

hiv + tedavi bülteni

türkiye Ağustos 2014 sayı:2

EDİTÖRDEN	03	HCV koenfeksiyonu	22
KONFERANS RAPORLARI	04	+ HIV pozitif ve negatif eşcinsel erkeklerde cinsel yolla bulaşan HCV enfeksiyonu	
21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI)		Bulaşma ve önleme	24
3-5 Mart 2014, Boston ABD		+ Birden çok ülkeyi kapsayan bir analizde antiretroviral tedavinin kapsayıcılığı arttıkça HIV enfeksiyonu hızı da düşmektedir	
20. Uluslararası AIDS Konferansı		ANTİRETROVİRALER	25
20-25 Temmuz 2014, Melbourne Avustralya		Yan etkiler	
3. İngiliz HIV Birliği ve İngiliz Cinsel Sağlık ve HIV Birliği Ortak Konferansı		Zambiya'da tenofovir kullanan ve böbrek işlev bozukluğu olan HIV pozitif kişilerde ölüm oranında artış yoktur	
1-5 Nisan 2014, Liverpool İngiltere		KILAVUZLAR	27
Şifaya ilişkin araştırmalar	04	+ Amerika Birleşik Devletleri yenilenmiş erişkin tedavi kılavuzu (Mayıs 2014)	
+ Patogenez ve şifaya ilişkin araştırmalarda yeni neler var? CROI 2014		TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	29
+ Uluslararası AIDS Konferansı'nda (2014) şifa konusunda sunulan çalışmalar: TILDA rezervuarı ölçüyor ve romidepsin rezervuarı aktive ediyor		+ Editörün seçtikleri	
Temel bilimler ve immünoloji	12	- İnterferon: İki ucu keskin bıçak	
+ Antiretroviral tedavi çağında CD4/CD8 oranının anlamı		- Erken tedavi yeterince erken olmayabilir	
+ HIV enfeksiyonunun baskılanmasına karşın CD4 T hücrelerinde yeterli artış sağlanamaması, mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır		+ Söyleşi	
+ Mississippi olgusunun olası etki ve sonuçlarıyla mücadele etmek		+ Pozitif Köşe	
Antiretroviraller	17	I-BASE YAYINLARI	35
+ Günde tek doz lopinavir/ritonavir çocuklarda ve gençlerde rutin kullanım için önerilmemektedir			
+ Efavirenz için farmakokinetik hedefler çok yüksek olabilir			
+ PIVOT Çalışması: beş yıl süreyle PI/r monoterapisi stratejisinin uygulandığı çalışmanın ileri analizi			

hiv +tedavi bülteni türkiye

Ağustos 2014 / 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), 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.

EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2014 yılının ikinci sayısını görüşlerinize sunmaktan memnuniyet duymaktayım. Bültenin bu sayısında yine üç önemli toplantıda sunulmuş dikkat çeken çalışmalar çoğunluğu oluşturuyor. Günümüzde, HIV enfeksiyonunun şifa ile sonlanması konusunda yapılmış çalışmalar son zamanlarda epey hız kazandı ve elde edilen her bulgu, hastaların ve hekimlerin heyecanla beklediği güzel habere biraz daha yaklaştığımız izlenimini uyandırıyor. Bu sayıda da bu önemli toplantılarda sunulmuş, şifa konusundaki çalışmalar hayli dikkat çekiyor.

Türkiye'den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, HIV salgınının erken dönemlerinde oluşturduğu fon ile tüm dünyada HIV/AIDS ile ilgili büyük çaplı sosyal projelere imza atan kozmetik firması M.A.C yöneticileri konuk oldu. Ayrıca, Nature dergisinde yayımlanmış ve şifa ve HIV rezervuarının oluşmasına ilişkin iki çalışmanın geniş özetini ve yorumunu da bu sayfalarda ilgiyle okuyacağınızı düşünüyorum.

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

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

KONFERANS RAPORLARI

21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI)

21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
3-5 Mart 2014, Boston ABD

20. Uluslararası AIDS Konferansı

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

3. İngiliz HIV Birliği ve İngiliz Cinsel Sağlık ve HIV Birliği Ortak Konferansı

3rd Joint Conference of BHIVA and BASSH
1-5 Nisan 2014, Liverpool İngiltere

Şifaya ilişkin araştırmalar

Patogenez ve şifaya ilişkin araştırmalarda yeni neler var? CROI 2014

Richard Jefferys, TAG

Daha önceki raporlarda gözden geçirilmiş olan çalışmalara (tam iyileşme sağlanan ikinci bir çocuk olgu, Sangamo'nun gen tedavisi ve latentliği geri çeviren maddelerin kısıtlılıkları) ek olarak Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2014'de, patogenez ve şifa konusunda yapılan araştırmalara ilişkin birçok başka sunum yapılmıştır.

Dikkati çeken çalışmalara ilişkin kısa özetler aşağıda sunulmuş ve mümkün olduğunca bu çalışmaların web sunumlarına ilişkin bağlantılar ve posterler de konuya dâhil edilmiştir. PDF dosyası bulunmayan posterlerin özetleri program ve özet kitabında bulunabilir. Tüm konferanslara çevrimiçi olarak ulaşmak mümkündür ve birçok postere de PDF formatında ulaşılabilir.

Boston hastalarında HIV'in geri tepmesi

Timothy Henrich, Boston'da tamamen iyileşmiş olmaları beklenirken HIV replikasyonunun gecikmeli olarak yeniden başladığı iki hastaya ilişkin ayrıntılı bilgi sunmuştur. [1]

Henrich'in bu sunumuna web sunumu şeklinde ulaşmak mümkündür. [2] Bu hastalar, antiretroviral tedavi kesildikten sonra sık aralıklarla izlenmiş olsa da, her iki olguda da viral yük çok yüksek düzeylere

ulaşmış ve bu yükselmeye, akut enfeksiyon belirtileri eşlik etmiştir. Bunun en olası açıklaması, kanserlerini tedavi etmek amacıyla bu hastalara aktarılmış olan kök hücreler tarafından yeni oluşturulan bağışıklık sisteminin, daha önce HIV ile karşılaşmış olmamasıdır. HIV'e özgül hücresel bağışık yanıtın viral yükteki geri tepmenin öncesinde bulunmayıp daha sonra ortaya çıkmış olması, yukarıda belirtilen olası açıklamayı doğrular niteliktedir. Heinrich, CROI 2014'den hemen önce HIV pozitif bireylerin katıldığı, şifaya ilişkin çalışmaların tartışıldığı bir çalıştayda, bu bireylerde, HIV rezervuarının boyutunun en az 3 log miktarında küçüldüğüne dikkati çekmiş ve antiretroviral tedavinin kesitiye uğradığı dönemde çok düşük düzeyde olduğu konusunda bir tahmin yürütüldüğünü ifade etmiştir; olgulardan birinde rezervuarın 290-2900 hücre, diğerinde 40-730 hücre boyutunda olduğu tahmin edilmektedir. [3] Elde edilen bulgular, latent rezervuarı azaltmak suretiyle HIV enfeksiyonunu tam olarak tedavi etmeyi amaçlayan yaklaşımlar için çıtanın fazlasıyla yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Hiperakut HIV enfeksiyonunun tedavisi

San Francisco California Üniversitesi'nden Hiroyu Hatano'nun, temas öncesi profilaksi konusunda yapılacak olan bir projeye dâhil edilmeden hemen önce HIV ile enfekte olan bir bireyde çok erken antiretroviral tedavi konusunu irdeleyen poster sunumu, büyük bir kalabalık kitlesinin ilgisini çekmiştir. [4]

Enfeksiyon, çalışmaya dâhil edilen hastaya, son tarama ziyaretinde temas öncesi profilaksi amacıyla Truvada başlandıktan sonraki 13 günlük kısa pencere dönemi sırasında ortaya çıkmıştır. Truvada'nın başladığı gün alınan kandaki viral yük yedi gün sonra 220 kopya/mL şeklinde bir sonuç verdiğinde, bu olguda geleneksel antiretroviral tedavi rejimine geçilmiştir. Yedi gün sonra tekrarlanan viral yük 120 kopya/mL bulunmuştur; enfeksiyondan yaklaşık 32 gün sonra yapılan hücre ile ilişkili HIV RNA testinde her bir milyon CD4 T lenfosit başına 4,7 kopya saptanmıştır. Bunun ardından yapılan HIV RNA, DNA ve replikasyon yeteneği olan virüsü inceleme testlerinin hepsi negatif bulunmuştur. Bu bulgular, enfeksiyonun bu kadar etken evresinde verilen antiretroviral tedaviyle, CROI 2013'de sunulan Mississippi bebeğine eşdeğer bir erişkin olgunun ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. [5] Ancak, Boston hastalarına ilişkin deneyim, negatif virolojik testlerin yorumu konusunda dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu olguda da 12 aylık bir antiretroviral tedavinin ardından tedaviye ara verilmesi planlanmaktadır.

Tam şifa elde edilen üç fare

Qingsheng Li'nin Hatano'nun hemen yanında yaptığı ilginç poster sunumu ise aynı düzeyde ilgi uyandırmamıştır. Li'nin çalışması, insanlaştırılmış fare modelinde, hayvanlar HIV ile enfekte edildikten altı saat sonra antiretroviral tedaviye başlamak suretiyle Mississippi bebeğinde elde edilen sonucu tekrarlamayı hedeflemiştir. Antiretroviral tedavi iki hafta sürdürülmüş ve daha sonra tedaviye ara verilmiştir. [6]

Tedaviye ara verildikten sonra, hatta CD8 T hücreleri tüketildikten sonra bile HIV RNA ve DNA saptanabilir düzeyin altında kalmıştır ve bu sonuç, araştırmacıların, şifanın elde edildiği sonucuna varmalarına yol açmıştır. Konferansın özet kitabında sunulan ilk deney antiretroviral tedavi gören üç fare ile üç kontrol fareyi kapsamaktadır; ancak posterde, enfeksiyon edinildikten sonra daha geç zaman dilimlerinde (12 saat ve 18 saat) antiretroviral tedavi uygulanmış olan yeni gruplara ilişkin veriler de yer almıştır. Bu hayvanlarda HIV, antiretroviral tedaviye ara verildikten sonra geri tepmiştir. Ne yazık ki poster henüz CROI web sitesinde yer almamaktadır (verilen bağlantı özet kitabına aittir).

HIV'in entegrasyonu, latentliği ve CD4 T hücrelerinin sağkalımı

Yayımlanmış olan en az iki çalışma, entegre olmuş HIV provirüsü taşıyan CD4 bellekli T hücrelerinin homeostatik proliferasyonunun, vücuttaki HIV DNA miktarını artırabildiğini ortaya koymuştur. [7,8]

Bu çalışmalarda, büyük oranda kusurlu olan ve ancak konakları olan CD4 T hücresinin proliferasyonu sonucunda çoğalabilen virüs genomlarının kopyalarının izi sürülmüştür. Hoemostatik proliferasyon, bellekli T hücrelerinin sürdürülmesini ve T hücresi yetmezliği durumunda çoğalmalarını sağlayan normal bir immünolojik mekanizmadır. Bu işlemin HIV rezervuarının sürdürülmesindeki rolü, daha düşük CD4 T hücresi sayılarında CD4 T hücresi proliferasyonunun daha hızlı olması ve HIV proviral DNA düzeylerinin daha yüksek olması (her ne kadar bu düzeyler, bellekli CD4 T lenfosit havuzunun tüm boyutuna kıyasla çok düşük olsa da) şeklindeki bulguya dayanılarak, uzun yıllar önce tanımlanmıştır. [9]

CROI 2014'deki birkaç sunumda bu fenomen farklı bir biçimde, CD4 T hücresinin genomunda tam aynı yere entegre olmuş HIV provirüslerinin proliferasyonunu göstermek suretiyle ortaya konmuştur. [10,11,12,13]

Bunun yanı sıra, Thor Wagner, HIV provirüslerinin sıklıkla, CD4 T hücrelerinde hücre döngüsü ve hücre farklılaşması ile ilişkili belirli genlerdeki benzer bölgelere entegre olduklarını bildirmiştir. Bu durum, HIV'in bu genlere entegrasyonunun, latent olarak enfekte olmuş CD4 T hücrelerinin çoğalmasını ve uzun ömürlü olmasını teşvik ettiği düşüncesini doğurmuştur. Wagner, HIV'in daha çok entegre olmayı tercih ettiği bazı genlerin, kanser gelişiminde rol oynadıklarını vurgulamıştır ve bu bulgu, Ulusal Kanser Enstitüsü Stephen Hughes laboratuvarında yapılmış bir çalışmanın posterinde tekrarlanmıştır.

Ancak, Bach2 gibi genlerin de CD4 T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynadığı bilinmektedir [14] (CROI sunumlarının ikisinde de bundan söz edilmemiştir); bu durumda, bunun gibi genlerin, HIV'in enfekte ettiği CD4 T hücrelerinde aktif olması mantıklı görünmektedir ve virüsün, aktif genlere entegre olmayı tercih ettiği zaten bilinmektedir. [15] Bu entegrasyon bölgelerinin herhangi bir kötü niyet göstergesi mi olduğu, yoksa bunların, HIV'in enfekte ettiği hücrelerde en kolay ulaşabildiği bölgeleri mi yansıttığı konusunun açıklığa kavuşturulması için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Mevcut kanıtlar, bu genlerin, uzun ömürlü bir fenotipe

farklılaşan CD4 T hücrelerinde aktif ve HIV için uygun yerleşim bölgeleri niteliği taşıdığı şeklinde basit bir açıklamanın daha akla yakın olduğunu düşündürmektedir.

Science dergisinde Jon Cohen tarafından yapılmış olan araştırmaya ilişkin bir makalede, [16] Wagner'in meslektaşı Lisa Frenkel, HIV pozitif bireylerde ortaya çıkan kanserlerle bu genetik bağlanma bölgeleri arasında bir bağlantı olabileceğini ileri sürmektedir; ancak bu kanserlerin çoğunun hem HIV pozitif hem de HIV negatif bireylerde bağışık yetmezlik ve yangı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olduğundan, bana göre Frenkel'in iddiası çığırca kurgusal bir abartıdan ibarettir.

Bu makale ayrıca, uzun süreli HIV tedavisinin kanser oranlarında bir artışa neden olduğu şeklinde bir yanlış anlamaya da neden olabilir. Oysa literatürde yer alan yayınlar, bazı HIV pozitif bireylerde AIDS ile ilintili olmayan bazı kanserlerin gelişme riskinin, HIV negatif bireylerdekinden daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır; burada yaş, en güçlü ve en tutarlı faktördür. Bu konuda 2012'de yapılmış olan bir derlemede, "AIDS ile ilintili olmayan kanserler özellikle erkeklerde yüksektir; kadınlarda bu kanserlerin gelişme riski, genel toplum ile kıyaslandığında farklı değildir" ifadesi kullanılmıştır. [17]

HIV entegrasyonunun ve latentliğinin kanseri teşvik edici etkisine cinsiyet açısından taraflı bir yaklaşım mantıklı görünmemektedir ve T hücreli kanserler HIV pozitif bireylerde nadir görülmektedir. Özetle, bu konuda yeni veriler beklenirken, Frenkel'in, HIV latentliği ile kanser gelişimi arasında bir bağlantı olduğu şeklindeki önerisine kuşkuyla yaklaşılması gerektiğini savunmaktayım.

Bağışağı hedef alan anti aktivasyon stratejileri ile elde edilen zayıf başarı

CROI 2014'de sunulan posterler arasında, mikrobiyal translokasyon yolağını (bağırsaktaki bakteriyel ürünlerin sistemik dolaşıma sızması) hedefleyerek bağışık aktivasyonu hafifletmeyi amaçlayan tedavilere ilişkin dört farklı klinik çalışma bulunmaktadır.

Sevelamer (kanda yüksek fosfor düzeylerinin düzeltilmesi için kullanılan ve bakteriyel lipopolisakaridi bağlayabilen bir tedavi) ve meselamin (yangısal bağırsak hastalığında mukozadaki yangıyı azaltan bir tedavi) mikrobiyal translokasyon ve yangı göstergeleri üzerinde etkili bulunmamıştır. [18, 19]

Rifaksimın antibiyotiği, bağışık aktivasyonun ve yangının bazı göstergelerinin düzeylerinde küçük düşüşler sağlamıştır. [20]

Küçük çaplı bir çalışmada, probiyotik ek ürün Biola'nın, sekiz hafta içinde D-dimer düzeylerinde üçte birlik anlamlı bir düşüş sağladığı bildirilmiştir; çalışmada 12 olgu probiyotik, yedi olgu plasebo kullanmış, altı olgu ise kontrol olarak çalışmaya alınmıştır. C-reaktif protein ve interlökin (IL)-6 düzeylerinde düşme eğilimi gözlenmiş, ancak mikrobiyal translokasyon göstergelerinde değişiklik olmamıştır. [21]

Bu bulguların, daha geniş çaplı ve daha uzun izlem süresi olan çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

VISCONTI kohortunda HIV'e özgül CD4 T hücresi yanıtları

VISCONTI kohortu, HIV enfeksiyonunu edindikten sonra çok erken dönemde ortalama üç yıl boyunca tedavi edilen ve antiretroviral kesildikten sonra viral yükü saptanabilir düzeyin altında kalan veya çok düşük seyreden bireylerden oluşmaktadır.

Kohorta ilişkin son yayında 14 kayıtlı üyesinin olduğu belirtilmişse de, [22] şu ana dek sayının 20'ye ulaştığı şeklinde duyular alınmaktadır.

Elit kontrol hastalarının çoğunda gözlenen, HIV'e özgül CD8 T hücrelerindeki güçlü yanıtlar bu kohortta bulunmamaktadır; ancak CROI 2014'e dek, bu olguların HIV'e özgül CD4 T hücresi yanıtlarına ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir.

Assia Samri posterinde, konortta HIV p24 antijenine özgül CD4 T hücrelerinin "görece yüksek sıklıkta" saptanabilir olduğunu ve antiretroviral tedavi kullananlardakine görece daha polifonksiyonel bir profile sahip olduğunu, fakat daha bol miktarda olmadığını bildirmiştir.

Ancak bu veriler çapraz kesitseldir ve bu yanıtların, antiretrovirallerin olmadığı bir ortamda sürekli düşlük düzeyde seyreden viral yükün nedeni mi yoksa etkisi mi olduğu sorusunu yanıtlaması mümkün değildir. [23]

Makalarda anti-PD-L1 antikoru

PD-1 reseptör yolağının hedeflenmesi, HIV latentliğinin geri döndürülmesi ve tükenmiş olan HIV'e özgül T hücresi yanıtlarının yeniden canlandırılması için bir yöntem olarak önerilmiştir. AIDS Clinical Trials Group, PD1 ligandına (PD-L1) karşı bir antikorun deneneceği bir çalışmaya başlamak üzeredir. [24]

CROI 2014'de, Stephen Mason, SIV ile enfekte edilmiş ve antiretroviral tedavi kullanan makaklarda anti-PD-L1 ile yapılan bir prelinik çalışmanın sonuçlarını sunmuştur. Bu maddenin kullanımının güvenli olduğu ve antiretroviral tedavi kesildikten sonra viral yükün önemli ölçüde fakat kısa süreli geri tepmesine yol açtığı saptanmıştır. [25]

EraMune 02 çalışmasının bulguları

HIV rezervuarlarının tedavi amacıyla azaltılmasına ilişkin ilk klinik çalışmalardan ikisi EraMune 01 ve 02 çalışmalarıdır. Bunlar, French Objectif Recherche Vaccins SIDA işbirliği tarafından desteklenmektedir. Her iki çalışmada da antiretroviral tedaviye ek olarak IL-7 (EraMune 01) veya DNA/Ad5 "prime-boost" tedavi edici HIV aşısı (EraMune 02) kullanılmıştır.

EraMune 01 çalışmasının bulguları daha önceki bir CROI'da sunulmuştur. HIV rezervuarında önemli bir azalma gösterilmemiştir; HIV DNA düzeyinde IL-7 aracı ve latent olarak enfekte olmuş hücrelerin proliferasyonundan kaynaklanan bir artış saptanmıştır. EraMune 02 çalışmasının bulguları ise CROI 2014'de bir poster ile sunulmuştur; bu çalışmada da HIV DNA düzeylerinde önemli bir azalma sağlanmamıştır.

Ancak aşı, antiretroviral kullanan bireylerde HIV'in Gag, Pol ve Env antijenlerine karşı T hücreleri yanıtını önemli ölçüde indüklemeyi başarmıştır. [26]

Prednizolonun antiretroviral kullanılmayan durumlarda CD4 T hücreleri sayısını artırabileceğine ve hastalığın ilerlemesini yavaşatabileceğine dair kanıt

1990'ların başlarında, HIV ile enfekte bireylerde

bağışıklığı baskılayan bir ilaç olan prednizolon ile yapılan, kontrol grubu olmayan ve açık etiketli bir çalışmanın bulguları heyecan yaratmıştır. [27]

Araştırmacılar, ilacın uygulanmasının, CD4 T hücrelerinde, o günlerde monoterapi veya ikili tedavi şeklinde kullanılan antiretroviral ilaçlarla elde edilemeyen ölçüde artışlara yol açtığını bildirmişlerdir. Üç ilacı kapsayan antiretroviral tedavinin kullanıma girmesi, bu prednizolon çalışmasını tarihe gömmüştür. Ancak CROI 2014'de sunulan bir randomize çalışmanın bulguları, geçmişte elde edilmiş olan bu verilerin rastlantısal olmadığını düşündürmektedir. [28]

Çalışma Tanzanya'da, antiretroviral tedavinin sadece CD4 T hücreleri sayısı düşük olan kişilerde endike olduğu dönemlerde yürütülmüştür. Antiretroviral tedavinin endike olmadığı bireylerin prednizolon ile tedavi edilmesi, CD4 T hücreleri sayısında önemli ölçüde bir artış sağlayarak, klinik ilerleme riskini azaltmıştır.

Bu bulgular, bağışık aktivasyonun, HIV enfeksiyonunun ilerlemesindeki rolünün altını çizmektedir; çünkü prednizolon, virüsü doğrudan inhibe etmeden bu yolak üzerinden etki göstermektedir. Araştırmacılar, bu ilacın, bağışık aktivasyonu inhibe edebileceğini ve belki de kaynakları sınırlı bölgelerde asemptomatik HIV enfeksiyonunun erken tedavisinde bir rolü olabileceğini ileri sürmektedirler. Ancak, etkinliği kanıtlanmış olan antiretroviral tedaviye küresel çapta ulaşımın artırılması konusundaki çabalar dikkate alındığı takdirde, ikinci önerinin tartışılmalı olduğu söylenebilir. +

Alıntı

TAG Basic Science Blog. Catching Up with Pathogenesis and Cure Research from CROI 2014. (16 Mayıs 2014).

Kaynaklar

Tüm kaynaklar, başka türlü belirtilmedikçe 21. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), (3-6 Mart 2014, Boston) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

1. Jefferys R. HIV rebounds in Boston stem cell transplant recipients. HIV Treatment Bulletin Ocak/Şubat 2014.

<http://i-base.info/htb/24509>

2. Henrich TJ. HIV-1 rebound following allogeneic stem cell transplantation and treatment interruption. 21. CROI. 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru sözlü sunum 144LB. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22281>

3. Cairns G. Report from Community Cure Workshop. Boston, Mart 3, 2014. <http://www.hivandhepatitis.com/hiv-treatment/hiv-cure/4545-croi-2014-hiv-cure-may-need-multiple-components-workshop-delegates-hear>

4. Hatano H et al. Lack of detectable HIV DNA in a PrEP study participant treated during "hyperacute" HIV infection. 21. CROI. 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru poster 397LB. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/397LB.pdf> (PDF)

5. Jefferys R. Report of a functional cure in an HIV infected infant. HIV Treatment Bulletin, Mart/Nisan 2013.

<http://i-base.info/htb/21208>

6. LI Q et al. Early antiretroviral therapy prevents the establishment of HIV-1 infection in humanized-BLT mice. 21. CROI. 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 396. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/396.pdf> (PDF)

7. Josefsson L et al. The HIV-1 reservoir in eight patients on long-term suppressive antiretroviral therapy is stable with few genetic changes over time. PNAS, 25 Kasım 2013. doi: 10.1073/pnas.1308313110. <http://www.pnas.org/content/early/2013/11/21/1308313110>

8. Imamich et al. Lifespan of effector memory CD4+ T cells determined by replication-incompetent integrated HIV-1 provirus. AIDS 31 Ocak 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24492253>

9. Chomont N et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. Nat Med Ağustos 2009;

- 15(8): 893–900. doi: 10.1038/nm.1972. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859814/>
10. Wagner T et al. Proliferation of cells With HIV Integrated Into Regulatory Genes Is a Mechanism of Persistence. 2. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Sözlü sunum özeti 138. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22275>
11. Kearney M et al. Massive Expansion of HIV Infected Cells With Identical Proviruses in Patients On Suppressive ART. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/390.pdf> (PDF)
12. Hughes S et al. The role of HIV integration sites in extensive clonal expansion of infected cells in patients. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru poster özeti 407LB. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/407LB.pdf> (PDF)
13. Boritz E et al. Central memory and effector memory CD4 T cells from HIV controllers harbor distinct HIV strains. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22157>
14. Kallies A et al. Transcription factor Bach2 balances tolerance and immunity. Immunology and Cell Biology (2013) 91, 491–492; doi:10.1038/icc.2013.32. <http://www.nature.com/icc/journal/v91/n8/full/icc201332a.html>
15. Han Y et al. Resting CD4+ T cells from HIV-1-infected individuals carry integrated HIV-1 genomes within actively transcribed host genes. J. Virol Haziran 2004, 78(12). doi: 10.1128/JVI.78.12.6122-6133.2004. <http://jvi.asm.org/content/78/12/6122.abstract>
16. Cohen J et al. Cancer genes help HIV persist complicating cure efforts. Science, 343(6176);1188. (14 Mart 2014). DOI: 10.1126/science.343.6176.1188. <http://www.sciencemag.org/content/343/6176/1188.summary>
17. Deekin JF et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 1 Kasım, 2012; 55(9): 1228–1235. doi: 10.1093/cid/cis613. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529613>
18. Sandler N et al. Sevelamer does not decrease plasma LPS or sCD14 but does decrease soluble tissue factor and LDL. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 337. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/337.pdf> (PDF)
19. Somsouk M et al. Mesalamine to reduce immune activation during HIV infection: a randomized controlled trial. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Poster 341. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/341.pdf> (PDF)
20. Tenorio AR et al. Rifaximin has marginal impact on immune activation in immune non-responders to ART – ACTG 5286. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 339. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/339.pdf> (PDF)
21. Stiksrud D et al. Decreased levels of D-dimer after probiotic supplementation in patients receiving ART. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 342. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/342.pdf> (PDF)
22. Sáez-Cirión A et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathogens 14 Mart 2013. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003211. <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003211>
23. Samri A et al. Characterization of functional profile of HIV-specific CD4+ T cells in VISCONTI group of patients. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 302. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/302.pdf> (PDF)
24. ClinicalTrials.gov. Safety and Immune Response of BMS-936559 in HIV-Infected People Taking Combination Antiretroviral Therapy. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028403>
25. Mason SW et al. Viral suppression induced by anti-PD-L1 following ARV-interruption in SIV-infected monkeys. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru poster özeti 318LB. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/318LB.pdf> (PDF)
26. Achenbach C et al. Impact of RAL/MVC Intensification With or Without HIV-rAd5 Vaccination on HIV DNA: EraMune 02. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 422. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/422.pdf> (PDF)
27. Andrieu JM et al. Sustained increases in CD4 cell counts in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients treated with prednisolone for 1 year. J Infect Dis. 1995 Mart; 171(3):523–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7876597>
28. Kasang C et al. Effects of prednisolone on CD4 counts and HIV disease progression: a two-year clinical trial. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Poster özeti 336. <http://croiconference.org/sites/all/abstracts/336.pdf> (PDF)

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

Uluslararası AIDS Konferansında (2014) şifa konusunda sunulan çalışmalar: TILDA rezervuarı ölçüyor ve romidepsin rezervuarı aktive ediyor

Simon Collins, HIV i-Base

Melbourne’de 20-25 Temmuz tarihlerinde yapılan 20. Uluslararası AIDS Konferansı’nda gündeme gelen tıbbi ve bilimsel konular arasında önderliği şifaya ilişkin çalışmalar almıştır.

Ancak konferanstan gelen haberler, eldeki yapboza, araştırmacıların, çözülmesinin onlarca yıl alacağına inandığı yeni parçaların eklenmesine neden olmuştur. Başka araştırmacılar ise, bilim insanlarını otuz yıldan uzun bir zamandır uğraştırmakta olan aşya ilişkin

iyimser tahminleri dikkate alarak, şifa konusundaki beklentilerini daha da düşük tutmaktadırlar.

HIV'in keşfindeki rolü nedeniyle Nobel ödülü kazanmış olan ve konferansın eşbaşkanlığını yürüten Françoise Barré-Sinoussi, kendisine şifanın ne zaman mümkün olacağı sorulduğunda, yanıtını çok dikkatli bir biçimde vermiş ve "Bunu yanıtlamak mümkün değil. Geçmişte aşı konusunda hata yaptık; önce her iki yılda bir, sonra da her on yılda bir aşı bulunacağı beklentisini canlı tuttuk ve 32 yıl sonra halen bir aşıya sahip değiliz. O nedenle yaptığımız bu hatanın aksine, bu konuda tarih koymamalıyız. Bu konuda ilerleme kaydedeceğimize dair yeterince kanıt ve veri bulunsa da bunun ne zaman gerçekleşeceğini söyleyemeyiz." demiştir. [1] Asıl konferanstan önce şifa konusunda düzenlenen iki günlük bir çalışmaya katılan ve alanında önder olan 200 araştırmacının, HIV için geliştirilecek bir aşının, şifanın vazgeçilmez bir parçası olacağına inandıkları dikkate alındığında, bu cümleler bir kat daha önem kazanmaktadır. [2]

Şifa konusundaki küresel yanıtları koordine eden International AIDS Society grubunun eşbaşkanı olan Profesör Steven Deeks, bilimsel odaktaki değişikliğe vurgu yaparak, "Araştırmacıları, fon sağlayıcıları ve hasta toplumu ile uluslararası toplumun bu konuya odaklandığı açıkça belli olmakla birlikte, birkaç dikkate değer istisna haricinde ilaç endüstrisinin bu alanda yer almadığı görülmektedir. Oysa onların yeni ilaçlar geliştirmelerine gereksinim duyuyoruz." demiştir. [3] Antiretroviral tedaviye erişimi olanlarda, özellikle de enfeksiyonun erken evrede tanınması halinde, bu tedavi, yaşam beklentisini normalleştirmek suretiyle önemli ölçüde etki göstermekte ve az sayıda yan etkiye neden olmaktadır; bu da şifa konusundaki güvenlik çıtasını yükseltmektedir. Tedavinin ilk birkaç ayı içinde kandaki virüs miktarı, rutinde kullanılan testlerle saptanabilecek düzeyin altına iner. Rezidüel virüs büyük oranda bağışık hücrelerden oluşan küçük bir rezervuarda canlılığını sürdürür; bu hücreler, yaşam döngülerinin doğal bir süreci olan istirahat evresine girdiklerinde, içlerinde bulunan virüs, sadece aktif bağışık hücreleri kendisine hedef alan antiretroviral ilaçlardan korunmuş olur.

Deeks, rezervuar görevi gören hücrelerin vücudun tam olarak neresinde yerleştiklerini araştırmanın, önemli bir bilimsel konu olduğunu vurgulamış ve doğduktan sonraki 30 saat içinde antiretroviral tedavi başlanan ve tedavi kesildikten sonra 27 ay boyunca virüs saptanmadığı için şifa elde edildiği ümit edilen Mississippi bebeğinde viral yükün

geri tepmesine, tedavinin etkili olamadığı "tek rezervuardaki tek hücre"nin neden olmuş olabileceğini ifade etmiştir. [4] Deeks, "Tedavi kullanmakta olup HIV viral yükü düşük düzeyde seyreden bireylerde rezervuarın boyutunu ölçmemiz ve gündemde ilerleme kaydedebilmek için daha geniş çaplı ve daha iyi çalışmalar geliştirmemiz gerekir." ifadesini kullanmıştır.

Johns Hopkins Üniversitesi'nden Deborah Persaud, bu çocukta tedaviye yeniden başladıktan sonra CD4 T lenfosit oranının %28'den %42'ye yükseldiğini ve çocuğun tedaviye iyi yanıt verdiğini belirtmiştir. Viral geri tepmenin görülmesi, özellikle de yeniden antiretroviral tedaviye başlanmasının gerekli olması hayal kırıklığına neden olsa da, bugüne değin ilk kez bir çocukta, viral yük tedavi kullanmadan bu kadar uzun süre boyunca saptanabilir düzeyin altında kalmıştır. Viral geri tepme, çocuğun başlangıçta enfekte olduğunu (bazı araştırmacılar bunu sorgulamıştır) ve elde edilen etkilerin temas sonrası profilaksiden ziyade tedaviye bağlı olduğunu kanıtlayarak, çalışmalarda erken tedaviye başlanması için bir gerekçe oluşturmuştur.

1984 yılından bu yana Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü [US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)] başkanlığını yürütmekte olan Anthony Fauci, Mississippi bebeğini, uzun süre devam eden fakat sürdürülemeyen bir virolojik remisyon olgusu olarak değerlendirmiştir. Fauci, "Antikor yanıtı bulunmadığına göre, baskılanmanın bu kadar uzun süre devam etmesini neyin sağladığını ve geri tepmeyi neyin tetiklediğini bulmamız gerekir. Gelecekte şifanın küresel bağlamda etkili olabilmesi için basit, güvenli ve uygulanabilir olması gerekir." demiştir. [5]

Fauci, B hücreleri soyundan elde edilecek bir aşı tasarımı konusunda yürütülen yeni çalışmalarını ve geniş çaplı nötralizan antikorlarla ilgili yakın tarihli keşfi dikkate alarak aşı konusunda iyimserliğini korumaktadır. Ancak, aşı geliştirme çalışmalarındaki klasik yaklaşım, insanlardaki bağışık yanıtları taklit etmektir. Oysa HIV enfeksiyonunda nötralizan antikorlar genellikle altıncı aydan sonra gelişmektedir ve enfeksiyonu kontrol altına almak için yeterli değildir; bunu "çok az, çok geç" şeklinde ifade etmek mümkündür. Ayrıca, geniş çaplı nötralizasyon yapan antikorlar, olguların %20'sinde enfeksiyondan iki yıl sonra gelişmektedir ve HIV reenfeksiyonuna karşı da koruyucu değildir.

Şifa konusundaki yapbozun bir diğer parçası da Nature dergisinin 21 Temmuz sayısında yayımlanan

bir mektupta bildirilmiştir; bu yayında, makaklarda erken SIV enfeksiyonu incelenmiştir. Bu çalışma, rezervuarın, HIV kanda saptanabilir düzeye ulaşmadan önce, muhtemelen virüsün enfeksiyonu ilk oluşturduğu lenf düğümlerinde meydana geldiğini ve şifa sağlamak için üç gün içinde tedaviye başlanmasının yeterince erken olmadığını ortaya koymaktadır. [6,7]

Araştırma grubu, enfeksiyondan 3, 7, 10 ve 14 gün sonra karma antiretroviral tedavi (dolutegravir, tenofovir ve emtrisitabin) başlanmış olan 20 maymunda (her grupta 4 maymun ve kontrol grubunu oluşturmak üzere tedavi almayan 4 maymun) tedaviye verilen yanıtları izlemiştir. HIV viral yükü, sadece enfeksiyondan üç gün sonra tedavi edilen maymunlarda saptanabilir düzeye ulaşmamış, ancak altı ay sonra ilaçlar kesildiğinde, viral yük hemen geri tepmiştir. Antiretroviral tedavinin dramatik yararları olsa da, bu grupta HIV'i eradike etmesi mümkün olmamıştır; bu bulgu, diğer stratejilerin önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmanın ayrıntılı özetini, bu bültenin 31-32. sayfalarında bulabilirsiniz.

Konferanstaki en çok ümit vaat eden araştırma, Salı günü öğleden sonra, Danimarka Aarhus Üniversitesi Hastanesi'nden Ole Sogaard tarafından sunulmuştur. Bu araştırma grubu, latent HIV'i uyandırmak için romidepsin adlı bir kanser ilacını kullanmışlardır; bu, virüsün eliminasyonu için latent olarak enfekte hücrelerin hedeflenmesi açısından birinci adımdır. [8]

Romidepsin bir histon deasetilaz (HDAC) inhibitörüdür ve in vitro çalışmalarda latent HIV'i aktive ettiği gösterilmiş bir maddedir. Ortalama dokuz yıldır antiretroviral tedavi kullanmakta olan ve bu nedenle rezervuarının küçük olduğu tahmin edilen beş erkek ve bir kadında 14 gün boyunca romidepsin kullanımı, viral yük testleri ile kolayca saptanabilen viral partiküllerin önemli ölçüde salınımı ile sonuçlanmıştır. Ancak, latent olarak enfekte olmuş hücre rezervuarında herhangi bir azalma olmamıştır. Bu bulgular, latent HIV'in aktive olabileceği konusunda ümit vaat eden bir adım olarak görülmekle birlikte, latent olarak enfekte olmuş hücrelerin öldürülmesi ve rezervuarın azaltılması için yeterli değildir. Daha güçlü başka girişimlerin daha başarılı olma ihtimali vardır; ancak bu yine de uyumakta olan hücrelerin tedavi ile hedeflenebileceğine önemli bir kanıt oluşturmaktadır. Deeks bu bulguları yorumlayarak, "Bunlar, saklanmış virüsü bulup, ortaya çıkarabileceğimize dair ilk verilerdir. Yeni araştırmalarla viral yükü daha da azaltıp, çok düşük düzeyde bir bağışık yanıtın işe yaraması sağlanabilir." demiştir.

International AIDS Society, rezervuarın boyutunu ölçecek testler geliştirmeyi, bilimsel bir öncelik olarak belirlemiştir. Bu konudaki bir başka önemli sunum da "Şifaya Doğru" sempozyumunda, Florida Aşı ve Gen Terapisi Enstitüsü'nden Nicholas Chomont tarafından yapılmıştır; sunumun konusu, TILDA (Tat/Rev Induced Limiting Dilution Assay) adlı yeni bir yuvalanmış polimeraz zincir reaksiyonu temelli testtir. Bu yeni test, latent olarak enfekte olmuş CD4 T lenfositlerinden oluşan rezervuarın boyutunu ölçmektedir; hızlı sonuç veren (iki günden kısa sürede), duyarlı (1,4 hücre/milyon düzeyine kadar), uygun fiyatlıdır (300\$ civarında) ve 10 mL tam kan ile çalışılabilmektedir. Geçmişte, rezervuar ölçümleri, özelleşmiş laboratuvarlarda yapılan pahalı ve karmaşık testlere dayanmaktaydı. Bu çalışmanın bulguları, rezervuarın, daha önce tahmin edilenden daha büyük olabileceğini (ortanca 24 hücre/milyon), antiretroviral tedavi kullanmakta olan bireylerde hücrelerin %90'ının indüklenbilir virüsle enfekte olduğunu (tedavi kullanmamış olgularda bu oran %75) ortaya koymuştur. TILDA, primer ve kronik enfeksiyonda antiretroviral tedaviye başlanmış olan hastaları da birbirinden ayırt edebilmektedir. [9]

Latent rezervuarı azaltmak için geliştirilmiş bir yaklaşım olmakla birlikte, stabil antiretroviral tedavi kullanmakta olan 20 kişide HDAC inhibitörü vorinostatın kullanıldığı 14 günlük çalışmada, T-reg hücrelerinde artış olması gibi negatif olabilecek immünolojik değişiklikler olduğu da bildirilmiştir. TILDA, vorinostatın sonra latent rezervuardaki indüklenbilir virüste herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir. [10]

Başka raporlarda ise, enfeksiyonun ilk ayları içinde tedaviye başlayabilmiş az sayıda bazı hastalarda erken tedavinin bir bağışık yanıt oluşmasını sağladığı ve bu sayede olguların uzun süre tedavisiz devam edebildiği bildirilmektedir. Hem Barré-Sinoussi hem de Fauci, Visconti kohortunda izlenen 14 hastayı referans göstermiştir. [11] Bu bireylerin bir kısmı, 2-3 yıl tedavi aldıktan sonra 10 yıl boyunca tedavisiz devam edebilmişlerdir; buna karşılık Amerika Birleşik Devletleri'nde izlenen benzer bir kohortta benzer bulgular elde edilmemiştir.

CCR5 delta-32 delesyonu olan bir vericiden yapılan kök hücre aktarımının ardından Berlin hastasında elde edilen işlevsel şifanın benzerini elde etmek için yapılan girişimler başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Başlangıçta başarılı olarak bildirilen iki allojenik transplantasyon olgusunda ise daha sonra viral geri tepme olduğu bildirilmiştir. [12,13]


Uluslararası AIDS Konferansı 2014'de, düşük yoğunlukta bir hazırlama döneminin ardından, HLA tipleri eşleştirilmiş allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan iki Avustralyalı hasta daha sunulmuştur. Hastalardan biri non-Hodgkin lenfoma nedeniyle 2010 yılında, diğeri de akut miyeloid lösemi nedeniyle tedavi görmüştür. Hastalardan sadece birine CCR5 delta 32 heterozigot (CCR5 düzeyleri daha düşük fakat negatif değil) transplant, diğesine ise mutasyonu olmayan bir vericiden transplant uygulanmıştır. Her iki olguda da HIV RNA ve DNA saptanabilir düzeyde değildir ve HIV-1 antijenine karşı oluşan CD4 T hücreleri yanıtları dramatik düzeyde azalmıştır. Ancak HIV enfeksiyonuna ilişkin göstergeler saptanabilir düzeyin altında kalmaya devam etse de her iki hasta da tedavi kullanmayı sürdürmektedir; bu nedenle, bu olgularda şifa elde edildiğine dair raporlar sadece erken yargıya varmakla kalmamış, ayrıca hatalı da olmuştur. [14]

Bir olgu sunumunda, Arjantin'de yaşayan bir hastada,

yediyıldır tedavi kesilmiş olmasına karşın viral yükün saptanabilir düzeyin altında olduğu ve CD4 T lenfositlerinin HIV enfeksiyonuna verdiği yanıtların hafflediği belirtilmektedir; ancak bu hastaya herhangi bir girişim yapılmamıştır. [15]

Bir başka sözlü sunumda, 33 yıl önce transfüzyon sonucunda enfekte olup, uzun süredir ilerleme göstermeyen HIV pozitif bir bireyde HIV'in tamamen kaybolduğu bildirilmiş ve bu durumun, replikasyon yeteneği iyi olmayan virüs ile enfeksiyona bağlı olabileceği belirtilmiştir. [16]

Şifaya ilişkin araştırmalarda nihai test, hastaların tedaviyi kesmelerini isteyip ne olacağına bakmaktır. Ancak, tedavi kesintileri konusu halen tartışmalıdır ve hastalar tarafından konferans sırasında yayımlanan bir makalede araştırmalarda kullanılabilecek daha güvenli yaklaşımlar özetlenmiştir. [17]

Richard Jefferys'e makaleye ilişkin yorum ve eleştirileri için teşekkür ederiz. 

Kaynaklar

1. Barré-Sinoussi F. 20th IAS conference, 20-25 July 2014. Basın konferansı, 21 Temmuz 2014.
2. IAS Towards a Cure Symposium. 19-20 Temmuz 2014.
3. Deeks S. 20. IAS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014. Basın konferansı, 21 Temmuz 2014.
4. NIH press statement. "Mississippi baby" now has detectable HIV, researchers find (10 Temmuz 2014). <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2014/Pages/MississippiBabyHIV.aspx>
5. Fauci AS. Critical challenges in HIV discovery: cure and vaccine. 20. IAS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014. Özel oturum: The future of science in the HIV response. 2MOSS01. <http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=2006> (özet) <http://pag.aids2014.org/flash.aspx?pid=1796> (web sunumu)
6. Whitney JB et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. Mektup. Nature, 20 Temmuz 2014. DOI: 10.1038/nature13594. <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature13594.html>
7. Deng K and Siliciano RF. HIV: Early treatment may not be early enough. Nature (20 Temmuz 2014). DOI:10.1038/nature13647. <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature13647.html> <http://www.readcube.com/articles/10.1038/nature13647>
8. Søgaard OS et al. The HDAC inhibitor romidepsin is safe and effectively reverses HIV-1 latency in vivo as measured by standard clinical assays. Geç başvuru sözlü sunum TUA0106LB. <http://pag.aids2014.org/abstracts.aspx?aid=11267>
9. Chomont N et al. A novel assay that precisely measures the size of the latent HIV reservoir reveals that ART-naïve individuals harbour a large pool of latently infected CD4+ T cells. IAS Towards a Cure Symposium. 19-20 Temmuz 2014.
10. Wightman F et al. Multidose vorinostat in HIV-infected individuals on effective ART leads to an increase in regulatory T cells but no change in inducible virus or HIV-specific T cells. IAS Towards a Cure Symposium. 19-20 Temmuz 2014 Geç başvuru poster sunumu LBPE07. <http://pag.aids2014.org/abstracts.aspx?aid=11368>
11. Sáez-Cirión A et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathogens, 14 Mart 2013. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003211. <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003211>
12. Jefferys R. HIV rebounds in Boston stem cell transplant recipients. TAG basic science Blog. (06 Aralık 2013). <http://i-base.info/htb/24509>
13. Henrich TJ. HIV-1 rebound following allogeneic stem cell transplantation and treatment interruption. 21. CROI 3-6 Mart 2014, Boston. Geç başvuru sözlü sunum özeti 144LB. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/22281>
14. Koelsch KK et al. Allogeneic bone marrow transplantation in two HIV-1 infected patients shows no detectable HIV-1 RNA or DNA, and a profound reduction in HIV-1 antibodies. 20. IAS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014. Geç başvuru poster özeti LBPE21. <http://pag.aids2014.org/abstracts.aspx?aid=11228>
15. Uruña A et al. Functional cure and seroreversion after advanced HIV disease following 7-years of antiretroviral treatment interruption. 20. IAS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014. Poster özeti MOPE016. <http://pag.aids2014.org/abstracts.aspx?aid=5607>
16. Zaunders J et al. Possible clearance of transfusion-acquired nef-deleted attenuated HIV-1 infection by a long-term non-progressor with CCR5 Delta32 heterozygous and HLA-B57/DR13 genotype. 20. IAS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014. Sözlü sunum özeti TUA0105. <http://pag.aids2014.org/abstracts.aspx?aid=6487>
17. Collins S, Evans D, Jefferys R. Community recommendations for clinical research involving antiretroviral treatment interruptions. Yorumları alabilmek için çevrimiçi yayımlanmıştır. (22 Temmuz 2014). Community recommendation for treatment interruptions: draft for comment (PDF)

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

Antiretroviral tedavi çağında CD4/CD8 oranının anlamı

Richard Jefferys, TAG

HIV'in henüz tanımlanmamış olduğu dönemlerde AIDS ile yaşayan bireylere ilişkin ilk olgu bildirimlerinde, CD4 ve CD8 T hücreleri arasındaki normal oranın tersine döndüğü dikkatleri çekmiştir.

Bunun ardından yapılan bir dizi çalışmada, CD4/CD8 oranı ile hastalığın ilerleme riski arasında bir ilişki olduğu bildirilmiş olmasına karşın, CD4 T hücresi sayısı, daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve HIV pozitif bireylerde bağışıklık sisteminin sağlığını ölçmeye yarayan en sık kullanılan gösterge haline gelmiştir. Son yıllarda, çok yaşlı HIV negatif bireyleri kapsayan kohort çalışmalarından elde edilen veriler, bu toplumda CD4/CD8 oranının, yaşlanmayla ilişkili hastalıklar ve mortalite riski açısından güçlü bir kestirici olduğunu ortaya koymuştur. Bu yeni bilgiler, Madrid'deki Ramón y Cajal Üniversite Hastanesi'nden Sergio Serrano-Villar'ın araştırma ekibini, antiretroviral tedavi çağında HIV pozitif bireylerde CD4/CD8 oranını ölçmenin, morbidite ve mortalite riski konusunda bilgi sağlayıp sağlayamayacağını araştırmaya yöneltmiştir.

Geçtiğimiz yıl, Serrano-Villar ve arkadaşları, CD4/CD8 oranları ile bağışıklık aktivasyon arasında [1] ve HIV enfeksiyonunda immün sistemin yaşlanmasına ilişkin göstergeler arasında [2] ilişki olduğuna dair ön çalışmaların bulgularını yayımlamışlardır. HIV Medicine ve PLoS One dergilerinde yayımlanmış olan iki yeni makalede ise, bu bulgular daha da genişletilmiş ve HIV pozitif bireylerde CD4/CD8 oranları ile yaşlanmayla ilişkili hastalık göstergeleri ve AIDS ile ilintili olmayan morbidite ve mortalitenin klinik akıbeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler olduğu bildirilmiştir. [3,4]

PLoS One çalışmasında, antiretroviral tedavi kullanan bireylerde, CD4/CD8 oranı ile birbirine benzeşik olmayan bazı AIDS dışı hastalıklar arasındaki bağlantı değerlendirilmektedir ve her durumda anlamlı bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. En alt düzeydeki CD4 T lenfosit sayısı düşük olan (<200 hücre/mm³) olgular ve antiretroviral tedaviden sonra CD4 T lenfosit sayısında iyi bir düzelmeye (>350 hücre/mm³ düzeyine kadar) gözlenen olgular

ayrı ayrı incelendiğinde, her alt grupta CD4/CD8 oranlarının, AIDS dışı olaylarla bağımsız bir ilişki sergilediği dikkati çekmiştir.

Bu bulguların yaratacağı etkiyi tartışan araştırmacılar, "Antiretroviral tedaviye tam immünoyolojik yanıt vermekle birlikte, CD4/CD8 oranlarında artış sağlanamayan hastalara yaşla ilişkili hastalıklar açısından tarama uygulanıp, yandaş risk faktörlerini yönetecek bir yaklaşım sergilendiğinde, bu hastalar yarar görebilir" demişlerdir. Araştırmacılar ayrıca, bağışıklık aktivasyonu ile CD4/CD8 oranı arasında bir ilişki var gibi görüldüğüne göre, bu tür bireylerin, bağışıklık aktivasyonu azaltacak ve bununla ilişkili istenmeyen klinik sonuçların ortaya çıkmasını önleyecek girişimleri araştıran klinik çalışmalar için önemli birer aday olduklarını vurgulamıştır. Ancak, bu çalışmayı sınırlayan bazı unsurlar vardır. Yazarlar, "CD4/CD8 oranını AIDS ile ilintili olmayan ciddi hastalıklar açısından tanımlayıcı bir gösterge olarak kullanmadan önce, daha geniş çaplı ve ileriye dönük çalışmalarla bu bulguların tekrarlanabilir olduğu gösterilmelidir" ifadesini kullanmışlardır.


Günümüzde, antiretroviral kullanmakta olan HIV pozitif bireylerde düşük CD4/CD8 oranlarını artıracak tedavilere ilişkin rapor sayısı çok sınırlıdır. İnterlökin-7 hem CD4 hem de CD8 T hücrelerinin sayısını artırır ve PLoS Pathogens dergisinde yayımlanmış olan yeni bir çalışmaya göre, yangı göstergelerinin düzeylerini düşürür; ancak bu sitokinin klinik üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. [5]

Bir başka komplikasyon da interlökin-7 üreticisi olan Cytheris şirketinin iflas etmiş olmasıdır. Bunun üzerine bu preparatın HIV tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmesi için yapılacak çalışmalar, French Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) ve küçük çaplı bir biyoteknoloji şirketi olan Cognate Biosciences üzerine devredilmiştir. Sangama Biosciences tarafından geliştirme çalışmaları devam eden bir gen tedavisi ürünü olan SB-728-T'nin, antiretroviral kullanmakta olan bireylerde CD4/CD8 oranlarında önemli iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu etkinin ne kadar sürdüğü bilinmemektedir ve şirket, bağışıklığı istenen düzeyde yeniden tesis edilememiş hastalarda bu maddenin kullanımına

ilişkin herhangi bir çalışma yapma konusunda ilgili görünmemekte, sadece antiretroviral tedaviye ara verildikten sonra HIV replikasyonunun kontrol altına alınması konusuna odaklanmayı tercih etmektedir. Ayrıca bu tedavinin uygulanması da zordur; çünkü önce CD4 T hücrelerinin ekstrakte edilmesini, çoğaltılmasını ve genetik olarak değiştirilmesini, ardından da yeniden bireye aktarılmasını gerektirmektedir. Treatment Action Group (TAG) ve diğer aktivistler ve kuruluşlar tarafından yazılan bir mektupta, şirketin, SB-728-T'nin bağışıklığın yeniden tesis edilmesi üzerindeki etkisini araştırma konusuna ilgisiz kalmaması için çağrıda bulunulmuştur. [6]

Serrano-Villar ve arkadaşlarının çalışmasıyla doğrudan bağlantılı olmamakla birlikte, yakın tarihte Journal of Immunology'de HIV enfeksiyonunda CD4/CD8 oranı konusunda bir başka çalışma çevrimiçi yayımlanmıştır. [7]

Marcus Buggert ve İsveçli bir araştırma ekibi, HIV

enfeksiyonunun ilerlemesini izlemek amacıyla kullanılan bazı laboratuvar ölçütleri (CD4 T hücresi sayısı ve CD4/CD8 oranı dâhil) ile T hücrelerinin HIV enfeksiyonu sırasında bozukluğa uğrayan çeşitli göstergeleri (akıtasyon, tükenme ve bağışık yaşlanma göstergeleri dâhil) arasındaki bağlantıları incelemek için biyobilim yaklaşımını kullanmışlardır. Araştırmacılar, tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonuna odaklanmak suretiyle, HIV ile enfekte olmayan kontrol olguları ile kıyaslandığında HIV pozitif bireylerde T hücrelerinden oluşan bağışık sistemde ortaya çıkan patolojik değişikliklerin tamamını en iyi şekilde kestiren göstergenin CD4/CD8 oranı olduğunu ortaya koymuşlardır. Makalenin sonuç bölümünde, “Bu bulgular, HIV ile enfekte bireylerde T hücresi repertuarında süregiden patolojik olayların izlenmesi için basit ölçümlerin yapılmasını gerektirecek tedavi veya tam şifa çalışmaları açısından önem taşımaktadır.” yorumu yapılmıştır. 

Alıntı

TAG Basic Science Blog. The Relevance of the CD4/CD8 Ratio in the Antiretroviral Therapy Era. (05 Şubat 2014).

<http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

Kaynaklar

1. Serrano-Villar S et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. Journal of Infection 66(1):57-66 (Ocak 2013).
[http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(12\)00281-2/abstract](http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(12)00281-2/abstract)
2. Serrano-Villar S et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. AIDS 27(9):1513-1516. (1 Haziran 2013). doi: 10.1097/QAD.0b013e32835faa72.
http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2013/06010/The_CD4_CD8_ratio_as_a_marker_T_cell_activation,,18.aspx
3. Serrano-Villar S et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. HIV Med. 2014 Jan;15(1):40-9. doi: 10.1111/hiv.12081. Epub 6 Eylül 2013.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12081/abstract>
4. Serrano-Villar S et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. PLoS ONE 9(1): e85798. doi:10.1371/journal.pone.0085798. (30 Ocak 2014).
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0085798>
5. Sereti I et al. Decreases in colonic and systemic inflammation in chronic HIV infection after IL-7 administration. PLoS Pathogens, 30 Ocak 2014. doi: 10.1371/journal.ppat.1003890.
<http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003890>
6. TAG et al. Letter to Sangamo on its development for zinc finger functional cure. (12 Ocak 2102).
<http://www.treatmentactiongroup.org/cure/2012/sangamo-letter-zinc-finger-functional-cure-development>
7. Buggert M et al. Multiparametric bioinformatics distinguish the CD4/CD8 ratio as a suitable laboratory predictor of combined T cell pathogenesis in HIV infection. The Journal of Immunology. 03 Şubat 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1302596.
<http://www.jimmunol.org/content/early/2014/01/31/jimmunol.1302596.abstract>

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

HIV enfeksiyonunun baskılanmasına karşın CD4 T hücrelerinde yeterli artış sağlanamaması, mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır

Richard Jefferys, TAG

HIV ile enfekte olup antiretroviral tedavi başlandıktan sonra HIV enfeksiyonu baskı altına alınan bazı bireylerde CD4 T lenfosit sayılarında yeterli bir düzelme

sağlanamamaktadır.

Bu bireyleri tanımlamak için “uygunsuz yanıt verenler” ve immünolojik yanıt vermeyenler” terimleri kullanılmaktadır. Ancak bu konuda

fikir birliğine varılmış bir isimlendirme yoktur ve bilimsel literatürde, CD4 T lenfosit sayısı için farklı eşik değerlerden söz edilmektedir (örn., HIV enfeksiyonunun baskılanmasına karşın CD4 T lenfosit sayısının <200, 250 veya 350 hücre/mm³ olması). Tanıma göre değişmek üzere, antiretroviral tedaviye başlayan bireyler arasında immünolojik yanıt vermeyenlerin oranı, tipik olarak %5-20 arasındadır. Bu sonucun ortaya çıkmasındaki faktörler arasında en sık bildirilen, antiretroviral tedaviye başlanmadan önceki CD4 T lenfosit sayısı ve ileri yaştır. Bazı yayımlanmış çalışmalarda, immünolojik yanıt vermeyenlerde morbidite ve mortalite riskinin, CD4 T lenfosit sayılarında daha iyi bir artış sağlanan HIV pozitif bireylere görece daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

İki yeni makalede, immünolojik yanıt alınamamasının, hastalık ve ölüm gelişme riskini artırdığına dair yeni kanıtlar sunulmaktadır.

Frederik N. Engsig ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışma, antiretroviral tedavi ile iyi bir CD4 T lenfosit yanıtı alınamamasının klinik etkilerini en geniş çapta araştıran çalışmadır. Bu amaç için Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) ve the Collaboration of Observational HIV Research Europe (COHERE) çalışmalarının katılımcılarına ilişkin veriler kullanılmıştır. Çalışma, Clinical Infectious Diseases 22 Ocak sayısında yayımlanmıştır. [1]

Viral baskılanma anında CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan ve üç yıllık izlem sonucunda verileri analize elverişli olan 5500 birey belirlenmiştir. Bu gruptan 835 kişide (%15), CD4 T lenfositlerinin >200 hücre/mm³ düzeyine yükselmediği gözlenmiştir. Bu sonucun en çok 50 yaşın üzerindeki bireylerde ve viral yükün ilk baskılandığı anda CD4 T lenfosit sayıları en düşük olan bireylerde elde edildiği belirlenmiştir.

Bu gruptaki mortalite riskinin, CD4 T lenfosit sayıları >200 hücre/mm³ düzeyine yükselenlerin riskinden anlamlı ölçüde daha fazla olduğu belirlenmiştir; risk için tehlike oranı 2,60 (%95 güven aralığı 1,86-3,81) bulunmuştur ve risk 2,6 kat artmıştır. İzlem süresinin sonunda, beş yıllık tahmini birikimli risk, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlarda %11,8, CD4 T lenfosit sayısı 201-350, 351-500 ve >500 hücre/mm³ olanlarda ise sırasıyla %4,1, %2,2 ve %2,2 bulunmuştur. Araştırmacılar, bu bulguların, immünolojik yanıt vermeyenlerde riskin 2,69 ve 3,4 kat daha yüksek olduğunu bildiren daha önceki iki

çalışma ile uyumlu olduğunu bildirmektedirler.

PLoS One dergisinde yayımlanan ikinci makalede, Alexander Zoufaly ve arkadaşlarının EuroSIDA grubunda yapmış olduğu bir analizin sonuçları sunulmaktadır. [2]

Bu çalışmada immünolojik yanıt vermeyenlerin tanımı için farklı bir ölçüt kullanılmıştır; ölçüt olarak belirli bir eşğin aşılması esas alınmamış, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/mm³ veya bu değer daha altında olan bireylerden oluşan bir hasta grubunda, CD4 T lenfosit sayısının yükselmemesi immünolojik yanıtızsızlık olarak kabul edilmiştir. AIDS ile ilişkili, ölümcül olan ve olmayan olayların gelişme riskinde istatistiksel açıdan anlamlı 2 kat artış belirlenmiştir; ancak bu analiz, hâlihazırda CD4 T lenfosit sayısı dikkate alınacak şekilde düzeltilmişinde, bu artış hafifleyerek 1,43 kata düşmüştür. Araştırmacılar, viral baskılanma uzadıkça yüksek riskte bir düşüş olmadığına dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen daha düşük risk oranı, “immünolojik yanıt vermeyen” hasta tanımındaki farklılıktan ve katılımcıların büyük bölümünde, çalışmaya dâhil edilme anında CD4 T hücresi düzeyinin 200-350 hücre/mm³ aralığında olmasından kaynaklanmaktadır.

Her iki makalenin de yazarları, immünolojik yanıt vermeyen olgularda morbidite ve mortaliteyi azaltacak girişimler hakkında bilgi olmadığını vurgulamaktadır. Engsig ve arkadaşları, “Tedavi edilen HIV pozitif bireylerin %15’inde, uzun süreli viral baskılanmadan sonra CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ düzeyinde kaldığından, bu tür hastaların prognozu endişe kaynağıdır.....virolojik baskılanma sağlanmasına rağmen CD4 T lenfosit sayıları düşük kalan olgular, geleneksel olarak HIV ile ilişkili olmadığı düşünülen hastalıklar, özellikle de AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler ve karaciğer hastalığı açısından yakından izlenmelidir.” ifadesini kullanmışlardır. Zoufaly makalesinde, olası tedaviler konusunda da “günümüze değin, karma antiretroviral rejimlerin değiştirilmesi veya rejime interlökin-2 eklenmesi gibi bağışık yeniden yapılanmayı doğrudan etkileyecek stratejiler, tek başına viral baskılanmadan daha fazla etkili bulunmamıştır; bu nedenle, sürekli viral baskılanma elde edilmiş olmakla birlikte, bağışıklığı yeterince yeniden tesis edilemeyen hastalarda işlevsel CD4 T lenfositlerini canlandırarak ya da bağışık aktivasyon düzeylerini azaltacak (örn., interlökin-7, probiyotikler) stratejilerin denenmesi gerekir.” ifadesi kullanılmıştır.

Ne yazık ki, CD4/CD8 oranları ile ilgili makalede belirtildiği gibi, interlökin-7 üreticisi firmanın iflas etmiş olması nedeniyle, immünolojik yanıt vermeyen olgularda interlökin-7'nin klinik olarak değerlendirilmesi yakın gelecekte olacak gibi görünmemektedir. Treatment Action Group, HIV enfeksiyonunun baskılanmış olmasına karşın bağışıklığı istenen düzeyde yeinden tesis edilememiş olan olguları kapsayan klinik çalışmaların bir listesini tutmaktadır. [3] Bu liste, clinicaltrials.gov veritabanından elde edilmiştir; ancak sayfada şu anda son derece az sayıda seçenek bulunmaktadır. Bu konuda yürütülen toplam yedi çalışma mevcuttur ve bu girişimin başarılı olabileceğine dair sadece bir adet basılı kanıt bulunmaktadır. Göbek kordonundan elde edilmiş kök hücrelerin kullanıldığı bu girişim, büyük ölçekli üretim için uygun görünmemektedir. [4]

Bilimsel toplumda, yeni yaklaşımlar belirleme

Kaynak

TAG Basic Science Blog. Poor CD4 T cell recovery despite HIV suppression linked to increased morbidity and mortality. (06 Şubat 2014). <http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

Kaynaklar

1. Engsig FN et al. Long-term mortality in HIV positive individuals virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery. Clin Infect Dis. (2014). doi: 10.1093/cid/ciu038. (22 Ocak 2014). <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/01/22/cid.ciu038.abstract>
2. Zoufaly A et al. Immuno-Virological Discordance and the Risk of Non-AIDS and AIDS Events in a Large Observational Cohort of HIV- Patients in Europe. PLoS ONE 9(1): e87160. doi:10.1371/journal.pone.0087160. (31 Ocak 2014). <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0087160>
3. TAG. Clinical trials for people with suboptimal immune reconstitution despite HIV suppression. (Son güncelleme 06 Şubat 2014). <http://www.treatmentactiongroup.org/basic-science/publications/clinical-trials-people-suboptimal-immune-reconstitution-despite-hiv-suppression>
4. Zheng Z et al. Safety and immunological responses to human mesenchymal stem cell therapy in difficult-to-treat HIV-1-infected patients. AIDS (2013) 27(8):1283–1293. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835fab77. (15 Mayıs 2013). http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2013/05150/Safety_and_immunological_responses_to_human.11.aspx
5. TAG Basic Science Blog. Probiotic/prebiotic supplement combination shows benefits in SIV-infected pigtailed macaques. (15 Mart 2013). http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2013/03/probioticprebiotic-supplement-combination-shows-benefits-in-siv-infected-pigtailed-macaques.html
6. NIAID paylines. (28 Ocak 2014'de güncellenmiştir). <http://www.niaid.nih.gov/researchfunding/paybud/pages/paylines.aspx>

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

Mississippi olgusunun olası etki ve sonuçlarıyla mücadele etmek

Richard Jefferys, TAG

10 Temmuz 2014 tarihinde "Mississippi Bebeği"nde HIV'in geri teptiği şeklindeki haber tabiidir ki basında geniş ölçüde yer bulmuştur. [1]

Bu haberin etki ve sonuçlarının tam olarak tartışılması zaman alacak olsa da, şu anda bazı noktalara dikkat çekilmesi iyi olabilir.

HIV enfeksiyonunun şifa ile sonlandığı olgu sayısı

konusunda ilgi olduğu kesindir; bunlar arasında yangı giderici/bağışık aktivasyonu giderici stratejiler ve probiyotik/prebiyotik kombinasyonları (makaklarda elde edilmiş olan ümit vaat edici bulgulara dayanılarak [5]) sayılabilir. Ancak araştırmalar için hâlihazırda ayrılmış olan fonlar, bu fikirlerin kliniğe yansımaları konusundaki çabalara yardımcı olmamaktadır. National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından yapılan yakın tarihli güncellemeler, araştırmalar için ayrılan fon miktarlarının tarihteki en düşük seviyesinde olduğunu ortaya koymaktadır; belirli bir yer edinmiş araştırmacıların araştırma tekliflerinin sadece en iyi %8'i, yeni araştırmacıların da en iyi %12'si fon sağlayabilmektedir. [6] Bilimsel ilerlemelerdeki yavaşlamanın sonuçları ciddi olacaktır ve immünolojik yanıt vermeyen hastalar, tehlike altında olan toplumlara iyi bir örnektir. +


Bu yılın başlarında, California Long Beach'den bir başka bebekte, çok erken başlanan tedavinin ardından HIV enfeksiyonuna ilişkin göstergelerin kaybolduğu bildirilmiştir [2] ve bazı basın kanalları, bu olguyu yanlışlıkla, şifa bulmuş bir başka olgu şeklinde yansıtmışlardır; ancak bu bebek halen antiretroviral tedavi kullanmaktadır. Mississippi'deki üzücü sonuç, HIV'in saptanabilir olmamasının, virüsün tamamen temizlenmesi anlamına gelmediğini vurgulamaktadır.

The American Foundation for AIDS Research (amFAR) tarafından dile getirildiği gibi, bu olgu, özellikle vücuttaki dokularda sebat eden çok küçük mitalardaki virüsün ölçülmesine ilişkin teşebbüslerin zorluğunu ortaya koymaktadır. [3]

Mississippi bebeğini konu alan klinik çalışmanın (IMPAACT P1115) kaderi, tatışma konusu olabilir. Güncel basında konu farklı bakış açılarından yer almaktadır. Bazı bilim insanları, iki yıl boyunca tedavi gereksinimi duyulmamasını, basitçe geçiştirilemeyecek kadar önemli olarak yorumlamakta ve üzerine inşa edilebilecek sağlam bir temel oluşturduğu kanısını taşımaktadırlar. Bu görüşe dayanılarak, IMPAACT çalışmasının, bu tür remisyonların ne sıklıkta olduğu ve bazı olgularda diğerlerine göre daha mı uzun sürdüğü konusunu incelemeyi hedeflemesi olasıdır; bu durumda tedaviye ara verilen dönemlerde, HIV geri tepmesi ortaya çıkar çıkmaz vakit kaybetmeden tedaviye başlanabilmesi açısından hastaların yakından izlenmesi gerekecektir. Buna karşılık başka araştırmacılar, şu aşamada tedaviye ara vermenin etik olmayacağı görüşünü savunmaktadırlar; Ulusal Halk Radyosu (National Public Radio-NPR) bu konuda bir etikbilimcinin

görüşlerine yer vermiştir. [4] Bu çalışmanın nasıl ilerlemesi gerektiği konusunda bir fikir birliğine varılabilmesi için daha fazla iletişime gerek olduğu açıktır.

Yakın zamanda aldığımız, çok erken tedavinin tek başına şifa sağlayabileceğine dair ümitleri yok eden haberlere karşın, enfeksiyondan sonra hızla antiretroviral tedavi başlanmasının, HIV rezervuarının boyutunu önemli ölçüde küçülttüğüne dair kanıtlar kesindir. Bu nedenle, erken tedavi başlanmış bireylerin, rezervuarı daha da azaltmayı ya da rezidüel virüsü sınırlamayı amaçlayan girişimler için ideal adaylar oldukları konusunda geniş bir fikir birliği vardır. Tayland'da, erken tedavi başlanmış erişkinlerden oluşan bir hasta grubunda bu tür çalışmalar planlanmaya başlanmıştır; bu çalışmalarda, tedavi amaçlı aşılama ve geniş çaplı nötralizan antikor infüzyonları gibi girişimlerin kullanılması planlanmaktadır; ikinci çalışmanın (RV397) tasarımı, Regulatory Pathway for HIV Cure Research toplantısında sunulmuş ve tartışılmıştır. [5]

Mississippi bebeğinin basın spotlarının altına yeniden alınması, bu durumun yanlış bir yaklaşımdan kaynaklandığı gerçeğini bir kez daha hatırlatmaktadır; bu olguda bebeğin annesi HIV tanısı almamış ve bu nedenle de gerekli prenatal sağlık hizmetinden mahrum kalmıştır. İdeal olan, perinatal bulaşma riskini en aza indirmek için, tüm HIV pozitif annelerin kaliteli ve doğru sağlık hizmetine ulaşabilir olmalarıdır; bu, yaşamsal önem taşıyan bir önceliktir. Prevention Justice Alliance'dan Jim Merrel'in geçen yıl bu konuda yazmış olduğu yorum halen geçerlidir. [6] 

Alıntı: TAG basic Science Blog (11 Temmuz 2014)

<http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

Kaynaklar

1. NIH press statement. "Mississippi baby" now has detectable HIV, researchers find (10 Temmuz 2014).

<http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2014/Pages/MississippiBabyHIV.aspx>

2. Jefferys R. Reports of a second baby possibly cured of HIV: uncertainty remains. TAG basic Science Blog (06 Mart 2014).

<http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

3. AmFAR. Surprising new development in "Mississippi child" case (10 Temmuz 2014).

<http://www.amfar.org/Mississippi-Child-Update>

4. Harris R. Mississippi child thought cured of HIV shows signs of infection. NPR (10 Temmuz 2014).

<http://www.npr.org/blogs/health/2014/07/10/330538734/mississippi-child-thought-cured-of-hiv-shows-signs-of-infection>

5. Ananworanich J. Forum Cure Project – Session 7: Case Study of the RV397 Protocol.

<https://www.youtube.com/watch?v=vJAFMdRA70o&feature=youtu.be>

6. Merrell J. Behind the miracle cure a broken system lurks. Prevention Justice Alliance. (05 Mart 2013).

<http://www.preventionjustice.org/behind-the-miracle-cure-a-broken-system-lurks>

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

Günde tek doz lopinavir/ritonavir çocuklarda ve gençlerde rutin kullanım için önerilmemektedir

Polly Clayden, HIV i-Base

Avrupa, Tayland, Arjantin ve Brezilya'da yürütülen PENTA araştırması, çocuklarda ve gençlerde günde tek doz lopinavir/ritonavirin, iki dozdan daha aşağı olmadığını kanıtlayamamıştır.

Lopinavir/ritonavir erişkinlerde günde tek veya çift doz kullanılmak üzere onaylanmıştır; çocuklarda ise sadece günde iki doz için onayı vardır.

Faz 1/2 randomize bir araştırma olan KONCERT'da 18 yaş ve altında, vücut ağırlığı en az 15 kg olan, lopinavir/ritonavir temelli antiretroviral tedavi alan ve en az 24 haftadır viral yükleri baskılanmış olan (<50 kopya/mL) çocuk ve gençler, lopinavir/ritonaviri iki doz kullanmaya devam etmek ya da tek doza geçmek üzere randomize edilmiştir. Doz miktarı Food and Drug Administration'ın vücut ağırlığına göre onayladığı şekilde ayarlanmıştır.

Londra Imperial College'dan Hermione Lyall, KONCERT araştırmacıları adına, 21. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (CROI-2014) bu çalışmadan veriler sunmuştur.

Katılımcılar en az 48 hafta süreyle izlenmiş ve bu sürede 0., 4., 8. ve 12. haftalarda daha sonra ise 12 haftada bir kontrole çağrılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanma noktası, 48. haftanın sonunda doğrulanmış viral yükü >50 kopya/mL olanların oranı, aşağı olmama sınırı ise %12 olarak belirlenmiştir.

Lopinavir/ritonaviri günde tek doz alanlar kolundaki bir kısım hastada (s=53) başlangıçta (halen günde iki doz alırlarken) ve 4. haftada (s=26) lopinavir/

ritonavirin farmakokinetik değerlendirmesi yapılmıştır. Farmakokinetik analizler her protokol için, diğer analizlerin tümü ise tedavi niyetli analiz şeklinde yapılmıştır.

Toplamda 173 katılımcı lopinavir/ritonaviri günde tek dozda (s=86) veya iki dozda (s=87) almak üzere randomize edilmiştir. Ortanca yaş 11'dir (3,8 ile 14,7 arasında). Olguların %18'i 3-7, %43'ü 8-12 ve %39'u 13-18 yaş arasındadır. Etnik farklılıklar fazladır; olguların %25'i beyaz, %27'si siyah, %35'i Asyalı, %6'sı karışık ve %6'sı diğer ırklara mensuptur.

Tüm grup ele alındığında CD4 T lenfositlerinin oranı %33 olmakla birlikte, CD4 T lenfosit oranı %30'un üzerinde olan katılımcıların oranı günde iki doz kolunda, diğer koldakine göre daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %67 ve %60).

Randomizasyon sırasında, günde tek doz kolunda beş çocukta viral geri tepme olduğu belirlenmiştir; günde çift doz kolunda geri tepme olan katılımcı mevcut değildir. Ortanca viral yük tek doz ve çift doz alanlarda sırasıyla 120 kopya/mL (51 ile 91201 kopya/mL arasında) ve 134,5 kopya/mL (57 ile 270 kopya/mL arasında) bulunmuştur.

Katılımcıların %50'den fazlasının üç sınıf ilaca maruz kaldığı ve sadece %20'sinin ilk antiretroviral rejimlerini kullanıyor oldukları belirlenmiştir.

Araştırmacılar, 4. haftada (tek doz) yapılan farmakokinetik çalışmasında, bazale göre (çift doz) kıyaslandığında, eğri altındaki alan (0-24) ve C(son) değerinin daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Tablo 1: Çift doza karşı tek doz ile eğri altındaki alan (EAA)0-24 ve C(son)

	Tek doz (95%GA)	Çift doz (95% GA)	Günde Tek/Çift GO oranı (90% GA)
EAA0-24 GO h*mg/L	160,9 (138,4 ile 187,0)	223,9 (194,8 ile 257,4)	0,72 (0,61 ile 0,85)
C(son) mg/L	1,03 (0,61 ile 1,75)	5,69 (4,58 ile 7,07)	0,18 (0,11 ile 0,29)

C, konsantrasyon; EAA, eğri altındaki alan; GA, güven aralığı; GO, geometrik ortalama

Dr Lyall 1 mg/L'nin biraz üzerinde olan C(son) düzeylerinin kabul edilebilir olduğunu ve katılımcıların %40'ının bu seviyenin altında olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, farmakokinetik alt grup çalışmasına dâhil olan sadece iki kişide viral geri tepme olduğunu ve her ikisinde de çukur düzeylerinin günde iki doz kolunda 6,4 mg/L, günde tek doz kolunda ise 2,1 mg/L olduğunu eklemiştir. Bu durumun, insanın aklına viral geri tepmenin ilaç düzeyleri ile mi yoksa ilaca uyum ile mi ilişkili olduğu sorusunu getirdiğini söylemiştir.

Kırk sekizinci haftada, iki doz kolundaki 7 katılımcıya karşılık iki doz kolundaki 12 katılımcıda kanıtlanmış viral yük >50 kopya/mL bulunmuştur; tahmini fark %6'dır (%90 GA -14'den 2'ye; p=0,196). Güvenlik aralığı %12 seviyesini aştığı için, çalışma, ilacın tek doz uygulamasının daha aşağı olmadığını kanıtlamamıştır.

Yorum

Bu sonuçlar çocuklarda ve gençlerde günde tek doz lopinavir/ritonavirin rutin kullanımını desteklemiyorsa da, yakından izlemin yapılabildiği yerlerde küçük bir azınlık için bu bir seçenek olabilir.

Erişkinlerde olduğu gibi, günde tek doz güçlendirilmiş darunavir ve atazanavir tercih edilmelidir.

Kaynaklar

Lyall H et al. Final results of Concert: A randomised noninferiority trial of QD Vs BD LPV/r dosing in children. 21. CROI. 3-6 Mart 2014, Boston. Sözlü sunum özeti 74LB.

<http://www.croiwebcasts.org/console/player/22148>

Diğer web sitelerinin bağlantıları makalenin gönderildiği sırada geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Efavirenz için farmakokinetik hedefler çok yüksek olabilir

Polly Clayden, HIV i-Base

Günde 600 mg ile 400 mg efavirenz kullanımını araştıran ENCORE1'in bir alt çalışmasının sonuçları, ilacın başarısı için belirlenmiş farmakokinetik hedeflere itiraz niteliğindedir. [1]

Halen devam etmekte olan ENCORE1 çalışmasında, daha önce tedavi görmemiş erişkinler, tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC) ile birlikte ya 400 mg (azaltılmış doz) ya da 600 mg (standart doz) efavirenz almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın 48. haftasının sonunda, 400 mg efavirenzin virolojik olarak 600 mg düzeyindeki dozdan daha az etkin olmadığı görülmüştür. Viral yük 600 mg ve 400 mg dozlarını kullananlarda sırasıyla %86 ve 90'ında <50 kopya/mL bulunmuştur. [2].

Alt çalışma grubu adına Liverpool Üniversitesi ve

Herhangi bir zamanda viral geri tepme görülen 12 kişiden, günde tek doz kolunda olan ve aynı tedaviyle devam eden 7/9 kişide yeniden baskılanma sağlanmıştır.

Bazal ölçümden 48. haftaya kadar geçen sürede CD4 T lenfositlerinin oranındaki değişimler, CD4 T lenfosit sayısı, biyokimya, hematoloji, lipitler, direnç ve yan etkiler her iki kolda benzer bulunmuştur.

Katılımcıların %84'ünün de belirttiği gibi, günde tek doz uygulama daha çok tercih edilmiştir.

Uyum konusunda kollar arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Sonuçlar her ne kadar, bazal ölçümde CD4 T lenfosit sayısı ve viral yükün şans eseri gösterdiği dengesizliklerle kısmen açıklanabilirse de, çocuklarda ve gençlerde lopinavir/ritonavirin rutin kullanımda günde tek doz uygulanmasını desteklememektedir. +

New South Wales Üniversitesi'nden Laura Dickinson ve Rebekah Puls tarafından Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2014'de sunulan bir posterde, çalışmaya katılanlar arasındaki bir alt grupta, efavirenzin iki dozunun plazma konsantrasyonlarını karşılaştıran bir farmakokinetik analizin sonuçları bildirilmiştir.

Örnekleme, tedavinin 4.-8. haftaları arasındaki dönemde, dozdan önce ve dozdan sonra 2.,4.,8.,12.,16. ve 24. saatlerde yapılmıştır. Efavirenzin plazma konsantrasyonları LC-MS/MS ile, üst ve alt niceliksel sınırlar 0,025 ve 10 mg/L olacak şekilde ölçülmüştür.

Araştırmacılar ayrıca, kişinin genetik özelliklerinin efavirenze maruz kalma üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere CYP2B6 516G>T ve 983T>C genotiplendirmesi de yapmıştır.

Güney Afrika, Tayland, İngiltere ve Arjantin'deki dört çalışma bölgesinde 46 kişi (400 ve 600 mg gruplardan sırasıyla 28 ve 18 kişi) çalışmaya alınmıştır. On beş katılımcı kadındır ve katılımcıların %37'si Afrikalı, %22'si Asyalı ve %41'i beyazdır. Ortalama yaş, kilo ve

başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayıları sırasıyla 36 yıl, 71 kg ve 289 hücre/mm³ bulunmuştur.

Farmakokinetik analiz sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Efavirenzin farmakokinetik parametreleri ENCORE 1 (s=46)

Parametre GO (%90 GA)	400 mg	600 mg	GOO (%90 GA)	p
EAAO-24 (mg.h/L)	38.0 (34.4-54.0)	54.2 (47.8-75.8)	0.70 (0.54-0.91)	0.007
CL/F (L/h)	10.5 (10.2-13.2)	11.1 (9.96-15.0)	0.95 (0.73-1.23)	0.857
Cmax (mg/L)	2.65 (2.46-3.36)	4.09 (3.72-5.23)	0.65 (0.52-0.81)	0.002
C12 (mg/L)	1.50 (1.36-2.25)	2.05 (1.81-2.92)	0.73 (0.55-0.97)	0.029
C24 (mg/L)	1.12 (1.01-1.72)	1.52 (1.33-2.47)	0.73 (0.54-1.01)	0.065

C, konsantrasyon; CL/F, oral klirens; EAA, eğri altındaki alan; GA, güven aralığı; GO, geometrik ortalama; GOO, geometrik ortalama oranı

Değerlendirmede, 600 mg grubu ile karşılaştırıldığında 400 mg grubunda eğri altındaki alan (EAA)0-24, Cmax ve C12 değerleri anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. C12 ve C24 değerlerinin, 400 mg ve 600 mg gruplarında, daha önce 25 kişide (%46) ve 6 kişide (%28) ölçülmüş minimum efektif konsantrasyon (MEK) olan 1,0 mg/L'den daha düşük olduğu saptanmıştır.

Genotipe ilişkin veriler, 46 katılımcının 44'ünde elde edilebilmiştir; olguların %52,%35 ve %9'unun sırasıyla CYP2B6 516 GG, GT ve TT ve %93, %2 ve %0'ının da sırasıyla CYP2B6 TT, TC ve CC genotipinde olduğu belirlenmiştir.

Çok değişkenli analizde, CYP2B6 516 G>T bulunmuştur; doz ve vücut ağırlığının EAAO-24 ile ve CYP2B6 516 G>T olmasının ve dozun C24 ile bağımsız bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir (her ikisi için de p=0,0001).

Toplamda, katılımcıların %78'inde 48. haftada viral yükün <50 kopya/mL düzeyine indiği saptanmıştır; verisi olmayanlarda viral yük saptanabilir düzeyde

olarak kaydedilmiştir.

Araştırmacılar, örnek sayısının azlığı nedeniyle ciddi bir farmakokinetik değerlendirme yapmanın mümkün olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmanın 48.haftasında 400 mg efavirenz alan 5/28 (%18) katılımcıda viral yükün saptanabilir düzeyde olduğu gözlenmiş ve bu kişilerden ikisinde C12 ve C24 <1,0 mg/L bulunmuştur. Öte yandan 600 mg grubunda, 5/18 (%28) kişide viral yükün saptanabilir düzeyde olduğu belirlenmiş ve birinde C24'de MEK' in altında bir değer saptanmıştır.

Araştırmacılar, 400 mg efavirenz alan alt gruptaki katılımcıların, efavirenze daha az maruz kalmalarına ve C12 ve C24 ölçümleri önerilen MEK değerinin altında saptananların sayısının daha fazla olmasına rağmen, viral baskılanma açısından 600 mg alanlarla kıyaslanabilecek düzeyde olduğu sonucuna varmışlardır (asıl ENCORE1 çalışmasında olduğu gibi).

Araştırmacılar, "Bu veriler, tedavi başarısını belirlemede, halihazırdaki farmakokinetik hedeflerle çelişmektedir" demiştir. +

Yorum

ENCORE1 çalışmasından elde edilen verilerin farmakokinetik ve farmakodinamik değerlendirilmesi, efavirenzin farmakokinetiğini belirleyen faktörlerin ve heterojen bir toplulukta verilecek yanıtların daha iyi anlaşılmasını sağlamak amacıyla halen devam etmektedir

Geçen yıl sonuçların açıklanmasından bu yana, özellikle maliyetin düşürülmesinin önemli olduğu, imkânları kısıtlı ülkelerde efavirenzin azaltılmış dozunun önerilmesi konusunda tartışmalar olmaktadır. İlacın 400 mg'lik dozunun gebeliğin üçüncü üç ayında ve tüberküloz için tedavinin verildiği durumlarda yeterli olup

olmayacağı soruları, Dünya Sağlık Örgütü'nün ve ulusal kılavuzların öneride bulunmasını geciktirmektedir.

Hill ve arkadaşlarından AIDS dergisine gelen bir yazıda, 235 kadının gebelikte 600 mg efavirenz ile tedavi edildiği 5 çalışmada, gebelikte ilaç konsantrasyonunun belirgin olarak etkilenmediği ve doğum sırasında annelerin çoğunda viral yüklerin baskılanmış olduğu belirtilmiştir. [3] Araştırmacılar, bu sonuçların, gebeliğin efavirenzin farmakokinetiği üzerine çok az klinik etkisi olabileceğini gösterdiği sonucuna varmıştır.

Rifampisin konusuna gelince, 600 mg rifampisinin efavirenzin plazma konsantrasyonunu azalttığını gösteren kısa süreli farmakokinetik çalışmaları vardır. Bu durumun, efavirenz sabit bir düzeye erişmeden ne gibi bir sonuç yaratacağı bilinmemektedir. HIV pozitif bireyleri kapsayan daha uzun süreli çalışmalarda, C_{min} değerinin arttığı veya bu değerde değişiklik görülmediği saptanmıştır [4]. Rifampisin ile 400 mg efavirenz arasındaki etkileşimin bilinebilmesi için yeni bir farmakokinetik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Dör yüz miligram efavirenzi yaygın olarak önerebilmek için rifampisinle ve gebelerle ilgili farmakokinetik çalışmalar yapılmalıdır. Sorulacak soru, "Tedavi başarısı için hedef ne olacaktır?" olmalıdır.

Daha önce yapılan DMP-266 005 efavirenz çalışmasında 200, 400 ve 600 mg efavirenz alanlarda 16.haftada viral baskılanmada bir fark görülmediğini de hatırlamak yerinde olacaktır [5].

İngiltere'de 200 mg düzeyindeki dozun araştırılması konuşulmaktadır.

Kaynaklar

1. Dickinson L et al. Efavirenz (EFV) 400 Versus 600 mg daily: results of the ENCORE1 intensive PK substudy 21st CROI. 3-6 Mart 2014. Boston. Poster özeti 510.
<http://croiconference.org/sites/all/abstracts/510.pdf> (PDF)
 2. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. The Lancet. Early online publication. 10 Şubat 2014.
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62187-X/abstract?rss%3Dyes](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62187-X/abstract?rss%3Dyes)
 3. Hill A et al. Does pregnancy affect the pharmacokinetics of efavirenz? AIDS. Forthcoming 2014.
 4. Hill A. Presentation to WHO adult ARV group. Mart 2014/kişisel görüşme.
 5. Haas D et al. A phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of efavirenz (DMP-266) in combination with open-label zidovudine (ZDV) with lamivudine (3TC) at 24 weeks (DMP 266-005). 5th CROI. February 1998. Chicago. Poster özeti 698.
- Diş web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

PIVOT Çalışması: beş yıl süreyle PI/r monoterapisi stratejisinin uygulandığı çalışmanın ileri analizi

Simon Collins, HIV i-Base

British HIV Association (BHIVA) ve British Society for Sexual Health and HIV (BASHH) 3. Ortak Konferansı'nda (2014), İngiltere Tıbbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council-MRC) tarafından desteklenen ve üç yılın sonunda tedavi seçeneklerinin devamını veya kaybedilmesini birincil sonlanma noktası olarak alan PIVOT çalışmasının genişletilmiş bir analizi sunulmuştur. [1]

PIVOT çalışmasında, stabil olarak antiretroviral tedavi alan 587 hasta, standart üçlü tedaviyi sürdürmek ya da ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörü (PI) monoterapisine geçmek üzere randomize edilmiştir.

HIV Tedavi Bülteni'nin son sayısında (<http://i-base.info>), Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2014'de bir poster olarak sunulan PIVOT çalışmasının çarpıcı sonuçları bildirilmiştir. Buna göre, üçlü tedavi grubu ile karşılaştırıldığında monoterapi grubunda virolojik geri tepme (üç viral yük sonucu >50 kopya/mL) oranının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu (sırasıyla %3 ve %35; fark %31,8, %95 güven aralığı-GA 39 ile 24,6; p<0,001) saptanmıştır. Bu fark kısmen, standart tedavi grubunda viral geri tepmenin düşük oranda gerçekleşmesine bağlanmıştır. [2]

İzlemin ortanca süresi 44 aydır; hastaların sadece % 2,7'si beş yıllık süre içinde izlemenden ayrılmıştır. Ritonavir ile desteklenmiş proteaz inhibitörü

(PI/r) seçimi araştırıcının kararıyla da olsa, diğer çalışmaların sonuçları da darunavir/r veya lopinavir/r kullanılmasıyla daha güvenli olduğunu desteklemiştir. PIVOT çalışmasında, monoterapi grubunun %79'unda (n=231) darunavir/r, %14'ünde lopinavir/r, %6'sında atazanavir/r ve bir hastada da sakonavir/r kullanılmıştır.

Viral geri tepme, arka arkaya yapılan üç testte viral yükün >50 kopya/mL bulunması olarak tanımlanmıştır. Buna ayrıca, ilk örneğin tekrar test edilmesi ve 4-8 hafta sonra doğrulama testinin yapılması da dâhildir. Geri tepmenin görüldüğü tüm hastalarda iki adet nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü ilavesiyle, önceki kombinasyona geri dönerek veya spontan olarak yeniden baskılanma sağlanmıştır.

Bir veya daha fazla gruba karşı yeni ilaç direnci (tedavi seçeneklerinin tükenmesinin birincil sonlanma noktası olarak tanımlanması) PI/r monoterapisinde sayısal olarak daha fazla ortaya çıkmıştır. Ancak, iki kolda da direnç sık görülmemiştir (%2,1'e karşı %0,7; fark %1,4 (%-0,4 ile %3,4) ve kollar arasındaki farklılık anlamlı değildir (p=0,15).

Bu sonuçlar, PI/r monoterapi stratejisinin yetersiz

olmadığını desteklemiştir. Monoterapi kolunda PI direnci gelişen bir kişinin atazanavir/r kullanmakta olduğu saptanmıştır; bu ilacın, monoterapi olarak yetersiz güçte olduğu artık bilinmektedir. İkincil klinik sonlanma noktalarında ve beş yıl sonundaki sonuçlarda ise belirgin farklılık görülmemiştir.

Üçlü tedavi kolunda, klinikten ziyade (p=0,12) laboratuvardan kaynaklanan (p=0,002) 3/4. dereceden olaylar, monoterapi kolundakine göre daha sık ortaya çıkmıştır (%55'e karşı %46; p=0,043). Monoterapi kolunda daha fazla ölüm olmuştur (6'ya karşı 1); fakat bunların tedaviye ya da stratejiye bağlı olmadığına karar verilmiştir. Proteaz inhibitörü monoterapisindeki ölümler, intihar, pulmoner emboli, meme kanseri, akciğer kanseri, glioblastoma ve anal kansere bağlıdır. Kontrol grubundaki ölüm ise metastatik adenokarsinom sonucunda gelişmiştir.

İki strateji arasında, bazal nöro-bilişsel fonksiyonlardaki değişiklikler açısından farklılık saptanmamıştır. Ritonavir ile desteklenmiş proteaz inhibitörü monoterapi alan hastalarda, ilacın santral sinir sistemine penetrasyonuna ilişkin kaygılar olmakla birlikte, santral sinir sisteminde belirgin fonksiyonel bozukluklar olmadığı sonucuna varılması önemli ve güven vericidir. +

Yorum

Bu alışma, DELTA çalışmasından bu yana, son 20 yılda İngiltere'de yapılan en geniş çaplı HIV alışmasıdır. Üçlü tedavi alan hastaların beş yıl içinde sadece üçünde viral geri tepme olması kayda değer bir bulgudur.

Her ne kadar, birincil sonlanma noktası, önceden tanımlanmış olan hata sınırının içinde tedavinin yetersiz olmadığını gösterse de, yüksek oranda viral geri tepme olması hasta yönetimini zorlaştırabilir ve İngiltere'deki doktorların bu stratejiyi kullanma heveslerini sınırlayabilir.

Bu konuda maliyet-yarar analizleri yapılması planlanmıştır ve özellikle yakında jenerik olarak ikili nükleozit komponentlerin piyasaya çıkabileceği düşünüldüğünde, viral geri tepme olan hastalarda bu konuda bir düzenleme yapılması gerekecektir.

Kaynaklar

1. Paton N et al. The Protease Inhibitor Versus Ongoing Triple-therapy (PIVOT) trial. 3rd Joint BHIVA/BASHH Conference, 3-6 April 2014, Liverpool. Sözlü sunum özeti O1.

<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/2014Liverpool/Presentations/140402/NicholasPaton.pdf>

<http://www.bhiva.org/140402NicholasPaton.aspx>

2. Bakınız HTB Mart/Nisan 2014.

<http://i-base.info/htb/24897>

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

HIV pozitif ve negatif eşcinsel erkeklerde cinsel yolla bulaşan HCV enfeksiyonu

Simon Collins, HIV i-Base

British HIV Association (BHIVA) ve British Society for Sexual Health and HIV (BASHH) 3. Ortak Konferansı'nda (2014) sunulan birçok çalışma, HCV'nin cinsel yolla bulaşması ve bu durumun sosyal komplikasyonları üzerine yoğunlaşmıştır.

Bunlar arasında en önemli ikisi, HIV negatif eşcinsel erkeklere HCV bulaşımın bildirildiği çalışmalardır.

HIV negatif eşcinsel erkeklere cinsel yolla HCV bulaşı

Bir sözlü sunumda Dr Juan Tiraboschi, PROUD çalışmasında tespit edilen akut HCV enfeksiyonlarını bildirmiştir. [1]

Devam etmekte olan bu temas sonrası korunma çalışmasında, HIV riski taşıyan 500 HIV negatif eşcinsel erkek, hemen ya da gecikmeli olarak, ağızdan günde bir kez tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC) uygulaması yapılmak üzere randomize edileceklerdir. Bu çalışmaya rutin HCV araştırması dâhil edilmemiştir; çünkü genel olarak sadece HIV pozitif eşcinsel erkeklerin HCV riski taşıdığı bildirilmiştir. HCV antikoru pozitifliği ve düzeyleri artmış karaciğer testleri PROUD çalışmasından dışlanma kriterleri olarak kabul edilmemiştir.

Ancak, Aralık 2013'e kadar PROUD çalışmasına alınan 160/393 (%41) hasta izlem sırasında en az bir kez HCV yönünden test edilmiş ve 5/160'ının HCV enfeksiyonu geçirdiği tespit edilmiştir. Erkeklerin tümünde 3 ay önce yapılmış olan HCV testlerinin negatif olduğu belirlenmiştir. Bu, insidansın, test edilen kohortta %3,1 ya da tüm kohortta %1,3 olduğunu göstermiştir.

Beş olgunun (3'ü erken profilaksi kolunda, 2'si ertelenen kolda) yaşı 24-64 arasındadır. Bir katılımcıda HCV enfeksiyonu, tarama yapıldığı dönemde, diğer olgular ise çalışmaya alınmalarından sonraki 7-64 gün içinde tespit edilmiştir. Ortalama HCV RNA düzeyi 6,2 log kopya/mL (aralık 9.000-25.000.000) bulunmuştur. Sadece bir hastanın semptomatik olduğu ve sarılığı bulunduğu gözlenmiştir. Tüm erkekler kondom kullanmadan anal seks yaptıklarını bildirmiştir. Bir erkekte rektal

klamidyaya ve gonore, bir diğerinde ise damar içi uyuşturucu ilaç kullanımını tespit edilmiştir.

Yüksek riskli eşcinsel erkeklerde yüksek ve beklenmeyen HCV oranları, araştırmacıların, temas sonrası korunma çalışmalarına HCV testinin de eklenmesine karar vermelerini sağlamıştır.

İkinci çalışma, Ocak 2010 ile Aralık 2013 arasında Chelsea ve Westminster cinsel sağlık merkezinde 4 yıl süreyle akut HCV tanısı almış HIV negatif erkekleri irdeleyen geriye dönük bir çalışmadır. Anti-HCV pozitif bulunarak akut HCV tanısı alan 36 erkekte 10'unda bazal olarak HCV RNA tespit edilmediğinden, bunlar spontan olarak iyileşmiş kişiler olarak kabul edilmiştir. Akut HCV tanısı, 9 erkekte önceden antikorları bulunmadığı için, 4 erkekte HCV RNA bulunduğu için ve diğer 13'ünde risk öyküsü bulunduğu için konmuştur. [2]

Risk faktörleri, HCV pozitif eşe sahip olma (%27), son 3 ay içinde çok sayıda cinsel eş bulunması (ortanca 2; 1-60 arası), grup seks eylemine katılma (%35), yumruğun anal bölgeye sokulması (%35), eğlence amaçlı ilaç kullanımını (%58 kokain, GHB, mefedron, kristal metamfetamin ve ketamin), damar içi kullanım (%27) şeklinde belirlenmiştir. Birçok kişi kondom kullanmadan anal seks yaptığını (%85) belirtmiştir ve olguların %30'unda ilave bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon vardır.

Sadece 13 kişide genotip tespit edilmiştir (12 genotip 1 ve 1 genotip 4). Bazal olarak RNA pozitif olan üç erkekte (%11) HCV enfeksiyonu kendiliğinden şifa ile sonlanmıştı. Dokuz erkek pegile interferon +/- ribavirin ile tedavi edilmiş ve bunların yedisinde kalıcı viral yanıt alınmıştır. Kalan 14 erkeğin 6'sında persistan enfeksiyon gelişmiş, 8 olgu ise takipten çıkmıştır.

Semende saptanabilir HCV RNA bulunmasının yarattığı karışıklık

Her ne kadar HCV'nin kan yoluyla bulaşması, cinsel yolla HCV bulaşından daha akla yakın gibi görünse de, semende HCV düzeylerini araştıran bir çalışmanın sözlü sunumunda, olgunun HIV durumuna göre semendeki HCV düzeylerinin

gösterdiği farklılıklardan ve akut ile kronik HCV enfeksiyonundaki farklılıklardan söz edilmiştir.

Altmış altı HCV pozitif erkekte 40'ı HIV pozitif ve bunların da 18'inde akut [ortanca süre 3,5 ay (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 2,0 ve 6,3)] ve 22'sinde kronik HCV enfeksiyonu saptanmıştır. Bunlardan 35/40'ı antiretroviral tedavi kullanmaktadır ve HIV viral yük değerleri saptanamayacak düzeydedir. Yirmi altı HIV negatif erkeğin hepsinde kronik HCV enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir.

Bazal olarak, 29 kişinin semen örneğinde HCV RNA ortanca 2,1 log IU/mL (ÇDG 1,8-2,6) düzeyinde bulunmuştur; semendeki HCV RNA düzeyi ile HIV durumu arasında ya da akut veya kronik HCV enfeksiyonu arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu düzey, ortanca plazma HCV RNA düzeyinden 4 log daha düşüktür (5,5 log IU/mL; ÇDG 5,5 ve 6,5) ve yine gruplar arasında farklılık yoktur. Akut HCV enfeksiyonu olanlarda, semende saptanabilir HCV RNA'sı olanlarda plazma RNA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (yaklaşık olarak 4,2 log IU/mL ve 6,1 log IU/mL). Kronik HCV enfeksiyonu olanlarda bu durum gözlenmemiştir.

Erkeklerin %40'ında semende HCV atılımının aralıklı olduğu belirlenmiştir. İzlemede örnek alınan 35 erkeğin (ortanca 4,5; ÇDG 3,8-6,5 ay) 26'sında (%74) en az bir örnekte, 12 erkekte (%34) ise her iki örnekte HCV RNA saptanmıştır.

Koenfeksiyonun sosyal komplikasyonları

İki posterde yeni bir HCV tanısı ile ilişkili sosyal konular ele alınmıştır.

Saxon ve arkadaşları, Manchester'daki HIV pozitif eşcinsel erkeklerin deneyimlediği gibi, yeni cinsel eşlere HCV durumunu açıklamanın zorluğunu bildirmiştir. [4]

Koenfeksiyonu olan sadece 16/52 erkek cinsel eşlere

Yorum

HIV negatif erkeklerde HCV'nin cinsel yolla bulaşma insidansını araştıran çalışmaların sonuçları birbiri ile uyumsuzdur. Brighton'da akut HCV'li 9 olgu HIV negatif erkeklerde ortaya çıkarken, 5 olgunun HIV durumu bilinmeyen erkekler olduğu bildirilmiştir; ancak bu erkeklerin bazıları aynı zamanda HIV pozitifleşmiş olabilir de [5], sürveyansa ilişkin veriler bu bilgiyi kapsamamaktadır.

Bu çalışmalar, HCV'nin cinsel yolla bulaşmasını anlamamızı zorlaştırmaktadır. Biyolojik geçiş yolu henüz tanımlanmamış olduğundan, enfeksiyonu veya bulaşmayı ortadan kaldırmak için yapılan önerilerin doğruluğu kısıtlanmaktadır. Günümüzde, cinsel ilişki sırasında kan yoluyla bulaşma olduğu, semen veya diğer cinsel salgularla bulaşma olduğu düşüncesinden daha fazla kabul görmektedir.

HCV durumunu açıklama ile ilgili yarı yapılandırılmış, yüz yüze görüşmeye katılmayı kabul etmiştir.

Görüşme sırasında, çoğunun (12/16) artık HCV pozitif olmadığı belirlenmiştir. Dört erkek HCV pozitif iken cinsel ilişkiye girmediklerini bildirmiştir ki bu, grupta HCV'nin etkisini ortaya koyan bir durumdur. HCV açıklamasının yapılması, her zaman, çoğu kez, bazen ve hiçbir zaman olarak sırasıyla 3, 2, 4 ve 3 erkek tarafından bildirilmiştir.

HCV ile ilgili damgalanma ve reddedilme korkusu veya açıklamaya karşı tepki HCV durumunun açıklanmaması ile ilişkili bulunurken, aynı zamanda güvenli seks ve davranış ve HCV farkındalığındaki eksikliğin de açıklanma nedeni olduğu belirlenmiştir. Artan HCV farkındalığı, hukuki olarak cezalandırılma korkusu, eş için duyulan sorumluluk, güven ve duygular HCV durumunu açıklama ile ilişkili bulunmuştur.

Bu sonuçlar, belki de anonim hale getirilmiş daha geniş çaplı bir çalışmanın yapılması gerektiğini göstermektedir.

Hepatit C ile ilgili ön yargı konusunda anektod şeklindeki bildirimlere bakıldığında, Londra'da Bloomsbury kliniğinde Archibold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma öne çıkmaktadır. Burada, yeni HCV tanısı almış HIV pozitif kişilerle iki akrabanın yönettiği bir atölye çalışması yapılmıştır [5]. Çalışmanın sonunda, 16 kişinin değerlendirme sonuçları tamamlanmış ve bunların genellikle HCV tanılarını kabullenme ve tedaviyle ilgili bilgilendirme konularında yüksek düzeyde memnuniyet gösterdikleri görülmüştür. HCV tanısının açıklanması konusunda da maksimum 4 üzerinden 3,13 puan verildiği görülmüştür.

Atölye çalışmasında, koenfeksiyonu olan HIV pozitif erkeklerde ortaya çıkan izolasyon duygusunun daha büyük psikolojik sorunlara, güven kaybına ve depresyona yol açtığı bildirilmiş, bu çalışma formatı ile bu kişilere destek olunduğu belirtilmiştir. +

Kaynaklar

Aksi belirtilmediği sürece, kaynaklar 3. Birleşik BHIVA/BASHH Konferansı'ndan (3-6 Nisan 2014, Liverpool) alınmıştır.

1. Tiraboschi J et al. Acute Hepatitis C in the PROUD pilot study. 3rd Joint BHIVA/BASHH Conference, 3-6 Nisan 2014, Liverpool. Sözlü sunum özeti O45.
2. McFaul K et al. Acute hepatitis C infection in HIV-negative men who have sex with men. 3rd Joint BHIVA/BASHH Conference, 3-6 Nisan 2014, Liverpool. Poster özeti 384.
3. Bradshaw D et al. Seminal HCV RNA level may mirror dynamics of plasma HCV RNA in HIV-infected men with acute HCV. 3rd Joint BHIVA/BASHH Conference, 3-6 Nisan 2014, Liverpool. Sözlü sunum özeti O23.
4. Saxon C et al. Do HIV/hepatitis C co-infected men who have sex with men disclose their status to sexual partners? 3rd Joint BHIVA/BASHH Conference, 3-6 Nisan 2014, Liverpool. Poster özeti 107.
5. Archbold J et al. Impact of peer-led support for HIV/hepatitis C coinfecting MSM. 3rd Joint BHIVA/BASHH Conference, 3-6 Nisan 2014, Liverpool. Poster özeti 389.
6. Richardson D et al. Sexual transmission of hepatitis C in MSM may not be confined to those with HIV infection. J Infect Dis 2008; 197:1213-1214.

<http://jid.oxfordjournals.org/content/197/8/1213.full.pdf+html>

Bulaşma ve önleme

Birden çok ülkeyi kapsayan bir analizde antiretroviral tedavinin kapsayıcılığı arttıkça HIV enfeksiyonu hızı da düşmektedir

Polly Clayden, HIV i-Base

AIDS 2014 konferansında sonuçları sunulan bir analize göre, düşük ve orta gelirli ülkelerin tamamı, antiretroviral tedavinin kapsayıcılığı açısından 2012 yılında Botswana'daki düzeye ulaşmış olsaydı, yeni HIV enfeksiyonlarının %65'i ve HIV ile ilişkili ölümlerin %70'i önlenmiş olurdu. [1]

Londra Liverpool Üniversitesi St. Stephens Merkezi, Londra Kraliyet Koleji ve Dünya Sağlık Örgütü işbirliği ile yürütülen ve birden çok ülkeyi kapsayan bir çalışmada, Andrew Hill ve arkadaşları, antiretroviral tedavi kullanmakta olan HIV pozitif bireylerin oranı ile HIV insidansı ve bununla ilişkili ölümler arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu analizde ayrıca, düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerdeki antiretroviral tedavi kapsayıcılık oranları da birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Araştırmacılar, düşük ve orta gelirli 51 ülke (36 Afrika ülkesi ve 15 Afrika dışı ülke, HIV ile enfekte en az 50.000 kişi) için UNAIDS tarafından 2012 yılında yapılan kestirimleri kullanmışlardır. Yüksek gelirli yedi ülke içinse yayımlanmış kaynaklardan elde edilen veriler kullanılmıştır; ancak bunlar, kapsayıcılık ve insidans ile olan ilişkilerin analizinde kullanılmamıştır. Araştırmada ağırlıklı en küçük kareler ve lineer regresyon modellerinden yararlanılmıştır.

Düşük ve orta gelirli ülkelerde antiretroviral tedavi kapsayıcılığının ortalama oranı %30 bulunmuştur; bu oran Madagaskar'da %0,6'dan Botswana'da %62'ye

kadar değişmektedir. Yeni HIV enfeksiyonlarının ortalama oranı %6,1'dir ve bu Tayland'da %2'den Endonezya'da %12,5'e kadar değişmektedir.

Araştırmacılar, antiretroviral tedavinin kapsayıcılığı arttıkça insidansın ve HIV ile ilişkili ölümlerin oranının azaldığını belirlemişlerdir; her iki bağıntı için de $p < 0,00001$ bulunmuştur. Antiretroviral tedavinin kapsayıcılığındaki her %10'luk artış, yeni enfeksiyon oranında %1,15, HIV ile ilintili ölümlerde de %1,13 oranında bir azalma sağlamıştır.

Daha ayrıntılı analizler, düşük ve orta gelirli ülkelerin tamamında Botswana'daki kapsayıcılık oranı (%62) elde edilmiş olsaydı, 2012'de 1.901.800 yeni HIV enfeksiyonunun 1.243.647'sinin (%65) önlenmiş olacağını ortaya koymuştur. Aynı dönemde ve aynı koşullarda, HIV'e bağlı 1.427.200 ölümün de 998.732'si (%70) önlenmiş olurdu.

Analize dâhil edilen 51 ülke ve yüksek gelir düzeyine sahip yedi ülke, antiretroviral tedavi alan HIV pozitif bireylerin oranlarına göre sıralandığında, yüksek gelirli ülkelerde de kapsayıcılık oranlarının önemli ölçüde farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir; Kapsayıcılık oranları İngiltere'de %67'den, Amerika Birleşik Devletleri'nde %33'e kadar değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, 58 ülke içinde 30. sırada, Burundi ile Uganda arasında yer almıştır.

Araştırmacılar, "Bu bulgular, tüm dünyada antiretroviral tedavinin kapsayıcılığının daha da artırılması için önemli bir tez oluşturmaktadır." ifadesini kullanmışlardır.

Yorum

Andrew Hill, düşük gelirli ülkelerde çalışma tasarımına ilişkin bir çalışmada da bu verileri sunmuştur. [2] Araştırmacı, İngiltere’de, tedavi zincirindeki kırılma noktasının, HIV pozitif bireylerin sayısı (98.400) ile tam alan/bakım altına giren HIV pozitif bireylerin sayısı (77.610-%79) arasında olduğunu ifade etmiştir.

Dr. Hill, ülkeler arasında, bu ilişkileri açıklayabilecek birçok başka farkın da olduğunu belirtmiştir. Örneğin, tedavi kapsayıcılığı yüksek olan ülkelerde HIV önleme programları da daha iyi olabilir.

Andrew Hill ayrıca bu ilişkiler arasında da değişkenlik olabileceğine dikkat çekmiştir. Örneğin, Uganda gibi bazı ülkelerde, antiretroviral tedavi kapsayıcılığı yüksek olmakla birlikte, yeni enfeksiyon oranları da yüksek bulunurken, Nijer gibi, antiretroviral tedavi kapsayıcılığı sınırlı olan bazı ülkelerde enfeksiyon oranları da düşük olabilir.

Bu analiz, doğrulama amacıyla UNAIDS 2013 veritabanındaki veriler kullanılarak tekrarlanmaktadır. Araştırmacılar, yeni HIV enfeksiyonu ve ölüm oranlarına ilişkin kestirimlerini yeniden yapmak için UNAIDS tarafından kullanılan yöntemleri ayrıntılı olarak inceleyecekler ve kendi yöntemlerini yeniden gözden geçireceklerdir.

Kaynaklar

1. Hill A et al. Higher antiretroviral treatment coverage is associated with lower adult HIV infection rates: analysis of 51 low and middle-income countries. 20. Uluslararası AIDS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014, Melbourne. Poster özeti LBPE29.

<http://pag.aids2014.org/abstracts.aspx?aid=11070>

2. Hill A. Is higher antiretroviral treatment coverage associated with lower HIV infection rates? 20. Uluslararası AIDS Konferansı, 20-25 Temmuz 2014, Melbourne. Çalıştay sunumu TUWS1103.

<http://pag.aids2014.org/session.aspx?s=1967>

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

ANTİRETROVİRALLER

Yan etkiler

Zambiya’da tenofovir kullanan ve böbrek işlev bozukluğu olan HIV pozitif kişilerde ölüm oranında artış yoktur

Polly Clayden, HIV i-Base

Zambiya’da 12 ay izlenen geniş çaplı bir grupta, HIV pozitif olan ve böbrek işlev bozukluğu bulunan erişkinlerde tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ile böbrek fonksiyonlarının kötüleşmediği ve ölüm oranlarında artış olmadığı görülmüştür.

Zambiya, 2007’deki ulusal programında ilk seçilecek tedavi rejiminde nükleozit analogu revers transkriptazlar arasında TDF’yi tercih ettiğini belirtmiştir ve Sahra altı Afrika ülkeleri arasında bunu yapan ilk ülkelerden biridir.

Clinical Infectious Disease’in 15 Mayıs tarihli sayısında yer alan bir makalede, 2007 ve 2011 yılları arasında Lusaka’da TDF içeren veya içermeyen antiretroviral tedavinin başlandığı erişkinlerde böbrek işlevlerini ve ölüm oranını araştıran bir

çalışmanın sonuçları bildirilmiştir.[1]

Analizleri, Lloyd Mulenga ve arkadaşları yapmışlardır. On altı yaşında veya daha büyük olan, bu süre içinde antiretroviral tedavi kullanmaya başlayan ve bazal vücut ağırlığı ve serum kreatinin değerleri bulunan olgular çalışmaya dâhil edilmiştir.

Araştırmacılar, kronik böbrek hastalığı-epidemiyojisi (CKD-EPI) formülünü kullanarak, böbrek işlevini, hesaplanan glomerüler filtrasyon hızına (eGFR) göre sınıflamışlardır; buna göre >90 normal, 60-89 hafif, 30-59 orta ve <29 ml/dk/1,73m² ciddi bozukluk olarak kaydedilmiştir.

Araştırmacılar üç akıbet belirlemiş ve bunların varlığını araştırmıştır; bunlar, 1) 6 ve 12 ay boyunca antiretroviral tedavi kullanımından sonra böbrek işlev bozukluğu, 2) antiretroviral tedavi kullanırken

eGFR'nin orta ve ciddi düzeyde azalması ve 3) ölüm şeklinde belirtilmiştir.

Araştırmacılar, TDF içeren ve içermeyen rejimleri kullanan katılımcılarda eGFR'deki değişiklikleri karşılaştırmak amacıyla çok değişkenli karışık etkiler modelini kullanmıştır. Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızında orta ve ciddi azalmanın ve mortalitenin analizi için sırasıyla lojistik ve karşılaştırmalı risk regresyon modelleri kullanılmıştır. Tüm analizler yaşa, cinsiyete, tarihe, hastalığın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) evresine, CD4 T lenfosit sayısına ve hemoglobin düzeyine göre uyarlanmıştır.

Değerlendirmeye 62.230 erişkin dâhil edilmiştir. Bunlar arasından 38.716 kişi (%62,2) TDF temelli rejimi kullanmaya başlamıştır.

Başlangıç değerlerine bakıldığında, TDF temelli rejimi kullanan olguların antiretroviral tedaviye başladıklarında hastalık düzeylerinin, TDF kullanmayanlara kıyasla daha ilerlemiş olduğu, sırasıyla %59,4 ve %47,7'sinin DSÖ sınıflamasına göre evre 3 veya 4 düzeyinde bulunduğu ve yine sırasıyla %60,4 ve %16,6'sının efavirenz temelli rejimi tercih ettiği bildirilmiştir.

Kadınların TDF temelli antiretroviral rejimleri kullanma eğiliminin erkeklere göre daha fazla olduğu (sırasıyla % 70,4 ve %56,5) ve antiretroviral tedaviye daha erken yıllarda başlamış oldukları belirlenmiştir.

Tüm grup dikkate alındığında, başlangıçta TDF alanlarda böbrek işlev bozukluğunun, TDF içermeyen rejimleri kullananlara göre daha fazla olduğu (sırasıyla %16,7 ve %12,4) belirlenmiştir. Ancak TDF kullanmayanlarda orta ve şiddetli böbrek işlev bozukluğu gelişme oranı, TDF grubuna göre iki kat daha yüksek olmuştur (sırasıyla %4 ve %1,9). Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,001$ bulunmuştur.

Antiretroviral tedavi başlandıktan sonra, TDF'li ve TDF'siz rejimleri kullanan katılımcılarda (sırasıyla %70,4 ve % 84,9) 6. veya 12. ayın sonunda kreatinin ölçümleri en az bir kez tekrarlanmıştır.

Araştırmacılar, her iki grupta da başlangıçta böbrek bozukluğu olmayan kişilerde 6. ve 12. aylarda böbrek işlevlerinde hafif bir azalma saptamışlardır; bu bozulma TDF kullananlarda -15 ml/dk ve TDF almayanlarda -17ml/dk düzeyinde olmuştur. Başlangıçta eGFR düzeyi hafif azalmış olanlarda bir değişiklik saptanmamıştır.

Uyarlanmış analiz sonuçları, TDF kullananlarda, kullanmayanlara göre 6. ve 12. ayda incelenen böbrek işlevlerinde hafif bir azalma olduğunu ortaya

koymuştur.

Böbrek bozukluğu olmayan veya hafif olan TDF grubundaki katılımcılarda 6-12 ay arasında eGFR düzeyinde şiddetli bir düşüş gözlenme oranı, TDF kullanmayanlardakine göre daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılık sergilememiştir (sırasıyla %0,6 ve %0,28; $p=0,26$ ve %0,15 ve %0,24 $p=0,2$.)

Orta veya şiddetli düzeyde böbrek bozukluğu olanlarda ise eGFR'deki düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (sırasıyla %1,27 ve %1,90 $p < 0,001$ ve %1,37 ve %1,84 $p=0,02$). Bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık sergilemiş olsa da, araştırmacılar sayıların az olduğunu belirtmiştir.

Tüm grup dikkate alındığında, başlangıçta orta derecede ($s=616$) veya şiddetli ($s=119$) böbrek bozukluğu olanların durumunun antiretroviral tedavi ile düzeldiği görülmüştür. Buna, şiddetli düzeyde böbrek işlev bozukluğu olmasına karşın TDF alanlar da dâhildir (12 ay sonra +30mL/dk).

Uyarlanmış analizlerin sonucu, başlangıçta orta derecede olan işlev bozukluğu ile 12. ayda sınır düzeyde düşük işlev görülmesi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Verilerin elde edilebildiği hastalarda, TDF kullanımı ile şiddetli düzeyde böbrek işlev bozukluğu olan ve antiretroviral tedavi başlananlarda izlem sırasında eGFR'nin daha yüksek bulunması arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir; uyarlanmış fark 12. ayda 21,7 (%95 güven aralığı-GA 4,33- 39,10 arasında) olmuştur.

TDF içeren rejime başlandıktan sonra orta dereceden şiddetli derecede işlev bozukluğuna ilerleme açısından odds oranında artış olmamıştır; uyarlanmış odds oranı 1,11 (%95 GA 0,46 – 2,70 arasında) bulunmuştur.

Çalışmada, 111.972 kişi-yılından uzun süren izlemde, TDF alan 2405 kişinin %6,2'sinde, TDF almayan 1472 kişinin ise %6,3'ünde ölüm gerçekleşmiştir. İzlemden çıkma oranları da sırasıyla %27,4 ve %20,7 bulunmuştur.

Tüm grubun verileri dikkate alındığında, antiretroviral tedaviye başlananlarda ciddi böbrek işlev bozukluğu olması, mortalite riski için kestirici olmuştur; başlangıçta eGFR düzeyinde düşüş olmayanlara karşılık ciddi düşüş olanlarda uyarlanmış alt- tehlike oranı 2,00 bulunmuştur (1,52 – 2,63 arasında; $p < 0,001$).

Tüm grupta, TDF'li veya TDF'siz rejim alanlar arasında orta derecede veya ciddi eGFR düşüşü olmasının mortalite oranlarını değiştirmedeği

gösterilmiştir [sırasıyla uyarlanmış alt-tehlike oranı 0,79 (%95 GA 0,58 – 1,07 arasında) ve 0,89 (%95 GA 0,52 -1,52 arasında)].

Mortalite için diğer risk faktörleri, CD4 T lenfosit

sayısının düşük olması, anemi, erkek cinsiyet ve HIV klinik döneminin ilerlemiş olması şeklinde belirlenmiştir; bunların her biri için $p < 0,001$ bulunmuştur. +

Yorum

Bu CID makalesine yararlı ve dikkatlice yapılan aşağıdaki yorum eklenmiştir: “ Bu çalışma, türünde yapılmış en geniş çaplı çalışmadır ve bunu yapanları, böyle çalışmaların yapılmasının çok zor olduğu bir bölgede tamamlayabilmiş olmalarından dolayı tebrik etmek gerekir.” (2)

Yorum bölümü okunmaya değerdir ve burada, daha uzun izlem süreleri olması gerektiği ve özellikle son dönem böbrek hastalığına ilerleyen kişilere antiretroviral sağlanmasında zorluklar olan bölgelerde, TDF başlanmasından sonra böbrek işlevlerinin izlenmesinin böbrek hastalığını önlemede veya ilerleyişini durdurmada önemli olduğu vurgulanmıştır.

Araştırmacılar, “hastaların böbrek hastalığı için nasıl izlenmeleri gerektiği bilmecesi” konusunda ileride yapılacak olan çalışmalarda bazı basit yöntemler üzerinde araştırma yapılmasını önermişlerdir. Örneğin, serum kreatinini baz alan GFR hesaplamaları ile çubuk yönteminin birlikte kullanılmasıyla, TDF ile ilişkili böbrek toksisitesi riski taşıyan hastaların maliyet-etkin olarak tanımlanabilmelerinin mümkün olup olmadığı üzerinde çalışılmıştır.

Araştırmacılar ayrıca, birçok antiretroviralde olduğu gibi, TDF'nin birçok hastadaki yararlı etkisi ile küçük bir azınlıktaki potansiyel zararının karşılaştırılması (kâr-zarar) gerektiğini belirtmişlerdir.

Kaynaklar

1. Mulenga L et al. Effect of baseline renal function on tenofovir-containing antiretroviral therapy outcomes in Zambia. *Clinical Infectious Diseases*, 58 (10), 15 Mayıs 2014.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/58/10/1473.full.pdf+html>

2. Estrella M M et al. Risks and benefits of tenofovir in the context of kidney dysfunction in sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases*, 58 (10), 15 Mayıs 2014.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/58/10/1481.full.pdf+html>

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

KILAVUZLAR

Amerika Birleşik Devletleri yenilenmiş erişkin tedavi kılavuzu (Mayıs 2014)

Simon Collins, HIV i-Base

Mayıs 2014'de, HIV-1 ile enfekte erişkin ve gençlerde antiretroviral ilaçların kullanımına ilişkin Department of Human Health Services (DHHS) kılavuzu yenilenmiş haliyle çevrimiçi olarak yayımlanmıştır.

Daha önce yayımlanmış olanlarda olduğu gibi, metinde yapılan değişiklikler PDF dosyası üzerinde sarı zemin kullanılarak belirtilmiştir. Önermenin gücü (A, B veya C) ve her önerme için kanıtların kalitesi (I, II veya III) önem taşımaktadır.

Başlıca değişiklikler aşağıda sıralanmıştır:

+ Uyum ve jenerik ilaçların kullanımı ile ilişkili

olarak antiretroviral tedavi maliyeti ve maliyetin kapsadığı potansiyel stratejilerle ilgili yeni bir bölüm eklenmiştir.

Belirtilmesi gereken nokta, DHHS kılavuzunun ilk kez bu şekilde maliyet üzerine yoğunlaşmış olmasıdır. Bu bölümde, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tedavi zorlukları üzerinde durulmuş, sağlık sisteminin kapsayıcılığındaki değişik uygulamalar, sigorta ve ödeme şekilleri (bunlara maliyete katılım, birlikte ödeme, önceden onay alınması ve daha ucuz jeneriklerin lehine ve aleyhine teşvikler gibi konular dâhildir) irdelenmiştir.

Daha önce var olan bölümlerdeki değişiklikler:

- + Antiretroviral tedavi kullanan ve iki yıldan fazla süredir viral baskılanması olan kişilerde CD4 T lenfositlerinin düzeyine daha uzun aralıklarla bakılması önerilmektedir. Bunun maliyete getireceği yarar belirtilmiştir. CD4 T lenfosit sayıları 300-500 hücre/mm³ olanlar için 12 ayda bir kontrol yapılması önerilmektedir (BII). CD4 T lenfosit sayısı 500 hücre/mm³ olanlar için CD4 izlemi artık isteğe bağlıdır (CIII). Viral yükte sıçramalar olduğunda ya da klinik belirtiler ortaya çıktığında CD4 T lenfosit sayımının daha sık aralıklarla yapılması önerilmektedir (AIII).
- + Diğer lenfosit alt serilerinin (ör: CD8, CD19) izlenmesinin, getirdikleri ek maliyet de göz önüne alındığında, ek yarar sağlamadığı bildirilmiştir (BIII).
- + Stabil antiretroviral tedavi alanlarda viral yükün ilk iki sene içinde 3-4 ayda bir bakılması, daha sonra 6 ayda bir çıkarılması önerilmektedir (AIII).
- + CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olanlarda halen antiretroviral tedavi önerilmekteyse de, bu önerinin gücü düşüktür (CIII).
- + Nörolojik komplikasyonlardan söz edilen bir derleme eklenmiş olmakla birlikte, bu tür hastaların yönetimi için herhangi bir öneride bulunulmamıştır.
- + HIV enfeksiyonunun yavaş ilerleme gösterdiği kişilerde CD4 T lenfosit sayısı zaman içinde düşüş gösteriyor ise, bu kişilerde antiretroviral tedavi başlanması önerilmektedir (AII).
- + Kılavuzlarda artık tedavi rejimleri hakkında “tercih edilen” değil “önerilen” şeklinde ibareler yer almaktadır. Bunlar viral yükü kategorize edilmektedir. Viral yük >100.000 kopya/ml ise rilpivirin ve abakavir/lamivudin (dolutegravirle beraber kullanılacağı durumlar hariç) kullanılmamalıdır.
- + İlk seçilecek ilaçlar sınıfında artık önerilmeyenler: zidovudin, nevirapin, güçlendirilmemiş atazanavir,


Kaynak

US DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 01 Mayıs 2014.

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (PDF)

ritonavirle güçlendirilmiş fosamprenavir veya sakonavir ve maravirok.

- + Önerilen seçenekler arasında (nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri ve entegraz inhibitörleri sınıfları ve dolutegravir) seçim yapabilmek için yeni verileri içeren bir makale eklenmiştir.
 - + Viral yükü saptanabilir düzeyde olan ve ilaç direnci bulunan olgularda, entegraz inhibitörlerinin kesilmesi ve güçlendirilmiş proteaz inhibitörü temelli tedavinin tercih edilmesi önem taşımaktadır.
 - + Gençlere ve genç erişkinlere ayrılan bölümde, 2010 yılında tanı almış 50.000 olguda yaş aralığının 13-26 olduğu ve bu gruptakilerin %75’inin eşcinsel erkekler ve %57’sinin siyah/Afrikalı Amerikanlar olduğu belirtilmiştir. Bu grupta tedaviye daha düşük yanıt alındığı için daha fazla desteğe ihtiyaç olduğu vurgulanmış ve uyumu artırmak için mesaj sisteminin olumlu etkisi belirtilmiştir.
 - + Uyum hakkındaki bölüm genişletilmiş ve yenilenmiştir.
 - + İntihar, efavirenzin potansiyel yan etkisi olarak üzerinde önemle durulan bir konu olmuştur.
 - + Yan etkilerin önlenmesi için tedavinin değiştirilmesine ilişkin yeni bir bölüm eklenmiştir. Bu bölümde yeni bir tabloda ilaç sınıfları içinde, belirtilere göre kategorize edilmiş değiştirme seçenekleri gösterilmiştir.
 - + İlaç etkileşimlerini gösteren tablolar yenilenmiştir. Tablolara, ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ve nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri ile hem kortikosteroidler hem de sıtma ilaçları arasındaki etkileşimler de dâhil edilmiştir.
- Bunlar önemli kılavuzlardır. Yeni ve arşivdeki kılavuzların hepsine AIDSinfo web sitesinden ulaşılabilir. 

İnterferon: İki ucu keskin bıçak

Amalio Telentiis

Nature 511: 537-538; 2014

Maymunlarda yapılmış bir çalışmada, interferon uygulaması, maymun bağışık yetmezlik virüsüne karşı korunma sağlarken, uzun süreli interferon kullanımı, enfeksiyonun kronik evresini alevlendirmektedir.

1980'lerde AIDS salgınının ortaya çıkmasından hemen sonra, birçok araştırmacı grubu, HIV ile enfekte bireyleri tedavi etmek amacıyla, antiviral yanıtı tetikleyen bir protein olan interferonun kullanımına ilişkin bildirimler yapmışlardır. Ancak, eski tarihli literatür [1] gözden geçirildiğinde, interferon tedavisinin zemindeki bağışıklık kusurları üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunması mümkün değildir. Oysa, Sandler ve ark [2] HIV enfeksiyonunda interferonların rolüne ilişkin ilgi çekici bulgular sunmuşlardır. Araştırmacılar, simian immunodeficiency virus (maymun bağışık yetmezlik virüsü-SIV) ile karşılaştırmadan önce rhesus makaklarına interferon (IFN)- α 2a uygulanmasının, sistemik viral enfeksiyonu önlediğini, buna karşılık interferon reseptörü antagonisti uygulamasının yıkıcı düzeyde HIV enfeksiyonu ile sonuçlandığını ortaya koymuşlardır. Ancak, interferona uzun süreli maruz kalmanın zararlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

Bu durumda, Sandler ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, interferonun yararlı etkilerini ortaya çıkaran aracı maddeler tam olarak hangileridir? İnterferon yanıtının tetiklenmesi, birkaç yüz adet genin sunumunu indüklemektedir. [3] İnterferon tarafından uyarılan proteinlerin çoğu değilse de birçoğunun rolü tam olarak bilinmemektedir ve bunların özgülüğü hakkında da yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bunlardan bazıları seçici olarak HIV ve/ya SIV'i hedefler ve genel olarak kısıtlayıcı faktörler olarak adlandırılırlar. [4] Bu tür faktörler insanları, başka tür canlılardan retrovirüslerin bulaşmasına karşı korumuş olsa da, şempanzelerden SIV'in bulaşmasına karşı koruyamamışlardır ve bu bulaşmanın sonucu da HIV'dir. Ne yazık ki insanlardaki HIV ve doğal

konaktaki SIV kökenleri, bu kısıtlayıcı faktörlerden kaçınmalarını sağlayacak mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu nedenle, Sandler ve arkadaşlarının interferon uygulaması ile elde ettikleri başarı, muhtemelen interferon yanıtının diğer özelliklerinden ya da interferon tarafından uyarılan ve genel veya özgül antiviral aktivitesini yeterince korumuş proteinlerin etkisinden kaynaklanmaktadır. Amaç, bir tedavi stratejisine insanın verdiği yanıtı anlamak olduğunda, bunların hiçbiri tatmin edici açıklamalar değildir.

SIV ile karşılaşma sırasında interferon tedavisinin, konağın, sistemik enfeksiyona direncini artırdığı bulgusu, insan dışı primatlarda yapılmış çalışmalarda elde edilmiş verileri desteklemekte ve insanlarda interferon kullanımına ilişkin elde edilmiş verilerle yeni bir bakış açısı kazandırmaktadır. HIV ile enfekte bireylerde [5] ve hepatit C virüsü ile koenfekte bireylerde [6] interferon kullanımı, kandaki HIV viral yükünde ılımlı bir azalma sağlamaktadır. Bu nedenle, Sandler ve arkadaşlarının HIV enfeksiyonu sırasında uzun süreli interferon kullanımının etkilerini araştırmaları akılcı bir adım olmuştur. Araştırmacılar, erken dönemde yararlı etkiler elde edilmesine karşın, interferon uygulamasına devam edilmesi halinde, plasebo ile karşılaştırıldığında enfeksiyona duyarlılığın arttığını, CD4 T hücrelerinin daha çok azaldığını ve interferon tarafından uyarılan genlerin sunumunun azaldığını saptamışlardır. Yazarlar bu çelişkiyi, interferona desansitize olma durumu ile açıklamakta ve bunun, hayvanlarda interferona karşı nötralizan antikor yapımının sonucunda olmadığını ortaya koymaktadırlar. Geçmişte yapılan çalışmalarda, yeniden interferon indüksiyonuna karşı hücrelerde yanıtız sessiz bir dönemin olduğuna dair bulguların elde edilmiş olması ilginçtir. [7] Ayrıca, kronik HIV enfeksiyonu evresinde sebat eden anormal interferon yanıtının (interferon ile uyarılan genlerin sunumunda artış), viral yükün ve hastalığın şiddetinin artmasına yol açtığına dair kanıtlar bulunmaktadır. [8,9] Bu nedenle, hem interferonun sürekli uygulanması, hem de interferon tarafından

uyarılan genlerin yüksek düzeyde sunumunun devam etmesi, kronik HIV ve SIV enfeksiyonunda olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.

HIV'in kronik enfeksiyon sırasında interferona direnç kazandığı düşünülmektedir; aslında, yakın tarihli veriler bunun aksini düşündürmektedir. [10] Konak organizma enfeksiyonu ortadan kaldırmakta başarısız olduğunda, interferonun oluşturduğu sürekli sinyaller, kronik enfeksiyonun neden olduğu hasarı [11] sınırlamak amacıyla bağışıklığı baskılayan yolları indüklemektedir. Bu konsept, akla "tolerans"ı getirmektedir; yani konak organizma, doğrudan patojen yükü üzerinde etki göstermek yerine, enfeksiyonun olumsuz etkisini azaltmaya teşebbüs etmektedir. [12] Tolerans, doğal konaklarda patojen olmayan SIV enfeksiyonunda sıkça gözlenmektedir; hayvanlarda viral yük yüksek olsa da patogenez en düşük düzeydedir ve interferon yanıtı, enfeksiyonun ilk evresinin ardından normalleşir. [9] Ne yazık ki HIV enfeksiyonunda konak organizma, viral yük, hastalık ve interferon arasındaki hassas dengeyi nadiren yakalar; bu nedenle tolerans insanlarda nadiren gözlenir [13] ve ilerleyici bağışık baskılanma

neredeyse daima ortaya çıkar.

Sonuç olarak, deneysel SIV enfeksiyonunda bilinçli olarak interferon uygulanmasının etkileri ile doğal HIV ve SIV enfeksiyonunda endojen interferon yanıtlarının akıbeti arasında güçlü bir paralellik bulunmaktadır. Sandler ve arkadaşlarının araştırması, interferon uygulamasının zamanlamasına ve süresinin önemine dikkat çekmekte, aynı zamanda enfeksiyon sırasında interferonun sinyal gönderme yollarına müdahale etmenin tam potansiyelini anlamının güçlüğünü vurgulamaktadır. İnteferon yanıtı ve daha geniş çapta düşünülecek olursa bağışık yanıt halen bilinmeyenlerle doludur. [14] Bu konudaki zorlu alanlar, efektör molekül setlerinin, bunların, patojenlerin giriş kapısındaki rollerinin ve akut ve kronik hastalıktaki bireysel etkilerinin tanımlanmasıdır. Bu nedenle, bu yoldan tedavi amacıyla daha iyi yararlanılabilmesi için interferon yanıtının çözülmesi gerekir. Bu proteine karşı organizmanın verdiği karmaşık antiviral yanıt, "bıçaklarla donanmış ama hiçbiri keskin değil" şeklindeki Kanton deyimini ile özetlenebilir. +

Kaynaklar

1. Longo, D. L. et al. Ann. NY Acad. Sci. 437,421-430 (1984).
2. Sandler, N. G. et al. Nature 511,601-605 (2014).
3. Schoggins, J. W. Curr. Opin. Virol. 6C,40-46 (2014).
4. Harris, R. S., Hultquist, J. F. & Evans, D. T. J. Biol. Chem. 287,40875-40883 (2012).
5. Asmuth, D. M. et al. J. Infect. Dis. 201,1686-1696 (2010).
6. Torriani, F. J. et al. N. Engl. J. Med. 351,438-450 (2004).
7. Borden, E. C. & Murphy, F. A. J. Immunol. 106,134-142 (1971).
8. Rotger, M. et al. PLoS Pathog. 6,e1000781 (2010).
9. Bosinger, S. E. et al. J. Clin. Invest. 119,3556-3572 (2009).
10. Fenton-May, A. E. et al. Retrovirology 10,146 (2013).
11. Ivashkiv, L. B. & Donlin, L. T. Nature Rev. Immunol. 14,36-49 (2014).
12. Medzhitov, R., Schneider, D. S. & Soares, M. P. Science 335,936-941 (2012).
13. Rotger, M. et al. J. Clin. Invest. 121,2391-2400 (2011).
14. Rausell, A., McLaren, P. J. & Telenti, A. F1000Prime Rep. 5,29 (2013).

Erken tedavi yeterince erken olmayabilir

Kai Dengand, Robert F. Silicianoare

Nature News & Views. doi:10.1038/nature13647; 2014.

Maymunlara, simian immün yetmezlik virüsü (SIV) ile karşılaşmalarından sadece üç gün sonra antiertroviral tedavi verilmesi, viral replikasyonun ortaya çıkmasını önlememektedir; bu bulgu, viral rezervuarların erken oluştuğunu düşündürmektedir.

Antiretroviral tedavi (ART), HIV-1 replikasyonunu kontrol altına almada başarılı olmakla birlikte, virüs, istirahat evresine girmiş enfekte hücrelerden oluşan stabil bir latent rezervuarda persistans gösterir. [1-4] İstirahat halindeki bellekli CD4+ T hücreleri olarak adlandırılan bu bağışık hücrelerde, viral genom, hücrenin DNA'sına proviral DNA şeklinde entegre olmuş saf genetik bilgi halinde saklanır ve ART veya bağışık yanıtlardan etkilenmez. Ancak daha sonra hücreler aktive olduğunda, bu viral rezervuar, replikasyon yeteneği olan HIV-1 parçacıklarını hücre dışına salmaya başlar ve bu nedenle de, HIV-1 enfeksiyonunun şifa ile sonuçlanması önündeki başlıca engeldir. [5] Bu latent rezervuarı temizlemek ümidiyle onu daha iyi anlama yolunda sarf edilen büyük çabalara rağmen, rezervuarın ne zaman köken aldığı ve erken tedavinin bunu önleyip önlemeyeceği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Whitney ve ark. [6] tarafından yayımlanan bir makalede, HIV-1 enfeksiyonunun simian immün yetmezlik virüsü (SIV) modelinde, rezervuarın çok erken dönemde, enfeksiyonun ilk birkaç günü içinde oluşmaya başladığı bildirilmiştir.

Latent rezervuarın ilk kez akut HIV enfeksiyonu sırasında, viremi yüksek bir düzeye ulaştığı noktada oluşmaya başladığı varsayılmaktadır. [7] Bu durumda, viremi tepe noktasına ulaşmadan önce ART başlandığı takdirde, rezervuarın oluşmasının önlenilebileceği veya en azından boyutunun önemli ölçüde küçültülebileceği öne sürülmüştür. Yakın tarihli klinik çalışmalar, erken ART'nin, viral rezervuarın boyutunu ve yayılımını azaltabileceğini [8-10] ve hatta bazı bireylerde, tedavi sona erdikten sonra da virüsün uzun süre kontrol altında tutulmasını sağlayabileceğini doğrulamıştır. [11,12]

Antiretroviral tedaviye erken başlanması temeline dayanan viral eradikasyon stratejileri olasılığı konusuna olan ilgi, Mississippi bebeği olarak anılan ve doğum anında yaklaşık 20.000 kopya/mL

düzeyinde plazma viremi olan bir anneden doğan bebek sayesinde daha da artmıştır. [13] Çocuğa, doğumdan 30 saat sonra ART başlanmış ve 18 ay sürdürülmüştür. Virüs 29. günde saptanabilir düzeyin altına inmiş ve tedavi kesildikten sonra da, viral geri tepme olana dek 27 ay boyunca o düzeyde kalmıştır. [14] Rezervuarın çok düşük düzeye inmesini sağlayan girişimlerin sonucu, viral geri tepmenin geç ve çok değişken bir süre sonucunda ortaya çıkmasıdır. [15]


Whitney ve ark., başlangıçtaki viral rezervuarın oluşumundaki dinamikleri değerlendirmek amacıyla, rhesus makaklarını, SIV enfeksiyonundan sonraki 3., 7., 10. veya 14. günlerden itibaren tedavi etmişlerdir. Enfeksiyonun 7., 10. ve 14. günlerinde tedavi başlanması, plazmadaki virüsün tepe düzeylerini önemli ölçüde azaltsa da, 3. günden itibaren tedavi verilmesi, saptanabilir düzeyde vireminin ortaya çıkmasını tamamen durdurmuştur. Bu hayvanlarda SIV'e özgül antikor temelli ve hücre sal bağışık yanıtların olmaması da bu bulguyu desteklemektedir. Araştırmacılar, 3. günde tedaviye başlamadan önce, hayvanların periferik kan mononükleer hücrelerinde (CD4+ T lenfositleri de bunlara dâhildir) proviral DNA bulamamış olsalar da, lenf düğümlerinde ve gastrointestinal yolun mukoza duvarında proviral DNA saptamışlardır. Bu çarpıcı bulgu, viral rezervuarın önce lenfoid ve mukoza dokularında yerleştiğini düşündürmektedir ve HIV-1'i eradike etme stratejileri açıdan önemli bir bulgudur.

Daha da önemlisi, yazarlar, tüm hayvanlarda ART kesildikten sonra viral geri tepme olduğunu gözlemlemişlerdir. Saptanabilir düzeyde viremiyi tam olarak baskılayan tedavi 3. günde başladıktan ve 6 ay (labil enfekte olmuş hücreleri elimine edip, stabil rezervuarın ortaya çıkmasını sağlamaya yetecek kadar uzun süre) kadar sürdürüldükten sonra bile viral geri tepme olmuştur. Gözlenen geri tepme, SIV ile enfekte olmuş hayvanlarda viral rezervuarın şaşırtıcı derecede erken yerleştiğini düşündürmektedir. Ancak, 3. günden itibaren tedavi alan hayvanlarda viral geri tepme, ART'ye daha geç başlayanlara göre biraz daha gecikmeli olmuştur. Yazarlar, hayli karmaşık bir viral dinamik modeli kullanarak, viral geri tepme oluncaya dek geçen zamanın, enfeksiyonun akut evresi sırasında ortaya çıkan toplam viremi ile ilintili olduğunu göstermektedirler.

Bu veriler, viral rezervuarın, daha önce tahmin edilenden çok daha erken oluşmaya başladığını ortaya koymaktadır; bu, HIV-1'i eradike etme çabalarına yeni engeller oluşturabilecek sıkıcı bir durumdur. Eğer SIV ile enfekte hayvanlarda elde edilen bu kanıtlar, insanlardaki HIV-1 enfeksiyonunun erken evresinde neler olduğunu yansıtıyorsa, viral rezervuarlar oluşmaya başlamadan önce ART başlamak neredeyse imkânsız olacak demektir; çünkü bu aşamada viremi saptanabilir düzeyde değildir. Bir başka deyişle, rezervuarın tohumları, enfeksiyonun klinik kanıtları ortaya çıkmadan önce atılmaktadır. Ancak, erken tedavi rezervuarın oluşmasını engelleyemese de, latent rezervuarın boyutunu küçültebilir [8-10] ve gelecekte kullanılacak eradikasyon stratejilerinde, tedaviye erken başlanmış bireylerde şifa için gereken sınır daha düşük olabilir.

Whitney ve arkadaşlarının bulguları, geçen yıl yayımlanan ve yaygın SIV enfeksiyonunun, aşı ile indüklenmiş T hücresi temelli bağışık yanıtlar aracılığıyla temizlenebileceğini ortaya koyan çalışmanın ışığında değerlendirildiğinde ayrı bir önem kazanmaktadır. Bu iki çalışmada elde edilen iki farklı sonuç, kısmen akut enfeksiyon sırasında enfekte olmuş hücrelerin kaderine bağlı olabilir. Antiretroviral tedaviye erken başlanması, duyarlı

hücrelerin enfekte olmasını hemen durdurduktaysa da, zaten enfekte olmuş hücrelerin kaderi üzerinde etkili olamamaktadır. Enfekte olmuş bu hücrelerin küçük bir bölümü, tekrar istirahat haline dönüş yaparak, latent rezervuara katkıda bulunurlar. Buna karşılık, aşılanmış hayvanlarda daha önceden oluşmuş SIV'e özgül sitotoksik T hücreleri, enfekte olmuş hücreleri, latentliğe dönüş yapmadan temizleyebilir ve böylece viral rezervuarın oluşmasını engelleyebilir.

Klinik çalışmaların, Whitney ve arkadaşları tarafından elde edilmiş bulguları doğrulayıp doğrulamayacağını zaman gösterecektir; çünkü rhesus makaklarındaki SIV enfeksiyonu ile insanlardaki HIV-1 enfeksiyonu arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Yazarlar tarafından da belirtildiği gibi, çalışmalarında kullandıkları SIV dozu, cinsel yolla olan bulaşmalarda rol oynayan HIV-1 miktarından çok daha yüksektir ki bu da erken viral replikasyonun daha yüksek düzeyde olmasına neden oluyor olabilir. Yine de, viremi saptanır hale gelmeden önce mukoza ve lenf dokularındaki viral rezervuarın tohumlarının erken atılmasına ilişkin bulgular, HIV-1 enfeksiyonunun eradike edilebilmesi için erken tedaviye ek olarak başka yaklaşımlara da gereksinim olabileceğini düşündürmektedir. 

Kaynaklar

1. Finzi, D. et al. *Science* 278,1295–1300 (1997).
2. Chun, T.-W. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94,13193–13197 (1997).
3. Finzi, D. et al. *Nature Med.* 5,512–517 (1999).
4. Siliciano, J. D. et al. *Nature Med.* 9,727–728 (2003).
5. Richman, D. D. et al. *Science* 323,1304–1307 (2009).
6. Whitney, J. B. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature13594> (2014).
7. Chun, T.-W. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 8869–8873 (1998).
8. Chun, T.-W. et al. *J. Infect. Dis.* 195,1762–1764 (2007).
9. Hocqueloux, L. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 1169–1178 (2013).
10. Ananworanich, J. et al. *PLoS ONE* 7,e33948 (2012).
11. Salgado, M. et al. *Retrovirology* 8,97 (2011).
12. Sáez-Cirión, A. et al. *PLoS Pathogens* 9,e1003211 (2013).
13. Persaud, D. et al. *N. Engl. J. Med.* 369,1828–1835 (2013).
14. Ledford, H. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature.2014.15535> (2014).
15. Hill, A. L., Rosenbloom, D. I. S., Fu, F., Nowak, M. A. & Siliciano, R. F. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0709640104> (2014)
16. Hansen, S. G. et al. *Nature* 502,100–104 (2013).

Söyleşi

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında söyleşi köşesinin konuğu, ünlü kozmetik firması M.A.C'in yöneticileri. Kendilerine, dergimize konuk oldukları için teşekkür ediyoruz.

HTB-T: M.A.C uzun yıllardır HIV/AIDS alanında yapılan çalışmalara katkı veren en önemli kuruluşlardan biri. M.A.C'in bu konuya duyarlılığı ne zaman, nasıl ve neyi hedefleyerek başladı?

M.A.C: 1994 yılında, yaygınlaşan AIDS salgınına farkeden M.A.C'in kurucuları bu salgına karşı neler yapabileceklerini araştırmaya başladılar. Çalışanlarından da aldıkları destekle M.A.C Aids Fund'ı kurarak şirketin temel sosyal yardımlaşma platformunu oluşturdular. Bugüne kadar çeşitli bağış çalışmaları ve moda ve eğlence sektöründen dünyaca ünlü marka elçileri aracılığı ile M.A.C AIDS Fund kurulduğundan bugüne 300 milyon doların üzerinde para topladı.

HTB-T: M.A.C AIDS Fonu finansal açıdan kendine nasıl kaynak yaratıyor?

M.A.C: M.A.C 1994 yılında yarattığı Viva Glam ruj serisi ile bu fonun ihtiyacı olan parayı kazanıyor. Altı ayda bir yenilenen Viva Glam ruj serisinin gelirinin tamamı M.A.C Aids Fund'a aktarılıyor. Tüm dünyadaki satışları ve gelirinin tamamını bu fona aktardığımızı düşünürseniz, çok ciddi bir fondan bahsediyoruz.

Ayrıca yılbaşı zamanı Kids Helping Kids yılbaşı kartlarının satışının da gelirinin tamamı bu fona aktarılıyor.

HTB-T: M.A.C AIDS Fonu'nun bugüne kadar küresel ölçekte yürüttüğü çalışmalar hakkında kısaca bilgi verebilir misiniz?

M.A.C: MAC Aids Fund kurulduğu seneden beri yarattığı büyük gelir havuzu ile HIV ve AIDS ile yaşayan insanların hayat standartlarını yükseltmek üzere dünyanın çeşitli ülkelerinde çalışmalar yürütüyor.

Özellikle HIV'nin yaygın olduğu ülkelerde anne ve çocuk sağlığı üzerine çok büyük fonlarla toplum geneline etkileyecek büyüklükte projeler üzerinde çalışıyoruz. Ayrıca UNICEF'in bu konuda çalışan birimleri ile sürekli iletişim ve çalışma halindeyiz.

HTB-T: Bu bağlamda Türkiye'de gerçekleştirdiğiniz çalışmalar nelerdir?

M.A.C: Türkiye'de Pozitif Yaşam Derneği ile ortak

çalışmalar yürütüyoruz. HIV ve AIDS ile yaşamak zorunda olan insanların hayat standartlarını yükseltme çalışmaları yapıyoruz. Test yaptırmayı yaygınlaştırmak ve hastaların ilaca erişimi konularında destek veriyoruz.

Ayrıca markamız için yaptığımız haber çalışmalarında ve mağaza personelimiz aracılığı ile bu konuya hassasiyet getirmeyi amaçlıyoruz.

Dünya AIDS Günü'nde mağazalarımızı bu temaya göre düzenliyoruz, tüketiciyi bilinçlendiriyoruz.

Özellikle ekibimiz gönüllü olarak HIV ve AIDS bilincini artırmak için çalışıyor.

HTB-T: Viva Glam ürünlerinin teşhir ve tanıtımında ne gibi yöntemler kullanıyorsunuz? Sizce Türkiye'deki müşterileriniz bu ürünleri satın aldıklarında bir sosyal sorumluluk faaliyetinin paydaşı olacaklarının ne ölçüde farkındalar?

M.A.C: Viva Glam altı ayda bir değişen bir ruj ve bir dudak parlatıcısından oluşan bir koleksiyon. Altı ayda bir yenilenen koleksiyonun sözcüleri de dünya çapında ünlü ve aykırı karakterlerden oluşuyor- Lady Gaga, Ricky Martin, Rihanna gibi. Bu sözcülerin yarattığı koleksiyon altı ay boyunca kasa yanlarında sergileniyor ve çarpıcı görsellerle destekleniyor. Kampanya için özellikle çok ses getirecek, çok ilgi çekecek isimlerle çalışılıyor. Bu kişilerin aynı zamanda aykırı kişiler olması konuya daha da dikkat çekiyor.

Her sene M.A.C'in işbirliği yaptığı marka elçileri çok yönlü kampanyalarla tanıtılıyor ve düzenli iletişimi yapılıyor. Bu kişilerin basın ilişkileri konserler, röportajlar ve gönüllü aktivitelerle destekleniyor. Ayrıca reklam vermeyen bir marka olmasına rağmen M.A.C sadece Viva Glam serisi için basılı, dijital ve açık hava kampanyalarıyla da bilinirlik ve satış artırarak çalışmalar yapıyor.

Ayrıca M.A.C ile ilgili yapılan her iletişimde MAC Aids Fund'dan bahsediliyor, bu fonun M.A.C markasının kalbi ve ruhu olduğu yine her iletişim aracında belirtiliyor.

HTB-T: Kurum içinde uyguladığınız bir HIV/AIDS politikanız var mı? Örneğin personelinizi bu konuda eğitiyor musunuz? Ya da HIV pozitif birini çalıştırma

ile ilgili bir düzenleme söz konusu mu?


M.A.C: Çalışanlarımız düzenli olarak konuyla ilgili eğitiliyor ve gönüllü çalışmalarını için destekleniyor.

Her sezon yapılan Viva Glam lansmanı ile birlikte ekip de yeni koleksiyon ile ilgili eğitim alıyor.

Ayrıca her Viva Glam satışında mağazalarımızda sembolik olarak çan çalıyor ve alışveriş yapan kişiyi

alkışlıyor, katkılarından dolayı teşekkür ediyoruz.

Tahmin edersiniz ki bu mağazada olan herkes için çok dikkat çekici oluyor.

HTB-T: Değerli katkılarınız için teşekkür eder, çalışmalarınızda başarılar dileriz. 

Pozitif Köşe

HIV (+) olmaktan daha kötüsü yalnız bir HIV (+) olmak

Yaklaşık iki yıl önce HIV (+) olduğumu öğrendim. Erken teşhis edildiği konuşuluyordu ancak o zamanlar HIV (+) olduğum dışında duyduklarımın pek bir önemi yoktu. Neden olsun ki? Söz konusu HIV (+) olmak iken, tanının ne zaman konulduğunun ne önemi vardı ki? Cümlelerimde geçmiş zaman kullandığımı farkındayım. Çünkü yanıldığımı bilincindeyim şu an. Erken tanı sayesinde başladığım tedavi yöntemine adaptasyonum kolay oldu. Doktorumun söylediğine ve değerlerime bakılırsa gün geçtikçe iyiyeye gidiyorum.

Burada kendim hakkında yazarken HIV (+) olmanın ne kadar kolay bir şey olduğunu yazma niyetinde değilim. Olumsuzluk içinde bir umut ve başarı timsali olmak da amacım değil. Ortada bir gerçek var ve gerçeği kabul etmekten başka bir çare yok ne yazık ki.

Teşhisin konulduğu anın sözcüklere dökülmesiyle insan (kendimden biliyorum), çok ağır bir yükün altına giriyor. Bu yük kimseye anlatılamayacak bir sırrın, gizliliğin ve ketumluğun yükü. Biliyorum, zor ancak hiç de o kadar kuvvetsiz olmadığımızı bilmeliyiz.

Böylesi bir haberin ardından insan, 3 evreye giriyor. (Bu evre tamamen kendi yorumlarımı ve tecrübelerimi kapsamaktadır.)

Birinci evre; Şok!

Bu evre, öznel bir evredir. Şaşkınlık ve beklenmedik olması tetikler şoku. Doğaçlama ve birdenbiredir. Şok taklit edilemez çünkü taklit edildikçe gerçekliğini yitiren bir duygudur. Şok anında insanın ne yapacağı kestirilemez. Yalnız kalmak isteyen de olur kalabalığa karışmak isteyen de... Hayatı askıya alan da hayata sarılan da... Şokun ne kadar süreceği de kestirilemez. O yüzden bu tür bir haberin ardından yaşanan bu ilk evre oldukça mühimdir.

İkinci evre; İnkâr!

İnkâr dönemi, atlatılan şokun sonrasında gelir. Duyduğunu kabul etmeme, kendini bir kâbusta sanma, unutmaya çalışma, başkalarını suçlama, kendini suçlama, öfke, kendine acıma... vb. hepsi bu evrede gerçekleşir.

Son olarak, üçüncü evre; Kabul etme!

Bu evre, ilk iki evrenin insanı getirdiği nihai noktadır. Şok ve inkârın görevi bizi buraya getirmektir. Gelinek nokta, sükûnetin ve dinginliğin olduğu bir duraktır. Duraktır, çünkü az sonra çıkılacak yolculuk hayatın geri kalan yarısıdır.


Bu yükü paylaşmak gerekir. Kimlerin bilmesi gerektiği konusu da oldukça mühimdir. Eğer bilmesi konusunda hazır hissetmediğini düşünüyorsanız çevrenizdeki insanın, emin olun hazır değildir. Mantiğinizi dinlemelisiniz. Yalnız kalma endişesi size bunu yaptırıcaksa, ilk önce profesyonel bir uzmanla paylaşmalısınız bunu.

Yalnız olmadığımızı kavradığımız an, yalnız kalmayacağımızı da bildiğimiz andır.

Bana sorarsanız, ne olursa olsun bu evrelerden geçmek son derece gerekli ve mühimdir.

Tüm bunları yaşarken, yanımda olan ve benim "normal" hissetmemi sağlayan ve "yakında ölmeyeceğimi" fark ettiren dostlarıma ve doktoruma teşekkür ederim.

Bu tanyu koyduktan sonra hayatıma giren Aşk'ın değeri ise dünyevi hiçbir şeyle ölçülemez. Biliyorum yük'lüyüz. Ve bir de ilişkilerimizde dürüst olmamanın verdiği yükü taşımayalım/taşıtmayalım.

Rumuz: "Normal" 

I-BASE YAYINLARI

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 bültendir.

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

Damar içi ilaç kullanımı ve antiretroviral ilaç kullanımını 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>