biri, hastanın eşinin HIV negatif olması durumunda erken tedavi önermeye istekli olduklarını ifade etmişler.

Ancak, klinisyenlerin önemli bir bölümü, tedaviye erken başlanması konusunda çekinceleri olduğunu söylemiş; %47’si erken tedavinin dirence yol açabileceği, %52’si yan etkilerin ortaya çıkabileceği konusundaki endişelerini dile getirmişler. Bazı klinisyenler de (%30) erken tedavinin, ilaca dirençli virüsün cinsel eşlere bulaşmasına neden olabileceği endişesini taşıdıklarını bildirmişler.

Araştırmacılar, “On yıllarca sürecek olan bir tedavinin risk-yarar profilleri henüz belli değilken, toplum yararı için HIV pozitif bireylere antiretroviral tedavi reçete edilmesi konusunda doğal bir direnç mevcut” yorumunu yapmışlar. “Yine de, daha yüksek CD4 T hücresi sayılarında antiretroviral tedavi başlanmasının yararlarına ilişkin kanıtlar giderek artıyor.”

Araştırmacılar, “elde ettiğimiz bulgular, klinisyenlerin, uzun vadede hastaların kendi sağlığı için yararlı etkileri olacak girişimlerde bulunma görevlerini unutmadan, korunma amaçlı antiretroviral tedavinin etkinliği konusundaki bilgileri değerlendirmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır” şeklinde bir sonuca varmışlar. 

Duyuru

“Klinik HIV/AIDS Sempozyumu 2012”

23-25 Kasım 2012

Erdoba Elegans Otel

MARDİN

Sekreteryä

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.

Tel: 0.312.4405011

E-posta: ***Sonay.alpaydın@serenas.com.tr***

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>