

hiv + tedavi bülteni

türkiye Aralık 2015 sayı:3

| | | | |
|--|----|--|----|
| EDİTÖRDEN | 03 | TEDAVİ | 20 |
| KONFERANS RAPORLARI | 04 | + Lopinavir/ritonavir pellet tabletleri FDA tarafından geçici olarak onaylandı | |
| İngiliz HIV Birliği (BHIVA) 21. Yıllık Kongresi 21-24 Nisan 2015, Brighton, İngiltere Anne sağlığı ve anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi | 04 | TEDAVİYE ERİŞİM | 21 |
| + HIV pozitif gebe kadınlarda aktarılmış ilaç direnci | 04 | + “Önümüzdeki beş yıl içinde AIDS’e karşı verdiğimiz savaşı ya kazanacak ya da kaybedeceğiz”: UNAIDS ve Lancet komisyon raporu | |
| HIV Patogenezi, Tedavi ve Önleme IAS Konferansı 19-22 Temmuz 2015, Vancouver, Kanada Antiretroviraller | 05 | YAN ETKİ | 22 |
| + Yüksek CD4 sayıları hem AIDS ile ilişkili hem de AIDS ile ilişkisiz olayları önüyor: START çalışmasının genel ve alt grup analizleri | | + Nörobilişsel bozukluk, CD4:CD8 oranlarındaki tersine dönmenin süreklilik göstermesi ve santral sinir sisteminde immün aktivasyon | |
| Bulaşma ve önleme | 09 | BULAŞMA VE KORUNMA | 25 |
| + Temas öncesi profilaksi: IAS 2015 ve ötesi | | + İngiltere PROUD çalışması Lancet’de erişime açık makale olarak yayınlandı: Temas öncesi profilaksi HIV riskini dramatik olarak azaltıyor | |
| Tedaviye erişim | 16 | TÜRKİYE’DEN SAYFALAR | 27 |
| + Ülkeler arasında UNAIDS’in 90-90-90 hedeflerini yakalamada belirgin farklılıklar | | + Editörün Seçtikleri | 27 |
| 55. Antimikrobiyal Maddeler ve Kemoterapi Disiplinlerarası Konferansı (ICAAC) 17-21 Eylül 2015, San Diego, ABD Antiretroviraller-Yan etkiler | 18 | + Pozitif Köşe | 28 |
| + HIV ile yaşayan orta yaşlı erkeklerde hipogonadizm oranı ikiye katlanıyor: yağ bir faktördür | 18 | + Haberler | 30 |
| TEMEL BİLİMLER VE İMMÜNOLOJİ | 19 | I-BASE YAYINLARI | 31 |
| + Latent HIV enfeksiyonunda nüksün ne sıklıkla görüldüğünü tahmin etmek | | | |

hiv +tedavi bülteni

türkiye Aralık 2015 sayı:3

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

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

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

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

Arzu Nazlı Zeka, Bilecik Devlet Hastanesi, Bilecik

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.



GlaxoSmithKline tarafından koşulsuz desteklenmiştir.

EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2015 yılının son sayısında, bu yıl içinde düzenlenmiş olan üç önemli kongrede sunulmuş çalışmalardan alıntılar yer alıyor. Bunlardan en önemlilerinden biri, dergimizin bir önceki sayısında yer verdiğimiz ve dünyada büyük ilgi uyandıran START çalışmasının alt analizlerinin bildirildiği yayın. Ayrıca yine tüm dünyada önemli bir tartışma konusu olan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllardan beri kullanılmakta olan temas öncesi profilaksiye ilişkin belli başlı yayınların derlendiği ayrıntılı bir makale ve yine temas öncesi profilaksiye ilişkin bir çalışma olan PROUD çalışmasının sonuçları da bu sayının öne çıkan makaleleri arasında. UNAIDS'in 2020 yılında HIV epidemisini sonlandırmak amacıyla gündeme getirdiği "90 90 90" hedefi de bu sayıda yer alan bir makalede değerlendirmenize sunuluyor. Ayrıca, HIV ve AIDS konusunda ilginizi çekeceğine inandığımız birçok başka konuya ilişkin makaleler de bu sayımızda yer alıyor.

Türkiye'den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemizin yerine, Editör'ün Seçtikleri başlığı altına, 19 yıldır HIV ile yaşayan Sylvia Petretti'nin HIV'e hitaben yazdığı ilginç ve bir o kadar da dokunaklı yazısını yerleştirdik. İlgiyle okuyacağınızı umuyorum.

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

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin
Editör

KONFERANS RAPORLARI

İngiliz HIV Birliği (BHIVA) 21. Yıllık Kongresi
21st Annual Congress of the British HIV Association
21-24 Nisan 2015, Brighton, İngiltere

Anne sağlığı ve anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi

HIV pozitif gebe kadınlarda aktarılmış ilaç direnci

Polly Clayden, HIV i-Base

Üç ulusal HIV sürveyans veritabanı arasındaki bağlantıyı kullanarak elde edilen ön veriler, İngiltere ve Galler bölgesinde HIV pozitif gebe kadınlarda genetik çeşitlilik olduğunu ortaya koymuştur. İngiltere’de ve başka Avrupa ülkelerinde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde, HIV pozitif kadınlarda aktarılmış antiretroviral ilaç direnci prevalansı düşük bulunmuştur.

University College London Çocuk Sağlığı Enstitüsü’nden Laura Byrne, British HIV Association (BHIVA) 21. Yıllık Konferansı’nda (21-24 Nisan 2015) bu konuya ilişkin bulguları sunmuştur.

BHIVA kılavuzu, antiretroviral tedavi (ART) başlanan gebe kadınların çoğunda direnç testi yapılmasını önermektedir. Ancak, İngiltere’de gebe kadınlarda direnç prevalansı daha önce incelenmemiştir. Çalışmada, yeni tanı almış ve ART kullanmaya başlamamış kadınlar arasında en az bir direnç testi ve aktarılmış ilaç direnci olan gebe kadınlardaki HIV alt tipine bakılmıştır.

Araştırmacılar, üç farklı veritabanındaki verileri birbiriyle ilişkilendirmiştir: Gebelikte ve Çocuklukta HIV Ulusal Çalışması (National Study of HIV in Pregnancy and Childhood-NSHPC), HIV pozitif kadınlardaki gebelikler ve bu kadınların bebeklerine ilişkin verileri toplamaktadır; İngiltere HIV İlaç Direnci Veritabanı (UK HIV Drug Resistance Database-UKHDRD), rutin HIV bakım hizmetleri sırasında yapılan direnç testlerinin sonuçlarını toplar; Tanı Almış HIV Enfeksiyonları Araştırması (Survey of Prevalent HIV Infections Diagnosed-SOPHID), National Health Institute merkezlerinde HIV ile ilişkili hizmet alan tüm hastalara ilişkin çapraz kesitsel bir araştırmadır.

İngiltere ve Galler’de, 2000 ve 2013 yılları arasında en az bir gebelik bildiren ve doğurmuş ya da Eylül 2014’e kadar doğurması beklenen kadınlar araştırmaya dâhil edilmiştir. Kadınlar, SOPHID’deki kimlikleri aracılığıyla UKHDRD’deki test sonuçları ile eşleştirilmiştir. Araştırmacılar, alt tipleri belirlemek için REGA HIV-1 alt tiplene aracı v3’ü kullanmıştır. Belli başlı mutasyonları tespit etmek için de International Antiviral Society 2013 sürveyans listesini kullanmışlardır.

Çalışma döneminde 14.416 gebelik gerçekleşmiştir. Gebe kalma sırasında ortanca yaş 30 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 26-34) bulunmuştur; kadınların %78’i siyah Afrikalıdır ve sadece %1,3’ü muhtemelen damar içi madde kullanımı yoluyla enfekte olmuştur. HIV tanısının ortanca zamanı 2004 yılıdır (aralık 1982-2013). Kadınların %49,9’u >1 direnç testi ile eşleştirilmiştir; ilk direnç testinin zamanı 1996 ile 2013 arasındadır. Bu oran, 2005 yılından sonra tanı alan kadınlarda %58,2’ye yükselmiştir. Tüm grupta, kadınların %63,5’nin ilk test sırasında daha önce hiç antiretroviral tedavi kullanmamış olduğu belirlenmiştir.

Birden fazla direnç testi ile eşleştirilmiş olmak ile ilişkili bulunan faktörler şunlardır: >1 bildirilmiş gebelik [2 gebelik varsa uyarlanmış odds oranı (uOO) 1,65, >3 gebelik varsa uOO 1,98]; tanı yılı [2010-2013 ile karşılaştırıldığında, 1985 - 1995 uOO 0,75, 1996 - 2000 uOO 0,56, 2001 - 2005 uOO 0,63’ten sonra]; kadının, Londra ile karşılaştırıldığında Afrika doğumlu olması halinde uOO 0,75, Afrika dışında doğmuş olması halinde uOO 0,80; ilk gebeliğin, Londra ile kıyaslandığında başka bir yerde gerçekleşmiş olması halinde uOO 0,66; ilk gebeliğin 2000 ile 2005 arasında olması ile kıyaslandığında 2004 ile 2008 arasında olması halinde uOO 0,55 (tüm karşılaştırmalarda p<0,001).

Eşleştirilmiş 4929 kadının %46,6’sında C, %13,1’inde

CRF02_AG, %10,6'sında A, %10,1'inde B, %8,3'ünde diğer karma formlar, %5,3'ünde G, %4,1'inde D alt tipleri, %0,7'inde diğer saf tipler saptanmış, % 0,7'si ise sınıflanamamıştır.

Tüm grup dikkate alındığında, direnç testi bulunan 1302 kadının %5,2'sinde aktarılmış ilaç direnci

olduğu saptanmıştır; %2,8'inde nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine, %1,9'unda nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörlerine ve %1,2'sinde de proteaz inhibitörlerine direnç olduğu belirtilmiştir. Bu oranlar, İngiltere'de daha önce heteroseksüel toplumunda saptanmış direnç oranlarına benzer niteliktedir. +

Kaynaklar

.Byrne L et al. Antiretroviral drug resistance in pregnant women living with HIV in England and Wales: Preliminary results from the matching of three national HIV surveillance databases. British HIV Association (BHIVA) 21. Yıllık Konferansı, 21-24 Nisan 2015, Brighton. Sözlü sunum özeti O27.

<http://www.bhiva.org/150424LauraByrne.aspx>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

KONFERANS RAPORLARI

HIV Patogenezi, Tedavi ve Önleme IAS Konferansı

8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention
19-22 Temmuz 2015, Vancouver, Kanada

Antiretroviraller

Yüksek CD4 sayıları hem AIDS ile ilişkili hem de AIDS ile ilişkisiz olayları önlüyor: START çalışmasının genel ve alt grup analizleri

Simon Collins, HIV i-Base

Uluslararası START çalışması, CD4 sayısı >500 hücre/mm³ düzeyinde iken antiretroviral tedavi (ART) başlamanın faydalarını teyit ederek, 19-22 Temmuz 2015 tarihlerinde Vancouver Kanada'da düzenlenen HIV Patogenezi, Tedavi ve Önleme IAS Konferansı'nda ana başlığı oluşturmuştur. Çalışma ayrıca genel mutlak riskin düşük olmasına rağmen, CD4 T lenfositlerinin sayısı açısından AIDS ile ilişkili olaylara karşı koruyucu hiçbir üst sınırın bulunmadığını ortaya koymuştur.

Profesör Jens Lundgren, diğer çalışma arkadaşları Abdel Babiker ve Jim Neaton ile birlikte START çalışmasının çığır açan sonuçlarını sunmuştur.

Bağımsız Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu'nun Mayıs ayındaki, CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/mm³ düzeyine düşünceye kadar antiretroviral tedavisi ertelenen hastalara hemen tedavi planlanması ve

çalışmanın her iki kolunda da takibe devam edilmesi şeklindeki önerisine uyularak, START çalışmasının sonuçlarının, planlanan süreden 18 ay önce açıklanmış olması dikkate değer bir durumdur.

Sonuçlar, Kopenhag Üniversitesinden Profesör Jens Lundgren tarafından START çalışma ekibi adına ilk gün açılış konuşmasında ve daha sonra Uluslararası AIDS Cemiyeti üyeleri toplantısında olmak üzere iki oturumda sunulmuştur [1, 2]. Çalışma aynı zamanda the New England Journal of Medicine dergisinde çevrimiçi olarak yayımlanmıştır [3]. Bu özette hem IAS 2015 konferansında sunulan hem de New England Journal of Medicine makalesindeki sonuçlar bir araya getirilmiştir.

Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu'nun verdiği kullanılan veri kümesine dayanılarak ilk bulgular 27 Mayıs 2015'de açıklanmış olmakla birlikte, buradaki genişletilmiş sonuçlar, aşağıdaki üç ana bölümü kapsamaktadır.

+ Son veri kümesindeki ek sonlanım noktaları, birincil sonlanım noktasındaki bulguların önemli ölçüde değişmesine neden olmuştur; AIDS ile ilişkili olmayan

olaylardaki azalma, Mayıs ayında anlamlı değilken, bu aşamada istatistiksel anlamlılık kazanarak, antiretroviral tedavinin erken başlanması lehine bir durumun ortaya çıkmasına neden olmuştur.

+ Çalışmanın her iki kolunda görülen AIDS ile ilişkili ve AIDS ile ilişkisiz olaylar hakkındaki yeni ayrıntılar ve AIDS ile ilişkili olayların, CD4 T lenfosit sayılarının yüksek olduğu durumlarda da görülüyor olması.

+ Alt grup analizlerinde antiretroviral tedaviye erken başlamanın, tüm bazal ve demografik alt gruplarda AIDS ile ilişkili tüm olaylara karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmadaki faydaların sadece yüksek riskli gruplar için geçerli olmadığını belirtmekte fayda vardır.

Yöntemler ve temel özellikler

START çalışmasında, Aralık 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında, CD4 T lenfosit sayısı > 500 hücre/mm³ olan, daha önce tedavi görmemiş 4685 HIV pozitif yetişkin tedavisi hemen başlanan erken (ER) ve tedavisi, CD4 T lenfosit sayıları 350/mm³ oluncaya kadar geciktirilmiş (GEC) grup olacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmanın sonlanma noktaları, evre 4 olayların ortaya çıkması ve herhangi bir nedenden ölüm de dâhil olmak üzere, AIDS ile ilişkili ve AIDS ile ilişkisiz olayların gelişmesi şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmaya, yüksek ve düşük/orta gelir düzeyine göre eşit olarak ayrılmış, 35 ülkeden 215 bölge alınmıştır. Çevrimiçi olarak yayımlanan ve birçok

yerde de belirtilen temel demografik verilere göre, katılımcıların yaklaşık % 27'si kadın, %55'i erkeklerle seks yapan erkek (ESE) ve yaş ortalaması 36 (Çeyrek değerler genişliği-ÇDG 29-44) bulunmuştur. Ortalama CD4 T lenfosit sayısı ve viral yük değerleri sırasıyla 651 hücre/mm³ (ÇDG 584 ile 765) ve 12.700 kopya/mL (ÇDG 3000 ile 43.000) bulunmuştur; gruplar arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya alındığında HIV tanısı almış olma süresi ortalama 1 yıldır (ÇDG 0,4 ile 3,1) .

Birincil ve ikincil sonlanma noktaları

Ortalama izlem süresi, %23'ü 4 yıldan fazla olmak üzere 3 yıldır (ÇDG 2,1 ile 3,9). Sonlanma noktalarına ilişkin bulgular, ER grubunda olguların %96'sında ve GEC grubunda %95'inde elde edilebilmiştir. Mayıs 2015'te ER grubunun (ortalama CD4 T lenfosit sayısı 651 hücre/mm³) %98'ine ve GEC grubunun (ortalama CD4 T lenfosit sayısı 408 hücre/mm³) %48'ine antiretroviral tedavi (ART) başlanmıştır. Çalışmadaki ART, merkezi bir depodan ücretsiz olarak verilmesine ve onaylanmış ilaçların neredeyse tamamının seçenек olarak sunulmuş olmasına rağmen, her iki kolda da hastaların büyük çoğunluğunun (yaklaşık %90) nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTİ) olarak tenofovir (TDF)/emtrisitabin (FTC) kullandığı bildirilmiştir. Efavirenz, ER ve GEC kollarında sırasıyla %73 ve %51 olmak üzere en çok kullanılan üçüncü ilaçtır. Diğer kombinasyonların çoğunluğunu atazanavir/ritonavir (r), darunavir/r, rilpivirin ve raltegravir oluşturmaktadır. Çalışmada, 12. ayda her iki kolda da tedavi alanlarda viral yük <200 kopya/ml olacak şekilde, yüksek oranda

| | ER (s=2326) | | GEC (s=2359) | | RO (%95GA) | P değeri |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-----------------|
| | no. | oran/100 HY | no. | oran/100 HY | | |
| Birincil ortak sonlanma noktası | 42 | 0,60 | 96 | 1,38 | 0,43 (0,30-0,62) | <0,001 |
| İkincil sonlanma noktaları | | | | | | |
| AIDS ile ilişkili ciddi olaylar | 14 | 0,20 | 50 | 0,72 | 0,28 (0,15-0,50) | <0,001 |
| AIDS ile ilişkisiz ciddi olaylar | 29 | 0,42 | 47 | 0,67 | 0,61 (0,38 -0,97) | 0,04 |
| Herhangi bir nedenden ölüm | 12 | 0,17 | 21 | 0,30 | 0,58 (0,28 -1,17) | 0,13 AD |

*AD, istatistiksel olarak anlamlı değil; ER, erken tedavi kolu; GEC, geciktirilmiş tedavi kolu; HG, hasta günü; RO, risk oranı

Tablo 1. Birincil ve önemli ikincil sonlanma noktalarının risk oranları (RO)

baskılanma sağlanmıştı (ER %98, GEC %97). Son veri tabanına, ER kolunda 42 (%1,8) ve GEC kolunda 96 (%4,1) olmak üzere toplam 140 birincil sonlanma olayı dâhil edilmiştir. Bunların oranları ER ve GEC kollarında sırasıyla 100 hasta yılında 0,60 ve 1,38 bulunmuştur.

Risk oranı (RO), ortak birincil sonlanma noktası için 0,43 (%95 güven aralığı-GA 0,30 ile 0,62) bulunmuştur, bu durumun belirgin olarak ER grubunun lehine olduğu saptanmıştır (p<0,001). Diğer önemli ikincil sonlanma noktaları için de risk oranları ER grubunun lehine bulunmuştur; AIDS ile ilişkili ciddi olaylar için 0,28 (%95 güven aralığı 0,15 ile 0,50; p<0,001) ve AIDS ile ilişkili olmayan ciddi olaylar için 0,61 (%95 GA 0,38 ile 0,97; p=0,04) olarak hesaplanmıştır. Tüm ölüm nedenleri açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır [0,58 (%95 GA 0,28-1,17; p=0,13) (Tablo 1).

Klinik sonlanma noktaları

Yüksek CD4 sayılarında AIDS ile ilişkili olayların, AIDS ile ilişkisiz olaylara göre daha sık görülmesi, START çalışmasının beklenmedik sonuçlarından biridir. Çalışma boyunca, ART'ye erken başlamanın en büyük etkilerinden birinin yangı ile ilişkili olaylarda azalma olacağı şeklinde bir beklenti oluşmuştur. Ayrıca, planlanan çalışma tasarımıyla uyumlu olarak,

CD4 T lenfosit sayısının 350 hücre/mm³ düzeyinin altına indiği GEC kolunun takibinde, olguların sadece %4'ünde, yani sadece 5 önemli olay ortaya çıkmıştır. ER ve GEC gruplarında en sık görülen olaylar sırasıyla kardiyovasküler hastalık (sırasıyla %29 ve %15), AIDS ile ilişkisiz kanserler (sırasıyla %21 ve %19) ve tüberküloz (sırasıyla %14 ve %20) olarak belirlenmiştir.

Erken tedavi grubunda belirgin olarak daha az gözlenen sonlanma noktaları, tüberküloz (RO 0,29; %95 GA 0,12 ile 0,73; p=0,008) ve Kaposi sarkomu (RO 0,09; %95 GA 0,01 ile 0,71; p=0,02) olmuştur; malin lenfoma (p=0,07), AIDS ile ilişkisiz kanserler (p=0,09), kardiyovasküler hastalıklar (p=0,65), evre 4 olaylar (p=0,97), planlanmamış hastaneye yatış (p=0,28) sonlanma noktalarında ve evre 4 olaylarla, planlanmamış hastaneye yatış veya herhangi bir nedenden ölümün birleşiminde (p=0,25) azalma saptanmamıştır. (Tablo 2)

Coğrafik bölgelere göre klinik olaylar

Coğrafik bölgelere göre görülen olayların türlerinde değişiklik olmasına rağmen, hem yüksek hem de düşük/orta gelirli bölgelerde erken tedavi ile iyi sonuçlar elde edilmiştir. Tüberküloz vakalarının çoğu (16/20) Afrika'da, kanserlerin (22/27) ve kardiyovasküler olayların (19/26) çoğu Avusturalya, Avrupa, İsrail ve Amerika'da görülmüştür.

| | ER (s=2326) | | GEC (s=2359) | | RO (%95GA) | P değeri |
|--|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------------|----------|
| | no. | oran/100 HY | no. | oran/100 HY | | |
| Tüberküloz | 6 | 0,09 | 20 | 0,28 | 0,29 (0,12 -0,73) | 0,008 |
| Kaposi sarkomu | 1 | 0,01 | 11 | 0,16 | 0,09 (0,01- 0,71) | 0,02 |
| Malin lenfoma | 3 | 0,04 | 10 | 0,14 | 0,30 (0,08- 1,10) | 0,07 |
| AIDS ile ilişkisiz kanserler | 9 | 0,13 | 18 | 0,26 | 0,50 (0,22-1,11) | 0,09 |
| Kardiyovasküler hastalıklar | 12 | 0,17 | 14 | 0,20 | 0,84 (0,39- 1,81) | 0,65 |
| Evre 4 olaylar | 73 | 1,06 | 73 | 1,05 | 1,01 (0,73-1,39) | 0,97 |
| Planlanmamış hastane yatışı* | 262 | 4,02 | 287 | 4,40 | 0,91 (0,77- 1,08) | 0,28 |
| Evre 4 olay, planlanmamış hastane yatışı ya da herhangi bir nedenden ölüm | 283 | 4,36 | 311 | 4,78 | 0,91 (0,77-1,07) | 0,25 |

*AIDS ile ilişkili hastalıklar için olan yatışların dışındakiler

ER, erken tedavi kolu; GEC, geciktirilmiş tedavi kolu; HG, hasta günü; RO, risk oranı

Tablo 2. Diğer önemli klinik ikincil sonlanım noktaları

Alt grup analizleri de tutarlı bir şekilde erken tedaviyi destekliyor

Temel demografik veriler ve ciddi olaylar için diğer risk faktörleri açısından alt grup analizleri yapıldığında, birincil sonlanma noktalarının hep erken tedavi kolunun lehine sonuçlanması, START çalışmasının diğer bir beklenmedik sonucudur. Bu olayların sadece yüksek risk grubunda görüleceği

ve düşük risk grubunun etkilenmeyeceği beklentisi, çalışma sonuçlarıyla desteklenmemiştir. Alt analize yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik bölge, sigara içme durumu, kardiyovasküler risk, bazal CD4 T lenfosit sayısı ve viral yük dâhil edilmiştir. Risk oranı için %95 güven aralığı birçok parametrede 1,0 değerini geçmiş (en yüksek CD4 T lenfosit değerinde ve kardiyovasküler riskte ve en düşük viral

| | RO erken ART lehine | Etkileşim için p değeri |
|--|----------------------------|--------------------------------|
| Yaş | | 0,98 |
| <35 | 0,47 | |
| >35 | 0,42 | |
| Cinsiyet | | 0,38 |
| Erkek | 0,47 | |
| Kadın | 0,31 | |
| İrk | | 0,65 |
| Siyah* | 0,57 | |
| Beyaz | 0,40 | |
| Diğer | 0,37 | |
| Bölge | | 0,55 |
| Yüksek gelir | | 0,39 |
| Düşük/orta gelir | | 0,48 |
| Bazal CD4 T lenfosit sayısı(hücre/mm³) | | 0,71 |
| <600 | 0,28 | |
| 600-800 | 0,50 | |
| >800* | 0,56 | |
| Bazal viral yük (kopya/mL) | | 0,71 |
| <5000* | 0,66 | |
| 5000-30.000 | 0,38 | |
| >30,000 | 0,37 | |
| Sigara içme durumu | | 0,93 |
| Evet | 0,43 | |
| Hayır | 0,44 | |
| 10 yıllık KVH Framingham riski | | 0,56 |
| <0,8 * | 0,38 | |
| 0,8 – 3,6 | 0,39 | |
| > 3,6 | 0,50 | |

ART, antiretroviral tedavi; KVH, kardiyovasküler hastalık, RO, risk oranı.

*Bu parametrelerde %95 güven aralığı 1,0 düzeyini geçse de, p değeri anlamlı değil.

Tablo 3. Alt grup analizlerinde birincil sonlanma noktaları için risk oranları

yükte) olsa da hiçbir etkileşimde p değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Tablo 3).

Sonuç olarak, START çalışması tüm HIV pozitif insanlar için ART sağlamanın önemini ortaya koymaktadır. Yazarlar, erken enfeksiyonda HIV

patogenezini anlamak için yeni çalışmalara gerek olduğunu ve dünya çapında ART sağlamanın gerçeğe dönüşmesi için bir fon gerektiğini vurgulamaktadır.

Simon Collins START çalışmasında, bilimsel danışma ve hakem kurulunun bir üyesidir. 

Yorum

START çalışması, tedaviye başlamada hiçbir bireysel karardan etkilenmeden, ART kullanmamanın risk derecesini tanımlayan bir veri tabanı oluşturmuştur. Küresel düzeyde CD4 T lenfositleri alt sınırının halen 500, hatta 350 hücre/mm³ olması nedeniyle herkesin tedaviye ulaşması konusu henüz çözülememiş olsa da, erken ART öneren doktorların güven derecesi artacaktır.

Antiretroviral tedavi, kişiler arası geçişi belirgin olarak azalttığı için, daha erken tedavi aşlında çoktan rehberlerde yerini almıştır. Ancak START çalışması, bu şekilde tedavi alan kişinin kendisinin de klinik yarar sağladığının bilimsel kanıtını oluşturmuştur.

Bu sonuçların evrensel tedavi rehberlerini değiştirmesi beklenmektedir. İngiltere BHIVA rehberinin 2015 versiyonunda, ART başlama kriteri olarak CD4 T lenfositleri alt sınırı kaldırılmıştır [6].

2015 IAS kongresinde Dünya Sağlık Örgütü, güncellenmiş 2015 rehberlerinde tüm HIV pozitif insanlar için tedavi önerileceğini bildirmiştir [7, 8]

Çalışmadaki katılımcıların takibi 2016 yılının sonuna kadar devam edecektir; zaten bu grubun eşsiz doğası ileri bir uzatmayı hak etmektedir.

Kaynaklar

Aksi belirtilmedikçe kaynaklar, 8. IAS HIV Patogenezi, Tedavi ve Korunma Konferansı'na (19 – 22 Temmuz 2015) aittir.

<http://pag.ias2015.org>

1. Lundgren J et al, The START study: design, conduct and main results. The Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study: results and their implications. IAS 2015, MOSY03 Oturumu.

Web sunumu ve sunumdan sonraki panel tartışması: <https://www.youtube.com/watch?v=5j6gQnzPDfw>

2. IAS members meeting. IAS 2015, TUSSo2. 14.00-15.30. Salon118-120.

3. Lundgren J et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic infection. NEJM (20 Temmuz 2015). DOI: 10.1056/NEJMoa1506816. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506816>

4. Annual DSMB open reports 2009 – 2015. <https://insight.cabr.umn.edu/start/index.php?>

5. HIV Medicine supplement. The START Trial Characteristics at Study Entry. HIV Medicine Özel sayı: Nisan 2015; 16(S1):1-146. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.2015.16.issue-s1/issuetoc>

6. British HIV Association. Treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy. Taslak kılavuz. (Temmuz 2015). <http://www.bhiva.org>

7. Hirschall G. WHO Global HIV Guidelines: How innovations in policy and implementation can pave the way to achieving 90-90-90. UN 90-90-90 Target workshop: lessons from the field. 18 Temmuz 2015. Vancouver. <http://www.treatmentaspreventionworkshop.org> <http://i-base.info/htb/28597>

8. Hirschall G. Panel discussion following START presentation. IAS 2015, MOSY03 Oturumu. <https://www.youtube.com/watch?v=miM3umStJFE>

Bulaşma ve Önleme

Temas öncesi profilaksi: IAS 2015 ve ötesi

Simon Collins, HIV i-Base

Ağız yoluyla kullanılan temas öncesi profilaksi (TÖP), 19-22 Temmuz 2015 tarihinde Vancouver'da düzenlenen International AIDS Society (IAS) 2015 kongresinde ana temalardan biriydi ve hem konferanslarda, hem sözlü sunumlarda hem de çok sayıda posterde yer almaktaydı.

Aşağıda sözü edilen birkaç dikkate değer istisna dışında, genel bakışı konu alan birçok konuşmanın

kapsamına TÖP'nin, bireysel çalışmalarda elde edilmiş verilere nazaran daha sık dâhil edildiği dikkati çekmiştir. UNAIDS'in 90:90:90 kampanyası kapsamında, Dünya Sağlık Örgütü'nün tedavi kılavuzuna dâhil edilmiş olduğu göz önüne alınacak olursa, TÖP'nin, tüm dünyada HIV insidansını azaltmada önemli bir role sahip olacağını söylemek mümkündür. [1,2]

Toplantıdaki ilk ana konferanslardan birinde, Witwatersrand Üniversitesi'nden Francois Venter, farklı biyomedikal korunma seçeneklerinin rollerini,

bir doktorun bakış açısıyla karşılaştıran, etkili bir konuşma yapmıştır. Doktor Venter TÖP konusunda elde edilen yeni verileri, planlanmış çalışmalara dâhil edilen randomize edilmiş hasta serilerindekine göre gerçek yaşama daha iyi uyarlanabilir “heyecan verici bulgular” olarak tanımlamış ve bir kişinin HIV riski ne kadar yüksekse, o kişinin TÖP’yi kullanma ve ondan yarar görme olasılığının o kadar fazla olduğunu belirtmiştir. Temas öncesi profilaksinin riskli davranışları artıracığı şeklindeki önceki inançlar büyük oranda çürütülmüştür ve çalışmalarda ilaç direncinin çok düşük oranda olduğu görülmüştür. Tek başına kondom kullanımının, yüksek risk taşıyan bireylerin çoğunda yeterli olmadığı şeklindeki daha gerçekçi kabulleniş ile günümüzde TÖP’ye ulaşmanın önündeki en büyük engel, özellikle de yüksek gelirli ülkelerde TÖP’nin maliyetidir. [3] İngiltere’de, geçtiğimiz yıl içinde, hem ucuz hem de yasal olan jenerik TÖP’nin (internet üzerinden hizmet veren eczanelerden bireysel temin yoluyla) endikasyon dışı kullanımı ile bu sorun büyük oranda aşılmıştır.

HIV enfeksiyonunu önlemek amacıyla temastan önce tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanımının etkisinin yirmi yıldan uzun süredir bilinmekte olduğu dikkate alınır, TÖP’nin zaman çizelgesinin hayli yavaş olduğu anlaşılmaktadır.

International AIDS Society 2015 kongresinde bazı çalışmalar, temas öncesi profilaksinin etkinliğine ilişkin bilimsel sorulardan bağımsız olarak, HIV’den korunma çalışmalarına karşı geliştirilmiş ve aralarında HIV ile ilişkili damgalamanın da bulunduğu tarihi yaklaşımların, sağlığın korunmasına yönelik bu seçeneğe erişimi neden engellemeye devam ettikleri konusuna da değinmişlerdir.

Temas öncesi profilaksi konusunda yapılan araştırmalar, tedavi konusundaki araştırmalara görece daha büyük zorluklar barındırır. Bir yandan, tedaviye uyumun iyi olması ve günlük dozun düzenli ve zamanında alınması halinde HIV enfeksiyonuna karşı %99 korunma sağlandığı iyi bilinmekteyse de, öte yandan gerçek yaşamın öngörülemez olması ve ağızdan alınan TÖP ilacının koruyuculuğunun başlamasına kadar geçen kısa fakat önemli süre, günlük alınan doz ile kıyaslanabilir düzeyde %100 etkinlik gösteren alternatifler bulmanın acil olduğunu vurgulamaktadır.

Günümüzde TÖP amacıyla ağızdan kullanılan iki ilaç olan TDF ve emtrisitabin (FTC), emilim zamanları farklı olduğundan, vücudun farklı bölgelerine farklı zamanlarda ulaşmaktadır; bu da

kadınlarda ve erkeklerde doz farklılıkları olması anlamına gelmektedir. Aynı toplantıda California Üniversitesi’nden Dave Glidden, TÖP amacıyla kullanılan ilaçların farmakokinetik (FK) verilerini yorumlamanın güç olduğunu altını çizmiş ve TÖP’nin koruyucu özelliğinin ne zaman başladığı sorusunu, “Nerede ne zaman ne kadar ilaç bulunması gerektiğini tam olarak anlamış değiliz.” şeklinde yanıtlanmıştır. [5]

Kadın ve erkek arasındaki doz farkını yaratan en temel neden, rektal dokuda elde edilen hücre içi tenofovir disoproksil fumarat düzeylerinin vajinal dokuda elde edilenlerden 10 ila 100 kat daha fazla olmasıdır. Bu ise erkeklerde haftada 4-7 dozun, kadınlarda ise 6-7 dozun tam uyumla alınmasını gerektirmektedir. Ancak bu öneri, canlı periferik kan mononükleer hücrelerinin her bir milyonu için $\geq 15,6$ femtomol tenofovirin IC90 (inhibitör konsantrasyon 90) değerini hedefleyen bir modele dayanılarak yapılmıştır ve bunun, klinik çalışmalarla doğrulanması gerekir. Ayrıca, bu hedef için belirlenen geniş güven aralığının (%95 güven aralığı: 3,0 ile 28,2) nasıl yorumlanacağı da bilinmemektedir. [6]

Farklı HIV risklerine göre farklı doz uygulamalarının önemi

Temas öncesi profilaksinin bireysel korunmadan çok toplumsal düzeyde bulaşma oranlarını uzun vadede azaltmada etkili olup olmayacağı, bireysel risklere ve risk düzeyindeki değişikliklere göre uyarlanabilen esnek doz stratejisi seçeneklerinin bulunmasına bağlı olabilir.

Haftada birkaç kez risk altında olan birinin TÖP gereksinimi, riski ayda birden daha az olan birinin gereksiniminden farklı olabilir. Bireylerin risk düzeyleri sıklıkla değişkenlik gösterebilir; bu nedenle, doz uygulamaları, kişinin değişen koşullarına göre ayarlanabilir olmalıdır.

Riski çok düşük düzeyde olan bireylerde, güvenilirlik, uyum ve maliyet dikkate alındığında risk: yarar oranı, geniş çaplı ilaç kullanımını desteklemediğinden, günlük TÖP uygulamasının uzun yıllar boyunca sürdürülmesi mümkün görünmemektedir. Ancak TÖP talebinin en yüksek olduğu grup, riski görece daha düşük olanlar olabilir. Bu, kondom kullansın ya da kullanmasın, HIV korkusu yaşamadan seks yapmak isteyen bireylerin yaşam kaliteleri ile bağlantılı olabilir.

Temas öncesi profilaksinin etkinliğine ilişkin çalışmalarda TÖP’nin kullanılma şablonları önemli ölçüde farklılıklar sergilemektedir. Hem IPREX hem

de IPERGAY çalışmalarında, tedaviye uyum, çalışma boyunca her 1-3 aylık dönemde her bir bireyin kullandığı ortanca ilaç sayısı olarak tanımlandığında bu farklılık ortaya çıkmıştır. Olguların çok az bir bölümünde çalışma boyunca uyum ya hep yüksek düzeyde ya da hep düşük düzeyde olmuştur. Buna karşılık, birkaç ay boyunca sürekli yüksek düzeyde uyum gösterildikten sonra TÖP'nin hiç kullanılmaması ya da çok düşük düzeyde kullanılması şeklinde uyumda değişkenliğe daha sık rastlanmıştır. Her iki çalışma da, birçok kişide, riskin farklı dönemlerde önemli ölçüde değişkenlik göstermesinin sık rastlanan bir durum olduğunu ortaya koymuştur.

HPTN 067 – riske göre temas öncesi korunma sağlamak amacıyla üç farklı doz stratejisi

IAS 2015'deki çeşitli sempozyumlar, sözlü sunumlar ve posterlerde, HPTN 067 ADAPT çalışmasının çeşitli analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Bu çalışma, HIV enfeksiyonu riski yüksek olan, sosyal açıdan birbirinden farklı üç grubu, üç farklı TÖP doz stratejisini uygulamak üzere randomize etmiş olması açısından önemlidir.

Çalışmanın başlıca sonlanma noktası, sadece alınan hapların sayılması değil, riskle bağlantılı olarak ilacın kapsayıcılığını temel alan uyum olarak belirlenmiştir. Bu karma sonlanma noktası, elektronik hap kutularının kullanılması ve araştırmacılardan biri tarafından katılımcıların haftada bir kez telefonla aranmaları ile ölçülmüştür. Kapsayıcılık, seks yapmadan önceki dört gün içinde en az bir hap ve seksten sonraki 24 saat içinde en az bir hap almış olmak şeklinde tanımlanmıştır. Bu bileşenlerden sadece birinin yapılmış olması da kısmi kapsayıcılık olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen üç grup, Amerika Birleşik Devletleri'nde Harlem'de yaşayan eşcinsel erkekler ve trans kadınlar, Tayland'da Bangkok'da yaşayan eşcinsel erkekler ve trans kadınlar ve Güney Afrika'da Cape Town'a yakın bir yerleşim bölgesinde yaşayan heteroseksüel kadınlar olmuştur. Üç grupta da ortanca yaş 30'dur ve katılımcıların üçte biri 25 yaşından daha gençtir. Tüm gruplarda HIV riski yüksektir ve Harlem, Bangkok ve Cape Town'da katılımcılar taramadan geçirildiğinde sırasıyla %12, %19 ve %7'si HIV pozitif bulunmuştur. Harlem ve Bangkok'da az sayıda trans kadın çalışmaya alınmıştır.

Üç farklı doz stratejisi, günlük TÖP (G), zamanı temel alan TÖP (Z) (haftada iki hap artı seksten sonra bir hap olarak tanımlanmıştır) ve olayı temel alan TÖP (O) (seksten önce ve sonra bir hap olarak

tanımlanmıştır) şeklinde belirlenmiştir. Çalışmanın tasarımına göre, başlangıç evresinde, haftada bir (suboptimal) doz dört hafta boyunca doğrudan gözlem tedavisi (DGT) şeklinde uygulanmıştır. Bunu iki haftalık bir farmakokinetik (FK) ve temizlenme evresi izlemiştir. Daha sonra 24 hafta boyunca katılımcılar dozlarını kendileri almışlar ve son olarak da dört hafta boyunca bir temizlenme ve niceliksel araştırma evresinin ardından çalışma sonlanmıştır. Katılımcılara, TÖP'nin sadece günlük doz stratejisi uygulandığında etkin olduğu bildirilmiştir.

California San Francisco Üniversitesi'nden Bob Grant, çalışmanın tasarımını, [7] Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2015'de daha önce sunulmuş olan Cape Town grubuna ilişkin bulguları da kapsayacak şekilde sunmuştur. [8]

Harlem ve Bangkok gruplarına ilişkin bulgular ise ilk kez IAS 2015'de, hem TÖP sempozyumunda hem de aynı gün öğleden sonra, sözlü sunum şeklinde bildirilmiştir. Farmakokinetik özelliklerin incelendiği alt çalışmaların bulguları sadece Cape Town ve Bangkok gruplarını içerecek şekilde sunulmuştur.

HPTN 067 çalışması etkinliği gösterecek güce sahip olmadığı halde, çalışma sırasında gelişen az sayıdaki enfeksiyonların tamamı, serokonversiyon sırasında kanındaki ilaç düzeyleri çok düşük olan veya saptanabilir düzeyde olmayan bireylerde ortaya çıkmıştır. Çalışmanın DGT yöntemiyle suboptimal düzeyde ilacın verildiği ilk aşamasında, Harlem, Bangkok ve Cape Town'da sırasıyla 1, 2 ve 2 yeni enfeksiyon, 24 haftalık asıl çalışma döneminde ise sırasıyla 1, 0 ve 5 yeni enfeksiyon gelişmiştir.

Cape Town'daki kadınlarda, bireyin seks yaptığı zamanlarla bağlantılı olarak ilacın kapsayıcılığının, günlük doz uygulamasında, zamanı veya olayı temel alan doz uygulamasına göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (kapsanan olayların sırasıyla %75, %56 ve %52'si; $p=0,0006$ G/Z, $p<0,0001$ G/O, p =anlamli değil Z/O). Farmakokinetik özelliklerin incelendiği alt çalışmada, günlük doz uygulamasının, son yedi gün içinde seks yapan bireylerde, hücre içinde tenofovir düzeylerinin daha yüksek (G, Z ve O gruplarında 10. haftada sırasıyla %81, %52 ve %54 ve 30. haftada %56, %46 ve %32) olmasını sağladığı belirlenmiştir. Bu, her bir milyon periferik kan mononükleer hücresi başına $>9,1$ femtomol olarak tanımlanmıştır ve yaklaşık haftada iki doza tekabül etmektedir. [7]

Harlem grubunda benzer şekilde, günlük TÖP uygulaması, zamanı temel alan ve olayı temel alan yaklaşıma göre, bireylerin seks yaptığı zamanlar için

anamlı ölçüde daha fazla kapsayıcılık sağlamıştır (sırasıyla %66, %47 ve %52; p=0,001 G/Z ve G/O, p=anamlı değil Z/O). [9, 10] Cape Town bölgesinde olduğu gibi, katılımcılar kısmi kapsayıcılık tanımladıklarında bunun genellikle seks sonrası dozun alınmaması şeklinde olduğu belirlenmiştir.

Buna karşılık Bangkok grubunda, hem günlük, hem zamanı temel alan hem de olayı temel alan stratejilerde çok daha yüksek kapsayıcılık oranları elde edilmiştir (sırasıyla %85, %84 ve %74). Kısmi kapsayıcılık bildirenlerde, seks öncesi dozun seks sonrası dozdan daha sık kullanıldığı belirlenmiştir. Farmakokinetik alt çalışmasında, son yedi gün içinde seks yapan katılımcıların >%85'inde hücre içinde tenofovirin saptanabilir düzeyde olduğu (G, Z ve O gruplarında 10. haftada sırasıyla %100, %87 ve %93 ve 30. haftada sırasıyla %91, %95 ve %86) belirlenmiştir. Tedaviye yüksek düzeyde uyum bağlamında, her iki ilacın da uzun yarılanma ömrünün (40 ve 60 saat), günlük doz uygulamasına benzer bir koruyuculuk düzeyi sağladığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, olayı temel alan doz uygulaması ile anlamlı ölçüde daha az doz ile benzer bir kapsayıcılık oranı elde edilmiştir. [11, 12]

Özel olarak bildirilmemiş olmakla birlikte, üç bölgede de seksten sonraki dozun alınmasına ilişkin bildirilen güçlük, bu dozun seksten hemen sonra değil, seksi izleyen 24 saat içinde herhangi bir zamanda alınabileceğinin anlaşılmanıza bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Her üç bölgeden elde edilen niteliksel bulgular, TÖP'ye ilişkin sosyal belirteçler hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Çalışmadaki HIV negatif bireylerin maruz kaldığı damgalamanın, HIV ilaçları kullanmanın, bireyin HIV pozitif olduğu şeklindeki hatalı varsayımına dayandığı bildirilmiştir. [13, 14, 15]

Tüm ülkelerde, seks sırasında TÖP kullananlara karşı damgalamanın ve yanlış kanıların bulunduğu bildirilmiştir. Bu durum, TÖP'nin, seksten bir gün önce, seks yapıldığı gün ve seksten sonraki gün içinde herhangi bir zamanda alınması halinde çok daha iyi olacağı gerçeğinin göz ardı edilmesine neden olmaktadır.

IPERGAY çalışmasında olayı temel alan doz uygulamasına ilişkin yanıtlanmamış sorular

Fransa/Kanada ortak çalışması olan IPERGAY çalışması, etkinliği gösterme gücüne sahip olan, randomize, plasebo kontrollü bir tasarım kullanılarak, olayı temel alan doz uygulamasını incelemek amacıyla planlanmıştır. IPERGAY doz uygulamasının önemi

giderek artmaktadır; çünkü nadiren seks yapan bireyler konusuna çok sınırlı bilgi sağlamış olmakla birlikte, hâlihazırda İngiltere'de TÖP kullanma yaklaşımına temel teşkil eden çalışma olarak kabul edilmektedir.

IPERGAY, İngiltere'de yapılmış olan PROUD çalışmasına benzer özelliklere sahiptir. Her iki çalışma da benzer şekilde yüksek risk taşıyan eşcinsel erkeklerde yapılmıştır ve CROI 2015'de sunulduğu gibi, Veri Güvenlik ve İzleme Kurulu'nun, tüm katılımcılara derhal TÖP önerilmesi şeklindeki uyarısının ardından, HIV enfeksiyonunda %86 azalma elde edildiği bildirilmiştir. [16, 17]

Ancak PROUD çalışmasında günlük doz uygulaması kullanılırken, IPERGAY çalışmasında, bir kez seks yapma ile ilişkili olarak en az dört hapin kullanıldığı, olayı temel alan doz yaklaşımı uygulanmıştır. IPERGAY çalışmasında kullanılan doz yaklaşımı aşağıda belirtilmiştir:

Seksten 24-2 saat önce alınan bir ön doz [2 x tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtricitabin (FTC)]

Seks yaptıktan sonraki 24 saat içinde tek tablet TDF/FTC (ve birkaç gün üst üste seks yapılması durumunda izleyen her gün boyunca dozun tekrarlanması)

ve

Son seksten bir sonraki gün son bir tablet TDF/FTC.

Paris'teki Saint-Louis Hastanesi'nden baş araştırmacı Jean-Michel Molina, sözlü bir oturumda IPERGAY doz uygulamaları konusunda öne çıkan noktalara değinmiştir. Bu konuşma, farmakokinetik özelliklere ilişkin yeni bulguların yanı sıra, olayı temel alan doz uygulamasını destekleyen farmakokinetik kanıtlar hakkında da temel bilgiler edinilmesini sağlamıştır. [18]

IPERGAY çalışmasının bulguları, çalışmanın katılımcılarının genellikle cinsel aktivite gösteren bir kohort olduğu dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Bu çalışmada her ay kullanılan ortanca tablet sayısı 16 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 12 ile 24) olmuştur. Bu durumda, haftada bir kez seks yapan bir kişi, haftada yaklaşık dört doz kullanıyor olmuştur. iPrEX çalışması, benzer şekilde yüksek risk taşıyan bir grup eşcinsel erkekte haftada dört dozun >%95 korunma sağladığını daha önce göstermiştir.

[6] Bu da IPERGAY çalışmasının bulgularının, TÖP'nin daha nadir kullanılacağı şeklinde (henüz) yorumlanamayacağına işaret etmektedir.

IPERGAY çalışması planlanırken, makaklarda elde

edilen, seksten 2 saat önce ve sonraki 24 saat içinde TDF/FTC kullanımını ile elde edilen kanıtlardan yararlanılmıştır. On dört haftalık çalışma boyunca, altı hayvandan beşinin haftalık rektal temastan korunduğu, 5. haftada bir hayvanın enfekte olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık, kontrol grubundaki altı hayvanın tümü enfekte olmuştur. Aynı çalışma, plazmadaki tenofovir düzeylerinin 2 saat sonra saptanabilir olmasına karşın, rektal düzeylerin 24. saate dek saptanabilir olmadığını ortaya koymuştur. Emtrisitabin düzeyleri ise hem plazmada hem de rektal sekresyonlarda 2., 5. ve 24. saatlerde saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Sadece bu üç zaman diliminde düzeylerine bakılan tenofovirin, 5. ve 24. saatler arasında ne zaman saptanabilir düzeye ulaştığı bilinmemektedir. [19]

IPERGAY çalışmasının, farmakokinetik özellikleri inceleyen bir alt çalışmasına ilişkin yeni bulgular da sunulmuştur. Bu çalışma, bir kez çift doz TDF/FTC kullanan 12 katılımcıyı kapsamaktadır; 0, 0,5, 1, 2, 4, 8 ve 24. saatlerde plazma, periferik kan mononükleer hücreleri, kurutulmuş kan örnekleri, tükürük ve rektal doku örnekleri alınmıştır (her zaman dilimi için 2 katılımcı). Antiretroviral tedavi kullanmakta olan HIV pozitif bireylerden elde edilen verilerde olduğu gibi, FTC trifosfat düzeyleri, 30 dakika sonra rektal dokuda saptanabilir olmuş, fakat tenofovir difosfatın, 8. saatte halen saptanamadığı ve ancak 24 saat sonra saptanabilir düzeye ulaştığı gözlenmiştir.

Daha önce yapılan makak çalışmasında olduğu gibi, 8. ve 24. saatler arasındaki zaman dilimine ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Oysa bu zaman dilimine ilişkin veriler, doz stratejilerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, bir kez çift doz alan makaklardaki düzeylerin, günlük doz kullanan sabit düzeyli hayvanlardakinden anlamlı ölçüde daha düşük olması (sırasıyla 5 ve 10 ng/mL), dikkati çeken bir bulgudur.

Bir başka önemli nokta da, günde tek doz kullanan kontrollerle kıyaslandığında çift dozun, hem TDF hem de FTC'nin Cmax, eğri altındaki alan (EAA) ve Cmin düzeylerini yaklaşık iki kat artırmasıdır. Ancak çift dozun Tmax (istenilen düzeylere ne kadar çabuk ulaşıldığı) üzerinde etkisi yoktur ya da çok düşük düzeydedir. Her ne kadar çift doz ilacın gücünü artıracakmış algısı uyansa da, TDF'nin rektal dokuda koruyucu düzeylere ulaşması için gereken 24 saatlik zamanı kısaltması mümkün görünmemektedir. Temas öncesi dozun en yakın zamanı konusundaki öneriler için bu, kritik öneme sahip bir parametredir.

Temas öncesi doz, seksten 24 saatten daha kısa bir zaman önce alındığında, tek başına FTC'nin TÖP'ye ne oranda katkı yaptığını bilmek zordur. Makaklardan elde edilen veriler, tek başına FTC'nin kısmi korunma sağladığını desteklese de [20], Partners PrEP çalışmasından elde edilen veriler, TDF monoterapisi ile TDF/FTC ikili tedavi uygulaması arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. [21]

IPERGAY'in farmakokinetik alt çalışmasında, niceliksel enfektivite puanlaması kullanılarak, çift doz uygulamasının ex vivo rektal dokuda erken dönemde kısmi korunma sağlama eğiliminde olduğu gösterilmiş olsa da, korumanın bu dolaylı göstergesi için tek doz TDF/FTC'nin kullanıldığı bir kontrol grubu oluşturulmamıştır.

Ayrıca, doğrudan IPERGAY stratejisi ile ilişkili olmasa da, HIV negatiflere ilişkin bir çalışma da kaynak olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, günlük dozun, rektal periferik kan mononükleer hücrelerinde üç gün sonra EC90 düzeylerine ulaşarak >%90 (%95 güven aralığı-GA %80 ile %976) ve beş gün sonra da >%99 korunma (%95 GA %69 ile %100) sağladığı bildirilmiştir. Günlük doz kullanımını ile sabit düzeylere ulaşıldıktan sonra, TÖP kullanımına son verildiğinde, düzeyler yedi gün boyunca yüksek devam etmiştir; ancak bunun, günlük doz dışındaki olgularda mümkün olmayacağı açıktır. [22]

Bu, günlük doz kullanan bireyler için önemli bir pratik bilgidir; PROUD çalışması da dâhil olmak üzere klinik çalışmalar geçmişte, koruyucu ilaç düzeyleri elde edilinceye dek 1-2 hafta boyunca günlük doz kullanılmasını önermişlerdir.


Jean-Michel Molina, konuşmasını önemli bir açıklamayla sonlandırmıştır: "IPERGAY doz uygulama stratejisinin, sık seks yapan ve çok sayıda hap kullanan bireylerdeki etkinliğinin, daha nadir seks yapanlar için de geçerli olacağını söylemek henüz mümkün değildir." Ayrıca, halen sürmekte olan açık etiketli faz çalışmasındaki izlem sonuçlarının bu konuya açıklık getirmesini ümit ettiğini ifade etmiştir.

Sonuçlar

Temas öncesi profilaksi hızla değişen bir alandır ve IAS 2015'de bu konuda, bu rapora eklenebilecek sayının çok üzerinde sayıda sunum yapılmıştır.

Çok sayıda posterde, TÖP'ye erişimin yüksek riskli davranışları artırdığına dair kanıt bulunmadığı veya çok az kanıt olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, TÖP kullanan bireylerde risk faktörlerinin zaten yüksek düzeyde olduğu belirtilmiş ve eldeki

kaynakların, TÖP konusundaki farkındalığı artırmak ve uyumu artıracak çalışmalar yapmak (telefon mesajları gibi) için harcanmasının daha yararlı olacağı ifade edilmiştir. [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]

Bu çalışmaların bazılarında, trans bireyler gibi, aslında TÖP çalışmalarına dâhil edilmekle birlikte, yeterince temsil edilmeyen farklı toplumlarda TÖP erişimini/kullanımını engelleyen unsurlar gözden geçirilmiştir. [31] 

Yorum

Bu çalışmalar, TÖP'nin etkinlik ve güvenilirliğini kanıtlamakla kalmayıp, TÖP kullanımı yaygınlaştığı takdirde, doz uygulamalarında esneklik gerekebileceğini de ortaya koymaktadır.

National Health Services (NHS), serbest erişim için kriterleri kararlaştırma sürecini sürdürmekteyken, İngiltere'de endikasyon dışı kullanım giderek yaygınlaşmaktadır. [32]

Bu nedenle, doktorlara TÖP ve izlem konusunda giderek daha çok danışılacak gibi görünmektedir. Bu konuda verilen öğütlerin, maliyetin günlük kullanımı sınırlayacak kadar yüksek olup olmayacağına göre değişmesi beklenmektedir.

56 Dean Caddesi'ndeki NHS kliniği, TÖP konusunda hizmet sunmaya başlayarak bu talebi karşılamaya hazır olmalıdır. Başlangıçtaki maliyetler şimdiden azalmıştır ve sunulan hizmetler arasında, internet kaynaklı ilaçların hilesiz olduğunu anlayabilmek için kandaki ilaç düzeylerini tespit eden testler de bulunmaktadır. [33]

Endikasyon dışı kullanım, Lodra'daki TÖP hizmetlerini de istikrarsızlaştırmaktadır. Kliniği "kandırmak" sakıncalıdır; bunu azaltmanın yolu, kişisel kullanım için çevrimiçi jenerik TÖP ilaçları satın almanın, İngiltere'de yasal olduğu ve Gilead'ın ayda 400 £ değerindeki Truvada adlı ilacına göre çok daha ucuz olduğu konusunda bilgilendirme yapmaktır. Cipla tarafından üretilen Tenvir-EM'nin aylık maliyeti, tedarikçiye göre 40-70 £ arasında değişmektedir. [32]

Temas öncesi profilaksi ilaçlarının çevrimiçi yoldan jenerik olarak temini daha ekonomiktir ve günlük doz şeklinde kullanıldığında bile neredeyse kondom ve kayganlaştırıcı fiyatına mal olmaktadır. National Health Services tarafından TÖP kullanıma sunulduğunda muhtemelen çok sınırlı olacağından, bu model, sildenafil erişim modeline benzer bir nitelik sergilemektedir. Sildenafil de ilk onay aldığı anda NHS tarafından temin edilmiyordu; ancak ilaca olan büyük talep, özel reçeteler vasıtasıyla yönetilmiştir.

Jenerik ilaçlarla günlük doz uygulamalarının maliyeti karşılanabilir değilse, haftada dört doz olacak şekilde gün aşırı doz uygulanması da muhtemelen riskte benzer (>%95) azalma sağlayacak ve bir aylık ilaç ile iki aylık korunma sağlanmış olacaktır. Bu doz stratejisi, jenerik maliyetini yarı yarıya azaltmaktadır.

Sıklığı az olan olayı temel alan doz yaklaşımını destekleyen veriler az olsa da, seksten 2 saat önce yerine 24 saat önce dozun alınması şeklinde uygulandığı takdirde, tenofovirin rektal dokuda aktif olması sağlanmış olacaktır. Temas sorası dozların kullanılması şarttır; bu, cinsel aktivite devam ettiği müddetçe her gün ilaç alınması ve cinsel ilişki gününde veya izleyen günlerde de ek dozlar kullanılması anlamına gelmektedir. Bu konuda yeni veriler elde edilinceye dek, TÖP ile ilgili bilgilendirmelere bu bilgi eklenmelidir.

IPERGAY çalışmasında TDF/FTC'nin seks öncesinde alınan çift dozunun korunmaya ne kadar katkı sağladığı açık değildir. Her ne kadar FTC rektal dokuya hızla ulaşırsa da, tenofovir olmadan bunun sağladığı korunma düzeyini kestirmek güçtür.

Seksten sonraki dozun kullanılması mutlak gerekli olmakla birlikte, HPTN 067 çalışmasında ve başka çalışmalarda, bu dozun atlanma olasılığının, seksten önceki dozun atlanma olasılığından daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aslında, yapılması gereken bir işi bir olaydan sonra gerçekleştirmek, önce gerçekleştirmekten daha kolaydır; çünkü olay gerçekleşmeden önce o olay için plan yapmak kolay değildir. Ancak TÖP'de bunun aksinin söz konusu olması nedeniyle, bu bulgunun, toplumlara verilecek eğitim ve destek sırasında akılda tutulmasında fayda vardır. Seksten sonraki dozun zamanlamasına ilişkin daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

HPTN 067 çalışması, uyumun iyi (>%85) olması durumunda, hem zamanı hem de olayı temel alan doz

uygulamaları ile günlük doz uygulamalarında olduğuna benzer düzeyde korunmanın, daha az sayıda hap kullanılarak ve dolayısıyla hem ilaca maruz kalma oranlarını hem de maliyeti azaltarak sağlandığını ortaya koymuştur. Ancak ilaca uyumu daha düşük (<%65) olan olgularda, günlük doz uygulaması, muhtemelen doz atlama konusunda daha esnek olması ve yine de kapsayıcılığını sürdürmesi nedeniyle anlamlı ölçüde daha iyi bir stratejidir. HPTN 067 çalışmasında, HIV enfeksiyonlarının hiçbirisi, ilaç düzeyleri bireyin uyumlu olduğuna işaret eden olgularda gerçekleşmemiş olsa da, bu çalışma, uygulamanın etkinliğini gösterecek güce sahip değildir. Uyum düzeyleri düşük olduğunda, zamanı veya olayı temel alan doz stratejisi sayesinde daha az sayıda ilaç kullanılması suretiyle elde edilen tasarruf, uygulamanın etkinliğinin yetersiz olması nedeniyle muhtemelen geçersiz olacaktır.

Kaynaklar

Başka türlü belirtilmedikçe, kaynaklar, Uluslararası AIDS Derneği'nin (International AIDS Society) 8. HIV Patogenezi, Tedavi ve Korunma Konferansı (19-22 Temmuz 2015, Vancouver) Program ve Özet Kitabı'ndan alınmıştır.

<http://pag.ias2015.org>

1. Hirsenschall G. Panel discussion following START presentation. IAS 2015, Session MOSY03.

<https://www.youtube.com/watch?v=miM3umStJFE> (Webcast)

2. UNAIDS. Oral pre-exposure prophylaxis: putting a new perspective. Temmuz 2015.

http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_JC2764_en.pdf (PDF)

3. Venter F. Treatment as Prevention versus other biomedical prevention: contrasting implementation challenges. Ana oturum MOPL0101. Pazartesi 8.15-10.30 Ballroom C-D.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/68_12486/webcast.mp4

4. Tsai C-C et al, Prevention of SIV Infection in Macaques by (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. Science 1995.

5. Glidden D. How to start and stop PrEP. a pharmacology perspective (HPTN 067 and more). MOSY0109.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2018_12920/webcast.mp4

6. Grant R et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. Lancet Infect Dis 2014; 14: 820–29.

[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70847-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70847-3/abstract)

<http://www.natap.org/2014/HIV/309914708473.pdf> (PDF)

7. Grant R et al. HPTN 067 ADAPT methods and results from women in Cape Town. Symposia session MOSY01. Monday 2.30-4.00 pm, Ballroom C-D. IAS 2015 19 – 22 Temmuz 2015, Vancouver.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2011_12555/webcast.mp4

8. Bekker L-G et al. HPTN 067/ADAPT Cape Town: A comparison of daily and nondaily PrEP dosing in African women. CROI 2015, 23-26 February, Seattle. Geç başvuru poster özeti 978LB.

<http://www.croiconference.org/sessions/hptn-067adapt-cape-town-comparison-daily-and-nondaily-prep-dosing-african-women>

<http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2015/978LB.pdf> (PDF)

9. Mannheimer S et al. HPTN 067 ADAPT results from MSM in Harlem. Sempozyum oturumu MOSY01. Monday 2.30-4.00 pm. Ballroom C-D.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2013_11079/webcast.mp4 (Webcast)

10. Mannheimer S et al. HPTN067/ADAPT study: a comparison of daily and intermittent pre-exposure prophylaxis dosing for HIV prevention in men who have sex with men and transgender women in New York city. IAS 2015, 19 – 22 July 2015, Vancouver. Geç başvuru sözlü sunum MOAC0305LB.

11. Holtz T et al. HPTN 067 ADAPT results from MSM in Bangkok. Sempozyum oturumu MOSY01. Monday 2.30-4.00 pm, Ballroom C-D.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2012_13093/webcast.mp4 (Webcast)

12. Holtz T et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and non-daily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok, Thailand. IAS 2015 19 – 22 Temmuz 2015, Vancouver. Geç başvuru sözlü sunum MOAC0306LB.

13. Amico R et al. PrEP experiences among South African women in the HPTN067 study: Healthyparanoia, Ubuntu champions and challenges to resolving PrEP dissonance. Sempozyum oturumu MOSY0106.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2014_12870/webcast.mp4

14. Chemnasiri T et al. Patterns of Sex and PrEP in Bangkok MSM. Sempozyum oturumu MOSY0107.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2015_11080/webcast.mp4

15. Franks J et al. Patterns of sex and PrEP in Harlem MSM: a qualitative study. Sempozyum oturumu MOSY0108.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2017_11500/webcast.mp4

16. Molina JM et al. On demand PrEP with oral TDF-FTC in MSM: results of the ANRS Ipergay trial. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 23-26 Şubat 2015, Seattle, Washington. Geç başvuru sözlü sunum 23LB.

<http://www.croiconference.org/sessions/demand-prep-oral-tdf-ftc-msm-results-anrs-ipergay-trial>

<http://www.croiconference.org/sessions/demand-prep-oral-tdf-ftc-msm-results-anrs-ipergay-trial> (Webcast)

17. McCormack S et al on behalf of the PROUD Study. Pragmatic open-label randomised trial of preexposure prophylaxis: the PROUD study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 23-26 Şubat 2015, Seattle, Washington. Geç başvuru sözlü sunum 22LB.

http://www.proud.mrc.ac.uk/pdf/PROUD_CROI%202015_Final.pdf

<http://www.croiconference.org/sessions/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study>

<http://www.croiconference.org/sessions/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study> (Webcast)

18. Molina JM et al. Updates on PrEP efficacy in Ipergay. Sempozyum oturumu MOSY0102.

http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/Webcast/2010_12769/webcast.mp4

19. Garcia-Lerma JG et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. ScienceTransMed2010,Ja

n13;2:14ra4. doi: 10.1126/scitranslmed.3000391.

<http://stm.sciencemag.org/content/2/14/14ra4> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371467>

20. García-Lerma JG et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. PLoS Med. 2008 Feb;5:e28. doi: 10.1371/journal.pmed.0050028.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2225435>

21. Baeten JM et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. NEnglJMed2012;367:399-410.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108524>

22. Seifert S et al. ClinicalInfDis, March 2015;60:804-10.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/60/5/804.abstract>

23. Thomas R et al. PrEP in real-life settings: good adherence and no increase in high-risk behavior. Poster özeti TUPEC503.

24. Krakow DS et al. Patient-provider communication about sexual behaviors and pre-exposure prophylaxis: results from a national online survey of men who have sex with men in the United States. Poster özeti TUPEC506

25. Elsesser S et al. Absence of sexual behavioral disinhibition in a PrEP adherence trial: considerations for medical providers who prescribe PrEP for men who have sex with men. Poster özeti TUPEC507.

26. Mayer K et al. Significant increases in HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) uptake in Boston, a Boston Community Health Center in 2014: who are the recent users? Poster özeti TUPEC508.

27. Wanna A et al. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) knowledge and use in a population-based sample of younger Black men who have sex with men (YBMSM) in Chicago. Poster özeti TUPEC509.

28. Corales R et al. TUPEC510 PrEP in the real world: implementation of PrEP. Poster özeti TUPEC510.

29. Blumenthal J et al. TUPEC513 Text messaging responses correlate with tenofovir-diphosphate dried blood spot concentrations among men who have sex with men on pre-exposure prophylaxis. Poster özeti TUPEC513.

30. Milam J et al. Risk compensation among men who have sex with men in Southern California following the initiation of pre-exposure prophylaxis. Poster özeti TUPEC518.

31. Keatley J. PrEP for Transwoman: what are the opportunities and challenges. Sempozyum oturumu MOSY0505.

32. i-Base Q&As on PrEP: How do I safely use PrEP if I buy it online? Can I check PrEP from the Internet is genuine? Can I get PrEP privately in the UK? etc

<http://i-base.info/qa/category/prep>

33. Private PrEP clinic at 56 Dean Street. <http://getprep.uk>

34. Owens G. Get free PrEP on the NHS – NOW. Web blog (12 October 2015).

<https://gregowenblog.wordpress.com/2015/10/12/get-free-prep-on-the-nhs-now>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Tedaviye erişim

Ülkeler arasında UNAIDS'in 90-90-90 hedeflerini yakalamada belirgin farklılıklar

Polly Clayden, HIV i-Base

Ulusal tedavi zincirlerinin analizi sonucunda, UNAIDS 90-90-90 hedeflerine ulaşmada, ülkeler arasında belirgin farklılıklar olduğu görülmüştür. Viral yükü saptanabilir seviyenin altında olan HIV pozitif bireylerin oranı İsviçre'de %68 iken Rusya'da sadece %9'dur. UNAIDS'in %73'lük saptanabilir düzeyin altında viral yük hedefini ise hiçbir ülke yakalayamamıştır.

UNAIDS'in 2014 yılında gündeme gelen 90-90-90 hedefleri, tüm HIV pozitif bireylerin %90'nına tanı koymayı, tanı alanların %90'nına antiretroviral tedaviyi ulaştırılabilir kılmayı ve antiretroviral tedavi (ART) alanların %90'nında viral baskılanmayı sağlamayı amaçlamaktadır. Genel açıdan bakıldığında

bunun anlamı, tüm HIV pozitif bireylerin %73'ünde viral baskılanmayı sağlamaktır.

Analizde, HIV tedavi zincirleri yayımlanmış 19 ülke birbiriyle karşılaştırılmış ve Sahra altı Afrika ülkelerinin verisi ile birlikte değerlendirilmiştir. Kraliyet Koleji ve St. Gallon İsviçre'deki Londra ve Cantonal Hastanesi araştırmacıları adına Kraliyet Koleji'nden Jacop Levi, 19-22 Temmuz 2015 tarihlerinde Vancouver Kanada'da düzenlenmiş olan HIV Patogenezi, Tedavi ve Önleme IAS Konferansı'nda bununla ilişkili bulguları paylaşmıştır.

Araştırmacılar, UNAIDS'in en son verilerini kullanarak ve viral baskılanma oranlarını sistematik olarak gözden geçirmek suretiyle şu anda nerede olduğumuzu belirlemişler ve bunu 90-90-90 hedefleri ile karşılaştırmışlardır.

Bu karşılaştırma sonucunda dünya çapında tahmini 36,9 milyon HIV pozitif birey bulunduğu, bunların 19,8 milyonunun (%53) kendi durumunu bildiği ve 13,4 milyonunun ise tanı almadığı anlaşılmıştır. Tanı alanların yaklaşık olarak 15 milyonunun (%41) antiretroviral tedavi (ART) aldığı, 14,9 milyonunun tedavi almadığı ve 11,6 milyonunda (%32) virolojik baskılanma sağlandığı görülmüştür. Araştırmacılar, hedeflerin nerede kaçırıldığını, nerede %10'dan fazla kayıp olduğunu tanımlamış ve UNAIDS'in 90-90-90 hedeflerinin gerçekten ulaşılabilir olup olmadığı sorusunu sormuştur.

Çalışmaya, 11 tam tedavi zinciri (üç UNAIDS hedefinin hepsi için sayı ile yüzde ve viral baskılanma alt sınırı bildirilen) ve dokuz kısmi zincir (üç UNAIDS hedefinin hepsi için sayı ile yüzde ve viral baskılanma alt sınırı bildirilmeyen) dâhil edilmiştir. Zincirlerin oluşturulmasında kullanılan tanımlar ve tahmin yöntemlerinin farklılıklar gösterdiği dikkati çekmiştir. Örneğin, tanı alanların sağlık sistemine dâhil edilmesi ve takipte kalması konusunda, sağlık kuruluşuna düzenli takibe gelmek ile kan testlerini belirli bir zaman diliminde tekrarlamak arasında değişen tanımlar kullanılmıştır.

Araştırmacılar, ilk hedef için hesaplamaları, her ülkede HIV ile yaşayan tahmini insan sayısını, HIV tansısı almış insan sayısına bölerek yapmışlardır. Hesaplama sonuçları, farklı ülkelerde her iki sayının tahmininde kullanılan test prosedürleri farklı olduğundan şüphelidir.

Estonya, Avustralya, Amerika ve Danimarka, HIV ile yaşayan insanların %85'ine tanı koyarken, bu rakam Rusya'da %50, Kolombiya ve Ukrayna'da ise en düşük (%44) bulunmuştur. İngiltere'deki oran %76 ve Afrika bölgesinde ise %51'dir. Dünya çapındaki başlıca kırılma noktasının ve İsviçre, İngiltere, Hollanda ve Sahra-altı Afrika bölgesi, Kolombiya ve Ukrayna'da en büyük kaybın tanı aşamasında olduğu saptanmıştır.

İkinci hedef olan ART temininin kestirimi, eczane kayıtları, hükümetlerin ilaç alımları ve hastane ilaç deposu kayıtları kullanılarak hesaplanmıştır. Araştırmacılar, ART rejimleri arasında fark gözetmemiştir. Tedavi başlama sınırının ülkeler arasında farklılık gösterdiği kaydedilmiştir.

Tanı konanlara ART sağlanması hedefinin, Avustralya, Rwanda, Danimarka, Brezilya, Küba, Amerika Birleşik Devletleri, Estonya, Vietnam,


Gürcistan, Kırgızistan ve Rusya için en büyük kayıp noktası olduğu belirlenmiştir. Amerika'da HIV ile yaşayan insanların %86'sına tanı konmasına rağmen sadece %37'si ART almaktadır. Bu çalışmadaki zincirler arasında tanı koyma yüzdesi en yüksek olan Estonya'da da, tanı alanların sadece %29'u ART'ye ulaşmaktadır. Doğu Avrupa ülkelerinin neredeyse tamamında ART kapsayıcılığının düşük düzeyde olduğu görülmüştür; bu oran Gürcistan'da %26, Ukrayna'da %22, Kırgızistan'da %19 ve Rusya'da %11 bulunmuştur.

Ülkeler arasında, üçüncü hedef olan tüm HIV pozitif insanların %73'ünde viral baskılanmayı yakalamada da önemli farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Sadece İsviçre, Avustralya ve İngiltere %60'ın üzerine çıkarken, Rusya sadece %9'u yakalayabilmiştir.

UNAIDS viral baskılanma hedefi için viral yük alt sınırını <1000 kopya/mL olarak tanımlamış olmakla birlikte, bazı ülkeler saptanabilir düzeyin sınırı için farklı tanımlar (<40 ila <500 kopya/mL) kullanmışlardır. Araştırmacılar, tanım farklılığının, başarılı olarak tedavi edilenlerin oranını değiştirdiğini ifade etmiştir. Sonuç olarak zincirleri karşılaştırırken viral yük alt sınırının göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Örneğin Brezilya, viral yük için saptanabilir düzeyin altı olarak kabul edilen <50 kopya/mL düzeyini sınır değer olarak kabul ettiğinde başarı oranı %35 olurken, sınır değer olarak <1000 kopya/mL kullanıldığında başarı oranı %40 düzeyine ulaşmaktadır.

Çalışmacılar, ülkeler arasında çok büyük ayrılıklar olduğunu ortaya koymuştur. UNAIDS'in nihai hedefini hiçbir ülke yakalayamazken, İsviçre, Avustralya, İngiltere, Belçika ve Hollanda özellikle tanıdaki gelişmelerle birlikte, hedefe çok uzak görünmemektedir.

Analiz sonucunda, tüm Batı Avrupa ülkelerinin HIV pozitif bireylerin %50'sinden fazlasında viral baskılanma sağladığı, ancak Doğu Avrupa ülkelerinde bu değer %20 ve altında kaldığı gözlenmiştir.

Araştırmacılar, kırılma noktalarını daha iyi tanımlamak amacıyla ülkeler arasında karşılaştırma yapabilmek için, standart bir bildirim sisteminin tanımlanması gerekliliğini belirtmiştir. Son olarak Jacops Levi, "Kırılma noktalarını belirleyerek, onları düzeltmek için kaynaklara öncelik verebiliriz" demiştir. 

Kaynaklar

Levi J et al. Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? Analysis of 12 national level HIV treatment cascades. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention.19-22 Temmuz2015. Vancouver, BC, Kanada. Sözlü sunum özeti MOAD0102.

55. Antimikrobiyal Maddeler ve Kemoterapi Disiplinlerarası Konferansı (ICAAC)

55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
17-21 Eylül 2015, San Diego, ABD

Antiretroviraller-Yan etkiler

HIV ile yaşayan orta yaşlı erkeklerde hipogonadizm oranı ikiye katlanıyor: yağ bir faktördür

Fransa'da yapılan bir ön çalışmanın sonuçlarına göre, orta yaşlı HIV pozitif erkeklerde hipogonadizm (testosteron düşüklüğü), genel toplumdaki erkeklere göre 2 kat daha fazla olacak şekilde %12 oranında görülmektedir. Bu erkeklerde 5,5 yıldan uzun süre antiretroviral tedavi alınmış olması ve toplam yağ oranının %19'dan fazla olması bağımsız olarak hipogonadizmi işaret etmektedir.

Turcoing Hastanesi'nden ve diğer merkezlerden Fransız araştırmacılar, hipogonadizmin erkeklerdeki bir dizi durum ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bunlar arasında osteoporoz, yağsız vücut kitlesinde azalma, erektil disfonksiyon, depresyon ve metabolik sendrom bulunmaktadır. Araştırmacı ekip, HIV ile yaşayan erkeklerde hipogonadizm prevalansının karma antiretroviral tedavinin kullanıma girmesinden sonra azaldığını ve artık CD4 T lenfosit sayıları ile ilişkili bulunmadığını gözlemlemiştir. Ancak, HIV ile yaşayan erkeklerdeki hipogonadizm iyi tanımlanamadığından, araştırmacılar bu tek merkezli ön çalışmayı hipogonadizmin prevalansını ve risk faktörlerini tanımlamak amacıyla yürütmüştür.

Bu kesitsel çalışma, antiretroviral tedavi ile virolojik baskılanma sağlanmış 113 genç ve orta yaşlı erkeği kapsamaktadır. Araştırmacılar, hipogonadizmi, serum serbest testosteron miktarının 70 pg/ml'nin altında olması şeklinde tanımlamıştır. Hipogonadizm ile ilişkili faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Aynı zamanda, sosyodemografik faktörler, antropometrik ölçümler ve DXA taraması ile kemik dansitesi gibi diğer değişkenler de ölçülmüştür.

Çalışma grubunda ortanca yaş 41 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 36-46) bulunmuştur; katılımcıların %94'ü beyaz ırktandır; beden kitle endeksinin ortanca değeri 23 kg/m² saptanmıştır; katılımcıların %42,5'i sigara kullandığını, %11,5'i günde 20 g'dan fazla alkol aldığını ve %57,5'i fiziksel olarak aktif olduğunu beyan etmiştir. On dört erkekte (%12,4) hipogonadizm saptanmıştır ve tümünün hipotalamik-pitüiter aks disfonksiyonuna bağlı olduğu belirlenmiştir. Bu oran, genel toplumdaki erkeklerde görülenin iki katıdır. Hipogonadizimli erkeklerin, testosteron değerleri normal olanlara göre daha yaşlı (sırasıyla ortanca 41 ve 45,3 yıl) oldukları ve daha fazla sigara kullandıkları (sırasıyla %50 ve %41) belirlenmiştir. Bu erkekler, beden kitle endeksleri (sırasıyla 23 kg/m² ve 23,5 kg/m²), gövde yağları (%18 ve %18) ve toplam yağ oranları (%20 ve %19) açısından ögonadisi olan erkeklerden farklı bulunmamıştır.


Hipogonadizmi olan erkeklerde HIV enfeksiyonunun daha uzun süredir mevcut olduğu ve büyük çoğunluğunun bir entegraz inhibitörü (%11'e karşılık %21) kullanmış olduğu belirlenmiştir. Hipogonadizmi olan erkeklerde osteoporoz sıklığı, olmayanlara göre daha fazla (sırasıyla %15,4 ve %9,6; p=0,03), seks hormonu bağlayan globülinin ortanca miktarı daha yüksek (sırasıyla 61,65 nmol/mL ve 40,4 nmol/L; p= 0,001), östradiyol (sırasıyla 135 pg/ml ve 18 pg/mL; p=0,001) ve prolaktin düzeyleri (sırasıyla 18 pg/mL ve 6 pg/mL; p=0,01) daha düşük bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi, hipogonadizmle ilişkili üç değişkeni birbirinden bağımsız olarak, (uyarlanmış odds oranı-uOO ve %95 güven aralığı ile) aşağıdaki şekilde tanımlamıştır.

Toplam yağ kitlesi %19'un üzerinde: uOO 6,41 (1,3 – 32,6; p=0,03)

5,5 yıldan daha uzun süre antiretroviral tedavi kullanımı: uOO 8,54 (1,7 – 42,86; p=0,01)

2 yıldan daha uzun süre entegraz inhibitörü ile tedavi: uOO 17,03 (2,2 – 129,6; p<0,01)

Araştırmacılar, geniş güvenlik aralığı nedeniyle, iki yıldan daha uzun süre entegraz inhibitörü tedavisi ile olan ilişkinin dikkatle yorumlanması gerektiğini

bildirmiştir. Hipogonadizmin HIV pozitif genç ve orta yaşlı erkeklerde sık görüldüğü ve izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Beş yıldan uzun süreli antiretroviral kullanımı ve toplam yağ oranının %19'dan fazla olmasının, risk altındaki erkekleri tanımlamak için kullanılabilceği belirtilmiştir. Araştırmacılar, bu bulguları doğrulamak için daha geniş bir grup üzerinde çalışmayı planlamaktadır. 

Kaynaklar

Pasquet A, Lachatre M, Soudan B, et al. Preliminary results of the study hypogonadism and persons living with HIV. ICAAC 2015, 17-21 Eylül 2015, San Diego. Özet H-1207.

TEMEL BİLİMLER VE İMMÜNOLOJİ

Latent HIV enfeksiyonunda nüksün ne sıklıkla görüldüğünü tahmin etmek

Richard Jefferys, TAG

HIV enfeksiyonunun temizlenmesindeki en büyük engel, virüsün uzun ömürlü istirahat halindeki bellekli CD4T hücrelerinde latent şekilde kalmasıdır.

Antiretroviral tedavi (ART) kullanmakta olan sıradan bir hastada, latent olarak enfekte olmuş, istirahat halindeki bellekli CD4 T hücresi sayısının 1 ile 60 milyon arasında değiştiği tahmin edilmektedir. HIV tedavi çalışmalarının önemli bir kolu, bu kalıcı HIV deposunu azaltarak, ART kesildiğinde viral nüksü geciktirmek, hatta daha da iyisi viral nüksü önlemek umudunu taşımaktadır. Bunun olabirliğini öğrenmek için, araştırmacılar, HIV deposunun büyüklüğünün zaman ve viral nüksle ilişkisini tahmin edebilen matematiksel modellemeye başvurmuştur. Alison Hill ve arkadaşlarının çok atıf alan modelinde, depodaki 5-6 log (100.000 ile 1 milyon kat) azalma ile viral nükte 30 yıl gecikme olacağı, bir başka deyişle bunun, ömür boyu tam tedavi anlamına geleceği, 1 yıllık gecikme içinse en azından 3 log (1000 kat) azalma gerektiği öngörülmüştür. [1] Geçen ay, PLoS Pathogens dergisinde, viral nükte belirgin gecikmenin, HIV deposunda çok daha az bir düşüş ile yakalanabileceğini savunan yeni bir model yayımlanmıştır. [2] Çalışmada, ART'nin kesildiği ve viral nüks zamanının değerlendirildiği birçok farklı çalışmanın verileri kullanılmıştır. Latent olarak enfekte olmuş, istirahat halindeki bellekli CD4 T hücrelerinin ART kesildikten sonra viral yükün artması için ne sıklıkla virüs ürettiklerinin tahmin etmeye yarayacak bir dizi hesaplamalar kullanılmıştır.

Bu matematik, matematikçi olmayan birine çok karışık ve muğlak gelmekle birlikte, latent HIV'in her 6 günde bir reaktif olduğu sonucunu ortaya koymuştur. Bu, direnç mutasyonlarının kullanıldığı çalışmalarda elde edilen günde beş kez tahminine (Alison Hill modelinde bu tahmin kullanılmıştır) göre çok daha düşük bir sıklıktır. [3] Yeni bir makalede, nüks HIV enfeksiyonunun genetik özelliklerine dayanan farklı bir metodoloji kullanan başka bir analizde, her 3,6 günde bir şekilde benzer bir sonuç elde edilmiştir. Araştırmacılar, daha iyimsen bir senaryo ile HIV deposunda 60-70 kat azalma sağlanarak viral nüksün bir yıl ertelenebileceğini tahmin etmiştir.

Ancak Hill modeli, en azından yüzeysel olarak, çok bilinen Boston hastaları ile daha uyumlu gibi görünmektedir. Boston hastaları, kanser tedavisi için kök hücre nakli yapıldığında HIV depolarında en az 3 logaritmalık azalma saptanan iki hastadır. [4] Antiretroviral tedavide dikkatlice yönetilen bir aranın ardından, bir hastada üç ay sonra, diğerinde de sekiz ay sonra viral nüks görülmüştür. Yeni modelin yazarları, Boston hastalarındaki bu tutarsızlığı, hastaların dokularında daha geniş çaplı ve ölçülmemiş bir HIV deposu olması ile açıklamaktadırlar.

Alison Hill ve ark. PNAS makalesinde, Tae-Wook Chun ve arkadaşlarının, ART altında HIV deposu, sıradan birine göre 1500 kat daha az olan ve ART kesildikten 50 gün sonra nüks görülen bir olgu sunumuna da atıfta bulunmaktadırlar. [5]

Birkaç olgu sunumundan sonuç çıkarmak için

henüz çok erken olup, daha hiçbir hastada, HIV deposunda 60-70 kat azalma sonucu viral nükte bir yıllık gecikme görülmemiştir. Ayrıca, üç örnekte de depoda daha fazla azalma olmasına rağmen, viral nükte bir yıl gecikme olmamıştır. Matematiksel modelleri netleştirmek ve hangi modelin biyolojik gerçekliğe daha yakın olduğunu kesinleştirmek için ek veriler gerektiği göz önüne alınarak, bu modellerde elde edilen bulguları dikkatli yorumlamak gerekir. HIV deposunun düzeyini önemli ölçüde azaltacak, kök hücre naklinin ötesinde bir müdahale (geniş ölçekli çalışılması mümkün değildir), viral yükün nüksetmesine kadar geçen zaman üzerindeki etkinin daha iyi değerlendirilmesine olanak tanıyacaktır.

Baskılanmaya ilişkin tanımlar

Bu metinde kullanılan “remisyon” tanımı ile daha önceki ergen bir hastada [6] ve VISCONTI kohortundaki katılımcılarda tedaviden sonra elde edilen virolojik kontrol [6] arasındaki farkı bilmek önemlidir.

Bu çalışmada sözü edilen remisyon, latent olarak

enfekte olmuş hücrelerin remisyon süresince aktive olmadan istirahat halinde bulunmasına bağlı olarak HIV aktivitesinin tamamen ortadan kalkması ve sonunda, latent enfeksiyonu olan hücrelerin aktive olmasıyla enfeksiyöz virüs üretmeye başlaması sonucunda viral yükün yeniden yükselmesi söz konusudur (Boston hastalarında ve Mississippi bebeğindeki gibi).

Diğer iki durumda ise viral yükün tedaviden sonra kontrol altına alınması, HIV replikasyonunun bağışık yanıtlar tarafından sürekli sınırlandırılmasına bağlıdır; bir başka deyişle, bağışık yanıtlar, düşük düzeyli HIV replikasyonu aktivitesini kontrol altında tutmaktadır.

Güncel veriler, ilk remisyon tipinde HIV pozitif olanların sağlık durumunun, HIV negatif olanlarınkıyile karşılaştırılabilir olduğunu (birçok insanın da remisyon teriminden anladığı budur), ancak tedavi sonrası kontrol durumunda yangıya bağlı riskin devam ettiğini ortaya koymaktadır ki belki de bu durumda remisyon teriminin kullanılması tartışmalıdır. +

Kaynaklar

1. Jefferys R. Estimating how frequently latent HIV reactivates. TAG basic science blog. (7 Aug 2015). http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2015/08/estimating-how-frequently-latent-hiv-reactivates.html
2. Hill A et al. Predicting the outcomes of treatment to eradicate the latent reservoir for HIV-1. PNAS 111(37):13475–13480. doi: 10.1073/pnas.1406663111. <http://www.pnas.org/content/111/37/13475>
3. Pinkevych M et al. HIV reactivation from latency after treatment interruption occurs on average every 5-8 days – implications for HIV remission. PLoS Pathog 11(7): e1005000. (2 Temmuz 2015). doi:10.1371/journal.ppat.1005000 <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005000>
4. Pennings PS. Standing genetic variation and the evolution of drug resistance in HIV. PLoS Comput Biol 8: e1002527. (7 Temmuz 2012). doi:10.1371/journal.pcbi.1002527. <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1002527>
5. Henrich TJ et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. Ann Intern Med. 2014;161(5):319-327. doi:10.7326/M14-1027. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1889547>
6. Chun TW et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. AIDS. 2010 Kasım 27; 24: 2803–2808. doi: 10.1097/QAD.0b013e328340a239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154092>
7. Jeffery R. New case of “remission” reported in a perinatally infected teenager. TAG basic science blog (23 Temmuz 2015). http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2015/07/new-case-of-remission-reported-in-a-perinatally-infected-teenager.html

TEDAVİ

Lopinavir/ritonavir pellet tabletleri FDA tarafından geçici olarak onaylandı

Polly Clayden, HIV i-Base

21 Mayıs 2015 tarihinde, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA), Cipla tarafından üretilen lopinavir/ritonavir

(LPV/r) 40/10 mg pellet tabletleri, bebeklerde ve bir yaşın altındaki çocuklarda kullanmak üzere geçici olarak onaylamıştır. +

Yorum

Bu, LPV/r'nin bu yaş grubundaki ilk katı ilaç formudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), LPV/r temelli rejimleri çocuklarda ilk tercih edilen rejim olarak önermektedir. Daha önce sadece şurup şeklinde bulunan bu güçlendirilmiş proteaz inhibitörünün kullanım şeklindeki güçlük nedeniyle düşük ve orta gelirli ülkelerde yürütülen birçok programda kullanımda sorunlarla karşılaşmış ve DSÖ'nün bu önerisine uymakta güçlük yaşanmıştır.

İhmal Edilmiş Hastalıklar için İlaçlar girişimi (Drugs for Neglected Diseases initiative-DNDi), Kenya'daki LIVING çalışmasına başlamak için pelletlerin üretilmesini beklemektedir. Bu çalışma için tüm onaylar alınmıştır.

DNDi, sabit dozlu bir kombinasyonun bir bileşeni olarak LPV/r'nin tatlandırılmış granül şeklinin üretimi üzerinde çalışmaktadır; bu form yakında HIV negatif erişkinlerde denenecektir.

Bu onayın, küçük çocukların LPV/r temelli katı bir formülasyona erken ulaşmalarını sağlayacağını umuyoruz.

Kaynaklar

US Food and Drug Administration. Geçir onay mektubu. (21 Mayıs 2015).

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2015/205425Orig1s000TAltr.pdf (PDF)

<http://www.fda.gov/InternationalPrograms/PEPFAR/ucm119231.htm>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

TEDAVİYE ERİŞİM

İngiltere PROUD çalışması Lancet'de erişime açık makale olarak yayımlandı: Temas öncesi profilaksi HIV riskini dramatik olarak azaltıyor

Simon Collins, HIV i-Base

25 Haziran 2015'de UNAIDS ve Lancet, bir komisyonun AIDS'i yenme konusunda hazırladığı rapora dayanarak, önümüzdeki beş yıl içinde HIV ile ilişkili yatırımların acilen artırılması için ortak bir çağrı yapmışlardır. [1]

Komisyon, AIDS'i sona erdirecek bir program hazırlamak üzere görevlendirilmiştir. Bu program, daha önceki, en yoksul ülkeler üzerine yoğunlaşmış olan milenyum gelişme hedeflerinden farklı olarak, ülkeler arası işbirliğine dayalı bir teori üzerinden hareket eden ve sürdürülebilir gelişim hedeflerinin belirlendiği yeni bir uluslararası fon oluşturma modelini içermektedir.

Elli iki sayfalık bu rapor, London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM)'de düzenlenen bir sempozyumda sunulmuştur.

Analiz dört ayrı HIV epidemisi senaryosu üzerine kurulmuştur; bunlar, hiper-endemik, genelleştirilmiş, damar içi madde bağımlılığı (DİMB) ile ilişkili

ve konsantre epidemiler şeklinde sıralanmıştır. Modellerin tümünde, AIDS ile ilgili çabalar bugün olduğu gibi sürdürüldüğü takdirde, 2030'a kadar AIDS'e bağlı ölümlerin artacağı öngörülmektedir.

Toplantıda konuşan UNAIDS'in yöneticisi Michel Sidibé, "Sağlık bir maliyet değil, bir yatırımdır" demiştir. Komisyon raporunda, 90:90:90 hedeflerine (%90 tanı, %90 tedavi, %90 saptanabilir düzeyin altına ulaşma) erişilmesi için hem tedavi hem de korunma konusundaki yatırımların artırılması ile 2015-2030 yılları arasında ABD'nin 1157 milyar dolar finansal yarar sağlayacağı belirtilmiştir.

Raporun yedi bölümü, hâlihazırdaki sağlığın tehdit altında olma durumu, yapılan uygulamaların özeti, yeni programlar ve yatırım modellerini kapsamaktadır.

Rapor, belirli epidemilerdeki detaylara ve her bölgede en fazla etkilenen kişilere odaklanmanın önemini vurgulamaktadır.

Halen LSHTM'nin başında bulunan Peter Piot, her basamakta aktivistlerin işe dâhil edilmesinin

önemini; “Aktivizm itici güçtür; HIV ile yaşayan insanlar çoğu kez neyin işe yarayacağını burada veya İsviçre’de oturan akademisyenlerden daha iyi bilirler” diyerek vurgulamıştır. Diğer konuşmacılarla birlikte ve raporun tümünde, genç kadınlar, eşcinsel erkekler, uyuşturucu ilaç kullananlar, transseksüeller ve seks işçileri gibi ayrımcılığa uğrama riski yüksek olan kişilere ulaşma yollarının iyileştirilmesi üzerinde durulmuştur.

Yüksek gelire sahip olan ve sağlık hizmetlerinin ücretsiz verildiği İngiltere’de bile, her gün beş eşcinsel erkeğe HIV pozitif tanısı konmasıyla ilgili Piot,”bu durum seksle ilgili, bir matematik modeldeki

robotlarla değil” şeklinde konuşmuştur.

Rapor ve destekleyici belgeler, Lancet’in internet sitesinde herkese açık olarak yayımlanmıştır.

Çeşitli organizasyonların bir araya geldiği ve İngiltere’nin AIDS’e verdiği yanıtın üzerine yoğunlaşan UK-STOPAIDS koalisyonu da küresel AIDS konusunda yayımladığı bir raporda, Uluslararası Gelişme Bakanlığı’na bu beş yıllık plana katkı yapmak üzere çağrı yapmıştır. [2]

İngiltere hâlihazırda genel gayrı safi milli hâsıla (%0,7) ile ilişkili olarak belirlenmiş olan, deniz aşırı (ülke dışındaki) harcamalarını artırmış olan tek G7 ülkesidir. +

Kaynaklar

1. A UNAIDS–Lancet Commission on Defeating AIDS—Advancing Global Health. (25 Haziran 2015). <http://www.thelancet.com/commissions/defeating-aids-advancing-global-health>

2. STOPAIDS. Towards a DFID strategy on global health. (Haziran 2015).

<http://stopaids.org.uk/uk-has-one-off-opportunity-to-end-aids-and-tb-epidemics>

Bu makale ilk olarak 26 Haziran 2015’de internet ortamında yayımlanmıştır.

Diğer web sayfalarının bağlantıları yayın sırasında güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

YAN ETKİ

Nörobilişsel bozukluk, CD4:CD8 oranlarındaki tersine dönmenin süreklilik göstermesi ve santral sinir sisteminde immün aktivasyon

Gareth Hardy, HIV i-Base

HIV pozitif kişilerde nörobilişsel değişiklikler olduğuna dair kaygular nedeniyle, Annals of Clinical and Translational Neurology’de yakında yayımlanmış olan bir makaleyi gözden geçirmekte fayda vardır; zira bu araştırmada nörobilişsel bozukluk ile rezidüel immün aktivasyon arasında bulunduğu ileri sürülen ilişki destek bulamamıştır. [1]

Münster Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Bölümü’nden Oliver Grauer ve arkadaşları, HIV ile ilişkili nörobilişsel bozuklukların (HINB) antiretroviral tedavi (ART) sırasındaki rezidüel immün aktivasyona bağlı olup olmadığını ve aynı zamanda HINB gelişme riski olanların tanımlanmasında immün aktivasyon göstergelerinin kullanılıp kullanılmayacağını araştırmıştır.

HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluk genellikle

haftalar ve aylar içinde meydana gelen bilişsel, davranışsal ve motor yeteneklerin azalması ile birlikte olan subkortikal demans şeklinde karşımıza çıkar, günlük yaşamla ilgili aktiviteleri bozar ve demansa yol açan diğer nedenlerle açıklanamaz. HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluğun üç aşaması vardır: asemptomatik nörobilişsel bozukluk (ANB), hafif nörobilişsel bozukluk (HNB) ve HIV ile ilişkili demans (HID). İleri derecede bilişsel bozukluklar, ART kullanan ve viral yükleri kontrol altına alınmış HIV pozitif kişilerde nadir görülür, ancak tanımı güç olan bilişsel bozukluklar ART kullanan HIV pozitif kişilerin %50’sinde görülebilir ve özellikle düşük CD4 T lenfosit sayısı ile ilişkilidir.

Antiretroviral tedavi sırasında nörobilişsel fonksiyon bozukluklarının gelişmesinde rolü olabilecek faktörler, ART ile santral sinir sistemindeki HIV replikasyonunun tam olarak baskılanamaması ve antiretrovirallerin santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki potansiyel toksik etkileridir. Bu faktörler, SSS’deki yangısal sitokinlerin artışı ile kendini

belli eden yavaş, ilerleyici bir beyin enfeksiyonu, yangı ve hasara yol açabilirler. Araştırmacılar, HINB riskini gösterebilecek biyogöstergeleri tanımlamak amacıyla, periferik kandaki ve SSS'deki CD4 ve CD8 T hücrelerindeki immün aktivasyon göstergelerinin viral yükü, nörobilişsel fonksiyon bozukluğu ile veya manyetik rezonans (MR) görüntülemeindeki sinyal anormallikleri ile ilişkili olup olmadığını araştırmıştır.

Grauer ve arkadaşları, tıbbi öykü, standart nörolojik incelemeler ve HINB'in varlığını gösterecek olan nöropsikolojik ölçümleri yapmış ve HINB'yi aşağıda gösterilen Frascati kriterlerine göre sınıflandırmıştır:

Grade 0: Normal test performansı gösteren HIV hastaları.

Grade 1: Günlük yaşamı etkilemeyecek ölçüde HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluğu olan hastalar.

Grade 2: Günlük yaşamı orta derecede etkileyecek ölçüde HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluğu olan hastalar.

Grade 3: Günlük yaşamı günden güne değişen ölçüde etkileyen HIV ile ilişkili demansı olan hastalar. Aynı zamanda, MR görüntülemeleri de, serebral sinyal anormallikleri ve periventriküler beyaz cevher ve bazal ganglionlardaki anormalliklere göre derecelendirilmiştir.

İki yıl içinde ortalama yaşı 49 (19-72 arasında) olan 86 kişi (erkek=71, kadın =15) çalışmaya alınmıştır. Katılımcıların %89'unun ART kullanmakta olduğu, çoğunda kandaki ve beyin omurilik sıvısındaki viral yükün (kanda %69,8, beyin omurilik sıvısında %75,6) baskılanmış (<37 kopya/ml) olduğu ve ortalama CD4 T lenfosit sayısının 552 hücre/mm³ (3-1327 arasında) olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu, nörolojik bir bozukluğu olduğundan şüphelenilen, ancak retrospektif olarak bakıldığında somatizasyon bozukluğu olduğu anlaşılan kişilerden oluşmaktadır. Bunlarda beyin omurilik sıvısındaki enfeksiyon göstergeleri yüksek bulunmamıştır. On yedi kontrol katılımcısının ortalama yaşı 45 (23-59 yaşlar arasında) bulunmuştur.

Araştırmacılar, hem periferik kandaki hem de beyin omurilik sıvısındaki CD4:CD8 T hücresi oranlarının nörobilişsel bozukluğun derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. CD4:CD8 oranındaki tersine dönme durumu ne kadar fazlaysa, bozukluğun derecesinin de o kadar fazla olduğu anlaşılmıştır. Araştırmacılar ayrıca, kontrol grubuna göre HIV pozitif kişilerde periferik kan ve beyin omurilik sıvısındaki CD4 ve CD8 T hücreleri üzerindeki HLA-DR aktivasyon

göstergesinin belirgin derecede artış gösterdiğini saptamışlardır. Kontrol grubuna göre, HIV pozitif kişilerde periferik kanda ve beyin omurilik sıvısında HLA-DR sunumu yapan CD4 T hücrelerinin yüzdesi belirgin ölçüde daha yüksektir (kan ve beyin omurilik sıvısı için $p < 0,0001$). İki grubun kıyaslanmasında, HLA-DR pozitif CD8 T hücrelerinin miktarının diğer hücreler kadar olmasa da, yine de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (kanda $p < 0,01$, beyin omurilik sıvısında $p < 0,05$).

Viral yükün saptanabilir olup olmadığına bakılmaksızın, periferik kandaki veya beyin omurilik sıvısındaki CD4 ve CD8 T hücrelerinin yüzdeleri arasında fark saptanmamış olmakla birlikte, virolojik olarak baskılanmış kişilerde kanda ve beyin omurilik sıvısındaki HLA-DR pozitif T hücrelerinin yüzdesinin nörobilişsel bozukluğun ağırlığına bağlı olarak artış gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, HLA-DR pozitif T hücrelerinin yüzdesi, serebral manyetik rezonans (MR) incelemesinde anormallikleri daha fazla olan virolojik olarak baskılanmış katılımcılarda daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, HLA-DR'nin T hücrelerindeki sunumu ile nörobilişsel bozukluklar arasında bazı ilişkiler bulmuş olsalar da, HLA-DR'yi tek aktivasyon göstergesi olarak kabul etmemektedirler. HIV enfeksiyonundaki patolojik T hücresi aktivasyonunu araştıran çalışmaların çoğunda, HLA-DR'yi CD38 ile birlikte, CD38'i bellekli hücre göstergeleri ile birlikte değerlendirmiştir. HLA-DR'nin patolojik immün aktivasyonun tek göstergesi olarak rolünün ne olduğu tartışmalıdır ve bu molekülün T hücresinin yüzeyindeki rolü de henüz bilinmemektedir.

Nörobilişsel fonksiyon bozukluğu ve immün aktivasyon arasındaki ilişkilerin, bellekli ve el değmemiş T hücresi topluluklarında bir değişikliğe yol açıp açmadığını araştırmak amacıyla araştırmacılar bunların kandaki ve beyin omurilik sıvısındaki sıklıklarına bakmıştır.

Periferik kanda elde edilen sonuçlar, hücre topluluklarında, uzun zamandır HIV enfeksiyonlarında var olduğu bilinen sapmalar gösterirken, beyin omurilik sıvısındaki el değmemiş CD4 T hücrelerinin sıklığının HIV pozitiflerde kontrollere göre belirgin şekilde azalmış olduğunu ($p < 0,0001$) ve sonuçta CD4 T hücrelerini farklılaştırdığını göstermişlerdir ($p < 0,01$). Araştırmacılar son olarak, immün kontrol molekülünün ve antijenle uyarılmış T hücresi ve kronik aktivasyonla ilişkili programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1)'in düzeylerini ölçmüştür. İkinci veya üçüncü derecede

nörobilişsel bozukluğu olanlarda, periferik kandaki efektör bellekli CD4 T (p <0,01) hücrelerinde ve merkezi bellekli CD4 T hücrelerinde (p <0,05) PD-1 sunumunun kontrollerdekine kıyasla belirgin derecede artmış olduğunu belirlemişlerdir.

Bu çalışma, HINB için potansiyel yeni biyogöstergeleri

tanımlamayı amaçlamıştır. Periferik kandaki ve beyin omurilik sıvısındaki CD4:CD8 oranı ve hücre yüzeyi immün aktivasyon göstergesi olan HLA-DR, HINB'nin patolojisini anlamamıza yardımcı olabilir. Ancak, bu göstergelerin kullanılabilir olup olmadıklarının daha geniş çaplı çalışmalarda gösterilmesi gereklidir.

Yorum

Bu makalede, nörobilişsel fonksiyon bozukluğunun derecesi ile beyin omurilik sıvısındaki el değmemiş ve efektör hücre sayıları arasındaki korelasyonun doğruluğu kanıtlanmamıştır. Yazarlar bu noktayı vurgulamış olsalar da, böyle bir korelasyon olduğunu görmemişlerdir; ancak en ciddi derecede bozulma gösteren 1. ve 2. gruplar tek bir grup olarak ele alındığında, bu grup içinde el değmemiş ve efektör hücre sayıları arasında bir ilişki olduğu görülmüştür.

HIV, ART'ye rağmen çok çeşitli nörolojik komplikasyonlarla seyredebilir ama birçok çalışma bu ilişkilerden bahsetse de, alınan sonuçların klinik öneminin yorumlanması daha karmaşık bir durumdur.

Nörolojik problemler, yaşlanma ve diğer faktörlerin eşliğinde HIV negatif kişileri olduğu gibi, bazı HIV pozitif kişileri de etkilemektedir ve etkileyecektir. HIV pozitif kişiler bu komplikasyonların bazıları açısından daha yüksek risk taşıyabilirler; bu çalışma, riskin arttığını işaret edecek göstergeler olup olmadığını araştırmıştır.

Ancak eldeki bulgular, nörobilişsel komplikasyonların, özellikle beyin omurilik sıvısında HIV RNA'sı negatif olan ve ART alanlar hesaba katıldığında, bütün HIV pozitif bireyleri etkileyeceğine dair bir kanıt sunmamaktadır. CD4:CD8 oranının düşük olmasının kötü sonuçlara yol açtığı öteden beri söylenmektedir; ancak bu oranın düzeltilebilmesi için, hâlihazırda kılavuzlarda yer alan erken tanı ve ART kullanımından başka bir yöntem bulunmamaktadır. Aynı zamanda, diğer immünolojik yanıtlarda olduğu gibi, bu ilişkinin sadece duruma eşlik eden bir gösterge mi ya da rastlantısal bir ilişki mi olduğunu söylemek güçtür.

Çalışmaların HIV pozitif kişilerdeki risk artışının az ya da sınırdan olduğunu bildirmesi bu konudaki iyi haberdir; zira HIV'in haftalar içinde geniş bir alana yayılım gösterdiği ve birçok kişinin ART başlamadan önce uzun yıllar yüksek viral yüküyle yaşadığı bilinmektedir. Ayrıca, bu hastalarda artmış olması beklenen Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında artış olduğunu bildirmemesi de güven vericidir. [2]

START nörolojik alt çalışmasının sonuçlarının görülmesi ilginç olacaktır. Bu çalışma geniş bir randomize çalışma olması nedeniyle, HIV ya da ART'nin bilişsel fonksiyonları etkileyip etkilemediğini gösterebilecek ideal bir grubu içermektedir. Bu çalışmada, beyin omurilik sıvısındaki durum da dâhil olmak üzere yıllardır HIV enfeksiyonu kontrol altında olmayan bir gruba, ART ile erken dönemde baskılanmış olan kontrol grubunun karşılaştırması yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Grauer OM et al. Neurocognitive decline in HIV patients is associated with ongoing T-cell activation in the cerebrospinal fluid. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2015 (18 Ağustos). Vol 2. 906–919. DOI: 10.1002/acn3.227.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.227/full>

2. Moulignier A et al. Does HIV Infection Alter Parkinson Disease? JAIDS (2015): 70(2):129–136. doi: 10.1097/QAI.0000000000000677. (1 Ekim 2015)

<http://journals.lww.com/jaids/pages/articleviewer.aspx?year=2015&issue=10010&article=00004&type=Abstract>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

İngiltere PROUD çalışması Lancet’de erişime açık makale olarak yayımlandı: Temas öncesi profilaksi HIV riskini dramatik olarak azaltıyor

Gareth Hardy, HIV iBase

İngiltere PROUD çalışmasının sonuçları 9 Eylül’de Lancet’de erişime açık olarak yayımlanmıştır. [1]

Bu çalışma, temastan önce ağızdan kullanılan profilaksinin, HIV riskinin yüksek olduğu eşcinsel erkeklerde ve transseksüel kadınlardaki HIV enfeksiyonu riskini dramatik olarak azalttığını gösteren çalışmanın sonuçları, Şubat 2015’de Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) Konferansı’nda sunulduktan [2] sonra yürütülmüştür. Bir önceki çalışmada, aktif olarak temas öncesi profilaksi (TÖP) kullananlarda HIV bulaşı saptanmamış ve yüksek riskli cinsel davranışlarda artış olduğuna dair de herhangi bir veri elde edilmemiştir.

Temas öncesi profilaksi tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve emtrisitabin (FTC) adlı iki antiretroviral ilacı içermektedir; bu iki ilaç tek tablet içinde birleştirilmiştir.

PROUD, İngiltere’de 13 cinsel sağlık kliniğinde yürütülmüş açık etiketli, randomize bir klinik araştırmadır. Katılımcılar, TÖP’nin hemen başladığı ya da bir yıl sonrasına ertelendiği iki kola ayrılmıştır. Çalışmaya alınma kriteri, enfeksiyon gelişmesi açısından yüksek risk olarak kabul edilen “son 90 gün içinde kondomsuz yapılan alıcı anal seks” olarak belirlenmiştir. Katılımcılara başlangıç olarak 30 gün için ve daha sonra 90 güne tamamlanacak olan TÖP reçete edilmiş ve her üç ayda bir HIV ve bakteriyel cinsel hastalıklar için kontrol edilmek üzere kliniğe gelmeleri söylenmiştir. Ayrıca, aylık olarak anketleri doldurmaları ve TÖP’ye uyumları ve cinsel davranışları ile ilgili günlük tutmaları istenmiştir.

PROUD çalışmasında, gerçek yaşam ortamında TÖP’nin etkinliğini ölçmek üzere açık etiketli bir yöntem kullanılmıştır. Lancet’de yayımlanan sonuçlar, PROUD çalışmasının hasta alımı ve izleminin uygulanabilirliğini ölçmeyi amaçlayan pilot uygulama fazına aittir. Bu fazda, yeni gelişen HIV enfeksiyonlarındaki %50 azalmayı saptamak için yapılacak olan daha geniş çalışma için 5000

katılımcının gerekli olduğu hesaplanmıştır. Ancak, hemen ilaç başlanan ve ertelenen gruplar arasında HIV enfeksiyonları açısından, ertelenen grupta HIV insidansının daha yüksek olması şeklinde beklenmedik ölçüde bir farklılığın saptanmış olması profilaksinin etkinliğinin gösterilebileceğini düşündürmüştür.

Ekim 2014’de, çalışmanın henüz pilot fazı sürerken, çalışmayı izleyen komite çalışma düzenini değiştirerek, yeni katılımcı alınmamasını ve ilacın ertelendiği gruptaki kişilere (s=163) hemen TÖP başlanmasını önermiştir. PROUD, son katılımcı 2 yıllık izlem süresini dolduruncaya kadar tüm katılımcıları izlemeyi sürdürecektir.

Çalışmaya 544 katılımcı alınmıştır. Bunların 275’i hemen ilaç başlanan gruba, 269’ü ise ilacın ertelendiği gruba oluşturmuştur. Bildiri tarihinde, erken ilaç grubundaki 259 hasta yılının 243’ünde (%94) ve ilacın ertelendiği 245 hasta yılının 222’sinde (%90) HIV insidansının izlemine ilişkin veriler tamamlanmıştır.

Erken grupta 3 (1,2/100 kişi yılı), ertelenen grupta ise 20 (9/100 kişi yılı) HIV enfeksiyonu saptanmıştır; bu bulgu, TÖP ile HIV bulaşında %86’lık (%90 güven aralığı-GA 64-96; p=0,0001) bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, benzer bir grupta 1 yeni HIV enfeksiyonunun ortaya çıkışının önlenmesi için, gruptaki 13 kişinin bir yıl boyunca TÖP kullanması gerekmektedir.

Profilaksinin ertelendiği grupta, 174 kişiye TÖP reçete edilmesine rağmen, yeni enfeksiyonlar ortaya çıkmıştır. Bu grupta yeni enfekte olan 20 katılımcıdan 6’sı toplam 12 kür TSP kullanmıştır. Erken grupta enfekte olan 3 kişiden 1’inde çalışmanın 4. haftasında yapılan HIV testi pozitif çıkmış ve bu kişinin çalışmaya alınmadan önce enfekte olduğu düşünülmüştür. İki kişi aylar sonra, çalışmanın geç dönemlerinde HIV pozitif bulunmuştur; bunlar, TÖP reçetelenmesi için geri dönmeyen hastalardır. Bu sonuçlar, aktif olarak TÖP alan kişilerde HIV enfeksiyonu gelişmediğini göstermektedir.

Cinsel davranışla ilgili anketler bir yılın sonunda değerlendirildiğinde, erken ilaç başlanan kişilerin

%21'inin, diğer gruptaki %12'ye göre, 10 ve üzerindeki sayıda partnerle kondomsuz alıcı anal seks yaptıkları anlaşılmıştır (p=0,03). Ayrıca, erken gruptaki 265 kişinin 152'si (%57) ve geç gruptaki 247 kişinin 124'ü (%50) bakteriyel cinsel hastalık tanısı almıştır. Her grup için yapılan incelemede, bakteriyel cinsel hastalıkların insidansı açısından iki grup arasında belirgin farklılık olmadığı saptanmıştır. Kondomsuz alıcı anal ilişkisi işaret eden rektal gonore veya

klamidya enfeksiyonu insidansının her iki grupta benzer bulunmuş olması önemlidir.

Her iki grupta da HIV pozitif duruma gelen katılımcılardan, 4. haftada HIV pozitif olduğu görülen ve çalışma öncesinde enfekte olduğu düşünülen bir kişi haricinde hiç birinde emtrisitabin (FTC) ve tenofovir karşı direnç mutasyonu saptanmamıştır. Direnç gelişen kişide FTC direnci ile ilişkili olan M184V mutasyonu olduğu belirlenmiştir. +

Yorum

PROUD, gerçek yaşam ortamında TÖP'nin yüksek etkinliği olduğunu ve daha da önemlisi, bu grupta risk alma davranışını artırmadığını göstermiştir. İngiltere'de eşcinsel erkekler arasındaki epidemiler üzerinde ekonomik açıdan yapılan incelemelere göre (benzer bir grupta uygulanan ilaç fiyatlandırmasına dayanarak), TÖP'nin maliyet-etkin olabileceği ve tenofovir + emtrisitabin fiyatının %50 düşürüldüğü mevcut durumda daha düşük HIV riski taşıyanlarda daha geniş kullanım alanı bulmasının da maliyet-etkin olabileceği ileri sürülmüştür. [3]

Fransız IPERGAY çalışmasında olduğu gibi, dozların azaltılarak kullanılması da maliyeti düşürebilirse de, bunun rutin olarak önerilebilmesi için etkinlikle ilgili verilere ihtiyaç vardır. [4]

HIV Tedavi Bülteni'nin bu sayısında yer alan, IAS 2015'de sunulan TÖP ile ilgili çalışmaları kapsayan bildiri, TÖP dozajları ile ilgili bir tartışma da yer almaktadır.

Kaynaklar

1. McCormack S et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. The Lancet. 9 Eylül 2015.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2)

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00056-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00056-2/fulltext)

2. Collins S. PrEP reduced HIV risk by at least 86% in PROUD: no transmissions likely from people taking meds. HTB Mart/Nisan 2015.

<http://i-base.info/htb/27819>

3. Cambiano V et al. Is pre-exposure prophylaxis for HIV prevention cost-effective in men who have sex with men who engage in condomless sex in the UK? BASHH İlkbahar Konferansı 2015; 1-3 Haziran 2015; Glasgow, İngiltere. Özet O1.

<http://www.bashh.org/documents/Final%20BASHH%202015%20Abstract%20book.pdf> (PDF)

4. Molina J-M et al. On demand PrEP with oral TDF-FTC in MSM: results of the ANRS IPERGAY trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 23-26 Şubat 2015; Seattle, WA, ABD. Özet 23LB.

<http://www.croiconference.org/sessions/demand-prep-oral-tdf-ftc-msm-results-anrs-ipergay-trial>

Editörün Seçtikleri

HIV Tedavi Bülteni Türkiye'nin bu sayısında, Sylvia Petretti'nin 2 Şubat 2016 yılında, 19 yıldır birlikte yaşadığı HIV için yazdıklarına yer verdik. Sylvia bir sosyal antropolog ve film yapımcısı olmanın yanı sıra, Londra'da Positively UK adlı sivil toplum örgütünün yönetim kurulu başkan yardımcısı. Sylvia, 19 yıl boyunca HIV ile birlikte geçirdiği yaşamını, geçmiş yaşamını da sorgulayarak son derece dokunaklı bir biçimde gözler önüne seriyor.

Sevgili HIV,

Bugün birlikteliğimizin on dokuzuncu yılı ve benim de elli yaşına girdiğim yıl. Hiç kuşku yok ki hayatım senin tarafından şekillendirildi. Beni birçok farklı yöne ittin; hem en yükseğe, hem de en alçağa. Hiçbir zaman, kendimi 19 yıl önce olduğu kadar yalnız ve yıpranmış hissetmedim. Ama bugün, tüm korkulara, acılara, damgalanmaya ve hastalığa rağmen ayakta kalmış, direnmiş ve serpilip gelişmiş, hayranlık uyandıran bir grup insanla aramda bir bağ oluşturuyorsun.

Bildiğin gibi, söyleşiler yaparken, "HIV'i nasıl edindiniz?" beni en çok kızdıran soru. Kızıyorum çünkü gazeteciler çoğunlukla onu edinmemin gerçek nedeniyle ilgilenmektense, arsız bir hikâye yakalamanın ya da beni bir çeşit kurban ya da pervasız bir sürtük olarak göstermenin peşindedir.

Fakat hayatımızda başı şeylerin neden olduğu sorusunu sormak önemli. Ben 70'li ve 80'li yıllarda İtalya'da orta sınıf bir ailede büyüdüm. Babam öğretmen, annemse arkeologdu. Her ikisi de gelişime açık ve eğitilmiş insanlardı ve İtalyan Komünist partisi ile yakından ilgiliydiler. Bana, hak aramanın gerekliliği ve ahlaki zorunluluğu konusunda sarsılmaz bir inanç aşıladılar ve bunun için bugün dahi onlara müteşekkirim.

Ancak annem ve babam harika bir ebeveyn değildi. Bunun nedeni çaba göstermemiş olmaları ya da beni sevmemeleri değildi. Sadece, bir çocuğun gereksinim duyduğu korunmayı ve duygusal tutarlılığı sağlayacak duygusal donanıma sahip değillerdi. Bunun, onların bireysel kişiliklerindeki eksiklikten kaynaklandığını sanmıyorum. Onların kuşağından birçok kişinin, savaş yıllarında çocukluktan erişkinliğe geçerken incindiğine ve derin yaralar aldığına inanıyorum. Annem kendi annesini, 1945'de savaş sona ermeden birkaç gün önce, liberalleşmenin bir gereği olarak Amerikalılar sivilleri bombalarken dokuz yaşındayken

kaybetmiş. Büyükbabam asker olduğundan ve savaş sona erdikten sonra birkaç yıl tutuklu kaldığından, babam da kendi babasını, 16 yaşına gelene dek çok az görebilmiş. Ben çocukken, savaşta Nazi işgali sırasında faşizmin baskısı altında büyümenin nasıl bir şey olduğundan sık sık bahsederlerdi; bunaltıcı sessizlik, siyah gömlekler, açlık, terör ve Yahudi arkadaşlarının ortadan kaybolmasının yarattığı şaşkınlık....

Savaş sona erdikten sonra annem ve babam üniversiteyi bitirdiler ve hemen evlendiler. Ancak her ikisi de depresyon ve anksiyete gibi ruhsal sorunlarla boğuşmak zorunda kaldılar. Özellikle annem, 60'lı ve 70'li yılların psikiyatrik sisteminin getirdiği, kilit altında tutma elektroşok ve mental küntlük elde edilinceye dek ilaç tedavisi gibi uygulamalara maruz bırakıldı. Psikiyatrik sistemin anneme özellikle katı davrandığını düşünüyorum çünkü o, cinsiyet normlarına uymayan bir kadındı. Hala küçük birer çocuk olan kardeşim ve bense idare etmeye çalışıyorduk. Annem ve babam kötü insanlar değillerdi, ancak bizi korumak, kollamak, bize rehberlik etmek ve bizimle çocuk olarak iletişim kurmak için gerekli donanımdan yoksundular.

Büyürken depresyona bağlı güvensizlik ve özsaygımın az olması gibi sorunlarla boğuşmam ve henüz yirmili yaşlarıma gelmemişken ağır ilaçlar ve seks ile deneyler yapmaya başlamış olmam hiç de şaşırtıcı değil.

Bu öyküyü anlatma nedenim kendime acımak değil. Sadece bana ve tarihsel bir bağlamda, farklı yollarla da olsa birçok başka insana da ne olduğunu anlatmaya çalışıyorum. Seksenli yılların İtalya'sı gibi derin bir seksizm sergileyen bir ülkede depresyonu olan ve özsaygısı azalmış genç bir kız olmak, felakete yapılmış bir çağrıdır. O yıllarda genç bir kadın olarak serbest ve cinsel olarak müsait olduğun varsayılırdı. Ancak güç dengesi senden yana değildi. Kondom talep ettiğin takdirde en iyi ihtimalle oyunbozan, en kötü ihtimalle

de sürtük olarak nitelendirilirdin. Hiçbir şekilde kazanma şansın olmazdı. Şu anda da durumun daha iyi olduğunu sanmıyorum.

Son zamanlarda bu koşulları sıkça düşünür oldum. Hava faşizm kokuyor ve bunun, yoksullarda kemer sıkma önlemleri, sığınmacılara karşı düşmanlık, Suriye’de savaş tellallığı ve Dover’da kanlı çarpışmalar şeklinde ortaya çıktığını görüyoruz. Savaştan, yoksulluktan, şiddetten kaçmaya devam eden sığınmacıların katlanmak zorunda olduğu travmayı ve bu yaraları sarmaktan halen ne kadar uzak olduğumuzu düşünmeden edemiyorum. Ve bu travmanın bir nesilden diğerine nasıl devam ettiğini de görüyorum.

Halen ruh sağlığımı yeniden kurmakla, depresyonun kıyısındaki gelgitlerle ve içimden, tüm bunların imkânsız ve nafil olduğunu fısıldayan sesle mücadele etmeyi sürdürüyorum

Fakat sevgili HIV, sen bir şekilde benim gücümün ve direncimin bir aynası da olmayı başardın. Ölümle ve kırılma ile yüzleşerek, ailemden elde edemediğim metaneti kazandım. Küresel çapta direnç gösteren bir camiayla kurduğum bağ güçlenmemi sağladı. Şimdi de,

tek başına HIV ile baş edemeyeceğimizi öğreniyorum. Birçok genç insan deprese oldukları ve baş etmekte zorlandıkları için HIV’e karşı duyarlı olmaya devam ediyorlar. Seks bazen rahatlamanın en kolay yolu olabiliyor. Temas öncesi profilaksi de dâhil olmak üzere, HIV’i önlemek için gerekli olan bütün gereçlere sahip olduğumuzu hissediyorum; ancak, ruh sağlığı ve gençler, özellikle de LGBTI gençler arasındaki ilaç kullanımı sorununun yeterince ele alınmadığını da düşünüyorum.

Geçen hafta, HIV ile yaşayan bir grup kadına, ruh sağlığı ve hizmetlere ulaşım konusunda yol göstericilik yaptım ve cinsel şiddet, HIV, ruhsal sorunlar ve yoksulluğun, bu kadınları bir ağ gibi sarmış olduğuna tanıklık ettim. Bu ağ o kadar sıkı sarılmış ki, onu nasıl çözeceğimizi bilemiyorum. Bu durum sadece HIV ilaçlarına, sağlık hizmetlerine veya saptanabilir düzeyin altında viral yüke nasıl ulaşılacağıyla ilgili değil. Bu, barış, güvenlik ve adaletin sağlanması, yani barınmanın ve kırılma olan insanları destekleyecek bir refah sisteminin oluşturulması anlamına geliyor. Nezaket ve merhametin egemen olduğu ve faşizmin hiçbir şekline geçit vermeyeceği bir dünya özlüyorum. +

Pozitif Köşe

Rutin bir kontrolün anekdotlarıdır aslında birazdan anlatacaklarım. Üniversite mezuniyetim sonrasında hayatımı planlama sürecinde aklıma gelen bulaşıcı hastalıklar kontrolüyle başlayan bir hikâye bu. Aktif cinsel yaşamım olması nedeniyle her ne kadar korunuyor olsam da düzenli olarak bulaşıcı hastalıklar kontrollerimi yaptırmayı yeğliyordum. Korunma yolları, hastalıklar, tedavi süreçleri, test ve tanı algoritmalarına dair temel bir bilgiye sahip olarak bunun gerekliliğini tartışmazdım bile.

13 Eylülde 13. rutinim için verdiğim kanın ertesi gün çıkmayan sonucu, yalan söylemeyi mesleki yetenek haline getiremeyen “tedirgin” sağlık çalışanlarının tutarsız söylemleriyle birleştirdiğimde yolunda gitmeyen şeyler olduğunu anlamam çok uzun sürmedi. Peki ama ne ters gitmişti? Bir hafta sonra çalan telefon bu kuruntumu realiteye çevirmiş ve durmak bilmeyen terlemelerim başlamıştı bile. İkinci numuneyi yalan söyleyebilme yetenekleri henüz gelişmemiş sağlık çalışanlarının ilkinden daha tutarsız “atlatmaları” ile vermiş ve sarılmıştım bilgi kaynaklarıma. Tek tek tüm hastalıklar gözden geçirilmiş, tedavi yöntemlerindeki son gelişmeler

araştırılmıştı. Lanet olsun tüm bunları biliyordum bana yeni bilgiler gerekliydi. Ortada ilan edilmemiş bir malum vardı ve zaman kaybediyordum. Hangisiydi, hayatım nasıl etkilenecekti, yaşam sürem tıbbi olarak sınırlandırılmış mıydı? 72 kralla barışık ben ortadan kaybolmuş kaygı nöbetleri içinde kendine, odasına ve bilgi kaynaklarına kapanmış bir ben çıkmıştı ortaya. 15. gün tüm olasılıkları kabullenmiş, her biri için ayrı yol haritalarımı hazırlamıştım. Bilime sırtımı yaslamamın getirdiği ferahlıkla yabancı topraklara, bilinmeyen coğrafyalara gitme kararı almıştım. Kan bağışından 1,5 ay sonra hala ilan edilmemiş malumla yaşamakta olan ben mızırardanmaya başlamış, her “biraz daha beklememiz lazım” diyene “hiperaktifim ben arkadaş bekleyemem” diye içimden söylenmişim.

75. gün çalan başka bir telefon büyük günün geldiğini ve malumun kurum müdürü tarafından ilan edileceğini söyledi. Geçen sürede benden saklı malumun ne olduğuna dair teorilerim ikiye düşmüştü. Kendimle konuşmuyor, kendime soru sormuyor ve kendimi yargılamıyordum. Hayat bu arkadaş her şey insanlar için. İş, sorunsal kavrayıp çözüme odaklanmakta. En büyük arzum kanımdan,

canımdan bir parça olan o bilimsel kağıdı elime almak. Bir ilk buluşma özeniyle hazırlanıp gittiğim görüşmede kurum müdürü adabıyla açıkladı tanımı. Susmadan devam etti, konuştu, anlattı, statümün seyrinden, normal yaşamdan filan bahsetti.

Sonrasında fark ettim ki ilk cümleden sonra o pek muhterem bey amca'yı ben hiç dinlememişim. Yetmiş beş günlük maratonun sonuna gelmiş olmanın yorgunluğu, onca günün, belirsizliğinin yükü, sonrasının karmaşası tekmi birden çökmüş üstüme, benliğimi ilhak etmiş.

Aynadaki suretimle yüzleştirdim önce. Suretimin karşısında yeni statümü ilan ettim kendime. Tekrar ve tekrar. Ta ki ağzımda gündelik bir hal alıncaya kadar. İlan ettim, gözüme baktım ve güldüm. Komikti çünkü hazırladığım ritüelleri uyguluyor olmak, onca bilgiye rağmen bu statüye geçmiş olmak. Bilme aykırı bir gecenin eseri karşısında gülüyordum kendime. Sonra sordum “Ne yapacağız şimdi?” Tam o sıralarda içimden bana ait bir ses çalındı kulağıma “ben yaşarım akıl ve bilimle”.

4 yılı devirdiğim şu günlerde bu yazıyı yazarken bir kez daha fark ettim ki gündelik yaşantımda değişen tek şey yazımın başında anlattığım rutin kontrollerimin niteliği. Artık vücudumda benimle birlikte yaşanan bir “yarı canlı”nın nüfus sayımı yapılıyor düzenli aralıklarla. Tedaviye

gerek görülme-yen dört yıl, şu hep havada kalan “hayatınızda değişen bir şey yok” cümlesinin vücuda gelmiş hali oldu kendi sürecimde. Bugün tedavi gereksinimi olmamasına rağmen kendimi bir HIV + olarak göremememden dolayı başladığım tedavimle 24 saatime eklenen tek şey 30 saniyelik bir ilaç içme serüveni.

Genel ahlakın eli kanlı yargılarından azade tuttuğum tek kullanımlık hayatım içinde değişen sağlık statümün ahlaki bir yoksunluk belirtisi, sapkınlık, acizlik, ötekileştirilmişlik olarak algılanmasına karşı mücadelede kendi normalleşmemle birlikte her öğrendiğimi ayna gibi yansıttım çevreme. “Ayna” olgusallığının benimle imtihanı. Benimle birlikte dostlarım, patronlarım, partnerlerim ve sevgililerim. Aile... Bu çok kişisel bir gelişen parametre.

Statümü açıkladığım yakınlarımdan birinin ağzından çıkan ilk kelime serüvenin başlangıcındaki pusula oldu bir de. “Yeni bir misyon yükledi evren üstüne. Yeni misyonunla bambaşka hayatlara dokunacaksın yine.”

Modern tıbbın bana sunduğu imkânlarla sağlıkla, coşkuyla ve hiperaktiviteyle yaşamaya devam statümün ayna karşısında gündelikleşmiş haliyle.


Rumuz: Godot (Beklenişine oyun yazılan) 

Haberler

6. İleri Düzeyde HIV/AIDS Kursu Ege Üniversitesi HIV/AIDS Uygulama ve Araştırma Merkezi (EGEHAUM), JUSTRI ve International HIV Partnerships (IHP) işbirliği ile 21-22 Mayıs 2016 tarihlerinde İzmir'de Anemon Ege Oteli'nde gerçekleştirilecektir.

Kursa her yıl olduğu gibi 35-40 civarında uzmanın katılması beklenmektedir.

Kursa katılım koşulları aşağıda belirtilmiştir:

- * Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı olmak.
 - * Aktif olarak HIV hastası takip ediyor olmak.
- İlgilenenler, 0.232.3902968 numaralı telefondan kurs sekreteri Nur Çilekoğlu ile iletişime geçebilir.
- Kursun taslak programı aşağıdadır. 

21 Mayıs Cumartesi

| | |
|--------------|--|
| 09:00-09:30 | Açılış |
| 09:30-10:30 | HIV izleminde standartlar <i>Tristan Barber</i> |
| 10:30- 11:00 | Çay/Kahve arası |
| 11:00- 12:00 | Antiretroviral tedavide yeni ilaçlar, yeni stratejiler <i>Mike Youle</i> |
| 12:00-13:00 | Öğle Yemeği |
| 13:00- 14:00 | CD4 ve viral yükün ötesi <i>Jonathan Cartledge</i> |
| 14:00- 15:00 | Antiretroviral tedavi ve bakım: Olgularla tartışma <i>Belirlenecek</i> |
| 15:00-15:30 | Çay/Kahve arası |
| 15:30-17:00 | Zor olguların yönetimi <i>Tüm katılımcular ve eğiticiler</i> |

22 Mayıs Pazar

| | |
|--------------|---|
| 09:15-09:30 | Antiretrovirallerin akılcı kullanımı <i>Deniz Gökengin</i> |
| 09:30-13:00 | Kadınlar daha çok ilgiye gereksinim duyuyor (Women need more attention) <i>Belirlenecek</i> |
| 10:30-11:00 | Çay/kahve arası |
| 11:00-12:00 | Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi <i>Cristiana Oprea</i> |
| 12:00-13:00 | Öğle yemeği |
| 13:00 -14:00 | Dirençli olgular <i>Mike Youle</i> |
| 14:00-15:30 | Zor olguların yönetimi <i>Tüm katılımcular ve eğiticiler</i> |
| 15:30-15:45 | Kapanış |

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 bültenidir.

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

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

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

HIV Treatment Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

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

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



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

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

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