

# hiv + tedavi bülteni

türkiye Ağustos 2015 sayı:2

EDİTÖRDEN	03	KILAVUZLAR	19
KONFERANS RAPORLARI	04	+ ABD kılavuzları ilk seçenek tedavi için entegraz temelli kombinasyonlara geçiyor: Atripla yan etkileri nedeniyle alt sıraya düştü	
Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI)	04	ANTİRETROVİRAL TEDAVİDE SON GELİŞMELER	21
<b>23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD</b>		+ START çalışmasının erken sonuçları, çalışmanın tüm katılımcılarına antiretroviral tedavi başlanmasını destekliyor: Antiretroviral ilaçlara CD4 T lenfositlerinin sayısı 500 hücre/mm <sup>3</sup> değerinin üzerindeki başlanması, AIDS ile ilişkili olayların azalmasını sağlıyor	
+ Çocuklarda ve gençlerde elvitegravir			
+ HIV ve kardiyovasküler hastalık			
5. Uluslararası HIV ve Kadın Çalışmayı Virolojik yanıt	11	TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	25
<b>21-22 Şubat 2015, Seattle, Washington, ABD</b>		+ Söyleşi	
+ Antiretroviral tedaviye karşı verilen virolojik yanıtta cinsiyet farkı		+ Pozitif Köşe	
21. İngiliz HIV Birliği (BHIVA) Yıllık Konferansı	13	+ Sıcak gelişme: START çalışmasının sonuçları HIV pozitif bireyler için ne anlam taşıyor?	
<b>21-24 Nisan 2015, Brighton, İngiltere</b>		I-BASE YAYINLARI	31
+ Primer HIV enfeksiyonu ve antiretroviral tedavinin erken kullanımı			
+ British HIV Association (BHIVA)'nın gebelikle ilgili 2013-2014 incelemesi			
TEMEL BİLİMLER VE İMMÜNOLOJİ	17		
+ Erken dönemde HIV ile ilişkili mukozal disfonksiyonu sınırlamak için çok erken antiretroviral tedavinin zamanlaması			

# hiv +tedavi bülteni

türkiye Ağustos 2015 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:egehaum@gmail.com

## Yayıncı

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

## Baskı

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

## Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

## Yayın Kurulu

Firdevs Aktaş, *Gazi Üniversitesi, Ankara*

Başak Dokuzoğuz, *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara*

Muzaffer Fincancı, *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

Figen Kaptan, *Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir*

Ateş Kara, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Volkan Korten, *Marmara Üniversitesi, İstanbul*

Tekin Tutar, *İstanbul*

Serhat Ünal, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Taner Yıldırım, *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

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

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

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

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

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



**Gilead tarafından koşulsuz desteklenmiştir.**

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, 2014 yılının ikinci sayısına, sonuçları hem hekimler hem de hastalar tarafından heyecanla beklenen START çalışmasının erken bulguları damgasını vuruyor. Dergide bu çalışmaya ilişkin hem teknik bir rapor hem de HIV pozitif toplumuna yönelik bir bilgilendirme yazısı yer almakta. Sonuçları beklenenden erken açıklanan bu çalışmanın, antiretroviral tedavi yaklaşımında köklü bir değişikliğe yol açması bekleniyor. Ayrıca yine bu sayıda, HIV ile enfekte hastalarda sık karşılaşılan ve yönetilmesi zor olan kardiyovasküler hastalıklara ilişkin çalışmaları içeren kapsamlı bir derleme ve pek çok ilgi çekici konuya ilişkin makaleler bulunuyor.

Türkiye'den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, yine önemli bir projeye imza atan Pozitif Yaşam Derneği'nin başkanı Serdar Omay konuk oldu.

HIV Treatment Bulletin'ın yayın hakkını EGEHAUM'a veren Simon Collins'e, HIV Tedavi Bülteni - Türkiye'nin yayın kurulunda yer almaya devam eden

değerli meslektaşlarıma, derginin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Benjamin Collins'e, Türkiye'den sayfaların hazırlanmasında emeği geçen Tekin Tutar'a, dergiyi yayına hazırlayan Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim ve Hadi Sağın'a, derginin tasarımını yapan Can Dereli'ye, basım işlemlerini üstlenen EGE CTP ve Uğur Abur'a ve derginin basımına maddi ve manevi destek veren Gilead'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

**Prof. Dr. Deniz Gökengin**

Editör

## Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI)

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD

## Çocuklarda ve gençlerde elvitegravir

*Polly Clayden, HIV i-Base*

23-26 Şubat 2015 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle şehrinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'deki üç posterde, yeni pediyatrik elvitegravir (EVG) ile ilgili veriler sunulmuştur. Posterlerde, EVG'yi sabit doz kombinasyonları (SDK) içinde alan 6-12 yaş grubundakilerde güvenliğe ilişkin ön veriler ve 12-18 yaş grubundaki güvenlik, etkinlik, farmakokinetik (FK) ve direnç verileri sunulmuştur. [1,2,3]

Elvitegravir 150 mg, erişkinlerde günde tek doz alınan kobisistat (COBI, C), emtrisitabin (F) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren SDK'nın bir bileşeni olarak veya ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörü ile birlikte verilmek üzere onay almıştır.

Elvitegravir ayrıca tenofovir alafenamid fumarat (TAF) ile birlikte formüle edilmiş şekliyle halen Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'nde incelenmekte olan yeni bir SDK'nın (E/C/F/TAF) içinde yer almaktadır.

Elvitegravir 85 mg, ritonavirle güçlendirilmiş atazanavir veya lopinavirle birlikte kullanılmaktadır. Bunun nedeni, UGT enzim inhibisyonuna bağlı olarak EVG'nin plazma konsantrasyonunun yükselmesidir. Daha önceki çalışmalar, ritonavir veya COBI ile güçlendirilmiş erişkin dozunun 12-18 yaş arasında kullanılabilirliğini doğrulamıştır. [4]

### **Elvitegravirin 6-12 yaş arasındaki çocuklarda kullanımı**

GS-US-183-0160, halen devam etmekte olan, açık etiketli, faz 2/3, yaşlıdan gence doğru azalan tasarımı ve daha önce tedavi görmüş 4 hafta ile <18 yaş aralığındaki bebek, çocuk ve gençlerde EVG'nin

güvenlik ve FK özelliklerini değerlendiren bir çalışmadır.

Çalışmanın, 6-<12 yaş arasındaki kişilerden (kohort 2) elde edilen FK ve güvenlik verileri sunulmuştur.

Çalışmaya 16 kişi alınmıştır; ortanca yaş 9 (6-11 arası), olguların 14'ünde başlangıçtaki viral yük <50 kopya/mL ve 2'sinde >1000 kopya/mL, ortalama CD4 T lenfosit sayı 811 hücre/mm<sup>3</sup> bulunmuştur.

Çalışmaya alınanlar EVG'yi (erişkin veya pediyatrik formülü) lopinavir/r veya atazanavir/r'ye ek olarak günde tek doz şeklinde kullanmışlardır. On dört kişiye (%57 erkek, %14 Asyalı, %71 siyah, %14 beyaz) ait veriler elde edilebilmiştir.

Vücut ağırlığı >30 kg olan katılımcılar (s=6) erişkin dozu olan 85 mg EVG, <30 kg olanlar (s=8) ise 50 mg EVG kullanmıştır.

Araştırmacılar, FK parametrelerini, faz 3 çalışmalarda EVG ile birlikte güçlendirilmiş proteaz inhibitörü alan erişkinlerin bulguları ile karşılaştırmıştır.

Erişkinlerdeki oranlara kıyasla bir sonraki doza dek eğri altındaki alan (EAA<sub>tau</sub>), maksimum konsantrasyon (C<sub>max</sub>) ve vadi konsantrasyon (C<sub>vadi</sub>) için geometrik ortalama oranları (GOO) sırasıyla %136, %147 ve %129 bulunmuştur.

Ortalama EVG C<sub>vadi</sub> değerinin, in vitro protein bağlayıcı uyarlanmış inhibitör konsantrasyon (IC)<sub>95</sub> (44,5 ng/mL) değerinin 11 kat üzerinde, tüm katılımcıların C<sub>vadi</sub> değerlerinin de IC<sub>95</sub>'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu veriler, 12 ile <18 yaş arasındaki grupta görülen oranlarla uyumludur.

Araştırmacılar, az sayıdaki katılımcıdan elde edilen sınırlı verilere bakarak, EVG'nin güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini bildirmiştir.

### **Gençlerde E/C/F/TAF'nin farmakokinetiği**

Faz 2/3, tek kollu, açık etiketli ve iki bölümlü bir çalışmada, daha önce tedavi görmemiş 12-18 yaş arası, viral yükleri >1000 kopya/mL, CD4 T lenfosit sayıları

>100 hücre/mm<sup>3</sup> ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) >90 mL/dak/1,73m<sup>2</sup> olan 50 kişiye günde tek doz E/C/F/TAF verilmiştir.

EVG, COBI, FTC, TAF ve TDF'nin sabit durum FK parametreleri, erişkinlerdeki sonuçlar ile %70 ile %143 eşdeğerlik sınırlarında ve %90 güvenlik aralığında GOO açısından karşılaştırılmıştır. Araştırmada, yan etkiler, laboratuvar testleri ve viral yükleri <400 ve <50 kopya/ml olanların oranları değerlendirilmiştir.

Kırk sekiz katılımcıda (24'ü A Bölümünde/24'ü B Bölümünde) ortanca yaş 15 (12-17 arası), ortanca ağırlık 52 kg ölçülmüştür; katılımcıların %58'i kadın, %88'i siyah ve %12'si Asyalıdır; %21'inde viral yük <100.000 kopya/mL, ortanca CD4 T lenfosit sayısı 452 hücre/mm<sup>3</sup> ve ortanca eGFR 158 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> bulunmuştur.

Araştırmacılar, gençlerde TAF, TDF, EVG, COBI ve FTC için elde ettikleri farmakokinetik verileri, erişkinlerdeki güvenlik ve etkinlik parametreleri ile uyumlu bulmuştur.

E/C/F/TAF kombinasyonunu kullananlarda AUC<sub>tau</sub>'ya göre TDF'ye maruz kalma oranı, erişkinlerde elde edilen FK verilere benzer şekilde, E/C/F/TDF kombinasyonunda olduğundan >%90 daha az olmuştur. Tüm katılımcılarda EVG C<sub>tau</sub> değeri, protein bağlayıcı uyarlanmış IC<sub>95</sub> değeri olan 44,5 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur.

### ***EVG temelli SDK kullanan gençlerde 24. haftada direnç bulunmaması***

Önceden tedavi görmemiş, E/C/F/TDF alan 21 ve E/C/F/TAF alan 23 gencin katıldığı ve halen ABD, Tayland, Uganda ve Güney Afrika'da yürütülmekte olan tek kollu 2 SDK çalışmasının 24. haftasında yapılan ara analizinden elde edilen sonuçlar da gösterilmiştir.

#### **Kaynaklar**

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


1. Custodio JM et al. Safety and pharmacokinetics of elvitegravir in HIV-1 infected pediatric subjects. Poster özeti 951. <http://www.croiconference.org/sessions/safety-and-pharmacokinetics-elvitegravir-hiv-1-infected-pediatric-subjects>
2. Kizito H et al. Week-24 data from a phase 3 clinical trial of E/C/F/TAF in HIV-infected adolescents. Poster özeti 953. <http://www.croiconference.org/sessions/week-24-data-phase-3-clinical-trial-ecftaf-hiv-infected-adolescents>
3. Porter DP et al. Lack of emergent resistance in HIV-1-infected adolescents on elvitegravir-based STRs. Poster özeti 952. <http://www.croiconference.org/sessions/lack-emergent-resistance-hiv-1-infected-adolescents-elvitegravir-based-strs>
4. Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

TDF SDK kullanan katılımcıların çoğu HIV alttip C (%47,6, 10/21) veya B (%38,1, 8/21) ile enfektidir; geri kalanlarda ise alttip AE (%14,3, 3/21) saptanmıştır. TAF SDK kullanan katılımcıların çoğunda alttip A1 (%56,5, 13/23), daha az oranda katılımcıda alttip AE (%17,4, 4/23), alttip B (%17,4, 4/23), alttip D (%4,3, 1/23) veya karışık alttipler (%4,3, 1/23) bulunmuştur. Araştırmacılar, alttip dağılımının coğrafi bölgeleri yansıttığını belirtmiştir (A1, Uganda; AE, Tayland; B, ABD; C, Güney Afrika).

Her iki SDK'yı alan gençlerin çoğunda 24. haftada viral yük <50 kopya/mL bulunmuştur [E/C/F/TDF alanların %85,7'sinde (18/21), E/C/F/TAF alanların %91,3'ünde (21/23)].

FTC ve TDF'ye duyarlılığı doğrulamak amacıyla çalışmanın başında tüm katılımcılarda genotiplendirme yapılmış, EVG'ye karşı duyarlılığı doğrulamak için genotiplendirme sadece TAF kullananlarda uygulanmıştır.

Başlangıçta, TDF SDK alanların %14,3'ünde nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ile ilişkili direnç mutasyonları ve %95,2'sinde proteaz inhibitörü (PI) ile ilişkili ikincil mutasyonlar saptanmıştır. TAF SDK alanların %17,4'ünde nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ile ilişkili mutasyonlar, %21,7'sinde entegraz ipçik inhibitörü (INSTI) ile ilişkili ikincil mutasyonlar, %8,7'sinde NNRTI ile ilişkili mutasyonlar ve %100'ünde PI ile ilişkili ikincil direnç mutasyonları olduğu görülmüştür.

Önceden var olan NNRTI, NRTI, ikincil PI ve ikincil INSTI direnç mutasyonları ile 24. haftadaki virolojik başarı arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ara analizlerde, E/C/F/TDF veya E/C/F/TAF kullananlarda ortaya çıkan bir direnç belirlenmemiştir. 

# HIV ve kardiyovasküler hastalık

*Priscilla Hsue MD, NATAP.org*

*23-26 Şubat 2015 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle şehrinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2015'de kardiyovasküler hastalık ve HIV ile ilişkili 30'dan fazla çalışma özeti sunulmuştur; bu geçmiş yıllara kıyasla önemli bir artıştır.*

Bunlar arasında, Massachusetts General Hospital'dan Dr. Steven Grinspoon tarafından yapılan bir genel sunum, üç sözel sunum ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Heart Lung and Blood Institute-NHLBI) Yüksek Etkili HIV Araştırması ile ilişkili, Dr. Monica Shah tarafından yapılan bir sunum bulunmaktadır.

HIV pozitif bireylerde statinlerin ve lipit düşürücü ilaçların kullanımı

Dr. Grinspoon oturumunda, HIV ile ilişkili vasküler yangıda monosit/makrofaj aktivasyonunun rolü konusunda kendi ekibi ile yapmış olduğu çalışmalara vurgu yapmış ve AIDS Clinical Trials Group (ACTG) ve NHLBI ile birlikte yürüteceği REPREEVE adlı çalışmadan söz etmiştir. Bu çalışmada, pitavastatinin, HIV ile enfekte bireylerde klinik akıbet üzerindeki etkisi değerlendirilecektir. [1]

Bu yılın temel odak noktalarından biri HIV pozitif bireylerde statin girişiminin etkisini araştıran çalışmalar olmuştur. Dr. Janet Lo'nun sunumunda, fludeoksiglikoz- pozitron emisyonlu tomografi (FDG-PET) ile arteriyel yangı saptanan ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-k) düzeyleri <130 mg/dL olan 40 HIV pozitif bireyi kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın bulguları sunulmuştur. [2]

Yukarıda sözü edilen bireyler, bir yıl boyunca günde 20-40 mg atorvastatin veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Aortanın en bariz tutulum gösteren segmentinde FDG-PET tutulumundaki değişiklik, her iki grupta benzer bulunmuştur; ancak sadece 21 olguda karşılaştırılabilir nitelikte görüntüler elde etmek mümkün olmuştur. Buna karşılık, atorvastatin tedavisi, kalsifiye olmamış plak hacmini plaseboya göre önemli ölçüde azaltmıştır (sırasıyla %-19,4 ve

%20,4; p=0,009). Tüm grupta plak hacmi atorvastatin ile %4,7 azalırken, plasebo alanlarda %18,2 artmıştır. Atorvastatin ile tedavi edilen bireylerde doğrudan LDL-k ve lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A2 düzeyleri anlamlı ölçüde azalmıştır. Bu çalışma Lancet dergisinde yayımlanmıştır. [3]

Dr. Chris Longenecker ve Dr. Grace McComsey de SATURN-HIV ("JUPITER-HIV" olarak da bilinir) çalışmasından benzer sonuçlar bildirmişlerdir. [4]

Bu, LDL-k düzeyleri en fazla 130 mg/dL olan ve T hücreleri aktivasyonu artmış veya yangısal süreçleri hızlanmış HIV pozitif bireylerde 10 mg rosuvastatin ile plaseboyu karşılaştıran, 96 haftalık, çift kör, randomize bir klinik çalışmadır. Plasebo grubunda ortak karotid arter intima medya kalınlığı anlamlı ölçüde artarken, statin grubunda değişmemiştir; gruplar arasındaki ortalama fark 0,014 mm/yıl ve p değeri de 0,074 bulunmuştur. Çalışmanın başlangıcında yeni plak gelişimi açısından herhangi bir fark bulunmazken, çalışmanın başlangıcında koroner arterde kalsiyum bulunmayan olgulardan statin ile tedavi edilenlerde koroner arter kalsiyumunun saptanabilir olma eğilimi ortaya çıkmıştır (statin grubunda %15, plasebo grubunda %6; p=0,19).

Antiretroviral tedavinin değiştirilmesi ile statin tedavisi başlanmasının etkileri Dr. Baker ve arkadaşları tarafından karşılaştırılmıştır. [5]

Bu, ritonavirle güçlendirilmiş bir rejim kullanan ve HIV RNA düzeyi saptanabilir olan ya da total kolesterol düzeyi en az 272 mg/dL bulunan 43 bireyi kapsayan 12 haftalık bir çalışmadır. İlaç değişikliği yapılan grupta olguların çoğunda raltegravir, rilpivirin veya ritonavirsiz atazanavire geçiş yapılmıştır. Ritonavirle güçlendirilmiş rejim kullanan ve rejim değişikliğine gidilen olgularla kıyaslandığında, rosuvastatin ile tedavi edilen olgularda total kolesterol LDL-k ve total kolesterol/ yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-k) oranlarında daha büyük düşüşler gözlenmiştir ve rosuvastatin grubunda Framingham ve DAD skorlarında anlamlı olmayan düşüşler olmuştur. Buna karşılık antiretroviral tedavi değişikliği yapılanlarda çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliserit düzeyleri, rosuvastatin grubundakilere kıyasla daha çok azalmıştır. Rejim değiştiren bireylerde ilaçla ilişkili istenmeyen olaylar daha fazla görülmüştür. (Bakınız Tablo 1).



Sonlanma noktası ortalama (SS)	Başlangıç ortalama (SS) Tüm katılımcılar (s=43)	12. haftadaki değişiklik		Fark (%95 GA)	P değeri
		rPI değişiklik (n=20)	rosuvastatin (n=20)		
<b>Açlık lipitleri</b>					
TK	6,2 mmol/L (1,2)	-%8,7 (10,8)	-%21,4 (19,2)	%12,7 (2,9 ila 22,5)	0,003
LDL	4,0 mmol/L (0,9)	-%1,0 (20,0)	-%29,9 (27,3)	%28,9 (14,0 ila 43,8)	<0,001
VLDL	1,1 mmol/L (1,1)	-%37,0 (25,3)	-%15,0 (26,6)	%22,1 (6,0 ila 1,1)	0,006
HDL	1,2 mmol/L (0,3)	+%03 (15,0)	+%24 (12,1)	%2,2 (-10,5 ila 6,2)	0,574
Total:HDL oranı	5,3 (1,4)	-%7,6 (14,1)	-%22/7 (18,3)	%15,1 (5,0 ila 25,3)	0,002
TG	2,2 mmol/L (1,3)	-%34,1 (28,0)	-%9,8 (31,7)	%24,3 (5,7 ila 42,8)	0,005
Framingham skoru (10 yıllık risk)	%13,7 (5,1)	-%2,1 (2,7)	-%3,5 (5,9)	-%1,4 (-1,4 ila 4,3)	0,080
D:A:D skoru (5 yıllık risk)	%8,4 (4,6)	-%0,5 (3,1)	-%1,6 (3,2)	%1,1 (0,9 ila 3,1)	0,098
Çalışma ilacı ile ilişkili yan etkiler		11 (%55)	1 (%4)	10 (%51)	0,001

**Tablo 1.** Çalışmanın 12. haftasında birincil ve ikincil sonlanma noktalarındaki değişikliklerin yüzdesi: ritonavirle desteklenmiş proteaz inhibitörü değişikliğine karşılık rosuvastatin

GA, güven aralığı; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; rPI, ritonavir ile desteklenmiş proteaz inhibitörü; SS, standart sapma; TK, total kolesterol; VLDL çok düşük dansiteli lipoprotein.

2013 yılının sonbaharında Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) tarafından yayımlanan kolesterol kılavuzu HIV ortamında iki ayrı çalışmada değerlendirilmiştir. Dr. Clement ve arkadaşları, yeni kılavuzun HIV pozitif gazilerdeki etkisini ölçmek için Gazi İşleri Bakanlığı'nın Klinik Olgu Arşivleri'ni kullanmıştır. [6]

Çalışmada, önceki kılavuza [Erişkin Tedavi Paneli III (Adult Treatment Panel III-ATP III)] göre statin tedavisi için uygun olmayan HIV pozitif bireylerin (s=13.293 erkek) %11,6'sına yeni ACC/AHA kılavuzuna göre statin tedavisi önerilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır; bu da daha önce tedaviye uygun bulunanların %53,3 olan oranının %64,9'a yükselmesi anlamına gelmektedir.

Artışın büyük bölümü, primer korunma ölçütlerine uyan bireylerden kaynaklanmıştır; yeni önerilerin %9,1'i aterosklerotik kalp hastalığı riski skoruna, %1,7'si diyabete ve %0,8'i, kardiyovasküler hastalığa dayanılarak yapılmıştır.

Benzer bir çalışma, 2239 HIV pozitif bireyi kapsayan Partnerler Sağlık Hizmeti Sistemi boylamsal HIV kohortunda Dr. Susan Regan ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür. [7] Bu Boston kohortunda, 2008 ATP III kılavuzuna göre olguların %25,7'sinde statin tedavisi gereksinimi varken, yeni ACC/AHA kılavuzuna göre tedavi gereksinimi olanların oranı %41,8'dir ve bir önceki çalışma özetine benzer şekilde, statin kullanımı için en sık belirlenen endikasyon, yeni risk

kestirim algoritmasının kullanılmasıyla belirlenen %7,5'lik kardiyovasküler hastalık riskidir.

Herhangi bir kardiyovasküler olay geçiren bireyler arasında, ATP III kılavuzuna göre olguların %44'üne, ACC/AHA kılavuzuna göre de %62'sine statin tedavisi önerilmiştir. ACC/AHA kılavuzuna göre daha fazla sayıda olguya statin tedavisi önerilmiş olmakla birlikte, kardiyovasküler olay geçiren bireylerin yaklaşık %40'ı statin tedavisi için uygun bulunmamıştır. Bu çalışma, HIV ile enfekte bireylerde dahi geleneksel risk faktörlerinin, koroner arter hastalığının sadece %20'sinden sorumlu olduğunu ve geleneksel risk hesaplama yöntemlerinin, HIV enfeksiyonunda daha ön planda olabilecek bilinmeyen faktörleri muhtemelen dikkate almadığını ortaya koymaktadır.

Bu durumda biz doktorlar, HIV ile enfekte bireylerin tümüne statin reçete etmeli miyiz? Statin, HIV enfeksiyonunda önem taşıdığı düşünülen yangısal yolları hedefleyecek mi?

Klinik akabet ve statin girişimine ilişkin veriler büyük oranda iç içe geçmiş durumdadır ve REPREEVİE çalışmasının odağı olacaktır. SATURN çalışmasından [4] ve Janet Lo'nun atorvastatin çalışmasından elde edilen veriler,[2] statin tedavisinin, yangı göstergelerini ve immün aktivasyonu azaltmadığını düşündürmektedir. Halen sürmekte olan klinik çalışmalarda, lipit düşürücü ve yangısal süreçleri azaltıcı yeni ilaçlar denenmektedir.

Payal Kohli ve arkadaşları, proprotein konvertaz

subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) ile ilgili bir poster sunmuşlardır. PCSK9, genel toplumda LDL-K düzeyini düşürme konusunda etkileyici sonuçlar sergilemiş olan, ümit vaat edici bir farmakolojik inhibisyon hedefidir ve HIV pozitif bireylerde değerli bir tedavi aracı olabilir. HIV ile enfekte hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir ve bu bireylerin tedavisi, aniretroviral tedaviler ile olan ilaç etkileşimleri ve statinlerin sınırlı etkileri nedeniyle güçtür. Bu çalışma grubu, bu küçük çaplı kohort çalışmasında, PCSK9 düzeylerine ve bu maddenin homeostazına ilişkin ön veri toplamayı amaçlamıştır. Araştırmacılar, daha önce 20.000'den fazla olguyu kapsayan çalışmalardakinin aksine, PCSK9 düzeylerinin HIV enfeksiyonunda yükselmiş olduğunu saptamışlardır. PCSK9 artışı, viral yük veya CD4 T lenfosit sayısı gibi HIV'e özgül parametrelerle ilişkili bulunmamıştır. Aynı araştırmacılar, PCSK9 inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalara yanlılıkla alınmış altı hastada yürüttükleri bir pilot çalışmada, monoklonal antikor ile PCSK9 inhibisyonunun, LDL-k düzeylerinde %60 düşüş sağlayarak çok etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

### **HIV pozitif bireylerde kardiyovasküler riskin kestirilmesi**

HIV enfeksiyonunda kardiyovasküler hastalık riskinin kestirimi konusunu daha ayrıntılı inceleyebilmek için, Boston'daki araştırmacılar, Partner's Cohort'taki (s=2270 hasta) olgularda 2009 yılına dek 3 yıllık aralarla Framingham risk skorlarını ve ACC/AHA risk skorlarını hesaplamışlardır. [9] Risk skorları olguların %17'sinde uyumsuz bulunmuştur; ACC/AHA risk ölçümünde olguların %10'unda risk bulunurken, Framingham risk skorlamasında olguların sadece %7'sinde risk saptanmıştır. Beş yıllık gözlemlenen/kestirilen olay hızları kıyaslandığında, hem ACC/AHA hem de Framingham risk ölçümlerinin, HIV olgularındaki kardiyovasküler hastalık riskini olduğundan az gösterdiği ortaya çıkmıştır.

HIV Outpatient Çalışması'nda, Eylül 2013 tarihi itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 klinikte bir yıldır izlenen, bir kolesterol ve iki kan basıncı ölçümü bulunan 2.392 bireyi temsil eden bir grupta dört ayrı risk ölçümü birbiriyle kıyaslanmıştır. [10]

<b>HOPS katılımcıları</b>	<b>10 yıllık KVH risk tahmini</b>			
(s=2,392)	Framingham risk skoru (FRS)	Göllendirilmiş kohort denklemleri (PCE)	Sistemik koroner risk değerlendirme (SCORE)	D:A:D
Harrell'in C-istatistiği *	0,71	0,71	0,57	0,72
Beklenen olaylar (B)	126	147	19	193
Gözlenen olaylar (G)	149	178	19	256
B/G oranı	0,85	0,83	0,83	0,75
p-değeri	0,002		0,02	

**Tablo 2. HIV pozitif bireylerde dört risk ölçümünün karşılaştırılması**

\* Harrell'in C-istatistiği, her bir kestirim modelinin, kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen bireyleri ayırt etme yeteneğini değerlendirmektedir.

*KVH, kardiyovasküler hastalık; PCE, pooled cohort equation; SCORE, systemic coronary risk equation*

Framingham skoru, göllendirilmiş kohort denklemi, sistematik koroner risk değerlendirme ve DAD denklemi, Tablo 2'de gösterildiği şekilde karşılaştırılmıştır.

Genel olarak bakıldığında, risk tahmini yapan denklemlerin hiçbiri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki HIV pozitif erişkinleri kapsayan HOPS kohortundaki 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini kestirmede yeterli olamamıştır. FPS, PCE ve D:A:D denklemlerinin ayırt edici yeteneği, 0,68 ile 0,72 arasında değişen bir c-istatistiği ile ılımlı düzeyde olmuş, SCORE ölçeğinin ise ayırt edici özelliği yetersiz bulunmuştur (c-istatistiği = 0,57).

Vireminin kopya yıllarının, CD4 yıllarının ve VACS indeksi yıllarının (yaş, HIV-1 RNA, CD4 T lenfosit

sayısı, karaciğer fonksiyon testleri, hemogloblin, tomboosit, kreatinin ve bilinen HCV enfeksiyonu) rolünü belirlemek için Yaşlanan Gaziler Kohortu Çalışması Sanal Kohortu (Veterans Aging Cohort Study Virtual Cohort-VACS VC) kullanılmıştır. [11]

Analize dâhil edilen 12.131 bireyde üç ölçünün birikimli verileri, akut miyokard enfarktüsü ile ilgili ek bilgi sağlamıştır; bunlar, HIV viral yükü kopya yılları (VKY), CD4 T lenfosit sayısı yılları (CD4Y) ve VACS indeksi yılları (VİSY) şeklinde belirlenmiştir.

Bu birikimli ölçülerin hepsi incelenen akıbeti kestirmede yeterli bulunmuşsa da [VKY  $\geq$ 63,000 kopya yılı/mL (Tehlike oranı-TO 4,17; %95 Güven aralığı-GA 3,59-4,85) ve CD4Y <750 hücre-yılı/mm<sup>3</sup> (TO 5,61; %95 GA



4,56-6,90)]; VACS indeksi puanı yılları daha fazla olan hastalarda akut miyokard enfarktüsü riski en yüksek bulunmuştur (VISA  $\geq 250$ ; TO 40,56; %95GA 33,25-49,47).

Yazarlar birikimli viremi en yüksek olan (viremi kopya yılları en üst dörtebirlik dilimde) katılımcıların miyokard enfarktüsü riskinin 2,6 kat arttığını belirlemişlerdir. Birikimli CD4 T lenfosit sayılarının miyokard enfarktüsü riskindeki artış ile anlamlı bir ilişki sergilemediği saptanmıştır.

VACS indeksi puanı yılları en üst dörtebirlik dilimde olan katılımcıların çalışma sırasında miyokard enfarktüsü geçirme riski 4 kat daha yüksek bulunmuştur.

Bu bulgular HIV ile enfekte olmayan toplumlar için geliştirilmiş risk kestirme algoritmalarının, HIV ile enfekte topluluklara uyarlanamamasının şaşırtıcı olmadığını ortaya koymaktadır. Çünkü bu algoritmalar, riske katkıda bulunma ihtimali olan, antiretroviral tedavi, kronik yangı ve immün aktivasyon gibi HIV ile ilişkili faktörleri dikkate almamaktadır. HIV için geliştirilmiş olan D:A:D ölçeğinin de diğer ölçeklere benzer bir performans sergilemiş olması ilginçtir ve HIV enfeksiyonunda bile her koşula uyan bir ölçek bulunmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, HOPS hasta grubundaki bireylerin, D:A:D grubundaki bireylerden farklı özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir. Gelecekte, HIV'e özgül risk ölçeklerinin, farklı HIV kohortlarında doğrulanması gerekecektir.

### ***Abakavirin miyokard enfarktüsü ile bağlantılı olduğuna dair yeni kanıtlar***

Bununla ilişkili iki çalışma Kuzey Amerika Kohortu'nda (NA-ACCORD) yürütülmüştür. Frank Palella ve arkadaşları, MESA ölçütlerini kullanarak yakın tarihte abakavir kullanımı ile miyokard enfarktüsü olayları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. [12]

Toplam 16.733 erişkinde 64.607 kişi yılı boyunca süren izlem sırasında 301 miyokard enfarktüsü vakası saptanmıştır. D:A:D'de kullanılanlara benzer uyarlanmış modellerde, yakın tarihte abakavir kullanımının (son 6 ay içinde reçetelenmiş olma şeklinde tanımlanmıştır) miyokard enfarktüsü riskini artırdığı (uyarlanmış tehlike oranı-uTO 1,71; %95 GA 1,11 ile 2,64) gösterilmiştir ve hâlihazırda abakavir kullanımı ile miyokard enfarktüsü riski arasındaki bağlantıya işaret eden bulgular, 2009'da orijinal D:A:D çalışmasında bildirilenlere benzer niteliktedir. Uyarlanmış analizde tüm çalışma grubu dikkate alındığında anlamlılık ortadan kalkmıştır. Ancak, sınırlanmış katılımcı grubunda, uyarlamadan sonra bile anlamlılık devam

etmiştir. Bunun, daha önce antiretroviral kullanmamış olan ve tedaviye yeni başlayan bireylerde abakavir ile ilişkili riski ortaya koyan ilk çalışma olması dikkate değer bir durumdur. Abakavir konusundaki tartışma hızlanıp yavaşlasa da halen devam etmektedir.

NA-ACCORD çalışmasından Daniel Drozd ve arkadaşları, primer olduğu kesin olarak bilinen miyokard enfarktüslerinin insidansını belirlemiş ve bunların gelişmesine yol açabilecek risk faktörlerini araştırmıştır. Miyokard enfarktüsünün tanımı aterotrombotik plaklara bağlı olan primer miyokard enfarktüsleri (tip 1) ve tedarik/talep arasındaki uyumsuzluğa (örneğin sepsis ortamında troponin kaçığı) bağlı sekonder miyokard enfarktüsleri şeklindedir. 1996 ile 2010 yılları arasında yürütülen çalışmaya yedi ayrı NA-ACCORD kohortu dâhil edilmiştir; bu çalışma, 24,919 bireyi ve 262 tip 1 ve 205 tip 2 miyokard enfarktüsünü kapsamaktadır. Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, CD4 T lenfositlerinin sayısının düşük olması tip 1 miyokard enfarktüsü ile ilintili bulunurken, sepsis, kokain kullanımı, solunum yetmezliği ve hipertansif aciller, tip 2 miyokard enfarktüslerinin %50'sinden sorumlu bulunmuştur.

Bu çalışma, miyokard enfarktüsü tiplerinin, tedaviyi ve çalışmalardan elde edilecek bulguların yorumunu etkileyecek tanımlarının fark edilmesini sağlaması açısından önemli bir katkı sağlamaktadır. Örneğin, tip 2 miyokard enfarktüsleri, tip 1 miyokard enfarktüslerinde yapılan aksine, genellikle aspirin, beta blokerler, statinler vb ile değil, birincil nedenin (örn., ilaç kullanımı, sepsis gibi) giderilmesine yönelik girişimlerle tedavi edilir. Bu nedenle, HIV kohortlarında, tip 1 ve tip 2 miyokard enfarktüslerinin ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir ve daha önce yapılmış farklı kohort çalışmalarında bildirilen çelişkili sonuçların nedenlerinden biri olabilir.

### ***Bağırsaktaki mikrobiyotanın kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki etkisi***

Suman Srinivasa ve arkadaşları, trimetilamin-N-oksit (TMAO)'in mikrobiyota tarafından oluşturulan bir öncüsü olan trimetilamin (TMA) ile koroner plak arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. [14]

Çalışmaya 155 HIV pozitif birey ve 67 HIV negatif kontrol olgusu dâhil edilmiştir. Serumdaki kolin TMA ve TMAO düzeyleri, kitle spektrometrisi ile incelenmiş ve koroner plağın değerlendirilmesi için kardiyak bilgisayarlı tomografi anjiyografi kullanılmıştır. HIV pozitif bireylerde TMA, plak sayısı, kalsifiye olmuş plaklar, kalsiyum skoru, plak hacmi ve kitlesi ve lipopolisakkarit ile ilişkili bulunmuştur. Framingham

risk skoru için uyarılama yapıldıktan sonra, TMA ile total plak segmentleri, kalsifiye plaklar, kalsiyum skoru ve plak hacmi ve kitlesi arasındaki ilişki anlamlılığını korumuştur. Lipopolisakkarit için uyarılama yapıldıktan sonra ise TMA ile total plak segmentleri, kalsiyum skoru ve plak kitlesi arasındaki ilişki anlamlılığını korumuştur. Buna karşılık, TMAO ile plak arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

TMAO diyetle alınan lipitlerden bağırsaktaki mikrobiyota tarafından metabolize edilir. HIV negatif bireylerde TMAO düzeyleri kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur.

Arjun Sinha ve arkadaşları, San Francisco California Üniversitesi'nde yürüttükleri küçük çaplı bir çalışmada, TMAO düzeyleri ile karotid arter intima medya kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. [15]

TMAO'nun ortanca düzeyleri HIV pozitif ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur. Ancak, HIV pozitif olgulardaki TMAO düzeyleri, koroner arter hastalığı olan HIV negatif bireylerdekine benzer niteliktedir.

#### Bilgi kaynağı

Hsue P. HIV and Cardiovascular Disease: Report from 2015 CROI. natap.org. Raporun tamamı ek slaytlar ve tablolar içermektedir. HTB'deki bu makale, basıma hazırlanırken bir miktar düzeltilmiştir.

[http://www.natap.org/2015/CROI/croi\\_256.htm](http://www.natap.org/2015/CROI/croi_256.htm)

#### Kaynaklar

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

<http://www.croiconference.org/abstracts/search-abstracts>

1. Grinspoon S. Cardiovascular disease in HIV patients: an emerging paradigm and call to action.

<http://www.croiwebcasts.org/console/player/25786> (web sunumu)

<http://www.croiconference.org/sessions/cardiovascular-disease-hiv-patients-emerging-paradigm-and-call-action>

2. Lo J et al. Statin therapy reduces coronary noncalcified plaque volume in HIV patients: a randomized controlled trial. Sözlü sunum özeti 136.

<http://www.croiwebcasts.org/console/player/25790> (web yayını)

<http://www.croiconference.org/sessions/statin-therapy-reduces-coronary-noncalcified-plaque-volume-hiv-patients-randomized>

3. Lo J et al. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet HIV. 2015; (9 Ocak 2015'de çevrimiçi yayımlanmıştır)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)00032-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(14)00032-0)

4. Longenecker C et al. Rosuvastatin arrests progression of carotid intima-media thickness in treated HIV. Sözlü sunum özeti 137.

<http://www.croiwebcasts.org/console/player/25791> (webcast)

<http://www.croiconference.org/sessions/rosuvastatin-arrests-progression-carotid-intima-media-thickness-treated-hiv>

5. Baker D et al. Rosuvastatin vs. protease inhibitor switch for hypercholesterolaemia: a randomised trial – the statin or switch (SoS) study. Poster özeti 733.

<http://www.croiconference.org/sessions/rosuvastatin-vs-protease-inhibitor-switch-hypercholesterolemia-randomised-trial>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/733.pdf> (PDF)

6. Clement M et al. HIV-infected veterans and the new ACC/AHA cholesterol guidelines: got statins? Poster özeti 750.

<http://www.croiconference.org/sessions/hiv-infected-veterans-and-new-accaha-cholesterol-guidelines-got-statins>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/750.pdf> (PDF)

7. Regan S et al. Application of new ACC/AHA cholesterol guidelines to an HIV clinical care cohort. Poster özeti 734.

<http://www.croiconference.org/sessions/application-new-accaha-cholesterol-guidelines-hiv-clinical-care-cohort>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/734.pdf> (PDF)

8. Kohli P et al. PCSK9 is elevated in HIV+ patients and may mediate HIV-associated dyslipidemia. Poster özeti 731.

<http://www.croiconference.org/sessions/pcsk9-elevated-hiv-patients-and-may-mediate-hiv-associated-dyslipidemia>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/731.pdf> (PDF)

9. Regen S et al. Evaluation of the ACC/AHA CVD risk prediction algorithm among HIV-infected patients. Poster özeti 751.

<http://www.croiconference.org/sessions/evaluation-accaha-cvd-risk-prediction-algorithm-among-hiv-infected-patients>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/751.pdf> (PDF)


10. Thompson-Paul A et al. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study (HOPS). Poster özeti 747.

Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, hâlihazırda antiretroviral kullanımının, yüksek TMAO düzeyleri ile ilişkili olduğu ve karotid intima medya kalınlığı ile zayıf bir ilişki sergilediği gözlenmiştir.

#### Sonuç

Özet olarak, HIV ve kardiyovasküler hastalıklar, CROI 2015'de genişleyen bir araştırma alanı olarak öne çıkmıştır.

Bu yıl daha çok statin tedavileri, yeni ACC/AHA kılavuzunun HIV pozitif bireylerde değerlendirilmesi, abakavir ve miyokard enfarktüsü riski, risk ölçeklerinin HIV enfeksiyonunda birbiriyle kıyaslanması ve TMAO gibi kardiyovasküler riskin yeni göstergeleri en çok vurgulanan başlıklar olmuştur

REPRIEVE gibi yeni olayları esas alan çalışmalar ve HIV enfeksiyonunda yangıyı hedefleyen, daha küçük çaplı kavram kanıtlama çalışmaları halen devam etmektedir. NHLBI ve NIAID, HIV ile ilintili araştırmaların fonlanmasına destek olmaya devam etmektedir. 

<http://www.croiconference.org/sessions/cardiovascular-disease-risk-prediction-hiv-outpatient-study-hops>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/747.pdf> (PDF)

11. Salinas J et al. Cumulative HIV care measures highly associated with acute myocardial infarction. Poster özeti 746.

<http://www.croiconference.org/sessions/cumulative-hiv-care-measures-highly-associated-acute-myocardial-infarction>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/746.pdf> (PDF)

12. Palella F et al. Abacavir use and risk for myocardial infarction in the NA-ACCORD. Geç başvuru poster özeti 749LB.

<http://www.croiconference.org/sessions/abacavir-use-and-risk-myocardial-infarction-na-accord>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/749LB.pdf> (PDF)

13. Drozd D et al. Incidence and risk of myocardial infarction (MI) by type in the NA-ACCORD. Poster özeti 748.

<http://www.croiconference.org/sessions/incidence-and-risk-myocardial-infarction-mi-type-na-accord>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/748.pdf> (PDF)

14. Suman Srinivasa S et al. Calcified plaque burden is associated with serum gut microbiota-generated TMA in HIV. Sözlü sunum özeti 138.

<http://www.croiconference.org/sessions/calcified-plaque-burden-associated-serum-gut-microbiota-generated-tma-hiv>

15. Sinha A et al, TMAO and HIV-associated atherosclerosis. Poster özeti 755.

<http://www.croiconference.org/sessions/tmao-and-hiv-associated-atherosclerosis>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/755.pdf> (PDF)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

## 5. Uluslararası HIV ve Kadın Çalıştayı

5<sup>th</sup> International Workshop on HIV and Women  
21-22 Şubat 2015, Seattle, Washington, ABD

### Antiretroviral tedaviye karşı verilen virolojik yanıtta cinsiyet farkı

*Polly Clayden, HIV i-Base*

*İngiltere’de yürütülen bir çalışmada, ilk seçenek antiretroviral tedavi (ART) başlanan kişilerde virolojik başarısızlık oranları düşük olsa da, bu durumun kadınlarla seks yapan kadınlar (KSK) ve kadınlarla seks yapan erkekler (KSE)’de, erkeklerle seks yapan erkekler (ESE)’e göre daha yüksek bir olasılık olduğu gösterilmiştir. [1] Yakın zaman önce ART başlanmış olan kişiler için bu aralığın daraldığına ilişkin bir kanıt bulunamamıştır.*

Amerika Birleşik Devletleri’nde yürütülen bu konuyla ilişkili bir çalışmada, ART kullanımında gözlenen bozuklukların (rejim değişikliği veya tedaviye ara verilmesi) cinsiyet ve etnik kökene bağlı farklılıklarının, özellikle Afrika kökenli Amerikalı HIV pozitif kadınlarda tedavi sonuçlarındaki farklılıkları açıklayabileceği öne sürülmüştür. [2] Her iki çalışma 5. Uluslararası HIV ve Kadınlar Çalıştayı’nda sunulmuştur.

İlk çalışmaya, Royal Free Hastanesi’ne başvuran, cinsel yolla HIV bulaştırma riski taşıyan ve ART kullanmayan kadınlar alınmıştır. Çalışmaya alınanlara Ocak 2001 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında ART başlanmış ve başlangıç tarihinden

itibaren 12-18. aylar arasında ve 24-30. aylar arasında viral yük ölçümleri yapılmıştır.

Araştırmacılar, viral yük açısından yanıtız olanların (<200 kopya/ml) oranını, cinsiyet/cinsel eğilim grubuna ve ART’ye başlama yılına göre hesaplamışlardır. Cinsiyet/cinsel eğilim ve virolojik başarısızlık arasındaki ilişkinin zaman içinde değişip değişmediğini değerlendirmek amacıyla etnik köken, yaş ve ART rejimine göre uyarlanan lojistik regresyon kullanılmıştır.

Çalışmaya toplam 1606 katılımcı alınmıştır; bunların 864’ü ESE, 283’ü KSE ve 458’i kadındır. ESE, KSE ve kadınlardan sırasıyla %1, %52 ve %66’sı Afrika kökenli siyahlardır; %83, %27 ve %15’i beyazdır ve %16, %22 ve %22’si diğer etnik kökenlere aittir. Ortanca bazal yaş sırasıyla 38, 41 ve 36, CD4 T lenfosit sayısı 268, 160 ve 205 hücre/mm<sup>3</sup> ve viral yük 5, 5 ve 4,8 log kopya/mL bulunmuştur. İlk seçenek ART rejimleri tüm gruplarda benzerdir; sadece kadınlarda diğer iki alt gruba göre (%44) biraz daha fazla (%49) proteaz inhibitörü temelli rejimler seçilmiştir.

On ikinci aydaki viral yükleri >200 kopya/mL olan ESE, KSE ve kadınların oranı sırasıyla %7, %14 ve %21 bulunmuştur. Yirmi dördüncü ayda bu oranlar sırasıyla %9, %14 ve %20’dir ve tüm karşılaştırmalarda p<0,0001 bulunmuştur.

Her üç alt grupta da tedaviden sonraki 12. ve 24.

aylardan sonra virolojik başarısızlığın görüldüğü katılımcıların oranı, ileriki yıllarda iyi yönde değişmiş ve tüm katılımcılarda  $p < 0,001$  bulunmuştur.

Cinsiyet/cinsel eğilime göre her takvim yılı için 12 aylık virolojik başarısızlıktaki değişim ESE, KSE ve kadınlar için sırasıyla (uyarlanmış odds oranı-uOO) 0,77 (%95 güven aralığı-GA 0,07 – 0,84 arası), 0,85 (%95 GA 0,75 – 0,96 arası) ve 0,86 (%95 GA 0,79- 0,93 arası) ( $p=0,15$ ) olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet/cinsel eğilime göre her takvim yılı için 24 aylık virolojik başarısızlıktaki değişim (u-OO) ise sırasıyla 0,73 (%95 GA 0,66 – 0,81 arası), 0,82 (%95 GA 0,71 – 0,94 arası) ve 0,86 (%95 GA 0,78 – 0,95 arası) ( $p=0,072$ ) olarak hesaplanmıştır.

Araştırmacılar, ART kullanım bozukluklarının kadınlarda daha fazla olduğunu bildirmişler ve gözlenen farklılıkların nedeninin ilaca uyumsuzluk olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, kadınlarda ve KSE’de görülen virolojik başarısızlığın, sosyal ve ekonomik durum, İngiltere’de geçirilen süre, aile çevresi, fizyolojik faktörler ve yandaş hastalıklara bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bulgulara göre, üniversal olarak ücretsiz sağlık hizmeti alınan, yüksek gelire sahip bir bölgede bile kadınlarda virolojik başarısızlık riski daha fazla olmaktadır. Bu nedenle, HIV pozitif kadınlar için daha iyileştirilmiş/düzenlenmiş bir hizmet desteği verilmesi, üzerinde durulması gereken bir konudur.

İkinci çalışma Birmingham’daki Alabama Üniversitesi’nde yürütülmüştür. Bu çalışma, ART’nin kesilmesindeki farklılıkların cinsiyet ve etnik kökene göre değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışma, Ocak 2004 ile Şubat 2009 tarihleri arasında Birmingham’daki bir polikliniğe başvuran, en az 18 yaşındaki, daha önce ART kullanmamış HIV pozitif kişileri içeren geriye dönük bir çalışmadır.

Değerlendirmede, sosyodemografik ve klinik faktörler,

#### Kaynaklar

1. Burch LS et al. Is the gender difference in virological response to ART declining over time? 5th International Workshop on HIV & Women, 21 – 22 Şubat 2015, Seattle. Sözlü sunum özeti 14.

[http://regist2.virology-education.com/2015/5thHIVwomen/24\\_Burch.pdf](http://regist2.virology-education.com/2015/5thHIVwomen/24_Burch.pdf) (PDF)

2. Kempf MC et al. Gender and race differences in persistence of HIV treatment regimens. 5th International Workshop on HIV & Women, 21 – 22 Şubat 2015, Seattle. Sözlü sunum özeti 15.

[http://regist2.virology-education.com/2015/5thHIVwomen/24\\_Burch.pdf](http://regist2.virology-education.com/2015/5thHIVwomen/24_Burch.pdf) (PDF)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

başlangıç ve sonlanma tarihleri ile ART rejimleri ve ilaç değişiminin nedenleri araştırılmıştır.


Rejimler, rejim içindeki herhangi bir ilaç kesildiğinde veya rejime yeni bir ilaç eklendiğinde, “kesilmiş veya değiştirilmiş” olarak kabul edilmiştir.

Araştırmacılar, bireysel olarak rejim kesintisinin ne zaman yapıldığını belirleyebilmek için Cox orantısız tehlike regresyon analizini ve tedavinin kesintiye uğradığı gün sayısını (>14 gün) modelleyebilmek için Poisson regresyon analizini kullanmıştır.

Analize 422 HIV pozitif katılımcı alınmıştır, bunların 90’ı (%21) kadın, 226’sı (%54) Afrika kökenli Amerikalıdır (64 Afrika kökenli Amerikalı kadın, 162 Afrika kökenli Amerikalı erkek, 22 beyaz kadın, 151 beyaz erkek ve 23 diğer/bilinmeyen etnik köken).

Toplamda, 243 (%53) katılımcı, ortanca izlem süresi olan 2,8 yıl içinde en az bir antiretroviral ilacı kesmiş veya değiştirmiştir. Beyaz erkekler (ilaç kesilmesinin en az görüldüğü grup) referans alındığında, bu gruba göre Afrikalı Amerikalı kadınlarda, Afrikalı Amerikalı erkeklerde ve beyaz kadınlarda tehlike oranı sırasıyla 1,6 (%95 GA 1,2 – 2,2;  $p=0,004$ ) ve 1,4 (%95 GA 1,1 – 1,8;  $p=0,011$ ) ve 1,2 (%95 GA 0,70 – 2,0;  $p=0,538$ ) olarak hesaplanmıştır. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda ART’nin kesilmesinde en sık rastlanan nedenler ilaca uyumsuzluk (%57,5), diğer tıbbi durumlar (%15,1) ve gastrointestinal toksisite (%9,6) şeklinde belirlenmiştir.

Toplamda tedavi kesilme oranı her yıl için 13,9 gündür. Afrikalı Amerikalılarda beyaz katılımcılara göre her yıl ilacın kesildiği gün sayısı daha fazla bulunmuştur (sırasıyla 17,5 ve 9,4 gün /yıl;  $p=0,05$ ).

Araştırmacılar, tedavinin kesilme oranları arasındaki farklılıkların, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda tedavi başarısının daha az olmasından sorumlu olabileceğini öne sürmüştür. 

## Primer HIV enfeksiyonu ve antiretroviral tedavinin erken kullanımı

Simon Collins

*21-24 Nisan 2015 tarihlerinde Brighton'da düzenlenen British HIV Association 21. Yıllık Konferansı'nda sunulan çok sayıda çalışma, erken HIV enfeksiyonunda antiretroviral tedavi (ART) kullanımına ilişkin artan sayıdaki verilere yenilerini eklemiştir.*

Bunlar, ART'nin, erken pencere döneminde tanı alanlardaki primer HIV enfeksiyonu sırasında ve aynı zamanda kronik enfeksiyonda erken kullanımına ilişkin nedenleri de kapsamaktadır.

Bu çalışmalar incelenirken, zamanlamanın iyi tanımlanması gereklidir.

Çok erken başlanan tedaviden elde edilen immünolojik yarar, ART başlandıktan 10 yıl sonra da sürmektedir.

Primer HIV enfeksiyonu (PHE) sırasında tedavi başlanan kişilerdeki (s=37) immünolojik yanıt ile kronik HIV enfeksiyonu (KHE) sırasında ART başlanan kişilerdeki (s=115) yanıtın karşılaştırıldığı bir çalışma, Royal Free Hastanesi'nden Colette Smith tarafından sunulmuştur. [1]

Bu analiz, tüm hastalar en az 5 yıl süreyle ART aldıktan sonra yapılmıştır ve sonuçlar, ART'den 10 yıl sonra bile gruplar arasında belirgin farklılıklar olduğunu göstermiştir.

Enfeksiyondan sonraki 3 ay içinde (ortanca 3 hafta, 0-3 ay arası) ART başlanan PHE grubu, tanı aldıktan en az 12 ay sonra (ortanca 3 yıl, 1-14 yıl arası) tedavi başlanmış olan KHE grubu ile karşılaştırılmıştır. KHE grubundaki hastaların tümünde CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm<sup>3</sup> iken tedavi başlanmıştır.

KHE grubuna karşılık PHE grubunda, tanı sırasındaki ortanca yaş sırasıyla 32 ve 34 bulunmuştur, hastaların %95'i ve %87'si erkektir ve %73 ve %87'si eşcinsel erkeklerden oluşmaktadır.

Antiretroviral tedavi başlanmadan önce ortanca viral yük PHE grubunda KHE grubundakine kıyasla daha yüksek [sırasıyla 511.000 (3.400 ile >10 milyon arası)

ve 278.000 (2500 ile >750,000 arası)] bulunmuştur. Bunun da nedeni, erken enfeksiyon sırasında tanı alan kişilerin verdikleri kan örneklerinde viral yükün yüksek olması olabilir. Ancak, ART öncesi ortanca en düşük CD4 T lenfosit sayısı, CD4 T lenfosit yüzdesi ve CD4:CD8 oranı, her iki grupta ART başlandığı sıradakilerle benzer bulunmuştur.

Bu üç göstergeye karşı bağışık yanıtlar, ART başlangıcından sonraki 1., 5. ve 10. yılda KHE'ye göre PHE grubunda anlamlı ölçüde daha iyi bulunmuştur. Bu iki grupta 10 yıl sonra ortanca CD4 T lenfosit sayısı sırasıyla 874 ve 966 hücre/mm<sup>3</sup> (p=0,02), CD4 T lenfosit yüzdesi %39 ve %33 (p=0,01) ve CD4:CD8 oranı 0,85 ve 1,09 (p=0,04) olmuştur.

Bu göstergelerde, CD4 T lenfosit >800 hücre/mm<sup>3</sup>, CD4 T lenfosit yüzdesi >40 veya CD4:CD8 oranı >1 şeklindeki kriterlerden 1 ve daha fazlasına erişilmesi optimal bağışık yeniden yapılanma olarak tarif edildiğinde, buna ulaşma oranı 10 yıllık ART sonunda PHE grubunda %85, KHE grubunda ise %53 olmuştur (p=0,003).

Bazı doktorlar, primer HIV enfeksiyonunda erken tedaviyi tartışmaktan kaçınmaktadır.

İngiltere'de 200'den fazla doktorla primer HIV enfeksiyonunda ART'ye yaklaşım (PHE, enfeksiyondan sonraki <6 ay) konusunda yürütülen çevrimçi bir araştırmanın sonuçları University College London'dan Vicki Parsons tarafından sunulmuştur.

Her ne kadar doktorların %81'i son 1 yıl içinde en az 1 PHE hastasına (ortanca 2 hasta; çeyrek değerler genişliği-ÇDG 1, 4,5; 0 ile 50 arası) ART başlamışsa da, doktorların %43'ünün CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm<sup>3</sup> iken asemptomatik olan PHE hastalarına ART başlanmasını önermedikleri, %16'sının da CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm<sup>3</sup> olduğu kesinleşen hastalara tedavi başlamadıkları görülmüştür.

BHIVA kılavuzlarına uyumdaki bir başka sıkıntı da, neredeyse doktorların tümü (%98) hasta cinsel yönden aktif ise korunma amaçlı tedavi başlarken, eğer hasta



cinsel eş ya da eşlerini bildirmezse sadece %81'inin bunu uyguladığıdır.

Bu son iki nokta, kılavuzlara tam olarak bağlı kalınmadığını göstermektedir.

### **Primer HIV enfeksiyonunda erken tedaviye HIV pozitif kişilerin yaklaşımı**

University College London'dan aynı grubun, bu sefer HIV pozitif kişilerle yürüttüğü benzer bir çalışmada, doktorların hastalarına erken ART kullanımını önerdikleri ortaya konmuş ve böylece erken tedavinin önemi tartışılmıştır.

Temmuz-Aralık 2013 tarihleri arasında yürütülen

bu çapraz kesitsel çalışmaya PHE'li 102 erkek (yarısı Londra'dan) alınmıştır. Tanı sırasında ART başlanma oranı yüksektir; olguların %69'u önerilirse başlayacağını, %8'i başlamayacağını, %23'ü ise emin olmadığını belirtmiştir. Buna karşın, son iki gruptaki 31 hastadan 6'sı (%19) doktorunun tavsiyesi ile ART'ye başlamıştır.

ART almayan 52 hastanın 21'i (%45) doktorlarının ART'yi önerdiğini ve 26'sı (%52) gelecek ay başlayacaklarını belirtmiştir. Ayrıca, 40 hasta (%83) kendilerine faydası olmasa bile, HIV bulaşı olasılığını azaltmak için ART başlamaktan memnun olacağını bildirmiştir. +

#### **Kaynaklar**

Kaynakların tümü, aksi belirtilmediği sürece, British HIV Association 21. Yıllık Konferansı (21-24 Nisan 2015, Brighton) programında yer alan bildirilerden oluşmaktadır.

1. Kinloch S. Enhanced immune reconstitution with initiation of ART at HIV-1 seroconversion (PHI). 21. BHIVA Yıllık Konferansı, 21-24 Nisan 2015, Brighton. Sözlü sunum özeti O7.

2. Parsons V et al. UK clinicians' approach to ART in primary HIV infection; comparison with the BHIVA guidelines. 21. BHIVA Yıllık Konferansı, 21-24 Nisan 2015, Brighton. Sözlü sunum özeti O13.

3. Parsons V et al. Attitudes, beliefs and acceptability towards early ART amongst men who have sex with men (MSM) recruited to a UK cohort of HIV seroconverters. 21. BHIVA Yıllık Konferansı, 21-24 Nisan 2015, Brighton. Poster özeti P33.

Diğer web sayfalarının bağlantıları yayın sırasında güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

## **British HIV Association (BHIVA)'nın gebelikle ilgili 2013-2014 incelemesi**

### **Polly Clayden, HIV i-Base**

*BHIVA'nın gebelikle ilgili konuları gözden geçirdiği denetimin sonuçları, 21-24 Nisan 2014 tarihinde Brighton'da düzenlenen British HIV Association 21. Yıllık Konferansı'nda sunulmuştur ve aşağıdaki gibidir.*

Başlangıçta kullanılan antiretroviral tedavi (ART) rejimlerinin çoğu BHIVA kılavuzu ile uyumludur.

Olguların yaklaşık %80'inde ART başlanmıştır.

Yeni tanı almış, CD4 T lenfositleri <350 hücre/mm<sup>3</sup> olan kadınların sadece %29'unda ART 2 hafta içinde başlanmıştır.

Birçok kadın ART kullanmaya geç başlamıştır, bunun gerekçesi çoğu kez geç kayıt şeklindedir.

Doğumların yarısından fazlası sezaryenle olmuştur.

Gebeliğin >36. haftasında ve viral yükleri <50 kopya/mL olan kadınların %27'sinde sezaryen planlanmıştır.

Denetimde, Gebelikte ve Çocuklukta HIV Ulusal İzlemi'nden elde edilen veriler kullanılmıştır.

Bu kuruma bildiride bulunulması gönüllülüğe dayanmaktadır ve halen 225 merkezden veri

sağlanmaktadır.

Doğumların, 1 Ocak 2013 ile 30 Haziran 2014 arasında gerçekleşeceğinin düşünüldüğü gebelikler denetime dâhil edilmiştir. BHIVA, 2012 yılındaki kılavuzunda sözü edilen sonuçlara karşıt olan verileri gözden geçirmiştir. Brighton'daki Royal Sussex Bölge Hastanesi'nden Sonia Raffe bu bulgularını sunmuştur.

On sekiz aylık süre içinde 1469 HIV pozitif kadında 1483 gebelik gelişmiştir. Kadınların çoğu (%73,7) Afrikalı siyahlardır; %17'si beyaz, %3,1'i Karayipli siyah ve %6,1'i diğer/tanımlanamayan gruplara aittir.

Kadınların nerdeyse üçte ikisi (%64,8), hesaplanan doğum tarihine göre, 30-39 ve %23'ü 20-29 yaşlar arasında, %11'i 40 yaşın üzerinde ve sadece %0,8'i 16-19 yaşlar arasındadır. Kadınların çoğu (%85,2) HIV'i heteroseksüel ilişki yoluyla edinmiştir.

Tüm gebeliklere bakıldığında, 1263/1483 (%85,2) kadının HIV tanısını gebelikten önce aldığı görülmüştür; bunlardan 920'sine gebelikten önce ART başlanmıştır, 332'si ART kullanmamaktadır ve 11'inde ART durumu bilinmemektedir. Gebelik sırasında tanı alan 217 (%14,6) kadın arasında bilinen 6 kişide serokonversiyon vardır. Üç kadında tanının ne zaman



konduşu bilinmemektedir.

Gebelik sırasında tanı alanlardan 140/217 (%65)'sinde 0-15. haftalar arasında, 53 (%24)'ünde 16-23. haftalar arasında, 17 (%8)'sinde 24-35. haftalar arasında ve 7 (%3)'sinde 36 haftadan sonra tanı konulmuştur.

### **Gebelikte antiretroviral tedavi**

Antiretroviral kullanmazken gebe kalan, fakat HIV tedavisi endikasyonu bulunan kadınların %94'ünün BHIVA kılavuzuna uyumlu olduğu gözlenmiştir; kadınların %3'ü, önerilenlerden farklı antiretroviral rejimleri kullanmıştır (buna zidovudin-AZT monoterapisi kullanan bir kadın da dâhildir) ve olguların %3'ünün yönetimindeki yaklaşım bilinmemektedir veya bildirilmemiştir.

Antiretroviral tedavi kullanmazken gebe kalan ve kendi sağlıkları için tedavi gerekli olmayan kadınlar için BHIVA önerileri viral yüke göre belirlenmiştir. Denetimde, bu grupta da (s=338) kılavuza uyumun yüksek düzeyde olduğu görülmüştür; viral yükleri <10.000, 10.000-100.000 ve >100.000 kopya/mL olanlar için uyum oranları sırasıyla %98, %99 ve %100'dür. Viral yükü <10.000 kopya/mL olanlardan sadece 8 kadın (%5) AZT monoterapisi almıştır. Viral yükü çok yüksek olan, geç kalmış iki kişinin (28 hafta sonra kayıt olmuşlardır, viral yük bilinmiyor veya >100.000 kopya/mL) raltegravir içeren güçlü rejimleri öneren kılavuza %100 uydukları görülmüştür.

Dr Raffae birkaç ekstra gözlemini belirtmiştir:

Bildirilen CD4 T lenfosit sayısı >250 hücre/mm<sup>3</sup> olan 9 kadında nevirapin başlanmıştır.

Tüm gebeliklerin %5,1'inde ve viral yükü 30.000 kopya/mL olanların %15,3'ünde raltegravir ilk seçenek ilaç rejimine eklenmiştir.

Yetmiş üç kadın gebelikleri sırasında darunavir başlanmıştır (tercih edilen bir antiretroviral olmamasına rağmen).

On iki gebelikte ART kullanımı bildirilmemiştir; 8'inin gebeliğinin denetim sırasında sürmekte olduğu tespit edilmiştir. Geri kalan 4'ünde canlı doğum olmuştur; 2 kadın ART kullanmayı kabul etmemiş ama sezaryen olmuştur; 1 kadın doğum sırasında tanı almış ve vajinal doğum yapmıştır ve 1 kadının HIV pozitif olduğu bilinmektedir ama doğum öncesi bakım için kayıtlı değildir ve vajinal doğum yapmıştır.

### **Antiretroviral tedavinin başlanma zamanı**

Antiretroviral tedavi başlanması ile ilgili sonuçlar umut kırıcıdır.

Kılavuzlar, ihtiyacı olan kadınlarda (CD4 T lenfosit <350 hücre/mm<sup>3</sup> veya başka nedenle endike ise) bir an önce ART başlanmasını önermektedir. Denetimde, tanıdan sonraki 2 hafta içinde ART başlanıp başlanmadığına bakılmıştır.

CD4 T lenfositleri <350 hücre/mm<sup>3</sup> olan ve gebelikte tanı almış olan 105 kadının sadece %29'u 2 hafta içinde ART'ye başlamıştır. Kadınların nerdeyse yarısı (s=43) tanı aldıktan en erken 29 gün sonra ilaca başlamışlardır.

CD4 T lenfositleri <350 hücre/mm<sup>3</sup> olan ve gebelik öncesinde tanı almış olan 108 kadının 33'ü 2 hafta içinde, 44'ü 29 gün ve sonrasında ART'ye başlamışlardır.

Viral yükleri <30.000 kopya/mL olan kadınların, gebeliklerinin 24. haftasından itibaren, >30.000 kopya/mL olanların ise 16. haftadan itibaren ART başlamaları önerilmektedir.

Viral yükleri <30.000 kopya/mL olan kadınlarda ART başlanması önerisine %76 uyum gösterilirken, >30.000 kopya/mL grubunda bu uyum sadece %38 olmuştur.

### **Cinsel sağlık taraması**

BHIVA, HIV tanısı almış tüm kadınların cinsel sağlık taramasından geçirilmesini önermektedir. Denetim süresi boyunca cinsel sağlık taramasında önemli ölçüde bir artış olduğu saptanmıştır. Gebelik sırasında HIV tanısı almış kadınlar için bu oran, 2013'ün ilk çeyreğinde <%10 iken, 2014'ün ikinci çeyreğinde %80'e yaklaşmıştır. Toplamda oran daha düşüktür; tüm gebeliklerde 2014'ün ikinci çeyreğinde %50 civarındadır.

### **Viral yük bildirim**

Canlı doğumla sonuçlanan toplam 1354 gebelikten 613'ünde (%45) önerildiği şekilde, gebeliğin 36. haftasından doğuma kadar geçen sürede viral yük sonuçlarına erişilebilmiştir. Gebeliğin 34-35. haftaları arasında veya daha erken gebelik döneminde viral yük sonuçları olanların oranı sırasıyla %21 ve %29 bulunmuştur; %4'ünde ise hiçbir elde edilememiştir.

### **Doğum şekli**

Kılavuz, viral yükü <50 kopya/mL olan kadınlarda gebeliğin 36.haftasından sonra vajinal doğumu önermektedir. Viral yükü 50-399 kopya/mL arasında olan kadınlarda, bireysel faktörler göz önüne alınarak sezaryenle doğum düşünülebilir. Viral yükü >400 kopya/mL olan kadınlarda doğumun planlanmış sezaryen ile yapılması önerilmektedir.

Toplam 1134 kadında gebeliklerinin bir döneminde viral yük <50 kopya/mL bulunmuştur. Bu gruptan 786/1134 (%69) olgu vajinal doğum yapmayı planlamıştır. Gebeliğin 36. haftasından sonra viral yük sonucu elde olan ve böylece denetim hedefini karşılamış olan 540 kadından 391'i (%72) vajinal doğum yapmayı planlamış ve böylece kılavuzla uyum göstermiştir. Dr Raffe bu son gruptaki kadınların %27'sinin sezaryenle doğum yaptığını bildirmiştir.

Gebelikleri 36 haftanın üzerinde, viral yükleri orta aralıkta olan 50 kadının 24'ü vajinal doğum, 26'sı sezaryen olmayı planlamıştır. Gebeliğin 0-35. haftalarında olan ve viral yükleri 50-399 kopya/mL olan 21 kadın vajinal doğum yapmayı planlamıştır. Dr Raffe bu durumun, viral yük ölçümlerinin yetersiz bildirimini yansıtabileceğini öne sürmüştür.

Gebeliğin 36. haftasından sonra viral yükü >400 kopya/mL olan kadın sayısı azdır; sezaryen planlanan 19'undan 18'inde sezaryen gerçekleşmiş ve birinde planlanmamış bir doğum olmuştur. Üç olgu vajinal doğum yapmayı planlamış ancak sezaryen ile doğum yapmak zorunda kalmıştır; bir kadın doğum sırasında tanı almıştır ve bir kadının gebelik öncesi kaydı yoktur.

Viral yük verileri tam olmadığından, viral yükü >400 kopya/mL olan kaç kadının doğum yaptığı kesin olarak bilinmemektedir; Dr Raffe bu sayının 29 kadar olabileceğini belirtmiştir. Bunlardan biri, ART kullanırken sezaryen olmayı planlamış, ancak 37. haftada 16.402 kopya/mL viral yüküyle plansız bir doğum yapmıştır. Diğer bir olgu doğum sırasında

18.924 kopya/mL ile tanı almıştır. Bir başka kadının da HIV pozitif olduğu bilirse de bu olgu doğum öncesi izlem için kayıt yaptırmamıştır ve doğumdan sonra viral yükü 57.000 kopya/mL bulunmuştur. Bebeklerin ikisinin enfekte olmadıkları doğrulanmıştır; birinin ise doğumda negatif olduğu saptanmış ama sonraki test sonuçları elde edilememiştir.

Toplamda 719 (%53) kadın sezaryenle, 630 (%47) kadın vajinal doğum yapmıştır. Sezaryenlerin %50'si acil, %35'i elektiftir ve %15'i anneden bebeğe bulaşı önlemek için yapılmıştır.

Denetimde, planlanmış olanlarla gerçekleşen doğum şekilleri karşılaştırılmıştır. Vajinal doğum planlayan 889 kadından %69'u bu şekilde doğum yapmış, %28'inde acil sezaryen uygulanmış, %20'sine elektif sezaryen yapılmış ve %0,8'inde anneden bebeğe bulaşmayı önlemek için sezaryen uygulanmıştır.

Elektif sezaryen planlayan kadınların sadece %2'si vajinal doğum yapmıştır; bunların %21'inde acil, %23'ünde anneden bebeğe bulaşmayı önlemek için sezaryen yapılmıştır; ancak yarısından fazlasında (%54) planlanmış olduğu gibi elektif sezaryen uygulanmıştır.

Bildirilmiş herhangi bir planın olmadığı geniş bir grup (%61) acil sezaryenle doğum yapmıştır; bunların %26'sı elektif, %7'si anneden bebeğe bulaşı önlemek için sezaryen olmuştur; %7'sinde doğum şekli bilinmemektedir. Dr Raffe, bu grupta 18 kadının 36 haftadan önce (16 acil sezaryen dâhil) doğum yaptığını ve olasılıkla bazı kadınların plan yapmadan doğum yaptıklarını bildirmiştir. +

## Yorum

*Sunum bazı önerilerle sonlandırılmıştır. Bunlardan ilki, gebelik ve HIV servislerinin hızlı değerlendirme ve ART başlanmasını garantiye alacak şekilde yapılanmaları ve fikir birliğine varmaları yönündedir. Sunumdan sonra yapılan tartışmada bu kadın grubuna ulaşmanın çok güç olabileceği ve sıkı devlet kuralları nedeniyle bu olguların gereken desteği alamadıkları belirtilmiştir.*

*İkinci öneri; klinisyenlerin, eğer obstetrik faktörler yoksa, kadınları vajinal doğum için ikna etmeleri ya da yeterli virolojik kontrol yapılamıyorsa sezaryenle doğum endikasyonu koymaları yönünde yapılmıştır. İngiltere'de sezaryen oranı %25 kadardır ama bunların sadece %11'i elektiftir; buna göre HIV pozitif kadınlar arasında virolojik baskılanmanın olduğu kadınların oranının yüksek olduğu anlaşılmaktadır.*

*2014 BHIVA Konferansı'nda sunulan "HIV ile Yaşayan Kadınlarda Gebelik Yönetiminin Ulusal İzlemi"nden anlaşıldığı gibi, bazı merkezler uygun olan kadınlarda vajinal doğumu önermekten çok, doğum şeklini annelerin seçimine bırakmaktadır; bu konunun üzerinde durulması gerekir. Eğer bir kadında viral yük saptanamayacak düzeyde ise ve başka bir nedenle sezaryen endikasyonu yoksa, kadının sezaryenle doğum yapması kesinlikle daha güvenli değildir.*

*Son olarak, denetimde bu konu doğrudan tartışılmamış olsa da, ART kullanımı mutlaka Antiretroviral Kayıt Sistemi'ne bildirilmelidir, bu bizim de senelerdir yaptığımız bir öneridir.*

## TEMEL BİLİMLER VE İMMÜNOLOJİ

### Erken dönemde HIV ile ilişkili mukozal disfonksiyonu sınırlamak için çok erken antiretroviral tedavinin zamanlaması

*Simon Collins, HIV i-Base*

*Alexandra Schuetz ve arkadaşları tarafından yakın zamanda açık erişimli bir dergi olan PLoS Pathogens’de yayımlanmış olan bir makale, erken antiretroviral tedaviye başlama zamanına ilişkin veriler açısından önem taşımaktadır. Bulgular, enfeksiyondan sonraki çok erken pencere döneminde, gastrointestinal (Gİ) yoldaki mukoza hasarını sınırlamak açısından her bir günün kritik olduğunu vurgulamaktadır. [1]*

Bu, Tayland’da yürütülen ve halen sürmekte olan, ileriye dönük, açık etiketli bir çalışmadır; çalışmaya, RV304/SEARCH 013 çalışmasının bir parçası kapsamında, Mayıs 2009 ile Mart 2012 arasında, HIV serokonversiyonundan önce ya da hemen sonra (Fiebig evreleri I-V) 42 kişi dâhil edilmiştir. Çalışmanın başlangıcında ve altıncı ayında, sigmoid bölgeden, bağırsak ile ilişkili lenfoid doku (BİLD) biyopsisi isteğe bağlı olarak yapılmış ve olgulara, tedaviye erken başlama seçeneği sunulmuştur.

Katılımcılar eşcinsel erkekler (s=35), biseksüel erkekler (s=4) ve heteroseksüel kadınları (s=3) kapsamaktadır; katılımcıların %75’i, HIV rekombinan alttip CRF01\_AE ile enfektedir. Ortanca yaş 29 (aralık 19 ila 48) yıldır. Enfeksiyondan sonra geçen ortalanca zamanın 16 gün (+/-SS 6,6) olduğu ve 13, 4, 21, 1 ve 3 katılımcının sırasıyla Fiebig I, II, III, IV ve V evrelerinde bulunduğu belirtilmiştir. Katılımcı sayısının az olması nedeniyle, I/II ve IV/V. evredeki olgular analiz için bir arada değerlendirilmiştir. Antiretroviral tedavi kullanan bireylerde, tedaviye, olgu çalışmaya alındıktan ortalama 3 gün (aralık 0-5 gün) sonra başlanmıştır. Başlangıçta, CD4 T lenfositlerinin ortalanca değeri 465 hücre/mm<sup>3</sup> (aralık 132 ila 1127) ve viral yük ortalanca düzeyi 5,5 log kopya/mL (aralık 2,8 ila 7,7) bulunmuştur.

Buna ek olarak, 10 HIV negatif birey (yaş, cinsiyet ve risk grubu açısından eşleştirilmiş) ve daha önce tedavi kullanmamış ve enfeksiyonun kronik evresinde (Kronik HIV enfeksiyonu-KHE) bulunan [enfeksiyonun süresi ortalama 298 gün (standart sapma-SS +/- 154; Fiebig VI, p31 pozitif)] 5 HIV pozitif birey kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

Serokonversiyonun evreleri Fiebig sınıflamasına göre belirlenmiştir, buna göre Fiebig I, II, III, IV ve V için enfeksiyondan sonra geçen ortalanca (%95 güven aralığı-GA) birikimli zaman sırasıyla 5,0 (3,1, 8,1), 10,3 (7,1, 13,5), 13,5 (10,0, 17,0), 19,1 (15,3, 22,9) ve 88,6 (47,4, 129,8) gün olmuştur. Tanı için de I. evre için polimeraz zincir reaksiyonu testinin pozitif olması, II. evre için p 24 antijeninin pozitif olması, III. evre için üçüncü kuşak ELISA testinin pozitif olması, IV. evre için Western Blot (WB) testinin belirsiz olması ve V. evrede WB testinin pozitif olması (3 antijenden 2’si: p24, p41, p120; fakat p31 negatif) geçerli olmuştur.

HIV enfeksiyonu gerçekleşikten sonra birkaç hafta içinde, BİLD’de CD4 T lenfositlerinde erken bir azalma olur; bunun ardından mikrobiyal translokasyon düzeylerindeki artışın (“sızırdıran bağırsak”), kronik HIV enfeksiyonundaki persistan immün aktivasyonda önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır.

Bağırsaktaki mukozanın işlevini, Th17 hücrelerinin sayısı ve işlevi belirlemektedir. Bu hücreler, hücre dışındaki bakteri ve mantarlara yanıt vermek suretiyle bağırsak epitelinin işlevini sürdürmesinde ve epitel rejenerasyonunu artıran IL-22’nin yapılmasında önemli bir role sahiptir.

#### **Bağırsık işlevde ve bağırsağın işlevinde azalma**

Hem plazma hem de bağırsak dokusunda CD4 ve CD8 T lenfositlerinin yüzdesini ve mutlak sayısını ve Th17/Th22 hücrelerini inceleyen araştırmada elde edilen bulgular, Fiebig evresine göre anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur.

Örneğin, başlangıçta, bağırsak dokusundaki ve plazmadaki CD4 T lenfositlerinin yüzdesi, enfeksiyondan sonra geçen zamana bağlı olarak belirlenir. Buna göre sigmoid kolonda ve kanda sırasıyla F I/II'de %49 ve %35, F III'de %3 ve %26, F IV/V'de %17 ve %18 iken, KHE'de %18 ve %18 ve HIV negatif kontrollerde %56 ve %53'dür.

Th17 hücrelerinin oranındaki azalmanın zamanlamasına bakıldığında (sigmoid dokuda canlı mononükleer hücreleri bulunan hasta alt grubunda), F I/II'de %12,8 iken, F II'de %7,9'a ve F IV/V'de %2,3'e düştüğü görülmektedir. Bu oranlar KHE'de % 0,9 ve HIV negatif kontrol grubunda %13,5 bulunmuştur. Th22 hücreleri için de benzer bulgular bildirilmiştir; FI/II'de %2,9, F III'de %1,3 ve F IV/V'de %0,4 iken, HIV negatif kontrollerde %3,6.

Bağırsak dokusunda IL-17 ve IL-17/IL-22 üreten CD4 T lenfositleri, CD4 T lenfositlerinin sayısı ile doğru ( $p < 0,001$ ) ve kolondaki viral yük ile ters bir ilişki ( $p < 0,03$ ) sergilemektedir.

Th17 hücrelerinin işlevi, aynı anda IFN-alfa, IL-2 ve/ya IL-22 sunumunun yapılmasıyla değerlendirilmiştir ve F I/II'de %6,5'den FIII'de %0,3'e doğru dramatik bir azalma sergilemiştir ( $p=0,02$ ); bu çok işlevli hücreler, kronik enfeksiyonu olan grupta tamamen yok olmuştur.

Th17 hücrelerinin oranındaki azalma, plazmadaki immün aktivasyon göstergeleri ile ters bir ilişki sergilemiştir; C-reaktif protein ( $r = -0,42$ ,  $p=0,03$ ), hiyaluronik asid ( $r = -0,53$ ,  $p=0,003$ ), TNF-alfa ( $r = -0,49$ ,  $p=0,03$ ) ve IP-10 ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,001$ ). Ancak, bağırsak hasarı (I-FABP), mikrobiyal translokasyon (LPS ve sCD14) ve koagülasyon (D-dimer) biyogöstergeleri ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır.


### **Erken antiretroviral tedavinin etkisi**

Altı ay boyunca antiretroviral tedavi kullandıktan sonra, 29 katılımcıya ikinci bir sigmoid biyopsisi yapılmıştır; bunların 14'ü F I/II ve 15'i F III evresindedir. Tüm katılımcılarda plazmada CD4 T

lenfositlerinin sayısı artmış ve viral yük saptanabilir düzeyin altına inmiştir; sigmoid dokuda 29 olgunun 28'inde viral yük saptanabilir düzeyin altında bulunmuştur.

F I/II evresinde tedavi edilen katılımcılarda çoklu işleve sahip Th17 hücrelerinin varlığı devam etmiş ve antiretroviral tedaviden sonra total Th17 hücrelerinde ya da üçlü sitokin üreten Th17 hücrelerinde herhangi bir kayıp olmamıştır. F III evresinde tedavi alan katılımcılarda, Th17 hücrelerinin eski haline döndüğü (antiretroviral tedaviden önce %7,9 ve sonra %10,2;  $p=0,05$ ), ancak üçlü sitokin üreten hücrelerde bir düzelleme olmadığı ve bunların, kronik enfeksiyonu olup, tedavi almayan kontrol olgularındakine benzer olduğu belirlenmiştir.

Ancak, F III evresinde tedaviye başlanması, plazmadaki CRP düzeylerini (1343 pg/dL'den 483 pg/dL'ye) ve D-dimer düzeylerini (359 pg/mL'den 146 pg/mL'ye,  $p < 0,001$ ) anlamlı ölçüde azaltmıştır. F I/II ve F III gruplarındaki katılımcılarda antiretroviral tedavi başlanmadan önceki dönemde kolon dokusunda ve plazmadaki düzeyleri anlamlı ölçüde daha yüksek olan aktive olmuş CD8 T hücresi göstergeleri (HLA-DRCD38+), sadece FI/II sırasında tedavi edilen bireylerde normalleşmiştir. F III döneminde tedavi edilen katılımcılarda CD8 aktivasyonunda azalma olursa da, 6 aylık tedaviden sonra normale dönüş olmamıştır (sigmoid kolonda antiretroviral tedaviden sonra %5,0, önce %8,9 ve HIV negatif kontrollerde %0,1;  $p < 0,001$ ; periferik kanda antiretroviral tedaviden sonra %9,0, önce %15,  $p=0,003$  ve HIV negatif kontrollerde %3,0;  $p < 0,001$ ).

Araştırmacılar, bazı örneklem gruplarında ve kontrol grubunda katılımcı sayısının görece az olmasının çalışmayı sınırlayıcı unsurlar olduğuna ve kronik enfeksiyon sırasında tedavi edilen hastalardan oluşan bir kontrol grubunun önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir. Ayrıca, kendi kohortlarının, erken tanı, örnekleme ve erken antiretroviral tedaviye yanıt açısından benzersiz olduğunu vurgulamışlardır. 

### **Yorum**

*Başka araştırmalardakine benzer şekilde, bu çalışmada da, gastrointestinal bölgedeki başlıca efektör bölge olan lamina propria da dâhil olmak üzere, CD4 ve CD4+CCR5+ hücrelerindeki azalmanın ve bununla bağlantılı olarak viral yükteki artışın, HIV enfeksiyonundan birkaç gün sonra ve Fiebig I/II evrelerinden önce gerçekleştiği bildirilmiştir.*

*Antiretroviral tedaviye F I/II evresinde başlanması, immün aktivasyonu ve mukozal bağışıklığın ve işlevin diğer bazı önemli göstergelerini normalleştirmiş, fakat tedavi F III aşamasına kadar geciktirildiğinde bu etki görülmemiştir. Ancak, bu kadar erken tanı nadir olsa da, bu tür olguların odağı bu konu olan araştırmalara dâhil edilmesi önemli klinik sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.*

İngiltere’de akut HIV enfeksiyonu evresinde tanı alan bireylerin oranı giderek yükselmektedir. British HIV Association (BHIVA) 2015 toplantısında sunulmuş olan bir araştırma, hastalarda daha erken tedaviye başlama konusunda ilginin giderek arttığını fakat bu ilgiye eşdeğer oranda bir tedavi başlama teklifinin yapılmadığını ortaya koymaktadır. [2] Buna karşılık, aynı araştırmacıların, sağlık hizmeti sunanlarda yürüttüğü bir başka araştırmada, bazı doktorların tedavi önerme konusunda isteksiz oldukları ve bu hasta grubunda, “korunma amaçlı tedavi” yaklaşımının rolünü tartışma konusunda BHIVA kılavuzunu her zaman takip etmediklerini ortaya koymuştur. [3]

İngiltere’de yürütülen RIVER çalışmasına hâlihazırda, enfeksiyonun erken evrelerinde tanı almış bireyler dâhil edilmektedir ve bu çalışmada, antiretroviral tedavi kullanılmı ya da kullanılmı hastalar izlenecektir. Bu kohort, HIV enfeksiyonunun şifa ile sonlanması için yapılacak araştırmalara veri sağlayabilecek önemli bir fırsattır. [4]

Akut enfeksiyonun daha geç evrelerinde tanı almış olan bireylerde, erken antiretroviral tedavinin yine de yararları olabileceği aynı çalışmada bildirilmektedir; buna, CD8 aktivasyonunun, kronik enfeksiyondakine kıyasla daha azalmış olması da dâhildir.

BHIVA kılavuzu, ilk kez tanı almış olanlar da dâhil olmak üzere tüm HIV pozitif bireylerle, HIV’in bulaşıcılığını azaltmak amacıyla antiretroviral tedavinin yararlarının tartışılmasını önermektedir. Bu erken klinik pencere hakkındaki bilincin artırılması gerekmektedir. [5]

#### Kaynaklar

1. Schuetz A et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverse HIV-related immune activation. PLoS Pathogens Aralık 2014; 10(12)e1004543. <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004543>
  2. Simmons R et al. UK survey of HIV-positive people’s attitudes towards research. 21st Annual BHIVA Conference, 21-24 Nisan 2015, Brighton. Poster özeti P39
  3. Fox J et al. UK clinicians’ approach to ART in primary HIV infection; comparison with the BHIVA guidelines. 21st Annual BHIVA Conference, 21-24 Nisan 2015, Brighton. Sözlü sunum özeti O13.
  4. RIVER çalışması. Research In Viral Eradication of HIV Reservoirs. EudraCT number 2014-001425-32. <http://www.isrctn.com/ISRCTN83717528>
  5. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012, (güncelleme Kasım 2013). HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 1), 1–85. DOI: 10.1111/hiv.12119. <http://www.bhiva.org/documents/guidelines>
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

## KILAVUZLAR

### ABD kılavuzları ilk seçenek tedavi için entegraz temelli kombinasyonlara geçiyor: Atripla yan etkileri nedeniyle alt sıraya düştü

**Simon Collins, HIV i-Base**

**Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı (Department of Health and Human Sciences-DHHS) tarafından hazırlanan en son tedavi kılavuzu 9 Nisan 2015’de çevrimiçi olarak yayımlandı. [1]**

Bu ayrıntılı ve kanıta dayalı kılavuz hemen hemen 300 sayfa ve 30 tablodan oluşmaktadır. Bu, Mayıs 2014’den bu yana yapılan ilk yenilemedir.

#### **Tedaviye başlama: Antiretroviral tedavi seçimi**

Ana değişikliklerden biri, ilk seçenek kombinasyonlarda (kılavuzda Tablo 6 ve 7’de bunlar sıralanmıştır) ağırlıklı olarak entegraz inhibitörü temelli kombinasyonların veya proteaz inhibitörü darunavir/ritonavir’in seçilmesidir. Bunların hepsi A1 olarak derecelendirilmiştir ve biri hariç hepsinde omurga rejiminde nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) olarak tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC) bulunmaktadır.



Dolutegravir/abakavir/lamivudin (3TC) tek tablet (Triumeq) – HLA-B\*5701 negatif ise.

Dolutegravir + TDF/FTC.

Elvitegravir/kobisistat/TDF/FTC tek tablet (Stribild) – Kreatinin klirensi >70 mL/min. ise

Raltegravir + TDF/FTC.

Darunavir/ritonavir + TDF/FTC.

Dört alternatif kombinasyon için öneri derecesi B1 düzeyindedir.

Efavirenz/TDF/FTC tek tablet (Atripla) – santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle

Rilpivirin/TDF/FTC tek tablet (Eviplera/Complera) – sadece, viral yük <100,000 kopya/mL ve CD4 sayısı >200 hücre/mm<sup>3</sup> olduğunda.

Atazanavir/ritonavir + TDF/FTC.

Atazanavir/kobisistat + TDF/FTC – sadece tahmini kreatinin klirensi >70 mL/dk. ise

İki alternatif kombinasyon için öneri derecesi daha da düşüktür (BII veya BIII).

Darunavir/ritonavir veya darunavir/kobisistat + abakavir/3TC (sadece HLA-B\*5701 negatif ise)

Darunavir/kobisistat + TDF/FTC – sadece tahmini kreatinin klirensi >70 mL/dk. ise

Yedi kombinasyon daha “Diğer seçenekler” başlığı altında CI veya CII öneri dereceleriyle ve çoğunda gerekli klinik kısıtlamalar belirtilerek eklenmiştir.

### **Virolojik başarısızlık**

Aşağıda belirtilen önemli yenilikler virolojik başarısızlık durumlarının yönetimi için yapılmıştır.

### **Yorum**

*ABD sağlık sisteminde kullanılmak üzere hazırlanan kılavuzlar, kullanıldığı yerdeki verilerin değerlendirilmesinde önem taşıyan referans belgelerdir.*

*Tedavinin bireyselleştirilmesi üzerine vurgu yapılması, bazı kişiler için en uygun olan kombinasyonların kılavuzlarda öne çıkarılanlardan farklı olabileceğine dikkat çekmektedir.*

*Atripla'nın ilk seçeneklerden alternatifler arasına dâhil edilmesi, “klinik çalışmalar ve deneyimler sonrasında efavirenzin tolere edilebilirliğine yönelik kayguların ve özellikle santral sinir sistemine ilişkin toksik etkilerinin fazla olması” nedeniyle. Dört randomize çalışmanın analizinde, intihar veya intihar düşüncesine daha fazla yol açtığı bilgisi referans alınmıştır.*

*Efavirenz ile ilişkili yan etkiler, ilacın 1998'de onay alışından beri kamuoyunda kaygı oluşturmuş ve klinik pratik sırasındaki tolere edilebilirliğinin, çalışmalarda bildirilenlerden önemli derecede farklılık gösterdiği açıkça görülmüştür.*

*İngiltere (British HIV Association-BHIVA) kılavuzu halen yenilenmektedir ve 1-2 ay içinde bir taslağı yorumlar alınmak üzere hazırlanmış olacaktır.*

Bu bölüm, hâlihazırda kullanılan veya önceden kullanılmış olan ilaç sınıflarına bakılarak yapılacak seçimler için yeni bilgiler içermektedir. (Bölüm H 5-7)

### **Tedavi sırasındaki uyumsuz CD4 yanıtları**

Tedavi alan kişilerdeki yetersiz CD4 yanıtları ve/veya persistan yangı durumları için yeni bir genişletilmiş bölüm hazırlanmıştır.


Bu bölümde, bu kategorideki kişiler için kanıtlanmış bir strateji olmadığı belirtilmekte ve immün aktivasyon veya yangı göstergelerinin izlenmesi önerilmemektedir. Bunun nedeni, bu göstergelerin düşürülmesi için yapılan girişimlerden klinik bir yarar elde edilememiş olmasıdır (Bkz. Bölüm H 12-14)

### **Akut/erken HIV enfeksiyonu**

Bu bölüm, ABD'de 2014'de HIV enfeksiyonu tanısı için yapılmış önerilere, akut/erken HIV enfeksiyonlu kişiler için önerilerin eklenmesiyle yenilenmiştir.

### **Yeni başlayan nörolojik belirtilerle birlikte viral başarısızlık**

Periferik kanda viral baskılanma olmasına karşın, beyin omurilik sıvısındaki viremiye bağlı olarak ortaya çıkan ve nadiren görülen bir virolojik başarısızlığa dikkat çekmek üzere yeni kısa bir bölüm eklenmiştir. (Bölüm H-7)

Ayrıca, hepatit C koenfeksiyonu, ilaç etkileşimi mekanizmaları ve tabloları, HIV-2'nin yönetimi, antiretroviral tedavinin sonlandırılması, terapötik ilaç izlemi, ilaç özellikleri ve fiyatlandırması ile ilgili bölümler eklenmiştir. 



# ANTİRETROVİRAL TEDAVİDE SON GELİŞMELER

## **START çalışmasının erken sonuçları, çalışmanın tüm katılımcılarına antiretroviral tedavi başlanmasını destekliyor: Antiretroviral ilaçlara CD4 T lenfositlerinin sayısı 500 hücre/mm<sup>3</sup> değerinin üzerindeyken başlanması, AIDS ile ilişkili olayların azalmasını sağlıyor**

*Simon Collins, HIV i-Base*

*27 Mayıs 2015 tarihinde, Antiretroviral Tedavinin Stratejik Zamanlaması (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment-START) adlı uluslararası çalışmanın erken bulguları, ABD Ulusal Alerji ve İmmün Hastalıklar Enstitüsü (US National Institute of Allergy and Immune Diseases-NIAID) başkanı Dr. Anthony Fauci tarafından açıklanmıştır. Bu bulguların, tüm dünyada HIV tedavi kılavuzlarını değiştirmesi beklenmektedir. [1]*

Önceden öngörülemeyen bu bulgular, doktorlar, araştırmacılar, kılavuz yazarları, politika belirleyenler ve fon sağlayıcıların yanı sıra, tedavi kullanıyor olsun olmasın tüm HIV pozitif bireyler açısından önemli sonuçlar doğuracaktır.

Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu'nun önerilerinin zamanlaması

START çalışmasının verilerinin sadece sınırlı bir bölümü açıklanmış olsa da, bu bulguların, önceden kestirilememiş sürprizler taşıdığı bir gerçektir.

Çalışmanın seçkin bulguları, 13 Mart 2015 tarihine kadar toplanan verilere dayanmaktadır. Temmuz ayında Vancouver'da düzenlenen Uluslararası AIDS Konferansı'nda, Mayıs 2015 sonuna dek elde edilen verileri de kapsayacak daha ayrıntılı bir analiz sunulacaktır.

İlk sürpriz, bulguların, beklenenden 18 ay önce açıklanmış olmasıdır. Bu, körlenmemiş bulguları

izleyen bağımsız Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu'nun [Data and Safety Monitoring Board (DSMB)] önerisi üzerine gerçekleşmiştir. 15 Mayıs 2015'de, uzmanlardan oluşan bu küçük grup, araştırmaya temel teşkil eden sorunun yanıtının kesin olarak alındığına karar vermiştir. Aslında tüm çalışma grubunda ciddi olayların gelişme hızı düşük ve sonlanma noktaları beklenenden az olsa da çalışmanın iki kolu arasındaki fark fazlasıyla anlamlı bulunmuştur. Çalışmada değişiklik yapmak üzere önceden belirlenmiş kurallar uyarınca DSMB, çalışmanın tüm katılımcılarına tedaviye başlama seçeneği sunulmasını ve izlemin, planlanan şekilde sürdürülmesini önermiştir. İzlemin sürdürülmesi önem taşımaktadır; bu nedenle START çalışması halen sürmektedir.

START, geniş çaplı, randomize, uluslararası bir çalışmadır ve çalışmanın boyutu, randomizasyon ve küresel katılım, bulguların önemini artırmaktadır. Araştırmaya temel teşkil eden soru, CD4 T lenfosit sayısı yüksek değerlerdeyken antiretroviral tedaviye başlanmanın riskleri ve yararlarının, daha geç döneme dek beklemenin risk ve yararlarından daha üstün olup olmadığıdır. Tedaviye 'erken' veya 'geç' başlanması, CD4 T lenfosit sayısının sırasıyla >500 hücre/mm<sup>3</sup> olması ya da 350 hücre/mm<sup>3</sup> oluncaya dek beklenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Günümüze dek yapılmış olan gözlemsel kohort çalışmalarında tedaviye erken başlanmasının klinik avantaj sağlayıp sağlamadığı konusunda tartışmalı bulgular elde edilmiş, randomize çalışmalarda ise tedavinin, daha düşük CD4 T lenfosit düzeylerine ulaşıncaya kadar ertelenmesi şeklinde öneriler ortaya çıkmıştır.

START çalışmasındaki iki grup, ciddi klinik olayların ortaya çıkma hızı açısından birbirine kıyaslanmıştır. Bu olaylar, AIDS ile ilişkili olan ve olmayan hastalıkların yanı sıra, tüm nedenlere bağlı ölümleri kapsamaktadır. START çalışması, enfeksiyonun erken döneminde HIV enfeksiyonunun ve antiretroviral tedavinin sağlıkla ilişkili diğer alanlar (kemik sağlığı, nörolojik işlev, kardiyovasküler riskler, akciğer işlevi ve yaşam kalitesi) üzerindeki etkisini incelemek için birçok alt çalışma da barındırmaktadır. Bu alt çalışmalara ilişkin bilgiler henüz açıklanmamış olmakla birlikte, DSMB, bu çalışmaların körlenmemiş bulgularını dikkate alarak önerilerini yapmıştır.

### **Çalışmaya dâhil edilme ve hastaların özellikleri**

START çalışmasına, Nisan 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında, 35 ülkede bulunan 211 merkezden 4685 HIV pozitif birey dâhil edilmiştir. DSMB'nin 2015 yılındaki değerlendirmesi için Mart ayında ara verinceye dek, ortalama izlem süresi 3 yıl olmuştur; bu da 700 hasta yılı boyunca izleme denk düşmektedir.

Asıl çalışmanın ve bununla ilişkili alt çalışmaların başlangıçtaki özellikleri, DSMB'nin yıllık raporlarında ve HIV Medicine dergisinin yakın tarihli açık erişimli bir ekinde ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. [2, 3]

Çalışmaya alınma sırasında yaş, 18 ile 81 yıl arasında değişmektedir; ortanca yaş 36 (Çeyrek Değerler Genişliği-ÇDG 29 ila 41) bulunmuştur. Katılımcıların yarısından biraz fazlası erkeklerle seks yapan erkeklerdir ve dörtte birinden biraz fazlası da kadındır. Katılımcıların çoğu, HIV tanısı aldıktan sonraki bir yıl içinde çalışmaya dâhil edilmiştir [ortanca tahmini zaman 1,0 (ÇDG 0,4 ila 3,0) yıl].

START küresel bir çalışmadır; katılımcıların %33'ü Avrupa, %25'i Güney Amerika veya Meksika, %21'i Afrika, %11'i Amerika Birleşik Devletleri, %8'i Asya ve %2'si Avustralya'dandır.

Çalışmaya dâhil edilme ölçütünün CD4 T lenfosit sayısının >500 hücre/mm<sup>3</sup> olması nedeniyle, çalışmaya, CD4 T lenfosit sayısı beklenenden önemli ölçüde daha yüksek olan birçok hasta katılmıştır; olguların %20'sinde sayı 800 hücre/mm<sup>3</sup> değerinin üzerindedir. CD4 T lenfositlerinin ortanca sayısı 651 hücre/mm<sup>3</sup> (ÇDG 584-765; aralık 503 ila 2296) bulunmuştur. Başlangıçtaki viral yük değerleri de bu grubun, enfeksiyonun erken evresinde olduğunu desteklemektedir. Ortanca viral yük değeri 12.000 kopya/mL (ÇDG 3,000 ila 40,000) civarındadır ve olguların %8'inde <400 kopya/mL'dir.

Bu farklılık arz eden gruptaki HIV dışındaki diğer

tıbbi komplikasyonların sayısı önem taşımaktadır. Başlangıçta, katılımcıların yaklaşık üçte biri hâlihazırda sigara içmekteydi, yarısında Framingham hesaplamasına göre en az bir kardiyovasküler risk bulunmaktaydı, yaklaşık her beş kişiden birinde hipertansiyon vardı ya da antihipertansif tedavi kullanılmaktaydı ve %8'inde kan lipit düzeyleri yüksekti veya lipit düşürücü ilaç başlanmıştı. Olguların %3'ünden biraz fazlası diyabetliydi, diyabet tedavisi kullanılmaktaydı veya açlık şekeri düzeyi yüksekti. Viral hepatit prevalansı hepatit B ve C ile koenfeksiyon açısından sırasıyla %2,9 ve %3,7 idi. Olguların %3'ünde alkol veya madde kullanma sorunu ve %6'sında psikiyatrik tanı (depresyon, bipolar bozukluk veya diğer bozukluklar) bulunmaktaydı.

Başlangıçtaki bu veriler, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve AIDS dışı kanserlerin en sık rastlanan ciddi olaylar olacağını düşündürmüştür. START, sonlanma noktalarına göre yönlendirilen bir çalışma şeklinde tasarlanmıştır ve geliştirilen model, erken tedavinin, olay gelişme riskini üçte bir oranında azaltacağını gösterebilmek için 213 ciddi olay gelişmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Çalışmanın, 2016 yılının sonuna dek süreceği tahmin edilmiştir.

### **Seçkin bulgular: Antiretroviral tedavi en çok HIV ile ilişkili olaylar üzerinde etkili bulunmuştur**

Basın toplantısında, üç ayrı sonlanma noktası için bulgular açıklanmıştır; bu bulgular için Tablo 3'e bakınız. Her sonlanma noktası için olay sayısı ve erken ve geç tedavi grupları arasındaki görece farklılıklar da verilmiştir. Bu rakamlar, Mart 2015 itibariyle elde edilen verilere dayanmaktadır; son veriler elde edildiğinde bir miktar değişebilir.

Birinci ve ikinci sonlanma noktaları için elde edilen farklılıklar istatistiksel açıdan çok anlamlı olmakla birlikte, üçüncü sonlanma noktası için anlamlı bulunmamıştır.

Erken tedavi grubunda AIDS, AIDS ile ilişkili olmayan ciddi olaylar veya ölümü kapsayan karma sonlanma noktasında %53 azalma olmuştur (Tehlike Oranı-TO 0,47; %95 Güven Aralığı-GA 0,32 ila 0,68). Bu sonuç, erken ve ertelenmiş tedavi gruplarında sırasıyla 41 (0,83/100 kişi yılı) ve 86 (1,25/100 kişi yılı) olayın gelişmesi bulgusuna dayanmaktadır.

AIDS veya ölümü kapsayan karma sonlanma noktası %70 azalmıştır (TO 0,30; %95 GA 0,17 ila 0,55). Bu sonuç, erken ve ertelenmiş tedavi gruplarında sırasıyla 14 (0,21/100 kişi yılı) ve 46 (0,66/100 kişi yılı) olayın gelişmesi bulgusuna dayanmaktadır.

AIDS dışı ciddi olaylar veya AIDS ile ilişkili olmayan ölümleri kapsayan karma sonlanma noktasında %33 (TO 0,67; %95GA 0,42 ila 1,09) azalma olmuştur. Bu sonuç, erken ve ertelenmiş tedavi gruplarında sırasıyla 28 (0,41/100 kişi yılı) ve 41 (0,59/100 kişi yılı) olayın gelişmesi bulgusuna dayanmaktadır. Güven aralıklarının 1,0 değerinin üzerinde olması nedeniyle bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Erken tedavinin etkisinin, AIDS dışı olaylar yerine

HIV ile ilişkili olaylar üzerinde daha fazla görülmesi şeklindeki ön bulgular beklenmedik sonuçlardır. CD4 T lenfosit sayısı 500 hücre/mm<sup>3</sup> değerinin üzerinde olan olgularda antiretroviral tedavi başlanması önerisi yapan kılavuzlarda bu önerinin, AIDS dışı hastalık riskine dayandığı dikkate alındığında, bu bulguların önemi daha da iyi anlaşılmaktadır. AIDS dışı olaylar ciddi kalp, karaciğer, böbrek hastalıkları ve AIDS dışı kanserlerdir.

		<b>Erken ART</b>		<b>Gecikmiş ART</b>	<b>Tehlike Oranı</b>
		<b>(A kolu)</b>		<b>(B kolu)</b>	
	S	hız/100 KY	S	hız/100 KY	A/B Kolu (%95 GA)
<b>AIDS, AIDS dışı ciddi, veya ölüm (primer)</b>	41	0,60	86	1,25	0,47 (0,32 ila 0,68)
<b>AIDS veya AIDS'den ölüm</b>	14	0,20	46	0,66	0,30 (0,17 ila 0,55)
<b>Ciddi AIDS dışı olay veya AIDS dışı ölüm</b>	28	0,41	41	0,59	0,67 (0,42 ila 1,09) AD

AD, anlamlı değil; ART, antiretroviral tedavi; GA, güven aralığı; KY, kişi yılı; S, sayı.

**Tablo 3. Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu (DSMB) raporunda birincil sonlanma noktası ve bileşenleri (15 Mayıs 2015)**

### **Erken başlamak ne kadar iyi ve geç başlamak ne kadar kötü?**

Tablo 3'de görülen ara dönem bulgularının hem olayların görece hızlarına hem de mutlak sayılarına ilişkin bilgi vermesi önemlidir. Görece hızlar, çalışmaya temel oluşturan sorunun yanıtlanması açısından çok anlamlı bulunurken, ciddi hastalıkların mutlak sayısı düşük olmuştur. Katılımcıların %3'ünden azında bu sorunlar ortaya çıkmıştır. Katılımcıların %97'sinden fazlasında, ortalama üç yıllık izlem süresi boyunca ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Bu da, erken ve geç antiretroviral tedavi arasında bir fark görebilmek için başlangıçta planlanandan daha az sayıda olguda ciddi olay gelişmesi gerektiği anlamına gelmektedir. 2009 yılında, 370 sonlanma noktası olayı gelişmesi gerektiği düşünülmüş olmakla birlikte, 2013 yılında çalışma ekibi, CD4 T lenfosit sayısı çok yüksek olan kişilerin çalışmaya dâhil edilmesinin iki grup arasındaki farkı büyüttüğünü dikkate alarak, yeni bir hesaplama yapmış ve sayınının 213 olmasının yeterli olacağına kanaat getirmiştir. [4]

Mayıs 2015'de, DSMB tarafından yapılan açıklamada, sonlanma noktalarının sayısının daha da azaldığı ve çalışmaya temel teşkil eden sorunun, sadece 127 olay ile yanıtlandığı ortaya çıkmıştır. Bu hem çalışma hem de katılımcılar açısından iyi bir gelişmedir.

Bu bulgular, CD4 T lenfosit sayısı yüksek olan

fakat tedavi kullanmayan bireylerde mutlak riskin halen düşük olduğunu ortaya koymaktadır. START çalışmasının bulguları, rutin hasta ziyaretlerinde antiretroviral tedaviye başlama konusunun tartışılmasının önemli olacağı, fakat tedaviye başlama tarihinin erkene alınabileceği anlamına gelmektedir.

AIDS ile ilişkili en sık rastlanan olaylar pulmoner tüberküloz (TB), Kaposis sarkomu (KS) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmuştur. AIDS ile ilişkili olmayan olaylar arasında en sık rastlananlar ise kanser, kardiyovasküler olaylar ve diğer nedenler (trafik kazaları, saldırı, intihar ve aşırı doz) şeklinde sıralanmıştır.

Bu nedenle erken tedavinin HIV ile ilişkili olayların gelişme riskini azaltıcı etkisi, AIDS dışı olaylar üzerindeki etkisinden daha fazla olmuştur.

Çalışmanın birleşik sonuçları, erken tedavinin önemli bir zararının olmadığını da ortaya koymuştur. Bu bulgu, CD4 T lenfosit sayısı yüksekken tedaviye başlayan HIV pozitif bireyler açısından önemlidir. Ancak, bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için, virolojik etkinlik, yan etkiler ve ilaç direnci gibi ikincil sonlanma noktalarına ait bulguların ve alt çalışmaların bulgularının da elde edilmesi gerekmektedir.

Bulgular coğrafi bölgelere göre açıklanmış olmasa da, antiretroviral tedaviye erken başlanmasının hem yüksek hem de düşük/orta gelirli ülkeler açısından

yararlı olduğu dikkati çekmektedir.

### **START çalışmasının çıkarımları ve etkileri**

START çalışmasının bulguları, HIV tedavisi konusuna ilgi duyan herkesi önemli ölçüde etkileyecektir.

Henüz tedavi kullanmaya başlamamış HIV pozitif bireyler için bu bulgular, tedaviye başlama kararını vermeyi kolaylaştıracaktır. Bulguların, tedaviye erişmek için CD4 T lenfositlerinin herhangi bir sınır değerini bekleme gereksinimini azaltacağı düşünülmektedir.

Hâlihazırda tedavi kullanmakta olan HIV pozitif bireyler için bu bulgular, ciddi komplikasyon gelişme riskinin azalmış olması konusunda güvence oluşturacaktır.

Erken tedavi ile sağlanacak yararların ikisi için de en yüksek düzeyde kanıt elde edilmiş olduğuna göre, “Korunma Amacıyla Tedavi” yaklaşımını gerçekleştirmek de kolaylaşacaktır. HIV tanısından sonra tedavi konusu bir sonraki rutin basamak haline gelecektir. Yeni tanı almış bireylerin, cinsel eşlerine bulaştırmayı önlemek amacıyla antiretroviral tedavi talep etmeleri günümüzde zaten sık rastlanan bir durumdur; START çalışmasının verileri, bu durumda kullanılacak antiretroviral tedavinin, aynı zamanda kullanan kişinin sağlığı açısından da yararlı olacağı konusunda güvence vermektedir.

HIV alanında çalışan aktivistler, uzun zamandır, tedaviye erken başlanması konusunda kanıt talep etmektedir; bu nedenle, START çalışmasından bu tür bir kanıt için güçlü veriler elde edilmesi önemli bir başarı olacaktır. Bunun sonucunda, farklı ulusal kılavuzların benzer özellik kazanması muhtemeldir.

START çalışmasının ne kadar büyük bir özenle yürütüldüğü dikkate alındığında, sağlık çalışanlarının bu çalışmada elde edilen bulguların önemini gereğinden fazla abartması pek mümkün görünmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı (United States Department of Human and Health Sciences-US DHHS) tedavi kılavuzunda Şubat 2013 tarihinde CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm<sup>3</sup> olduğunda tedavi başlanması önerisi dahi en düşük kanıt düzeyi olan uzman görüşüne dayandırılmıştır. Bu kılavuzda, bu önerinin en önemli eksiğinin, START gibi randomize çalışmalardan elde edilecek kesin

### **Yorum**

*Çalışmada elde edilen bulgular, antiretroviral tedaviye başlamak için belli bir CD4 T lenfosit sınırı değerini beklemek şeklindeki 30 yıllık bağımlılığı bir gecede değiştirecek gibi görünmektedir. Bu bulgular, antiretroviral tedavinin, uzun süredir eksikliği hissedilen, hem tedavi edici hem de koruyucu yararlarını bir araya getirecek*

kanıtlar olduğu belirtilmiştir. [5]


Benzer şekilde Temmuz 2013’de, Dünya Sağlık Örgütü’nün orta ve düşük gelir düzeyli ülkeler için hazırladığı kılavuzunda antiretroviral tedaviye başlamak için CD4 T lenfositlerinin sınır değeri 350 hücre/mm<sup>3</sup>’den 500 hücre/mm<sup>3</sup>’e yükseltildiğinde, bu önerinin dayanak noktası, erken başlanacak tedavinin, hem klinik hem işlemsel açıdan hem de korunma açısından yarar sağlayacağı ümidi olmuştur. [6] Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü kılavuzu 2015’de yeniden gözden geçirilirken, CD4 T lenfosit düzeyleri yüksek iken antiretroviral tedavi başlanmasının, hem klinik açıdan hem de korunma açısından yarar sağlayacağı görüşünü destekleyen bu güçlü verilerden yararlanılması kuvvetle muhtemeldir. Bu bulguların, tüm dünyada ilk seçenek tedavi için etkin ve iyi tolere edilen ilaçların daha yaygın kullanımı doğrultusunda bir eğilim doğduğu dönemde açıklanmış olması önemlidir.

START çalışmasında elde edilmiş olan klinik yararların, CD4 T lenfosit sınırını 350 hücre/mm<sup>3</sup> (İngiltere) veya 500 hücre/mm<sup>3</sup> (Güney Afrika, Avustralya ve Fransa ve İspanya dâhil bazı Avrupa ülkeleri) düzeyinde tutan bazı ulusal HIV kılavuzlarında da değişiklikler yapılmasına öncülük etmesi muhtemeldir.

Son olarak, araştırmacılar ve bilim insanları artık enfeksiyonun erken dönemindeki patogenezi (immün aktivasyonun risklerine ilişkin hipotezler dâhil olmak üzere) daha iyi açıklayacak ve CD4 T lenfosit sayıları yüksek iken HIV ile ilişkili hastalıkların beklenen bir risk olmadığına dair varsayımlara meydan okuyacak zengin ve karmaşık bir veri grubuna sahiptir.

NIAID basın toplantısının yanı sıra bir basın açıklaması ve sorular ve yanıtlardan oluşan bir belge de yayımlanmıştır; her ikisine de çevrimiçi ulaşmak mümkündür. [1]

START çalışmasına ilişkin, basit dille yazılmış bir makale, HIV Tedavi Bülteni-Türkiye’nin bu sayısında Türkiye’den Sayfalar bölümünde bulunmaktadır.

Simon Collins, START Toplum Danışma Kurulu üyesidir ve çalışmanın planlanma aşamasından itibaren toplum savunucusu olarak çalışmaya müdâhil olmuştur. 

hayati kanıtları kullanıma sunmaktadır.

Hem yüksek hem de düşük gelirli ülkelerde benzer bulguların elde edilmiş olması ve çalışmaya temel teşkil eden sorunun beklenenden çok daha önce yanıtlanmış olması sevindiricidir.

Çalışmanın temel varsayımı olması nedeniyle, erken antiretroviral tedavinin, iyi sonuçlar vereceğine inanılmıştır. Ancak iki şartıcı sonuç elde edilmiştir: (1) sağlanan yararların bu derece anlamlı olması ve (2) antiretroviral tedavinin, yüksek CD4 T lenfosit düzeylerinde ortaya çıkan AIDS ile ilişkili olmayan kalp, karaciğer, böbrek hastalığı ve bazı kanserler gibi olaylardan çok, AIDS ile ilişkili olayların oranında azalma sağlamasıdır.

START çalışmasını desteklemediklerini dile getiren az sayıda insan dahi bu sonuçları kestirememiştir. START çalışması, bu konuda yeterli veri olmaması ve bu yönde bir talep bulunması sonucunda planlamıştır. Bu nedenle, en önemli sonuçlardan biri, kanıta dayalı tıbbın önemini yeniden gözden geçirilmesidir. Elde edilen bu sonuç, en az erken antiretroviral tedavinin yararlarını ortaya koymak kadar önemlidir.

Tüm katılımcıların izlemi devam edecektir. Bu kohortun benzersiz özelliği nedeniyle, izlemin 2016 yılının ötesine uzatılması garantilidir.

START çalışmasının daha pek çok sürprize kaynak olması muhtemeldir. Temmuz ayında Vancouver'da sunulan diğer bulguların da baş haber olması beklenmektedir.

#### Kaynaklar

1. NIAID basın konferansı ve açıklaması. Starting antiretroviral treatment early improves outcomes for HIV-infected individuals, study finds: trial results will likely impact global treatment guidelines, (27 Mayıs 2015). <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/topics/Pages/aidsReleases.aspx>
  2. START Çalışması. DSMB Açık raporları, 2009-2014. <http://insight.cabr.umn.edu/start/index.php?study=start&page=&menu=safety&submenu=DSMB>
  3. The START Trial Characteristics at Study Entry, HIV Medicine, Nisan 2015, Volume 16, Özel sayı: Supplement S1:1-146. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.2015.16.issue-s1/issuetoc>
  4. START çalışması DSMB 10. açık rapor. (15 Mayıs 2015). [http://insight.cabr.umn.edu/official\\_documents/START/open\\_DSMB/START\\_OpenDSMB\\_30May2014.pdf](http://insight.cabr.umn.edu/official_documents/START/open_DSMB/START_OpenDSMB_30May2014.pdf) (PDF)
  5. US Department of Health and Human Sciences (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Şubat 2013. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
  6. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Haziran 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

## TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

### Söyleşi

*HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında söyleşi köşesinin konuğu, Pozitif Yaşam Derneği (PYD) Başkanı Mehmet Omay. Sayın Omay'a, dergimize konuk olduğu için teşekkür ediyoruz.*

**HTB:** Pozitif Yaşam Derneği olarak yeni bir HIV testi kampanyası yürütmeye başladınız. Kampanyanızın amacından ve bu çalışmada ortaklık yaptığınız kurumlardan kısaca bahsedebilir misiniz?

**MO:** Mayıs 2015 tarihinde başlamış olduğumuz bu test kampanyasının esas amacı, HIV statüsünü bilmeden yaşayan kişileri tespit etmek ve böylelikle erken tanı ve tedaviye erişim olanaklarını güçlendirmektir. HIV

ile yaşayan kişiyi tespit edip tanı konduktan sonraki süreçte dolaylı olarak şu amaçlar gerçekleşmiş olmaktadır: Hastanın tedaviye ulaşmasını sağlamak, viral yükünü azaltarak bulaştırıcılığını azaltmak, yani toplum sağlığını korumak.

Test kampanyasındaki hedef kitle LGBTİ bireylerdir; bu nedenle Kaos, Lambda, SPOD gibi kurumların yanı sıra, İstanbul'daki bütün eşcinsel kafeler ve kulüpler,



ayrıca telefon uygulamaları, ortaklık yaptığımız kurum ve işletmelerdir.

**HTB:** HIV testi kampanyanızda geneli değil de özellikle LGBTİ bireyleri hedeflemenizin nedenlerini açıklayabilir misiniz?

**MO:** Derneğimiz 2005 yılından beri yeni tanı alan kişilere “akran danışmanlığı hizmeti” vermektedir. Son 3-4 senedir bize ulaşan HIV+ bireylerin yaşlarının 18-28 yaş aralığında yoğunlaştığı ve cinsel yönelimlerinin erkekle seks yapan erkek olduğu dikkatimizi çekti. Yani epideminin bize başvuran eşcinsel bireyler arasında artış hızı, düzcinseller arasındaki artış hızından %85 oranında daha hızlı seyretmekteydi. Bu nedenle dikkatimizi LGBTİ alanına çevirdik ve hedef kitle olarak onları seçtik.

**HTB:** Bu grup dışındaki kişiler de test kampanyanızdan yararlanabiliyor mu?

**MO:** Test broşürlerimizi özellikle LGBTİ mekânlarına ve bu alanda çalışan sivil toplum kuruluşlarına dağıtıyoruz ama bu grup dışından bir kişi broşürü görüp test olmak için bize ulaşırsa tabii ki test olabilir; sonuçta hiç kimseye cinsel yönelimini sormuyoruz.

**HTB:** Kampanyanın tanıtımında hangi araçları kullanıyorsunuz?

**MO:** Kampanyanın tanıtımı için mekânlara el broşürleri dağıtıyoruz. Haziran ayında yapılan “gay pride” etkinliğinde dağıtılan kitapçıkta test ilanımız yayınlandı. Ayrıca internetteki arkadaş bulma sitelerini ve aynı şekilde cep telefonlarındaki uygulamaları kullanıyoruz.

**HTB:** Test yaptırmak isteyenler size nasıl başvuruyor ve başvuru sonrasında süreç nasıl işliyor?

**MO:** Test yaptırmak isteyen kişi broşürde verdiğimiz cep telefonu numarasını aramak suretiyle görevli arkadaşlara ulaşıyor. Önce HIV hakkında bilgi alıyor, verilen bu danışmanlıktan sonra eğer test olmak isterse, kendisini en yakın devlet hastanesine yönlendiriyoruz. Eğer sosyal güvencesi yoksa veya bu kanalı kullanmak istemiyorsa kendisine en yakın özel bir laboratuvar adresi veriyoruz ve ücreti dernek tarafından karşılanmak üzere ücretsiz anti-HIV testi yaptırıyoruz.

**HTB:** Tanı alan bireylere ne tür destekler veriyorsunuz?

**MO:** Tanı alan bireyler derneğe ulaştıkları zaman öncelikle “akran danışmanlığı” alıyorlar. Bu danışmanlık sırasında bireyin başka sorunları

olduğu görülürse (hak ihlaline uğradıysa veya psikolojik destek gerekiyorsa vs gibi) ücretsiz hukuki danışmanlık veren avukatlarımıza veya psikolojik terapi veren gönüllülerimize yönlendiriyoruz.

**HTB:** Kampanya ne kadar zamandır devam ediyor ve ne kadar daha devam edecek?

**MO:** Kampanya resmi olarak Mayıs 2015 tarihinde başladı, hedeflediğimiz süre 6 ay idi. Ancak o kadar çok yere broşür dağıttık ve duyuru yaptık ki sanıyorum bu süre bittikten sonra da test talepleri gelmeye devam edecek. Talep devam ettiği sürece projeyi yenileyerek devam etmeye çalışacağız.

**HTB:** Şimdiye kadar kaç kişi test yaptırdı ve sonuçlar sizi şaşırttı mı?

**MO:** Doğrusunu isterseniz çok daha fazla kişinin test için müracaat etmesini bekliyorduk. Fakat test yaptırmayı kabul edenlerin sayısı beklentimizin çok altında kaldı. Şöyle ki; 3 ay içinde 600-650 kişi broşürü görüp test hattına telefon ederek bilgi aldı, ancak bunların sadece 60’ı test olmayı kabul etti. Toplumda o kadar güçlü bir yanlış bilgi ve damgalama var ki, arayanların %90’ı test yaptırmaya cesaret edemediler. Test yaptıran 60 kişinin de 12’si HIV pozitif tanısı aldı. Yani tanı alanların oranı yaklaşık %20 gibidir. Şu anda kişi sayısı az olduğu için bu oran ne kadar doğrudur bilemiyoruz, fakat kampanyanın sonuna doğru netlik kazanacaktır.

**HTB:** Bunca çabaya karşın ulaşılan kişi sayısının az olduğunu düşünüyor musunuz? Eğer düşünüyorsanız, sizce test yaptıran kişi sayısı neden az?

**MO:** Evet, ulaşılan kişi sayısının az olduğunu düşünüyoruz. Çünkü biz sadece gay-bar kulüp, kafe gibi mekânlara giden açık eşcinsellere ulaşabiliyoruz. Cinsel kimlik ve yönelimini toplumsal yaşamın her alanında gizlemek zorunda kalan bireylere ulaşma imkânımız maalesef yok. Zaten toplumdaki HIV/AIDS hakkındaki yanlış bilgi insanları korkutuyor ve test olmaktan kaçıyorlar. Bunun yanı sıra elbette anonim test, toplum-merkezli test, mobil test gibi, bireylerin çekinmeden ve kolayca erişebildiği, dünyada yaygın olarak kullanılan uygulamaların Türkiye’de olmamasının da bunda payı var.


**HTB:** 2006 yılında TC. Sağlık Bakanlığı tarafından açılan ve sonrasında kapanan HIV/AIDS Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezleri’nin yeniden faaliyete geçmesi gerektiğini düşünüyor musunuz? Bu konuda çalışmalarınız var mı?

**MO:** Bizim pilot çalışma şeklinde yürüttüğümüz



test kampanyasının sonuçları çok dikkat çekicidir. Neredeyse test olan her 5 kişiden biri HIV + tanısı almıştır. Tam bu aşamada devlet eliyle müdahale yapılması gerekmektedir. Sağlık Bakanlığının bir an önce “Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezleri” ni faaliyete geçirmesi ve anonim olarak (kimlik sormadan) anti-HIV testi yapması gerektiğini

düşünüyoruz. HIV ile enfekte olduğunu bilmeden yaşayan bireylerin tespit ve tedavi edilmesi epideminin yayılımını azaltacaktır. Aksi takdirde çok yakın bir gelecekte hem önleme çalışmaları zorlaşacak hem de tedavi harcamaları çok artacaktır.

HTB: Teşekkür ederiz. 

## Pozitif Köşe

Sene 2006 Nisan ayı...

Hayatımdaki ilk HIV testimi yaptırmak için arkadaşım Y. ile Şişli'deki bir laboratuara gittik. Birer tüp kan verdik ve birkaç gün içinde gelip sonuçlarımızı alabileceğimizi söylediler. İçimde garip bir heyecan vardı, çünkü o güne kadar cinsel ilişkilerim sırasında sadece birkaç kez korunmuşum ve etrafımda tanıdığım HIV ile yaşayan hiç kimse yoktu. Üçüncü günün sonunda aradılar. Gittim ve test sonuçlarımı aldım; negatif yazıyordu ve bir oh çektim, 28 yaşına kadar bir bulaş yaşamamışım ama bundan sonra daha dikkatli olmam gerektiğini de çok iyi biliyordum. Arkadaşımın ise kanı test için yetmemiş ve ondan bir tüp daha kan istemişlerdi. Aradan geçen 2 haftanın sonunda arkadaşım da test sonucunu aldı ve negatif olduğunu söyledi ama sanki o günden sonra arkadaşım hayatında daha bir negatifleşti, sessizleşti. Hatta beraber çalıştığımız şirketin başka bir şehirdeki şubesine transferini istedi ve gitti. Sekiz ay sonra benle beraber 4 arkadaşına aynı anda açıkladı durumunu... Herkeste hüznün vardı ve ben Y. ye sıkıca sarıldım. Bize bütün süreci tek tek açıkladı ve CD 4'leri yüksek olduğundan 4 yıla yakın bir süre ilaç kullanmadı.

Gelelim bana... 2008'de ve 2009'da birer kez test yaptırdım, 2011 ve 2012'de Pozitif Yaşam Derneği'nin ortak çalışmasıyla ikişer kez test yaptırdım. 2013 yılı Ocak ayı testimi yaptırıp laboratuardan hiçbir açıklama yapılmadan elime pozitif test sonucumu verdikleri gün, sanki kendi hayatımı dışarıdan film izler gibi kendimde olmadığım gündü. Derneğe geldim, bir yanlışlık olabileceğini söyledi arkadaşlarım ama ben karamsardım kesin enfekte olmuşum... Hayatım yeni yeni düzene giriyordu hal bu ki, yeni bir sevgilim vardı, işler yolunda gidiyordu, yeniden spora başlamıştım... Şimdi kesin sevgilim benden ayrılacaktı, işlerim aksayacaktı.

Şişli Etfal Hastanesi'nden randevu aldık, dernekdeki arkadaşım bana eşlik etti. Hayatımda ilk kez bu kadar çok kan vücudumdan çıkmıştı sanki. Toplamda 6 tüp kan aldılar lakin bana 6 litre gibi geldi. Bir ay sonra da doğrulama testimi aldım. Sürecin nasıl ilerlediğini daha önce tanıdığım HIV ile yaşayan arkadaşlardan dinlediğim için biraz biliyordum fakat işin psikolojik kısmını başına gelmeden insan tam olarak anlayamıyormuş. İlk önce sevgilime durumu açıklayıp onun da test yaptırmasını sağladım. O negatif çıktı ve durumumu kabul edip benle beraber olmaya devam etti. Bu, benim durumuma adapte olmamı çok kolaylaştırdı. Uzun zamandır tek başıma yaşıyordum ve yalnız kalmak iyi gelmediği için başlangıçta mümkün olduğu kadar sosyal olmaya çalıştım ve günden güne bu yeni duruma alıştım. Düzenli olarak Şişli Etfal Hastanesi'nde doktorum Alper Gündüz ile kontroller devam etti. Direnç testi için deneğin yönlendirmesi ile diğer 4 HIV pozitif arkadaşla birlikte Kocaeli Üniversitesi'ne gidip kan verdik. Her hangi bir direnç çıkmadı çok şükür.

Bir buçuk yıl boyunca ilaç almadan CD4'ler 400 ün altına düşene kadar dikkatli bir şekilde yaşadım. 2014 sonunda da ilaca başladım. İlk haftanın sonunda Stocrin bende alerji yaptı, feci bir 3 gün geçirdim. Sonrasında doktorum Prezista + Norvir + Truvada kombinasyonunu başlattı... Şu anda CD4'lerim 900 civarında seyrediyor. Spor yapıyorum düzenli olarak, yediklerime dikkat ediyorum ve çok şükür birkaç soğuk algınlığı dışında bir rahatsızlık yaşamadım. Evet, öncesinde HIV ile yaşayan arkadaş sahibiyken sonrasında HIV ile yaşayan bir birey oldum... Aslında gözümün önünde örnekler varken yeteri kadar dikkat edemedim ama şu anda çevremde olan herkesi test yaptırmaya sevk ediyorum. Tabi birçok arkadaşım HIV pozitif olduğumu bilmiyor. Bazı yakın arkadaşlarıma söyledim, tepkileri çok sert olmadı; tabi üzüldüler...

Şu an hayatım eskisine nazaran daha düzenli çünkü daha sağlıklı olmam gerektiğinin farkına vardım. Spor, daha az alkol ve hayata daha pozitif bakmam

gerektiğini, kendimi gereksiz hiçbir şey için üzmemem gerektiğini anladım. Geç de olsa...

Bay Mor 

## Sıcak gelişme: *START* çalışmasının sonuçları HIV pozitif bireyler için ne anlam taşıyor?

*Simon Collins, HIV i-Base*

27 Mayıs 2015’de, beklenenden yaklaşık 18 ay önce, halen sürmekte olan en geniş çaplı HIV çalışmalarından birinde, erken bulgular açıklanmıştır.

Haber, Washington’da, ABD Ulusal Alerji ve Bağışık Hastalıklar Enstitüsü (NIAID) başkanı Dr. Anthony Fauci tarafından bir basın toplantısında verilmiştir.

Zamanlamanın beklenenden erken olmasının yanı sıra, çalışmada elde edilen bulgular da önceden kestirilememiştir.

Basın açıklamasında söylendiği gibi, bu bulgular, tüm dünyada HIV tedavi kılavuzlarının değişmesine neden olacaktır.

### **Çalışma ve çalışmada elde edilen önemli bulgular nedir?**

Bu, Antiretroviral Tedavinin Stratejik Zamanlaması (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment-START) adlı uluslararası bir çalışmadır.

Çalışma, 2009 yılından bu yana, erken tedavinin etkisini araştırmaktadır. Olgulara tedavi ya CD4 T lenfosit sayısı halen 500’ün üzerindeyken başlanmış, ya da 350’ye ulaşıncaya dek beklenmiştir.

Bulgular konusunda sadece doktorlar ve araştırmacılar heyecan duymamıştır; bunlar, HIV pozitif bireyler açısından da önem taşımaktadır.

### **Başlıca bulgular**

CD4 sayısı yüksek iken tedaviye başlayan bireylerde HIV tedavisi güvenlidir. *START* çalışmasının katılımcılarının birçoğunda CD4 sayısı 800’ün üzerindedir.

Erken tedavi, yüksek CD4 düzeylerinde bile AIDS ile ilintili ciddi olayların daha az ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Erken tedavinin en çok kalp, karaciğer, böbrek hastalıkları ve AIDS ile ilişkili olmayan bazı kanserler üzerinde olumlu etkileri olması beklenirken, bunun tam tersi gerçekleşmiştir. Bu önemli bir haberdir.

Bulgular, hem düşük hem de yüksek gelirli ülkelerde benzer bulunmuştur. Bu da HIV tedavisinin tüm ülkelerde daha kolay ulaşılabilir olmasını sağlamalıdır.

*START* çalışmasındaki tüm katılımcılara bu aşamada, tedaviye erken, hatta CD4 sayıları çok yüksekken bile başlama seçeneği sunulmuştur.

### **Bu sonuçlar neden bu kadar heyecan yaratmaktadır?**

*START* çalışmasının sonuçları, birbiriyle ilişkili en az üç nedenle önemlidir.

Öncelikle, HIV tedavisinin reçete edilme şeklini değiştireceklerdir. Son 30 yıldır, HIV tedavisi konusundaki kararların çoğu CD4 sayısının belli bir düzeye inmesine bağlı olmuştur. *START* çalışmasının sonuçları, HIV tanısının ardından bir sonraki adımın artık tedavi olacağı anlamına gelmektedir.

İkincisi, çalışmanın bulguları, tedavi ve korunma açısından elde edilecek yararların çakıştığını göstermektedir. Başka çalışmalarda, tedavinin, HIV bulaşını dramatik ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Şimdi, korunma amaçlı tedavi kullanan bireyler, tedavinin kendileri için de doğrudan yararları olduğunu bileceklerdir.

Üçüncüsü, bu bulgular, AIDS salgınını sona erdirmek için programların tasarlanmasını kolaylaştıracaktır.

### ***START* çalışmasına kimler dâhil edilmiştir?**

Araştırma çalışmaları, gerçek insanlar hakkında gerçek öykülerdir. *START* çalışmasına dâhil edilen

HIV pozitif gönüllüler de birbirinden farklı ilginç özelliklere sahip bireylerdir.

Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey ve Güney Afrika, Asya ve Avustalya'da 35 ülkeden katılımcılar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Katılımcıların yaklaşık yarısı eşcinsel erkeklerdir ve her dört kişiden en az biri kadındır. Ortalama yaş 36'dır ve 18 ile 81 arasında değişmektedir.

Katılımcıların tamamı CD4 sayısı 500'ün üzerinde iken çalışmaya alınmıştır ve ortalama 3 yıl boyunca izlenmiştir.

Ancak, genel toplumda olduğu gibi, bu bireylerin de başka sağlık sorunları da bulunmaktadır.

Üçte biri sigara kullanmaktadır.

Yarisında kalp hastalığı açısından en az bir risk faktörü bulunmaktadır.

Beşinden birinde yüksek kan basıncına bağlı komplikasyon vardır.

Çalışma, diyabet, hepatit koenfeksiyonu, alkol ve madde sorunları ve depresyon dâhil psikolojik sorunları olan bireyleri de kapsamaktadır.

### ***Erken tedavi ne kadar yarar sağlamıştır?***

Olguların CD4 sayısı yüksek olduğundan HIV enfeksiyonuna bağlı risklerin nadir görüleceği tahmin edilmiştir. Elde edilen bulgular da bu doğrultuda olmuştur.

Olguların %3'ünde azında ciddi komplikasyon gelişmiştir. Her iki grupta da bu tür olguların sayısı, beklenenden daha az bulunmuştur. Ancak, iki grup arasındaki fark, çalışmanın akıbetini değiştirecek kadar büyük olmuştur. Bundan sonra çalışmaya katılan tüm olgulara erken tedavi seçeneği sunulacaktır.

Erken tedavi kolundaki bireylerde HIV ile ilişkili ciddi bir hastalık gelişme riskinin neredeyse yarı yarıya daha az olduğu saptanmıştır (%53 azalma) ve tedaviye geç başlayanlarla yapılan karşılaştırma çok anlamlı bulunmuştur.

Erken tedavi kolunda HIV ile ilintili kanserlerin (Kaposi sarkomu, non-Hodgkin lenfoma) ve tüberkülozun daha az ortaya çıktığı saptanmıştır.

### ***Tedaviye erken başlamanın riski var mıdır?***

Çalışmanın henüz sadece erken bulguları

açıklandığından, risk olup olmadığını anlamak için çalışmanın sonlanmasını beklemek gerekecektir.

Tedavi kullananların kaçında viral yükün saptanabilir düzeyin altında olduğu henüz bilinmemektedir. Tedavinin yan etkileri hakkında bilgi verilmemiştir. İlaç direncinin önemli bir uyarı olup olmayacağı bilinmemektedir.

Tedavinin, genel yaşam kalitesini nasıl etkilediği hakkında da henüz bilgi yoktur.

Ana çalışmanın yanı sıra, bazı alt çalışmalarda da bu konular incelenmiştir.

Yine de genel olarak bakıldığında, ciddi hastalıkların az sayıda görülmüş olması, erken tedavinin yararlarının, risklerinden daha ağır bastığını düşündürmektedir.

### ***Şimdi ne olacak?***

Çalışmaya katılan tüm bireyler izlenmeye devam edilecek.

Zaten tedaviye başlamış olanlar aynı tedaviyi kullanmaya ve izlenmeye devam edecekler.

START çalışmasına dâhil olmuş, fakat henüz tedaviye başlamamış olanlara artık tedavi önerilecek.

Önümüzdeki iki ay içinde, araştırmacılar, çok önemli bilgiler toplamaya devam edecekler ve daha sonra bu bilgiler ayrıntılı olarak analiz edilecek.

Bu bulgular ve alt çalışmalardan elde edilen bulgular, Temmuz 2015'de Kanada Vancouver'da yapılacak olan Uluslararası AIDS Konferansı'nda sunulacak.

START çalışması, uzun vadeli izlemde belki de bir daha elde edilmesi mümkün olmayacak bazı avantajlara sahip olan bir hasta grubunun oluşmasını sağlamıştır.

Çalışma kapandığında, tüm katılımcılara en az altı ay daha tedavi sağlamak konusunda bir taahhütte bulunulmuştur. Bunun nedeni, çalışmaya katılan her ülkede, sağlık hizmetini sunanların sorumluluğu üstlenmesine zaman tanımadır.

### ***Hasta toplumunun bakış açısı***

START çalışması, hasta toplumunun sağlam kanıtlar elde edilmesi talebinden köken almıştır.

Yeterli kanıt olmadığında uzman görüşlerine itibar etmek zorundayız. Bu konuda yeterli kanıt olmaması, bundan önce hazırlanmış olan kılavuzların, her

zaman doğru öneriler yapmamış olabileceği anlamına gelmektedir. HIV tedavisinin erken yıllarında, kanıtlar elde edildikçe kılavuzlarda değişiklik yapıldığı pek çok örnek mevcuttur.

Bu nedenle START çalışması, uzman görüşüne karşılık kanıt talep etme açısından önemli bir gelişmedir. Sağlam kanıtlar, iyi bir sağlık hizmeti almanın vazgeçilmez bir basamağıdır. Tedaviye ne zaman başlanması gerektiği sorusu tartışılırken, dayanak noktası, elde edilen bulgulara ne kadar güvenildiği olmalıdır.

Tüm dünyada 12 milyondan fazla insan HIV tedavisi almakta olduğundan, tedaviye başlamak için en iyi zamanın ne olduğu konusundaki karar, en kaliteli kanıtları gerektirecek kadar önem kazanmıştır. Bunun için, birkaç bin insanın gönüllü olduğu randomize bir çalışmanın yapılması gerekmiştir.

Çalışmaya ilk olgunun alınmasından bu yana pek çok gelişme olmuştur. 2009 yılında çalışmaya ilişkin tartışmalarda, hiç kimsenin, bu kadar yüksek CD4 düzeylerinde tedaviye başlamak istemeyeceği endişesi

Daha ayrıntılı bilgi için:

*i-Base Q&A on the START results.*

<http://i-base.info/i-base-qa-on-the-start-study-results>

*Basın bildirisi, NIAID'in basın bildirisi ve NIAID Soru ve Yanıtlar çevrimiçi olarak aşağıdaki adreste bulunabilir.*

<http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2015/Pages/START.aspx#>

*Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu'nun açık erişimli raporları START web sitesinde yer almaktadır.*

<https://insight.cabr.umn.edu/start/index.php?study=start&page=&menu=about>

*START çalışmasının bulgularına ilişkin teknik rapor, HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında yer almaktadır.*


<http://i-base.info/htb/28261>

dile getirilmiştir.

Tek isteğimiz sağlam kanıtlar elde etmekten bu çalışmayı yine de desteklemeyenlerin bulunması, hatta bu çalışmanın yapılmasına karşı çıkması üzüntü yaratmıştır.

Elde edilen bulgular, çalışmaya neden gereksinim duyulmuş olduğunu tam olarak ortaya koymuştur. Hiç kimse, çok yüksek CD4 düzeylerinde erken tedavinin, AIDS ile ilişkili olayların azalmasını sağlayacağını önceden düşünmemiştir.

Çalışmaya katılanların çoğunun çalışmada kalmış olması önemlidir. Hatta yeni ilaçlar için yapılan çalışmalarda bildirilenden daha fazla bireyin çalışmada kalması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, bulgularla ilgili tartışmalara geçmeden önce biraz durup, bu çalışmayı tasarlayıp yürüten ekibin ve çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan HIV pozitif bireylerin takdir edilmesinde yarar vardır; onlar olmadan bunların hiçbirinin elde edilmesi mümkün olmazdı. 

## ***The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)***

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

## ***Jenerik Klinik Formlar***

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

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

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

**Photography by Wolfgang Tillmans**

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

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

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

<http://www.ukcab.net>

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

İlaç endüstrisi ve toplum savunucuları ile tedavi maliyeti ve tedaviye erişim konusunda yapılan iki

toplantının raporlarını içermektedir.

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

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

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


## ***Treatment ‘Passports’ (Tedavi Pasaportları’)***

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

## ***HTB South (HTB Güney)***

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

## ***ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)***

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



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

## *HIV Treatment Bulletin*

**Editör:** Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

### **Tıbbi Danışmanlar:**

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, 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>