



YILIN SES GETİREN MAKALELERİ

DR.ESRA TANYEL
OMÜ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial



Oliver A Cornely, Derrick W Crook, Roberto Esposito, André Poirier, Michael S Somero, Karl Weiss, Pamela Sears, Shenwood Gorbach, for the OPT-80-004 Clinical Study Group

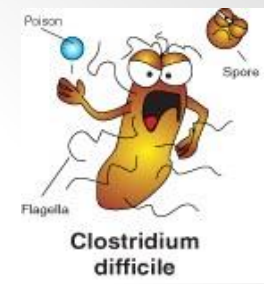
Summary

Background Infection with *Clostridium difficile* is the primary infective cause of antibiotic-associated diarrhoea. We aimed to compare efficacy and safety of fidaxomicin and vancomycin to treat patients with *C difficile* infection in Europe, Canada, and the USA.

Lancet Infect Dis 2012;
12: 281–89

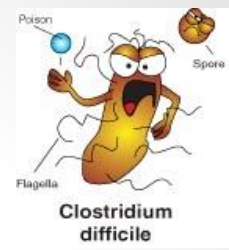
Published Online
February 8, 2012
DOI:10.1016/S1473-3099(12)70072-1

Amaç: Antibiyotik ilişkili diarede etken olan *C.difficile* infeksiyonunun tedavisinde kullanılan vankomisin ile fidaksomisinin etkisi ve güvenirliliğini karşılaştırmak

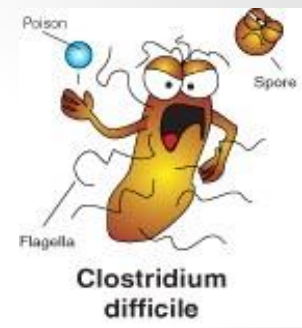


fidaksomisin

- *C. difficile* izolatlarına karşı
 - *In vitro* vankomisinden yaklaşık 8 kat daha etkili makrolid grubu antibiyotik
 - Minimum sistemik absorbsiyon
 - Yüksek fekal konsantrasyon
 - Uzun postantibiyotik etki
 - Normal barsak florasına sınırlı etki ile *C. difficile* ilişkili infeksiyonların tedavisinde kullanılır.
 - Amerika'da Mayıs 2011 ve Avrupa'da Aralık 2011 den beri tedavide kullanılıyor



- Prospektif, çok merkezli, çift kör, randomize, noninferiority çalışma
- Avrupa'da 45, Amerika ve Kanada'da 41 merkez
- Nisan 2007-Aralık 2009
- Çalışmaya alınan hastalar
 - 24 saat içinde >3 şekilsiz dışkılama
 - Dışkıda *C.difficile* toksin A veya B pozitif
 - >16 yaş
 - Önceki 3 ay içinde *C.difficile* epizodu geçirmemiş



509 hasta

252 hasta
Fidaksomisin
2x200mg/gün
10 gün

257 hasta
Vankomisin
4x125 mg/gün
10 gün

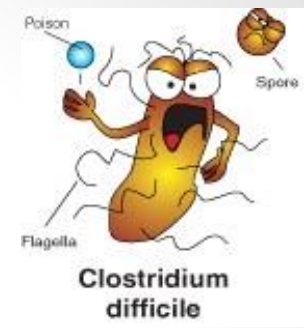
- **Primer sonlanım noktası, tedavi sonrası klinik kür:** diarenin kesilmesi, yeni tedaviye ihtiyaç duymama
- **Rekürrens:** tedaviden sonraki 30 gün içinde yeniden tedavi gereksinimi, 24 saat içinde ≥ 3 şekilsiz dışkılamanın tekrar başlaması, dışkıda toksin pozitifliği

	Fidaxomicin (n=252)	Vancomycin (n=257)	All patients (n=509)	Europe (n=198)	USA and Canada (n=311)
Age (years)	64.3 (17.9)	62.5 (18.4)	63.4 (18.1)	66.9 (16.9)	61.2 (18.6)
Female	148 (58.7%)	162 (63.0%)	310 (60.9%)	108 (54.5%)	202 (65.0%)
UBM per day					
Mean	7.5 (4.4)	7.5 (4.3)	7.5 (4.4)	6.9 (4.2)	7.8 (4.4)
Median	6 (4-9)	6 (4-10)	6 (4-9)	5 (4-8)	6 (5-10)
Inpatient	174 (69.0%)	173 (67.3%)	347 (68.2%)	167 (84.3%)	180 (57.9%)
Severe infection*	63 (25.0%)	61 (23.7%)	124 (24.4%)	50 (25.3%)	74 (23.8%)
24 h pretreatment	97 (38.5%)	98 (38.1%)	195 (38.3%)	79 (39.9%)	116 (37.3%)
Previous infection	40 (15.9%)	36 (14.0%)	76 (14.9%)	20 (10.1%)	56 (18.0%)
NAP1/BI/027 strain†	65 (33.2%)	60 (33.1%)	125 (33.2%)	14 (10.4%)	111 (45.9%)
Concomitant antibiotics					
At any time (day 1-40)	83 (32.9%)	69 (26.8%)	152 (29.9%)	69 (34.8%)	83 (26.7%)
During treatment (day 1-10)	51 (20.2%)	45 (17.5%)	96 (18.9%)	40 (20.2%)	56 (18.0%)
During follow-up (day 11-40)	64 (25.4%)	58 (22.6%)	122 (24.0%)	60 (30.3%)	62 (19.9%)

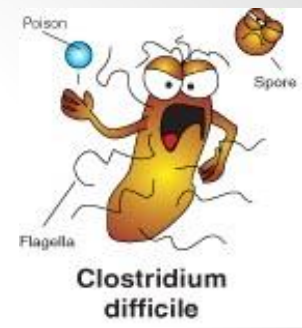
Data are mean (SD), number (%), or median (IQR). UBM=unformed bowel movements. *Met any one or more of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases criteria: >15 000 white blood cells per μ L, serum creatinine concentration >1.5 mg/dL, or body temperature >38.5°C. †Only some patients in each group had *Clostridium difficile* isolates typed (fidaxomicin 196 patients, vancomycin 181, total 377; Europe 135, and Canada and USA 242).

Table 1: Demographic and baseline characteristics and antibiotic exposure of modified intention-to-treat population

Klinik kür açısından;

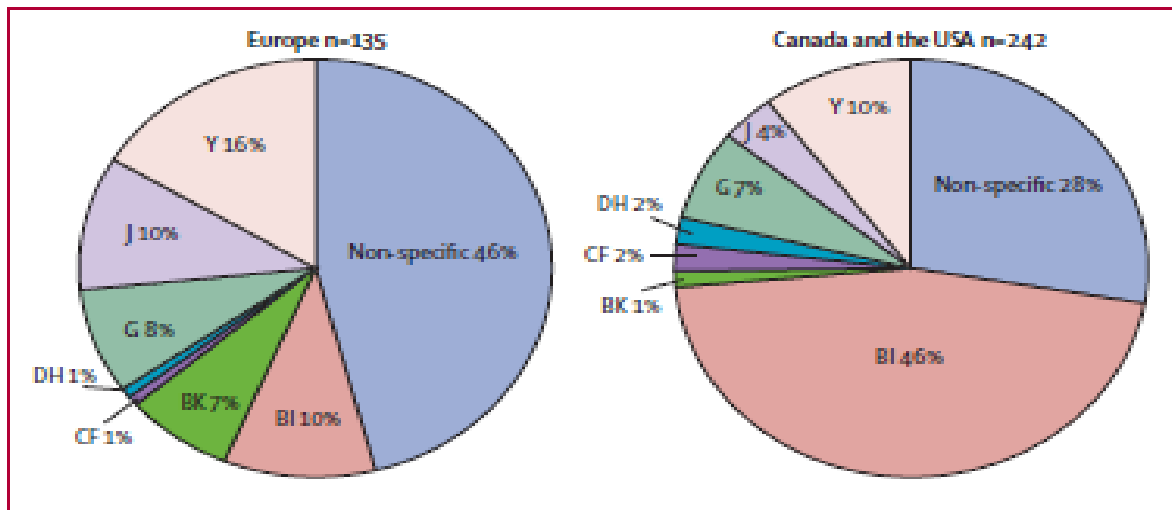


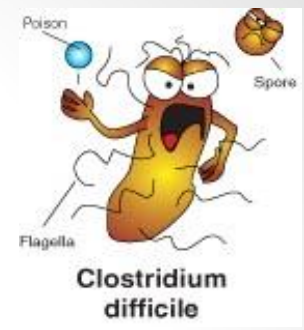
- Fidaksomisin
 - 221/252 (%87.7)
(mITT analizi)
 - 198/216 (%91.7)
(protokol analizi)
- Vankomisin
 - 223/257(%86.8)
(mITT analizi)
 - 216/235 (%90.6)
(protokol analizi)
- Fidaksomisin vs vankomisin karşılaştırmasında noninferiorite kriterini karşılamaktadır (protokol analizi)
- Fidaksomisin vs vankomisin karşılaştırmasında noninferiorite kriterini karşılamaktadır (mITT analizi)



- Eş zamanlı antibiyotik kullanan hastalarda fidaksomisin ile kür oranı daha yüksek
fidaksomisin (%90.2) vankomisin (%73.3)
p=0.031
- Diarenin kesilme süresi her iki grupta benzer
 - Ancak eş zamanlı antibiyotik kullananlarda kullanmayanlara göre diare daha geç düzeliyor (p=0.0223)
- Tedaviye bağlı yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı fark yok
- Ölüm:
 - Fidaksomisin:20/264 (%7.6)
 - Vankomisin:17/260 (%6.5)

- *C.difficile* tiplendirme ve duyarlılık 377/509 (%74.1) hastada bakılmış





Rekürrens hızı fidaksomisin alan grupta
vankomisine göre daha düşük

**Kalıcı cevap ise fidaksomisin ile tedavi edilen
grupta vankomisine göre daha yüksek**

Burada en önemli faktör, fidaksomisinin dar
spektrumu ve barsak florasına minimal etkisidir.

**Sonuç olarak: Fidaksomisin başlangıç klinik
cevapta en az vankomisin kadar etkilidir.**

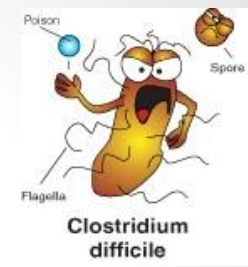
Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin

Oliver A. Cornely,¹ Mark A. Miller,² Thomas J. Louie,^{3,4} Derrick W. Crook,^{5,6} and Sherwood L. Gorbach^{7,8}

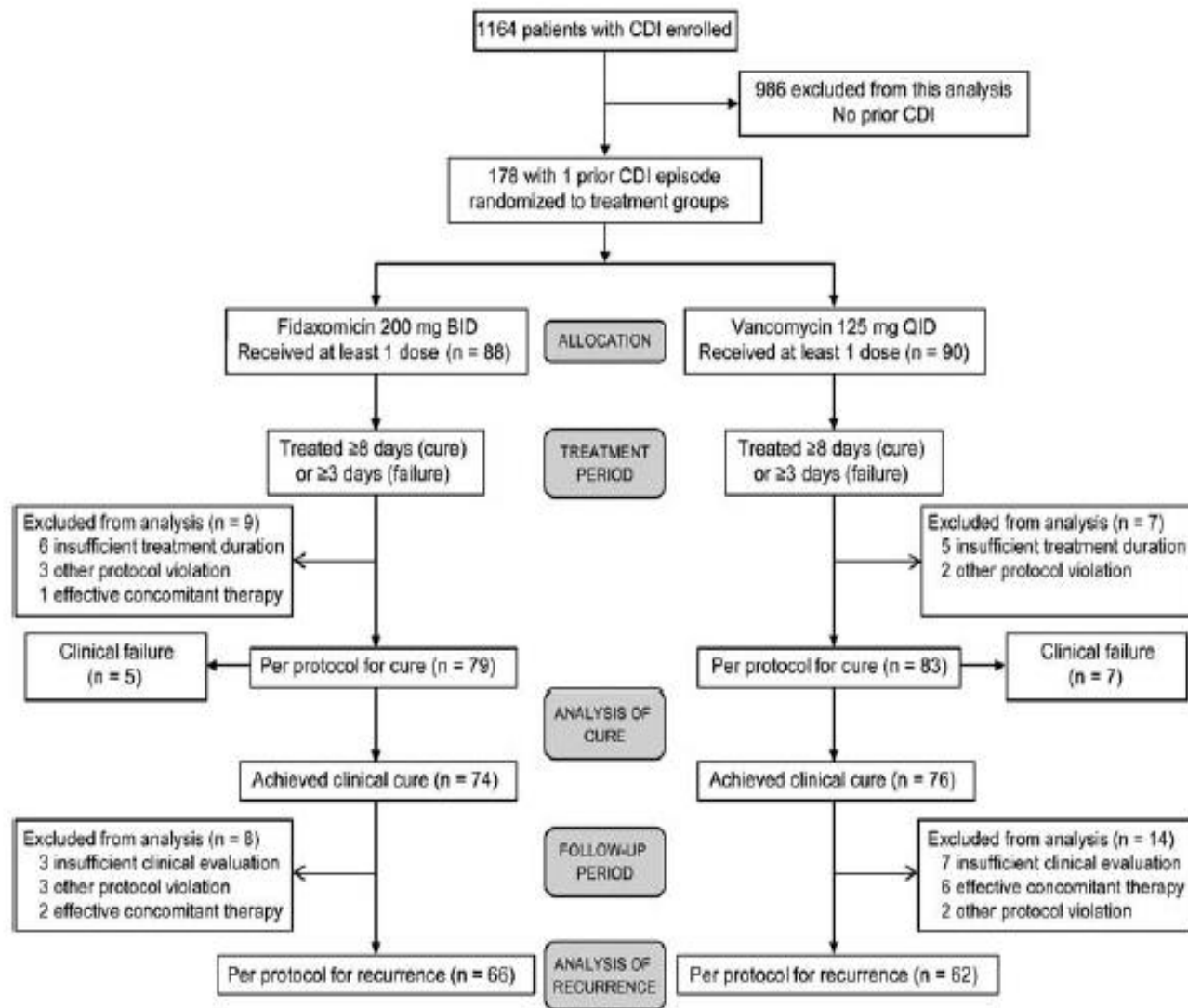
¹Department I of Internal Medicine, Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, BMBF 01KN1106, Center for Integrated Oncology CIO Köln Bonn, and Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Germany; ²Division of Infectious Diseases, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ³Department of Medicine, and ⁴Department of Microbiology-Immunology and Infectious Diseases, University of Calgary, Alberta, Canada; ⁵Nuffield Department of Clinical Medicine, Oxford University, ⁶NIHR Oxford Biomedical Research Centre, John Radcliffe Hospital, United Kingdom; ⁷Optimer Pharmaceuticals, Inc., San Diego, California, and ⁸Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

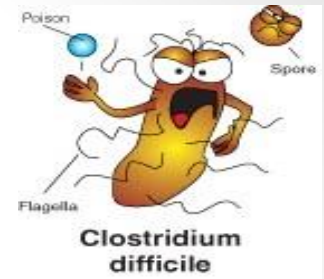
Clinical Infectious Diseases 2012;55(S2):S154–61

Amaç: Daha önce *C.difficile* infeksiyonu (CDI) geçiren hastalarda ikinci rekürrensi önlemede fidaksomisin ile vankomisin etkinliğinin karşılaştırılması



- Daha önce *C.difficile* epizodu geçirmiş 178 hasta
- Hastalar 28 ± 2 gün boyunca takip edilip CDI için herhangi bir ek tedavi almamışlarsa çalışmaya dahil edilmiş
- Tedavi bitiminden sonraki 28 gün içindeki rekürrens analizi
- ***C.difficile* infeksiyonu**
 - 24 saat içinde >3 şekilsiz dışkılama
 - Dışkıda *C.difficile* toksin A veya B pozitif
 - > 15 yaş
- Randomizasyon 1:1
 - 10 gün
 - Fidaksomisin: 2X200 mg/gün
 - Vankomisin: 4x125 mg/gün

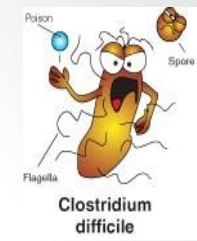




Klinik kür açısından

- Fidaksomisin
 - 74/79 (%93.7)
 - Protokol analizi
- Vankomisin
 - 76/83 (%91.6)
 - Protokol analizi

Her iki ilacın klinik kür sonuçları benzer



Rekürrens gelişen 128 hasta tekrar takip edildiğinde

- Fidaksomisin (66)
 - %19.7 (13/66)
 - (protokol analizi)
- Vankomisin (62)
 - %35.5 (22/62)
 - (protokol analizi)

Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı
($p=0.045$)

**Fidaksomisin vankomisinle
karşılaştırıldığında sonraki rekürrensi
anlamlı oranda azaltıyor**

Table 3. Time to Recurrence Following Fidaxomicin vs Vancomycin Treatment in Patients With 1 Prior Episode of *Clostridium difficile* Infection

Endpoint	Fidaxomicin	Vancomycin	P Value
Cured and evaluated for recurrence	n = 66	n = 62	
Recurrence within 14 days of follow-up	5/66 (7.6%)	17/62 (27.4%)	.003
No recurrence within 14 days	n = 61	n = 45	
Recurrence from 15 to 28 days	8/61 (13.1%)	5/45 (11.1%)	
Censored at 28 days (no recurrence)	53/66 (80.3%)	40/62 (64.5%)	

Fidaksomisin vankomisinle karşılaştırıldığında tedavi sonrası ilk 14 gün içindeki rekürrens hızı anlamlı oranda düşük (p=0.003)

15-28 gün arasındaki ikinci rekürrens oranlarının benzer olması, her iki antibiyotiğin barsaktan temizlenmesi, çevresel kaynaklardan yeni kazanılmış infeksiyonla açıklanabilir

- Rekürrensler için vankomisin yüksek dozları ve/veya aralıklı dozlar önerilmekte ancak kontrollü çalışmalar yoktur
 - Ayrıca aşırı yüksek dozlar VRE gelişme riskini artırır.

Sonuç olarak; Her iki ilacın klinik kür sonuçları benzer olsa da fidaksomisin 28 gün içindeki ikinci rekürrensi önlemede vankomisinden daha üstündür.

ORIGINAL ARTICLE

Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1

Anna S. Lok, M.D., David F. Gardiner, M.D., Eric Lawitz, M.D.,
Claudia Martorell, M.D., Gregory T. Everson, M.D., Reem Ghalib, M.D.,
Robert Reindollar, M.D., Vinod Rustgi, M.D., Fiona McPhee, Ph.D.,
Megan Wind-Rotolo, Ph.D., Anna Persson, Ph.D., Kurt Zhu, Ph.D.,
Dessislava I. Dimitrova, M.D., Timothy Eley, Ph.D., Tong Guo, Ph.D.,
Dennis M. Grasela, Pharm.D., Ph.D., and Claudio Pasquinelli, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2012;366:216-24.



- Daclatasvir (NS5A replikasyon kompleks inhibitörü)
- Asunaprevir (NS3 proteaz inhibitörü)
- Faz 2 çalışma
- Aralık 2009-Şubat 2010
- Tedaviye yanıtızsız HCV genotip 1 enfeksiyonu
- 18-70 yaş arası
- 21 hasta
- Randomizasyon 1:1



Peg IFN + Ribavirin tedavisine yanıtızsız hastalar

- Grup A
 - 11 hasta
 - Daclatasvir 1x60 mg/gün + Asunaprevir 2x600 mg/gün
 - 24 hafta
- Grup B
 - 10 hasta
 - PegIFN alfa-2a + Ribavirin + Daclatasvir 1x60 mg/gün + Asunaprevir 2x600 mg/gün
 - 24 hafta
- **Primer etkinlik sonlanma noktası:** tedavi sonrası 12. haftada HCV-RNA'nın tespit edilememesi
- **Sekonder etkinlik sonlanma noktası:** HCV-RNA'nın 4., 12. ve 24. haftada ve tedavi sonrası 24. ve 48. haftalarda negatif olması

Table 1. Baseline Demographic Characteristics of the Patients and Characteristics of the Disease.*

Characteristic	Group A (N = 11)	Group B (N = 10)
Age — yr		
Median	54.0	56.5
Range	36–61	38–63
Male sex — no. (%)	9 (82)	4 (40)
Race — no. (%) †		
White	9 (82)	7 (70)
Black	2 (18)	3 (30)
HCV genotype — no. (%)		
1a	9 (82)	9 (90)
1b	2 (18)	1 (10)
IL28B rs12979860 genotype — no. (%)		
CT or TT	10 (91)	9 (90)
CC	1 (9)	1 (10)
HCV RNA log ₁₀ — IU/ml	6.8±0.6	6.6±0.8
HCV RNA distribution — no. (%)		
<800,000	0	2 (20)
≥800,000	11 (100)	8 (80)
Baseline ALT — U/liter	70.5±57.65	57.9±29.94



- Grup A'da
 - 1 hastada tedavi sonrası 4. haftada viral relaps gelişti
 - 6 hastada viral alevlenme gelişti ve PegIFN- α /RBV eklendi
 - Bu hastalarda başlangıçta dirençli varyant yok
- Tedavi sırasında ölüm, tedaviyi kesmeyi gerektirecek ciddi yan etki olmadı, tüm hastalar tedaviyi tamamladı

Table 2. Virologic Response during and after Treatment.*

Timing of Virologic Response	Group A (N= 11)	Group B (N= 10)
	<i>number (percent)</i>	
During 24-wk treatment period		
Wk 4: rapid virologic response	7 (64)	6 (60)
Wk 4 and wk 12: extended rapid virologic response	4 (36)	6 (60)
Wk 12: Complete early virologic response	5 (45)	9 (90) †
Wk 24	5 (45)	10 (100)
During post-treatment period		
Wk 4	4 (36)	10 (100)
Wk 12	4 (36)	10 (100)
Wk 24	4 (36)	9 (90) ‡
Wk 48	3 (27) §	9 (90) ¶



- Hastaların çoğunluğu HCV genotip 1a
 - PegIFN-a/RBV'e düşük yanıt
- Grup A'da
 - Genotip 1b olan hastalarda tedavi sonrası 12. ve 24. haftalarda kalıcı virolojik yanıt var
 - Genotip 1a olan 6 hastada viral alevlenme
 - Genotip 1b'de genotip 1a'ya göre direk etkili antiviral kombinasyonuna daha yüksek direnç bariyeri var

Sonuç olarak; Daclatasvir + asunaprevir + PegIFN-a/RBV kombinasyonu standart kronik HCV tedavisi başarısız olan Genotip 1 olgularında yüksek kalıcı virolojik yanıt sağlıyor

Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options

Yoshiyuki Suzuki^{1,*}, Kenji Ikeda¹, Fumitaka Suzuki¹, Joji Toyota², Yoshiyasu Karino²,
Kazuaki Chayama³, Yoshiiku Kawakami³, Hiroki Ishikawa⁴, Hideaki Watanabe⁴, Wenhua Hu⁵,
Timothy Eley⁶, Fiona McPhee⁵, Eric Hughes⁷, Hiromitsu Kumada¹

¹Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan; ²Department of Hepatology, Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo, Japan;

³Department of Medicine and Molecular Science, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; ⁴Bristol-Myers KK, Tokyo, Japan; ⁵Bristol-Myers Squibb Research and Development, Wallingford, CT, USA; ⁶Bristol-Myers Squibb Research and Development, Hopewell, NJ, USA;

⁷Bristol-Myers Squibb Research and Development, Princeton, NJ, USA



- Faz 2a çalışma
- HCV genotip 1b - Japon hastalar
- Daclatasvir (DCV)-NS5A replikasyon kompleks inhibitörü ve Asunaprevir (ASV)-NS3 proteaz inhibitörü
- **Primer etkinlik sonlanma noktası:** tedavi sonrası 12. haftada kalıcı virolojik yanıt
- **Sekonder sonlanma noktası:** HCV-RNA'nın 4., 12.hafta, tedavi sonu ve tedavi sonrası 24. haftada negatif olması



- 20-75 yaş arası
- ≥ 6 ay HCV genotip 1 ve HCV-RNA $\geq 10^5$ IU/ml
- 24 hafta daclastavir 60 mg/gün+asunaprevir 2x200 mg/gün

Peginterferon+ribavirin
tedavisine yanıtız

21 hasta

Peginterferon+ribavirin
tedavisini tolere edemeyen
veya medikal durumu nedeniyle
uygun olmayan

22 hasta

Table 1. Baseline demographic and disease characteristics.

Parameter		Null responders n = 21	Ineligible/intolerant n = 22
Age, median yr (range)		61 (31-70)	68 (47-75)
Male, n (%)		8 (38.1)	6 (27.3)
HCV genotype 1b, n (%)		21 (100)	22 (100)
<i>IL28B</i> genotype, n (%)			
(rs12979860)	CT	18 (85.7)	6 (27.3)
	CC	3 (14.3)	16 (72.7)
HCV RNA, mean log ₁₀ IU/ml (SD)		6.8 (0.47)	6.6 (0.64)
ALT, mean U/L (SD)		57.9 (24.86)	45.7 (25.79)
APRI score			
	Score >2, n (%)	3 (14.3)	1 (4.5)
	Median (range)	0.96 (0.24-3.41)	0.57 (0.40-2.79)
PegIFN- α /RBV ineligible, n (%)		n.a.	18 (81.8)
PegIFN- α /RBV intolerant, n (%)		n.a.	4 (18.2)

Table 2. Virologic outcomes.

n (%)	Null responders, n = 21	Ineligible/intolerant, n = 22
HCV undetectable		
Wk 4 (RVR)	11 (52.3)	19 (86.4)
Wk 12 (cEVR)	19 (90.5)	20 (90.9)
End of treatment	19 (90.5)	19 (86.4)
SVR ₄	20 (95.2) ¹	15 (68.2) ²
SVR ₁₂	19 (90.5) ¹	14 (63.6) ²
SVR ₂₄	19 (90.5) ¹	14 (63.6) ²
Viral breakthrough	0	3 (13.6)
Post-treatment relapse	0	4 (18.2)



- Her iki hasta grubu da zor
- PegIFN-a/RBV tedavisine yanıtızsız hasta grubundaki %90.5'luk kalıcı virolojik yanıt
 - PegIFN-a/RBV tedavisini tekrar alanlardan ve PegIFN-a/RBV tedavisine yanıtızsız genotip 1b olup PegIFN-a/RBV/telaprevir ile tedavi edilen gruptan (kalıcı virolojik yanıt %37) oldukça yüksek
- PegIFN-a/RBV tedavisini tolere edemeyen/uygunsuz hasta grubundaki erken viral supresyon
 - Bu hasta grubunda ILB28 CC genotipinin daha fazla olması
 - Ayrıca ILB28 CC genotipinde tedavi sonrası salınan endojen interferonlara artan yanıt ile ilişkili olabilir

- Tedavi sonrası geç dönemde ortaya çıkan virolojik yanıtsız 7 hastada NS5a ve NS3 mutasyonları tespit edildi
 - Daclatasvir ve asunaprevire *in vitro* yüksek seviyede direnç
 - Ayrıca bu hastalarda her iki ilacın plazma konsantrasyonları düşük tespit edildi
- Daclatasvir + asunaprevir kombinasyonunda yan etkiler PegIFN- α /RBV tedavisine göre daha az
 - Grade 3-4 serum aminotransferaz yüksekliği
 - Grade 2/3 pireksi
 - Hipokondriyazis
 - Gastroenterit



Sonuç olarak

- Çalışmadaki hasta grupları zor olmasına rağmen direk etkili antivirallerle hızlı HVC-RNA klirensi ve yüksek oranda kalıcı viral yanıt elde edildi
- Bu tedavi rejimi daha önceki tedaviye yanıtızlarda veya tedaviye uygunsuz-tolere edemeyen hastalarda tercih edilecek etkili tedavi seçeneğidir.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 2, 2012

VOL. 367 NO. 5

Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women

J.M. Baeten, D. Donnell, P. Ndase, N.R. Mugo, J.D. Campbell, J. Wangisi, J.W. Tappero, E.A. Bukusi, C.R. Cohen, E. Katabira, A. Ronald, E. Tumwesigye, E. Were, K.H. Fife, J. Kiarie, C. Farquhar, G. John-Stewart, A. Kakia, J. Odoyo, A. Mucunguzi, E. Nakku-Joloba, R. Twesigye, K. Ngure, C. Apaka, H. Tamooah, F. Gabona, A. Mujugira, D. Panteleeff, K.K. Thomas, L. Kidoguchi, M. Krows, J. Revall, S. Morrison, H. Haugen, M. Emmanuel-Ogier, L. Ondrejcek, R.W. Coombs, L. Frenkel, C. Hendrix, N.N. Bumpus, D. Bangsberg, J.E. Haberer, W.S. Stevens, J.R. Lingappa, and C. Celum, for the Partners PrEP Study Team*

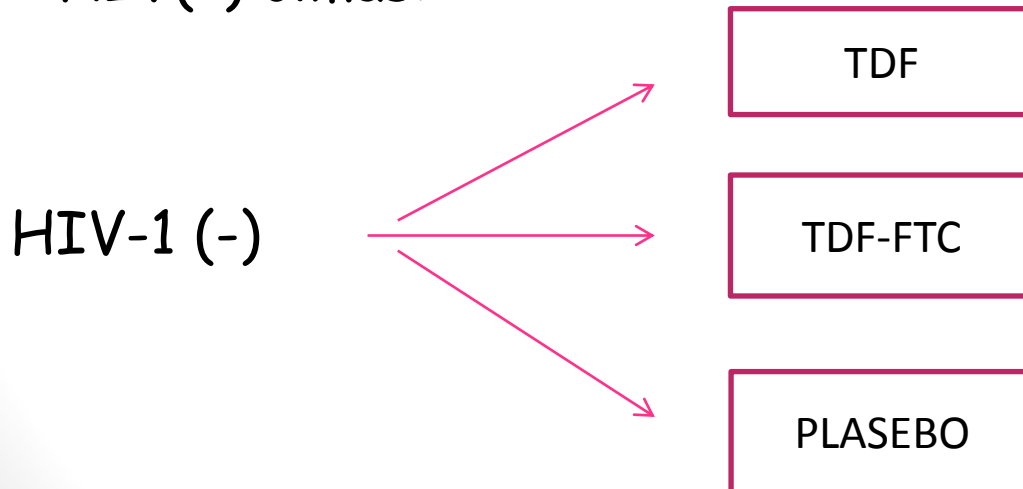
Klimik 2013



- Çok merkezli, faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma
- Temas öncesi profilakside
 - Tenofovir disproxil fumarate (TDF) veya
 - Tenofovir disproxil fumarate + Emtricitabine (TDF-FTC)'un
 - Doğu Afrikalı heteroseksüel HIV-1 serodiscordant çiftlerde HIV-1 bulaşına etkisi araştırılmış



- Temmuz 2008-Kasım 2010, Kenya ve Uganda
- HIV-1 serodiskordant heteroseksüel çiftler
 - HIV-1(+) partnerler antiretroviral kullanmıyor
- Randomizasyon 1:1
- **Primer sonlanım noktası:** HIV (-) olan partnerin HIV(+) olması



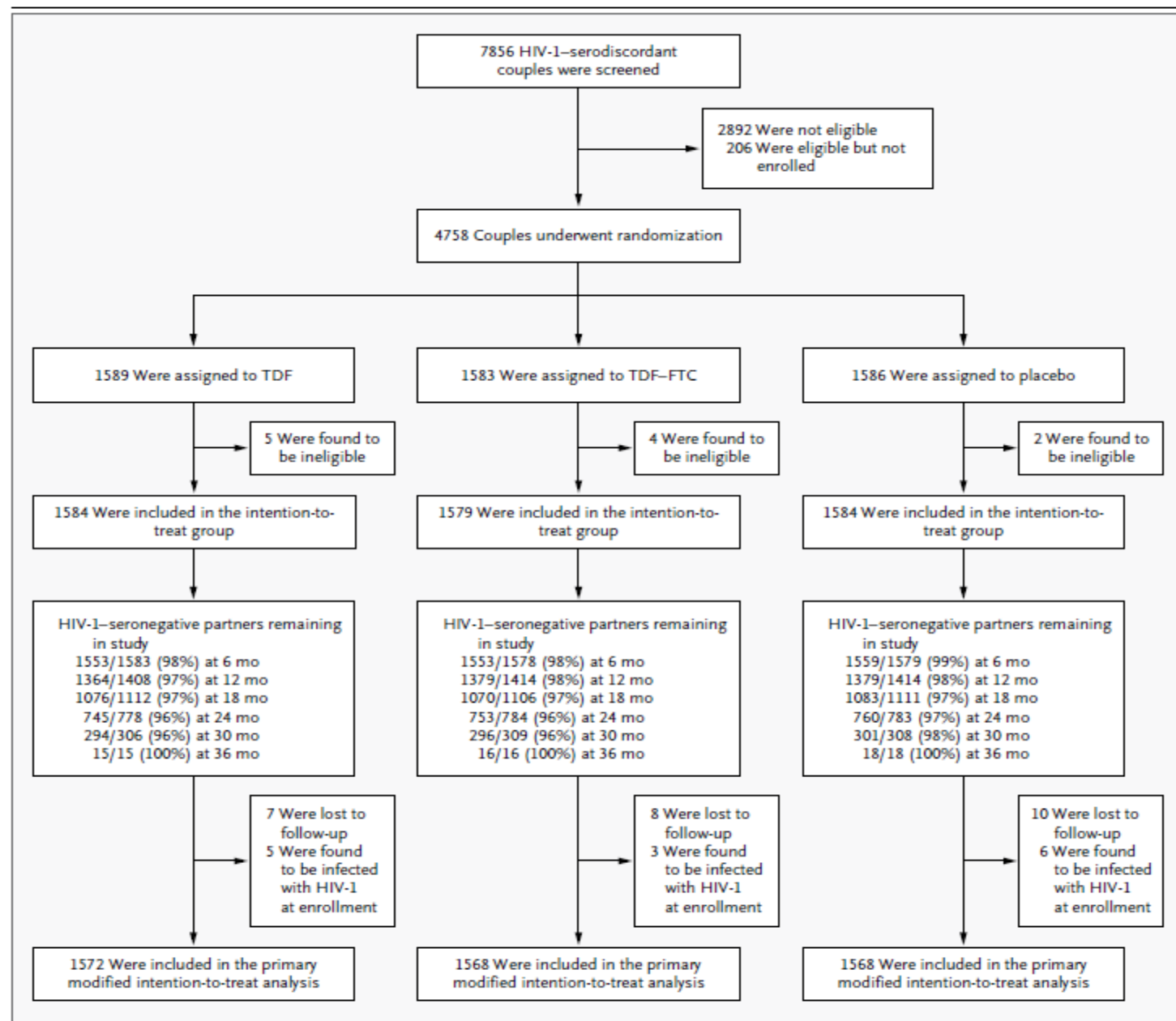


Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Study Group and HIV-1 Serostatus.*

Characteristic	TDF (N= 1584 couples)		TDF-FTC (N= 1579 couples)		Placebo (N= 1584 couples)	
	Seronegative Partner	Seropositive Partner	Seronegative Partner	Seropositive Partner	Seronegative Partner	Seropositive Partner
Male sex — no. (%)	986 (62)	598 (38)	1013 (64)	566 (36)	963 (61)	621 (39)
Age — no. (%)						
18–24 yr	184 (12)	268 (17)	177 (11)	287 (18)	172 (11)	273 (17)
25–34 yr	721 (46)	657 (41)	690 (44)	636 (40)	688 (43)	629 (40)
35–44 yr	480 (30)	474 (30)	498 (32)	460 (29)	513 (32)	509 (32)
≥45 yr	199 (13)	185 (12)	214 (14)	196 (12)	211 (13)	173 (11)
Education — yr						
Median	7	7	7	7	7	7
Range	4–10	4–9	4–10	4–9	4–10	4–9
Any monthly income — no. (%)	1275 (80)	1069 (67)	1236 (78)	1052 (67)	1259 (79)	1079 (68)
Any sex with outside partner in prior month — no. (%)	150 (9)	84 (5)	134 (8)	106 (7)	122 (8)	103 (7)
CD4 cell count — cells/mm ³						
Median	NA	491	NA	497	NA	499
Range	NA	370–661	NA	380–664	NA	375–663
HIV-1 plasma RNA — log ₁₀ copies/ml†						
Median	NA	3.9	NA	3.9	NA	3.9
Range	NA	3.2–4.5	NA	3.1–4.5	NA	3.2–4.5
Circumcised (men only) — no./total no. (%)	533/986 (54)	198/598 (33)	540/1013 (53)	177/566 (31)	509/963 (53)	202/621 (33)
Using contraception (women only) — no./total no. (%)‡	263/598 (44)	290/986 (29)	275/566 (49)	324/1013 (32)	299/621 (48)	321/963 (33)
Pregnant — no./total no. (%)	0/598	152/986 (15)§	0/566	135/1013 (13)	0/621	118/963 (12)
Infection with <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , or <i>Trichomonas vaginalis</i> — no./total no. (%)¶	86/1551 (6)§	117/1520 (8)	93/1557 (6)§	122/1525 (8)	126/1550 (8)	137/1534 (9)
Syphilis seropositivity — no./total no. (%)¶**	59/1569 (4)	73/1576 (5)	60/1572 (4)	52/1573 (3)	62/1569 (4)	73/1571 (5)
HSV-2 seropositivity — no./total no. (%)¶††	835/1506 (55)	NA	814/1507 (54)§	NA	875/1512 (58)	NA



Takip edilen 4747 çift arasında HIV pozitifliği gelişen 82 katılımcı

- TDF grubunda: 1584 çift
 - 17 kişi (plaseboya göre %67 azaltıyor)
 - $P < 0.001$
- TDF-FTC grubunda : 1579 çift
 - 13 kişi (plaseboya göre %75 azaltıyor)
 - $P < 0.001$
- Plasebo grubunda: 1584 çift
 - 52 kişi

Her iki ilaç arasında koruyucu etkide önemli fark yok ($p=0.23$)



- Kadınlarda
 - TDF etkisi %71 ($p=0.002$)
 - TDF-FTC %66 ($p=0.005$)
- Erkeklerde
 - TDF etkisi %63 ($p=0.01$)
 - TDF-FTC etkisi %84 ($p<0.001$)

Kadın ve erkeklerde her iki ilacın koruyucu etkisi benzer

Takip esnasında, seropozitif partnerlerin %21'ine antiretroviral tedavi başlandı.

Bu gruptaki partnerlerde de her iki ilacın koruyucu etkisi benzer



- Çalışma ilaçları başlandığında akut HIV infeksiyonu gelişen 2/8 (%25) katılımcının
 - 1 kişi-TDF grubunda; TDF dirençli virus (K65R mutasyonu)
 - 1 kişi-TDF-FTC grubunda; FTC dirençli virus (M184V mutasyonu)
- Randomizasyon sonrası HIV ile infekte olanların hiçbirinde bu mutasyonlar tespit edilmedi
- Ölüm, ciddi yan etki gelişimi, serum kreatin ve fosfor seviyelerinde her iki grup arasında önemli fark yok



- İlaç kullanımına yüksek uyum (örneklerin %82'sinde tespit edilebilir tenofovir ilaç düzeyi) HIV bulaş riskini %85'den fazla azaltır.
 - Ancak buna rağmen infeksiyon geliştiğinde ilaç direnci yüksektir.
- Bu çalışmada partneri HIV (+) olduğu bilinen heteroseksüel kadın ve erkeklerde günde tek doz
 - TDF kullanımı %67 ve
 - TDF-FTC kullanımı %75 oranında HIV bulaş riskini azaltıyor

Temas öncesi profilaksi partnerinin HIV durumunu bilmeyenler veya partneri HIV (+) olup tedavi almayanlarda önerilebilir.

ORIGINAL ARTICLE

Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women

Lut Van Damme, M.D., Amy Corneli, Ph.D., Khatija Ahmed, M.Med.,
Kawango Agot, Ph.D., Johan Lombaard, M.B., Ch.B., Saidi Kapiga, M.D.,
Mookho Malahleha, M.B., Ch.B., Fredrick Owino, M.B., Ch.B.,
Rachel Manongi, M.D., Jacob Onyango, M.A., Lucky Temu, M.D.,
Modie Constance Monedi, Adv.Dip.Mid., Paul Mak'Oketch, B.Pharm.,
Mankalimeng Makanda, M.B., Ch.B., Ilse Reblin, B.Soc.Sc.,
Shumani Elsie Makatu, M.A., Lisa Saylor, B.A., Haddie Kiernan, B.S.N.,
Stella Kirkendale, M.P.H., Christina Wong, Ph.D., Robert Grant, M.D.,
Angela Kashuba, Pharm.D., Kavita Nanda, M.D., Justin Mandala, M.D.,
Katrien Fransen, M.S., Jennifer Deese, M.P.H., Tania Crucitti, Ph.D.,
Timothy D. Mastro, M.D., and Douglas Taylor, Ph.D.,
for the FEM-PrEP Study Group*



- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma
- Afrika'lı kadınlarda günde tek doz Tenofovir disproxil fumarate + Emtricitabine (TDF-FTC)'un HIV bulaşını önlemedeki etkisi ve güvenilirliğine bakılmış



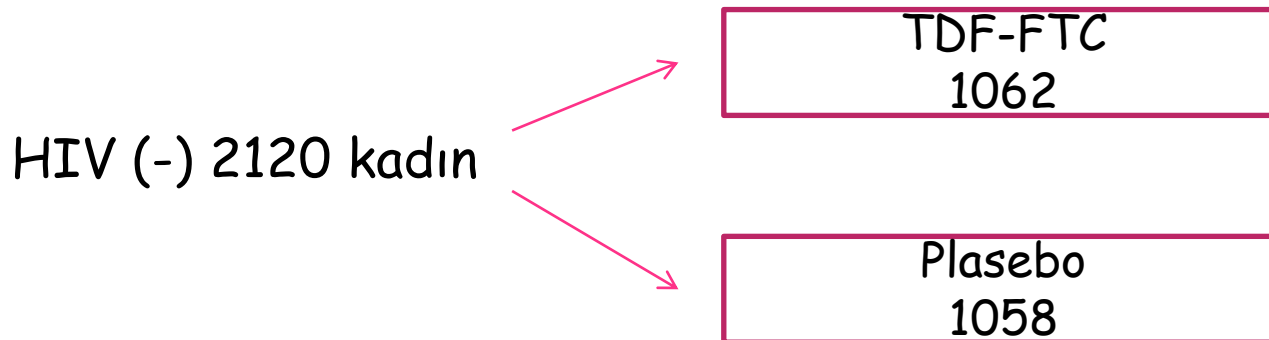
- Haziran 2009 ve Nisan 2011
- Kenya, Güney Afrika ve Tanzanya
- Sağlıklı 18-35 yaş arası HIV bulaş riski yüksek kadın
 - Son iki hafta içinde ≥ 1 vajinal ilişki veya
 - Son bir ayda >1 seks partneri
- **Çalışmada primer amaç;** TDF-FTC'nin HIV bulaşının engellenmesinde etkisi ve güvenilirliğini değerlendirmek
- **Sekonder amaçlar;**
 - TDF-FTC'in CD4-T hücre sayısı ve HIV-RNA seviyelerine etkisi
 - TDF-FTC'ye direnç
 - İlaç rejimlerine uyum

Table 1. Baseline Characteristics of the Participants.*

Characteristic	TDF-FTC (N = 1062)	Placebo (N = 1058)	All Participants (N = 2120)
Study site — no. (%)			
Arusha, Tanzania†	33 (3.1)	30 (2.8)	63 (3.0)
Bloemfontein, South Africa	276 (26.0)	278 (26.3)	554 (26.1)
Bondo, Kenya	370 (34.8)	369 (34.9)	739 (34.9)
Pretoria, South Africa	383 (36.1)	381 (36.0)	764 (36.0)
Age — yr			
Mean	24.2	24.2	24.2
Median (range)	23 (18–35)	23 (18–35)	23 (18–35)
Education — yr			
Mean	10.4	10.3	10.3
Median (range)	11 (0–19)	11 (0–19)	11 (0–19)
Married — no. (%)	319 (30.0)	336 (31.8)	655 (30.9)
Ever pregnant — no. (%)	755 (71.1)	778 (73.5)	1533 (72.3)
Contraceptive method at screening — no. (%)			
Oral pills	101 (9.5)	75 (7.1)	176 (8.3)
Injectable contraceptives	404 (38.0)	410 (38.8)	814 (38.4)
Condoms	170 (16.0)	175 (16.5)	345 (16.3)
Implant, IUD, or female sterilization	27 (2.5)	26 (2.5)	53 (2.5)
Other	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.3)
None	356 (33.5)	370 (35.0)	726 (34.2)
Contraceptive method at enrollment — no. (%)			
Oral pills	340 (32.0)	298 (28.2)	638 (30.1)
Injectable contraceptives	675 (63.6)	726 (68.6)	1401 (66.1)
Implant, IUD, or female sterilization	47 (4.4)	34 (3.2)	81 (3.8)
Has primary partner — no. (%)	1051 (99.0)	1043 (98.6)	2094 (98.8)
Has other, nonprimary partners — no. (%)	286 (26.9)	270 (25.5)	556 (26.2)
Sex for money or gifts with a nonprimary partner in previous 4 wk — no. (%)	139 (13.1)	129 (12.2)	268 (12.6)



2 yıllık periyotta 4163 kadın taranmış



52.haftadan önce 68 kadında HIV pozitifliği tespit edilmiş

- TDF-FTC grubunda 33
- Plasebo grubunda 35

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok
($p=0.44$)



- İlaç yan etkileri açısından;
 - TDF-FTC grubunda
 - Bulantı ($p=0.049$)
 - Kusma ($p<0.001$)
 - Alanin aminotransferaz ($p=0.03$) daha yüksek oranda
 - Katılımcıların $<\%5$ 'da çalışma ilaçları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluk nedeniyle kesildi ($p=0.051$)
- Gebelik
 - TDF-FTC grubunda 74 kişide gebelik ve buna bağlı yan etkiler yüksek ($p=0.04$)
 - Plasebo grupta 51 gebe



- HIV pozitifliği gelişenlerde her iki grup arasında CD4-T hücre sayısı ve viral yük arasında anlamlı fark yok
- HIV serokonversiyonu gelişen
 - TDF-FTC grubunda 3 ve plasebo grupta 1 kişide M184V mutasyonu
 - TDF-FTC grubunda 4 kişide M184I
- Çalışma ilaçlarına uyum;
 - %95 katılımcı ilaçları daima veya genellikle aldığını
 - İlaç sayımı, uyumun %88 olduğunu
 - Tenofovir ilaç düzeyi ise uyumun daha düşük olduğunu gösteriyor



- **Günde tek doz TDF-FTC kullanan yüksek riskli kadınlarda**
 - HIV bulaş riski plasebo gruba göre anlamlı oranda düşük değil
 - İlaçlara uyum düşük olmasına rağmen yan etkiler daha fazla

Çalışma ilaçlarına düşük uyum, bazı katılımcıların takipten çıkması ve serolojik testlerinin çalışılamaması çalışmayı sınırlayan önemli noktalardır.

Teşekkür ederim.