

hiv + tedavi bülteni

türkiye Nisan 2023 sayı:1

EDİTÖRDEN	03	<i>Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda profilaksi</i> + CROI 2023: Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) için tek doz doksisisiklinin temas sonrası profilaksi (TSP) amacıyla kullanılması ile ilgili beş çalışma
KONFERANS RAPORLARI	04	<i>Gebelikte ve bebeklerde test stratejileri</i> + CROI 2023: Anneler ve bebekleri için yerinde tanı testleri-LIFE çalışmasının sonuçları
HIV İlaç Tedavisi Glasgow 2022 23-26 Ekim 2022 Hibrit Konferans	04	ANTİRETROVİRALLER 18
<i>Antiretroviraller</i> + Glasgow 2022: İslatravirin doz belirleme çalışmasında lenfosit sayısı üzerindeki etkisi: post-hoc analiz + Glasgow 2022: Fostemsavirin etkinliğini değerlendiren BRIGHTE çalışmasının 240. hafta sonuçları + Glasgow 2022: Uzun etkili kabotegravir/rilpivirin tedavisinde istenmeyen etkiler, uygulamalar ve katılımcıların geri bildirimleri		+ Etkili antiretroviral tedavi altında devam eden düşük düzeyli viral yük, rezervuarın klonal genişlemesiyle bağlantılıdır ve tedavinin değiştirilmesinden etkilenmemektedir.
<i>HIV ve gebelik</i> + Glasgow 2022: Birleşik Krallık HIV ile yaşayan kadınların bebeklerinde anneden bebeğe HIV bulaşma oranının %0,3'ün altında olduğu belirtilmiştir		ŞİFAYA İLİŞKİN ÇALIŞMALAR 19
30. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı 19-22 Şubat 2023 Seattle, Amerika Birleşik Devletleri	11	+ Şifa ile sonlanan Düsselddorf olgusu Nature Medicine dergisinde yayımlandı.
<i>Antiretroviraller</i> + CROI 2023: Altı aylık lenakapavir + geniş etkili iki nötralizan antikor (bNAb) içeren ART, tek dozdan sonra 26 hafta boyunca viral yükün baskılanmış olarak kalmasını sağlamıştır		TÜRKİYE'DEN SAYFALAR 21
		+ Söyleşi + Pozitif Köşe
		I-BASE YAYINLARI 24

hiv +tedavi bülteni

türkiye Nisan 2023 sayı:1

ISSN 2757 - 9638

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Arzu Nazlı

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Çiğdem Şimşek

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

Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

Yayın Kurulu

Ateş Kara, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Arda Karapınar, Kırmızı Kurdele İstanbul, İstanbul

Arzu Nazlı, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Çiğdem Şimşek, Pozitif-İz Derneği, İstanbul

Başak Dokuzoğuz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim
ve Araştırma Hastanesi

Figen Kaptan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İzmir

Firdevs Aktaş, Gazi Üniversitesi, Ankara

Serhat Ünal, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Taner Yıldırım, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Volkan Korten, Marmara Üniversitesi, 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
yayımları kapsayan, yılda üç kez 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
(<https://ihp.hiv>), HIV ve HIV ile ilişkili
durumlarda hızlı ve etkin yanıtlar
oluşturmak amacıyla, HIV konusundaki
paydaşlar ile stratejik ortaklıklar
kurar. IHIVP'nin danışmanları Benjamin
Collins ve Ben Cheng, proje geliştirme,
tedavi ve araştırma konusunda bilgi sağlama,
savunuculuk, hastalar, aktivistler, doktorlar,
hemşireler ve diğer sağlık çalışanları, bilim
insanları, araştırmacılar, akademisyenler,
uluslar arası kuruluşlar, resmi kurumlar ve
ilaç ve tıbbi tanı konusunda çalışan şirketler
gibi taraflarla iletişim ağları oluşturma ve
tarafları eğitime konusunda 25 yıllık bir
deneyime sahiptir.



Gilead tarafından koşulsuz desteklenmiştir.

EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2023 yılının ilk sayısını değerli görüşlerinize sunuyorum.

Bu sayımızda çoğunluğu 23-26 Ekim 2022 tarihlerinde yapılmış olan HIV İlaç Tedavisi Glasgow 2022 ve 19-22 Şubat 2023 tarihlerinde düzenlenen 30. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda sunulmuş çalışmalar olmak üzere, HIV enfeksiyonu ile ilgili önemli birçok çalışmanın bulgularını dikkatinize sunuyorum. Bunlardan biri, kabotegravir ve rilpivirin antiretroviral tedavi ve temas öncesi profilaksi amacıyla kullanımına ilişkin ilaç çalışmaları. Ayrıca uzun vadede, antiretroviral tedavi yaklaşımını önemli ölçüde değiştireceğini tahmin ettiğim lenakapavirin iki farklı geniş çaplı nötralizasyon yapan antikor ile birlikte kullanımına ilişkin umut vaat eden bir çalışmanın da ilginizi çekeceğini düşünüyorum. Doz belirleme çalışmaları sırasında ortaya çıkan ciddi yan etkiler nedeniyle çalışmaları durdurulmuş olan islatravir konusunda yüreklendirici bazı bulguların sunulduğu çalışma da epey ses getirecek gibi görünüyor. Bir önceki sayımızda yer verdiğimiz ve gündeme önemli ölçüde yerleşmiş olan doksisisiklin ile cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan korunmak amacıyla temas sonrası profilaksi ve menengokok aşısı ile gonorenin önlenmesi konusunda yapılmış kongre sunumlarının özetini de ilgiyle okuyacağımıza eminim.

Türkiye'den Sayfalar bölümünün Söyleşi köşesinde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Doktor Koray Başar ile söyleşi yaptık. Pozitif Köşe'de ise her zaman olduğu gibi, HIV ile yaşayan bir arkadaşımızın öyküsünü okuyacaksınız.

HIV Treatment Bulletin'in yayın hakkını EGEHAUM'a veren Simon Collins'e, HIV Tedavi Bülteni - Türkiye'nin yayın kurulunda yer almaya devam eden değerli meslektaşlarıma, derginin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Benjamin Collins'e, Türkiye'den sayfaların hazırlanmasında emeği geçen Çiğdem Şimşek'e, dergiyi yayına hazırlayan Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim ve Hadi Sağın'a, derginin tasarımını yapan Can Dereli'ye ve derginin basımına koşulsuz destek sağlayan Gilead'a yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

HIV İlaç Tedavisi Glasgow 2022 (HIV Drug Therapy Glasgow 2022) 23-26 Ekim 2022 Hibrit Konferans

Antiretroviraller

Glasgow 2022: İslatravirin doz belirleme çalışmasında lenfosit sayısı üzerindeki etkisi: post-hoc analiz

Kirk Taylor, HIV i-Base

Aralık 2021'de, islatravir (IST) kullanımının CD4 + T hücresi sayılarında düşüşe neden olabileceği endişesi ile birçok klinik çalışmanın durdurulmasına neden olan IST doz belirleme (0,25 mg, 0,75 mg ve 2,25 mg) çalışmalarının post-hoc analiz sonuçları, 23-26 Ekim 2022 tarihlerinde hibrit olarak düzenlenen HIV İlaç Tedavisi Glasgow 2022 kongresinde sunulmuştur. [1, 2]

Toplam lenfosit, CD4+ T hücresi ve B hücresi sayılarında en fazla azalmanın, ISL'nin en yüksek dozunda (2,25 mg) olduğu tespit edilmiştir. En yüksek dozun 3 kat azaltılması ile 0,75 mg dozuna inildiğinde hücre sayılarının düzeldiği görülmüştür. Toplam lenfosit ve CD4+ T hücresi sayılarındaki değişiklikler, 0,25 mg ISL ve standart antiretroviral tedavi için benzer saptanmıştır.

Çalışmada diğer hematolojik parametreler (hemoglobin değeri, trombosit ve nötrofil sayıları) etkilenmemiştir.


Post-hoc analiz, protokol 11 uyarınca ISL (0,25, 0,75 veya 2,25 mg) + doravirin (DOR)/lamivudin (3TC)

veya DOR/3TC/tenofovir disoproksil fumarat (TDF) alan katılımcıların verileri ile yapılmıştır. Çalışmanın 60. haftasında ISL dozu 0,75 mg olacak şekilde standardize edilmiş ve tüm katılımcılar 144. haftada ISL/DOR (0,75/100 mg) rejimine geçirilerek bir yıl boyunca takip edilmiştir.

Çalışmanın 72. haftasında, toplam lenfosit sayısının sırasıyla 0,25, 0,75 ve 2,25 mg ISL için başlangıça kıyasla +%20,5, -%0,4 ve -%15,9 oranında değiştiği saptanmıştır. CD4+ T hücresi sayısında ise +%24,0 (2,25 mg ISL), +%47,1 (0,75 mg ISL), +%79,8 (0,25 mg ISL) ve %60,1 (DOR/3TC/TDF) oranında değişiklik olduğu gözlenmiştir.

İslatravir dozunun 2,25 mg'dan 0,75 mg'a 3 kat düşürülmesi, lenfosit ve CD4+ T hücresi sayılarını sırasıyla %21,2 ve %28 oranında artırmıştır. Tersine, ISL dozunun (0,25 mg'dan 0,75 mg'a) üç kat artırılması, lenfosit ve CD4+T hücresi sayılarında sırasıyla %10,8 ve %1,8 azalma ile sonuçlanmıştır.

Başka enfeksiyonlarla ilişkili istenmeyen olayların görülme oranları %71 (DOR/3TC/TDF), %58,1 (2,25 mg ISL), %73,3 (0,75 mg ISL) ve %65,5 (0,25 mg ISL) olacak şekilde tüm gruplarda benzer bulunmuştur.

İslatravir grubunda ilaç ile ilişkili olmayan, AIDS tanımlayan iki olay bildirilmiştir. 

Kaynaklar

1. Correll T ve ark. Total lymphocyte and lymphocyte subset changes in participants receiving islatravir (0.25, 0.75 and 2.25mg QD) and doravirine (DOR) +/- lamivudine (3TC): post-hoc analysis from a phase 2b dose-ranging study (P011). Sözlü özet 46. HIV Drug Therapy Glasgow 2022 (23 -26 Ekim 2022).

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.26009> (özet)

<https://virtual.hivglasgow.org/programme/late-breakers-hot-topics> (web sunumu)

2. Collins S. FDA further limit use of islatravir in ongoing studies. HTB (20 Aralık 2021).

<https://i-base.info/htb/41866>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

Glasgow 2022: Fostemsavirin etkinliğini değerlendiren BRIGHTE çalışmasının 240. hafta sonuçları

Kirk Taylor, HIV i-Base

23-26 Ekim 2022 tarihlerinde hibrit olarak düzenlenen HIV İlaç Tedavisi Glasgow 2022'de, çok ilaca dirençli enfeksiyonu olan hastalarda fostemsavir (FTR) tedavisinin etkinliğini değerlendiren BRIGHTE çalışmasının 240. hafta sonuçları iki poster ile sunulmuştur. [1, 2]

Doksan altıncı haftadaki virolojik etkinliğin (%79), 240. haftada halen (%82) devam ettiği görülmüştür. Randomize kontrollü olan ve olmayan kohortlarda viral yükü <200 kopya/mL olan katılımcıların oranı sırasıyla %92 ve %77 saptanmıştır. Randomize olmayan grupta, en uygun omurga tedavisinin başarısız olması nedeniyle fonksiyonel FTR monoterapisi alan hastalarda yüksek oranda (%54) virolojik başarısızlık olduğu bildirilmiştir. [1]

Çok değişkenli analizde, virolojik baskılanmanın, başlangıçtaki viral yük ve CD4+ T lenfosit sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Virolojik başarısızlık, GP120 mutasyonları, başlangıçtaki CD4+ T lenfosit sayısı ve viral yük ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte, bunlar öngördürücü faktörler olarak tanımlanmamıştır. [2]

Katılımcılar, randomize kontrollü (s=272, 3:1 FTR:plasebo) ve açık etiketli randomize kontrollü olmayan (s=99) kollara kayıt edilerek, beş yıldan fazla takip edilmiştir. Katılımcıların öyküsünde, ≥1 ilaç sınıfına direnç ve yoğun tedavi deneyimi olduğu bildirilmiştir. Katılımcıların başlangıçtaki ortalama HIV RNA düzeyinin 4,6 log kopya/mL (Çeyrek değerler aralığı-ÇDA 1,6 ila 6,9), CD4+T lenfosit ortalama sayısının 80 hücre/mm³ (ÇDA 0 ila 1160) ve %30'unda CD4+T lenfosit sayısının <20 hücre/mm³ olduğu bildirilmiştir.


Fostemsavir ile birlikte kullanılan en uygun omurga tedavisinin 96. haftadan sonraki etkinlik ve güvenliğini belirlemek için 240. haftada ara analiz yapılmıştır. İki yüz kırkıncı haftada, virolojik

etkinliğin %82 oranında devam ettiği ve randomize olan ve olmayan kollarda katılımcıların sırasıyla %92'sinde ve %77'sinde viral yükün <200 kopya/mL olduğu saptanmıştır.

Virolojik başarısızlık, randomize olmayan kolda, diğer koldakine göre daha yüksek (sırasıyla %54 ve %29) bulunmuştur. Bu grupta başlangıçta daha fazla ilaç direnci bulunması nedeniyle daha fazla virolojik başarısızlık görüldüğü düşünülmektedir. Randomize kontrollü çalışma kolunda, başlangıçta CD4+ T lenfosit sayısı <20 hücre/mL olan 33 kişiden 22'sinin de dâhil olduğu katılımcıların %78'inde 240. haftada CD4+T lenfosit sayısının >200 hücre/mm³ olduğu bildirilmiştir. Aynı kolda katılımcıların >%60'ında viral baskılanma, 240. haftanın ötesinde de devam etmiş, >%80'inde ise HIV RNA düzeyi >40 kopya/mL bulunmuştur.

Güvenlik profili, 96. hafta verileriyle benzer bulunmuştur. Çalışma süresi boyunca, üçü normal seyreden, ikisi komplikasyonla sonlanan (bir fetal büyüme geriliği ve bir prematüre doğum) ve biri isteğe bağlı kürtaj yapılan toplam altı gebelik görülmüştür.

İkinci posterde, virolojik sonuçların çok değişkenli post-hoc analizi sunulmuştur. Randomize kontrollü gruptakilerin %65'inde, viral yükte 8. güne dek >0,5 log kopya/mL azalma elde edilmiştir. Viremisi devam edenlerde (s=141), başlangıçtaki CD4+ T hücresi sayısı ve HIV RNA düzeyi daha yüksek olanlarda, virolojik baskılanmanın daha iyi olduğu, GP120 mutasyonlarının (S375H/I/M/N/Y, M426L ve M434K) bulunması halinde ise virolojik baskılanma elde etme olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. [2]

Protokolde tanımlanmış virolojik başarısızlığın, randomize olan ve olmayan kollarda sırasıyla %8 ve %25 olduğu belirtilmiştir. Her iki kol için virolojik yanıt, başlangıçtaki CD4+T lenfosit sayısı, HIV RNA düzeyi ve farmakokinetik parametreler ile ilişkili bulunurken, açık etiketli kolda GP120 mutasyonlarının bulunması ve en uygun omurga rejiminin yeterince etkili olmaması, virolojik başarısızlıkla ilişkili bulunmuştur. 

Kaynaklar

1. Aberg J ve ark. Efficacy and safety of fostemsavir plus optimized background therapy in heavily treatment-experienced adults with HIV-1: Week 240 results of the phase 3 BRIGHTE study. Poster 061 HIV Drug Therapy Glasgow (23 - 26 Ekim 2022).

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.26009> (özet)

<https://virtual.hivglasgow.org/posters-exhibitions/posters/efficacy-and-safety-fostemsavir-plus-optimized-background-therapy> (poster)

2. Gartland M ve ark. A multivariate analysis of the phase 3 BRIGHTE trial, through week 24, to identify predictors of virologic response to fostemsavir in heavily treatment-experienced people living with HIV. Poster 064 HIV Drug Therapy Glasgow (23- 26 Ekim 2022). <https://virtual.hivglasgow.org/posters-exhibitions/posters/multivariate-analysis-phase-iii-brighte-trial-through-week-24-identify>
Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

Glasgow 2022: Uzun etkili kabotegravir/rilpivirin tedavisinde istenmeyen etkiler, uygulamalar ve katılımcıların geri bildirimleri

Kirk Taylor, HIV i-Base

23-26 Ekim 2022 tarihlerinde Glasgow'da düzenlenen HIV İlaç Tedavisi toplantısında, uzun etkili kabotegravir + rilpivirin (CAB+RPV-LA) formülasyonları (CAB+RPV-LA) hakkında çeşitli sunumlar yer almıştır. Sunumlarda, istenmeyen etkilere, uygulamalara ve katılımcıların geri bildirimlerine odaklanılmıştır.

Faz 3 CAB+RPV-LA çalışmalarında, doğrulanmış virolojik başarısızlıklar (DVB) değerlendirildiğinde, DVB için, başlangıçta rilpivirin direnci olması, A6/A1 HIV alt tipi ile enfekte olmak, beden kitle endeksi (BKE) değerinin >30 kg/m² olması ve 4. haftada CAB düzeyinin azalması, risk faktörleri olarak belirlenmiştir. [1] Uzun etkili kabotegravir + rilpivirin tedavisinde viral sıçrama sıklığı, oral tedavideki benzer oranda görülmüştür ve viral sıçramaların, virolojik başarısızlığı öngörmediği tespit edilmiştir. [2]

Çalışmalarda, katılımcıların %9'unda nöropsikiyatrik istenmeyen etkiler olduğu bildirilmiştir. Bu etkilerin çoğu düşük dereceli (≤ 2) olarak sınıflandırılmıştır. [3]

Sağlık çalışanları arasında yapılan bir anket çalışmasında, uzun etkili antiretroviral tedavinin uygulanmasına ilişkin 'çok olumlu' veya 'son derece olumlu' görüşler bildirilmiştir. [4]

Faz 3 çalışmalarda ve gerçek yaşam çalışmalarında katılımcılardan elde edilen geri bildirimlerde, HIV tedavisinde uzun etkili formülasyonların faydaları vurgulanmıştır. [5-7]

Uzun etkili kabotegravirin, yüksek riskli eşcinsel erkeklerde ve trans kadınlarda temas öncesi profilaksi (TÖP) amaçlı kullanımında etkin olduğu HPTN 083 çalışmasında bildirilmiştir. Uzun etkili kabotegravir kullananlarda, yeni HIV tanılarında %66'lık bir azalma olduğu bildirilmiştir. [8]

İstenmeyen etkiler

Faz 3 çalışmalarınının 48. haftasında CAB+RPV-

LA tedavi kolunda DVB'nin %1,4 (s=23) olduğu bildirilmiştir. [1] Rilpivirine direnç mutasyonları olması, BKE değerinin >30 kg/m² olması veya HIV'in A6/A1 alt tipi ile enfekte olmak gibi risk faktörlerinden iki veya daha fazlası bulunan katılımcılarda DVB riski daha yüksek bulunmuştur.

Risk faktörlerinin post-hoc analizinde FLAIR (124 hafta), ATLAS (96 hafta) ve ATLAS-2M (152 hafta) çalışmalarındaki katılımcıların göllendirilmiş verileri kullanılmıştır. Analiz, 4. haftada CAB düzeylerinin azalmasının, DVB için ek bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.

İkinci bir çalışmada, FLAIR ve ATLAS-2M çalışmaları sırasında toplanan RNA örneklerinde tespit edilen viral sıçramaların analizinden elde edilen sonuçlar bildirilmiştir. [2] Viral sıçramaların sıklığının, aylık CAB+RPV-LA (%12), iki aylık CAB+RPV-LA (%8) ve günlük oral tedavi (%17) kollarında benzer olduğu bildirilmiştir. Doksan altıncı haftadaki (FLAIR) ve 152. haftadaki (ATLAS-2M) anlık durum analizlerinde, viral sıçraması olan katılımcıların >%90'ında viral yükün saptanabilir seviyenin altında olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, viral sıçramaların viral başarısızlığı öngörmediğini düşündürmektedir.

Uzun etkili CAB+RPV alan kişilerde nöropsikiyatrik istenmeyen etkiler (örn. baş ağrısı, baş dönmesi, depresyon ve anksiyete) gözlemlendiği bildirilmiştir. Eğilimleri değerlendirmek için, faz 3 çalışmalarında (ATLAS, ATLAS-2M ve FLAIR) ortaya çıkan nöropsikiyatrik istenmeyen etkilerin post-hoc analizi yapılmıştır. [3] Uzun etkili formülasyonları kullananlarda ilaç ile ilişkili nöropsikiyatrik istenmeyen etkiler %9 (s=111) oranında görülmüştür. Nöropsikiyatrik istenmeyen etkilerin %96'sı düşük derecedir (≤ 2); ilaç ile ilişkili 4. veya 5. derece olay bildirilmemiştir Bu etkiler çoğunlukla 4. ile 12. haftalar arasında ve seyrek olarak meydana gelmiştir. Baş ağrısı ve baş dönmesi bir hafta içinde düzelme eğilimindeyken, uyku ve psikiyatrik bozukluklar anlamlı ölçüde daha uzun sürmüştür.

Psikiyatrik bozukluk veya madde bağımlılığı öyküsü

olan katılımcılarda nöropsikiyatrik istenmeyen etkilerin ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışma süresi boyunca ilaç ile ilişkili ciddi nöropsikiyatrik istenmeyen etki bildirilmemiştir. Katılımcıların %26'sı kadın, %19'u siyah ırktandır ve ortalama yaşın 40 (Çeyrek değerler aralığı-ÇDA 18 ila 83) olduğu belirtilmiştir.

Uygulamalar ve katılımcıların geri bildirimleri

Sağlık çalışanlarına, CAB+RPV-LA formülasyonları konusundaki algılarını belirlemek ve en iyi uygulama stratejileri hakkında bilgi vermek amacıyla anket uygulanmıştır. [4] Katılımcılarla, uygulama başladıktan bir ay sonra (s=70) ve bir yıl sonra (s=62) görüşülmüştür. Ankete katılanların çoğu hemşire (%41) ve doktorlardır (%37). Direnç (%35) ve viral geri tepme (%30) gelişme riski konusundaki algı ve enjeksiyonları uygulayacak personel eksikliği (%35) uygulamanın önündeki başlıca engeller olarak belirlenmiştir.

Uygulama başladıktan bir yıl sonra, katılımcıların %76'sı, CAB+RPV-LA'nın uygulanmasına ilişkin tutumlarının "çok" veya "son derece" olumlu olduğunu belirtmişlerdir. Yan etkiler ve enjeksiyonların evde uygulanamaması, uygulamanın önündeki engeller olarak algılanmıştır. Sağlık çalışanlarının %68'i uygulama başlamadan önce daha fazla bilgi sahibi olmanın daha iyi olacağını belirtmiştir; ancak yine de uzun etkili formülasyonların faydaları konusunda olumlu düşüncelere sahiptirler.

ATLAS-2M çalışmasındaki katılımcılara, enjeksiyonlarla ilgili deneyimlerini, kronik tedaviyi ve tedavi memnuniyetini değerlendirmek için anket uygulanmıştır. [5] Katılımcıların %27'si kadın, %73'ü beyaz ırktandır; ortalama yaşları 42 (ÇDA 34 ila 50) bulunmuştur ve %37'si daha önce ATLAS çalışmasında CAB+RPV-LA kullanmıştır.

Çalışmanın 3. yılında, enjeksiyon ile ilişkili reaksiyonlar, katılımcıların %78'i tarafından "tamamen" veya "epeyce kabul edilebilir" olarak nitelendirilmiştir. Tedavinin kabul düzeyi, "tamamen kabul edilemez" (0) ile "tamamen kabul edilebilir" (100) arasında olan bir ölçek uyarınca >80 olarak değerlendirilmiştir. Aylık ve iki aylık rejimleri kullanan katılımcıların ortalama puanları, 0 ile 66 arasında bir ölçekte ortalama >55 saptanmıştır. Katılımcılar, tedavinin rahatlığı ve esnekliğinden memnun iken, yan etkiler, rahatsızlık hissi ve ağrı konusunda negatif görüş bildirmişlerdir.

Deneme süresi boyunca en az bir dozu atlayan ve oral

tedavi alan katılımcılar (s=70) bir alt analize dâhil edilmiştir. Bu gruptaki kişilerin %88'i, oral rejimler yerine uzun etkili tedavileri tercih ettiğini belirtmiştir. Bu veriler, ATLAS-2M çalışmasında gözlemlenen yüksek katılım ve düşük devamsızlık oranlarını açıklayabilir.

CARISEL çalışmasına katılan Avrupalı katılımcılara (s=430), CAB+RPV-LA tedavisi hakkındaki görüşlerini öğrenmek için anket uygulanmıştır. [6] Yanıtlar, çalışmanın 1., 4. ve 12. aylarında, "kesinlikle katılmıyorum" (1) ile "tamamen katılıyorum" (5) arasında beş puanlık bir ölçekle değerlendirilmiştir. Kabul edilebilirlik ve fizibilite puanları 1. ayda $\geq 4,5$ iken, zamanla orta düzeyde bir artış sergilemiştir. Tedavi memnuniyeti puanları 1. ayda düşmüş (-0, 73, %95 güven aralığı-GA -1,37 ila -0,10), ancak sonraki zaman noktalarında $\geq +2,84$ düzeyine yükselmiştir. Katılımcıların çoğu (%91), çalışmanın birinci yılında uzun etkili tedavi konusunda olumlu görüş bildirmişlerdir. Katılımcılar klinikte ortalama bir saat geçirmişlerdir ve %75'i bu süreyi "kabul edilebilir" bulmuştur.

Katılımcıların %31'i uzun etkili tedavi ile ilgili herhangi bir zorluk bildirmezken, olumsuzluklar arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları (%56), işe gidememe (%13) ve tedaviyi almak için yolculuk etme zorunluluğu (%9) bildirilmiştir. Katılımcıların %99'u ilaç taşımaya gerek olmamasının, rahatlığın ve damgalamada azalmanın, uzun etkili formülasyonları tercih etmelerinde etkili olduğunu belirtmiştir.

Etkinlik ve iki ayda bir uygulanan CAB+RPV-LA rejimine uyum ile ilgili gerçek yaşam verileri, Alman CARLOS kohort çalışması aracılığıyla toplanmıştır. [7] Katılımcıların (s=236) %95'i erkektir ve ortalama yaş 43 (ÇDA 36 ila 50) bulunmuştur. Doğrulanmış virolojik başarısızlık için temel risk faktörleri 24 kişi için kaydedilmiştir ve bir kişinin bilinen 2 risk faktörü vardır. Uzun etkili tedaviye geçişin birincil nedeninin katılımcının isteği olduğu (%92) tespit edilmiştir.

Altıncı ayda, katılımcıların %89,5'inde HIV RNA ölçümünün saptanabilir seviyenin altında ve %2'sinde ≥ 50 kopya/mL bulunduğu ve bir katılımcıda DVB olduğu bildirilmiştir. İlaç ile ilişkili istenmeyen etkilerin çoğu düşük derecededir ve bir kişide giderek artan 3. derece kaygı bozukluğu gelişmiştir. Toplam 866 enjeksiyonun 218'inde enjeksiyon yerinde reaksiyon geliştiği bildirilmiştir. Enjeksiyonlar, katılımcıların >%97'sinde uygun doz aralığında uygulanmıştır. Altıncı ayda tedavi memnuniyeti puanının 60,6 olduğu bildirilmiştir.


Uzun etkili temas öncesi profilaksi (TÖP) olarak kabotegravir

HPTN 083, HIV bulaşma riski yüksek olan eşcinsel erkekler ve trans kadınlar için TÖP etkinliğini değerlendiren, faz 2b/3, randomize kontrollü bir çalışmadır. [8]

Katılımcılar, 7 ülkede bulunan 43 merkezden çalışmaya alınmıştır. Uzun etkili kabotegravir, TÖP'de oral tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/emtrisitabin (FTC) preparatına bir alternatif olarak değerlendirilmiştir.

Uzun etkili kabotegravir kullananlarda yeni HIV

tanılarında, TDF/FTC kullananlara kıyasla %66 oranında bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Körlemenin kaldırılmasından sonraki ilk yıl içinde 52 yeni HIV vakası bildirilmiştir. Yeni HIV tanısı, TDF/FTC kolunda (s=34), CAB-LA koluna göre daha sık (s=18) saptanmıştır.

Farmakokinetik veriler, CAB düzeylerinin çoğunlukla etkin aralık içinde olduğunu, ancak bir katılımcıda kabotegravir düzeylerinin, nedeni bilinmeyen bir şekilde, hızla azaldığı görülmüştür. Üç olguda entegraz ipçik inhibitörleri ile ilişkili direnç mutasyonları olduğu tespit edilmiştir. Kabotegravir, oral TÖP'ye uzun etkili bir alternatif oluşturmaktadır. 

Kaynaklar

1. Orkin C ve ark. Expanded multivariable models to assist patient selection for long-acting cabotegravir + rilpivirine treatment: clinical utility of a combination of patient, drug concentration, and viral factors associated with virological failure over 152 weeks. HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Sözel poster O34.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_51.htm
 2. Latham C. HIV-1 RNA blips, low-level viral replication, and mean CD4+/CD8+ ratio during phase 3/3b cabotegravir + rilpivirine long-acting studies up to 152 weeks of therapy. Po83. HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Poster Po83.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_45.htm
 3. Elliot E ve ark. Drug-related neuropsychiatric adverse events across phase 3/3b studies of long-acting cabotegravir + rilpivirine through week 48. HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Poster P168.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_46.htm
 4. Slama L ve ark. Overcoming barriers and achieving optimal implementation of Cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB + RPV LA): staff study participant (SSP) results from the CAB + RPV implementation study in European locations (CARISEL). HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Poster P116.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_04.htm
 5. Chounta V ve ark. Patient-reported outcomes after 152 weeks of HIV maintenance therapy with long-acting cabotegravir + rilpivirine in the phase 3b ATLAS-2M study. HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Poster Po70.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_32.htm
 6. Lutz T ve ark. Perceptions of cabotegravir and rilpivirine long-acting (CAB + RPV LA) from patients in the CAB + RPV implementation study in European locations (CARISEL). HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Poster P123.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_29.htm
 7. Borch J ve ark. 6-month outcomes of every 2 months long-acting cabotegravir and rilpivirine in a real-world setting – effectiveness, adherence to injections, and patient-reported outcomes of people living with HIV in the German CARLOS cohort. HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Sözel poster O43.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_26.htm
 8. Landovitz R. Laboratory analysis of HIV infections in the year 1 unblinded period of HPTN 083: injectable cabotegravir for PrEP in MSM and TGW. HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 Ekim 2022. Sözel poster.
https://www.natap.org/2022/Glasgow/GLASGOW_08.htm
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

Glasgow 2022: Birleşik Krallık HIV ile yaşayan kadınların bebeklerinde anneden bebeğe HIV bulaşma oranının %0,3'ün altında olduğu belirtilmiştir

Polly Clayden, HIV i-Base

23-26 Ekim 2022 tarihlerinde Glasgow'da düzenlenen HIV İlaç Tedavisi toplantısında sunulan verilere göre, Birleşik Krallıkta anneden bebeğe HIV bulaşma oranları çok düşük düzeydedir.

Doğum öncesi sağlık hizmeti alan, HIV ile yaşayan kadınların özelliklerindeki

değişiklikler, hizmet içeriğini etkilemekte ve sürekli takip gerektirmektedir. [1]

Bu düşük bulaşma oranı, HIV enfeksiyonunun gebelikte doğru yönetiminin ve %99 oranında kabul gören HIV taramasının da dâhil olduğu etkili bir antenatal hizmet programının bir sonucudur.

Birleşik Krallıkta, 30 yılı aşkın bir süredir HIV ile yaşayan bireylerin sürveyansının yapıyor olması, bu

alandaki eğilimlerin ve değişikliklerin izlenmesine olanak tanımaktadır.

Sözlü sunumda, Ulusal Sağlık Bakanlığı (National Health Service-NHS) Birleşik Tarama Sonuçlarının Sürveyans Servisi (Integrated Screening Outcomes Surveillance Service-ISOSS) tarafından toplanan veriler kullanılarak HIV ile yaşayan kadınların gebeliklerine ait özellikler ve sonuçlar ile ilgili değişimler gösterilmiştir.

Birleşik Tarama Sonuçlarının Sürveyans Servisi, NHS Gebelikte Bulaşıcı Hastalıkları Tarama Programı'nın ve University College London Great Ormond Street Çocuk Sağlığı Enstitüsü kapsamında yürütülmektedir.

Birleşik Krallıkta HIV ile yaşayan kadınların tüm gebelikleri, bebekleri ve HIV ile yaşayan tüm çocuklar ISOSS'a bildirilmektedir; ancak 2020'den sonra sadece İngiltere'nin sonuçları bildirilmeye başlanmıştır.

Veriler ve analizler, gebelikten önce HIV tanısı konmuş, tahmini doğum yapma tarihi 2014-2019 olan ve 31 Aralık 2021'e kadar bildirilmiş kadınları içermektedir.

Sürveyans döneminde 3353 kadından 5858 gebelik bildirilmiştir. Yıllık gebelik sayısı 2014-2015'te yaklaşık 1100 iken, 2018-2019'da 800-900 düzeyine düşmüştür. Hamilelik sırasında HIV tanısı konulan kadınların sayısı zamanla azalmıştır.

2014-2019 arasında doğum yapılan ortanca yaş 34 iken, (Çeyrek değerler aralığı-ÇDA 30 ila 38) zamanla yükselmiştir.

2014-2015 dönemi ile 2018-2019 dönemi arasında, annelere ait özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu saptanmıştır (p<0,001).

+ Kırk yaş ve üzerinde olan annelerin oranı %12,5'ten %19,1'e yükselmiştir.

+ Sahra altı Afrika doğumlu kadınlarda gebelik oranı %72,0'den %64,1'e düşmüştür.

+ Doğu Avrupa doğumlu kadınlarda gebelik oranı %4,3'ten %6,9'a yükselmiştir.

+ HIV enfeksiyonunu vertikal yolla edinmiş kadınlarda gebelik oranı %1,7'den %3,7'ye yükselmiştir.

Gebelikten önce HIV tanısı alan kadınların oranı 2014-2015'te %86,8'den 2018-2019'da %90,6'ya ve aynı zaman dilimlerinde bu grupta gebe kalma sırasında antiretroviral tedavi kullanma oranı %77,8'den %89,0'a yükselmiştir (Her ikisi için p<0,001).

Antiretroviral tedavi altında gebe kalan kadınların oranı 2014-2015'te %67,2'den 2018-2019'da %81,0'e yükselmiştir (p<0,001).

Gebelikte tanı alan kadınlarda antiretroviral tedaviye gebeliğin daha erken döneminde başlanır olmuştur; bu 2014-2015'te 19. gebelik haftası (ÇDA 16 - 23) iken 2018-2019'da 16. haftası (ÇDA 14 - 20) olmuştur.

Doğumdan önceki ilk CD4+ T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olan kadınların oranı 2014-2015'te %51,2 iken 2018-2019'da %58,5'e yükselmiştir (p=0,001).

Sürveyans süresi boyunca 5117 (%87,1) canlı doğum ve 44 (%0,75) ölü doğum olmuştur. Genel olarak, doğum yapan kadınların %92,1'inde viral yük <50 kopya/mL saptanmıştır. Antiretroviral tedavi altında gebe kalanlarda bu oran %95,5 olup, iki zaman periyodu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Vajinal yolla doğum, 2014-2015'te %44,3'ten 2018-2019'da %47,4'e yükselmiştir. Acil sezaryen oranı sırasıyla %26,9'dan %22,3'e düşmüştür (her ikisinde de p<0,001). Erken doğum oranı ise yaklaşık %12'de sabit kalmıştır.

İngiliz HIV Birliği (British HIV Association-BHIVA) rehberinin önerilerine göre destekli emziren olgular 2014-2015'te %1,5'ten 2018-2019'da %5,8'e yükselmiştir (p<0,001).

İngiltere'de HIV pozitif anneden doğan bebekler için bulaşma oranı, 2000-2001'de %2,86 iken, kararlı bir düşüş sergileyerek 2012'den bu yana yaklaşık %0,3 düzeyinde sabitlenmiştir.

ISOSS ile ilgili iki posterde, Birleşik Krallıkta HIV enfeksiyonunu vertikal bulaş ile edinmiş kadınların gebelik sonuçları ve destekli emziren kadınların ileri analizleri sunulmuştur. [2,3]

Annenen- bebeğe bulaş ile HIV enfeksiyonu edinmiş kadınlar, Birleşik Krallıkta yeni ortaya çıkmış olan bir kohorttur. Bu veriler ve analiz, 2006 ile 2021 yılları arasında ISOSS'a bildirilen ve akıbeti bilinen gebelikleri kapsamaktadır; 2006'dan önce bu gruptan gebelik bildirilmemiştir.

Toplamda 17.478 gebeliğin 202'si (%1,6) anneden bebeğe geçiş yoluyla HIV pozitif olan kadınlar arasındadır. Bu grupta gebelik oranı, 10 kat artış göstererek, 2006-2009'da %0,3'ten, 2018-2021'de %3,5'e yükselmiştir. Aynı sürveyans döneminde, heteroseksüel yolla HIV bulaşan kadınların gebelik oranlarında azalma görülmüştür (p<0,001).

Anneden bebeğe geçiş ile HIV pozitif olan kadınların yarısından biraz fazlası (%54), heteroseksüel yolla HIV bulaşan kadınların ise %74'ü Afrika doğumludur. Bu oranlar Birleşik Krallık doğumlarında sırasıyla %15 ve %37 saptanmıştır (p<0,001).

Vertikal yolla HIV bulaşan kadınların doğum yaptıkları ortanca yaşları 24, heteroseksüel yolla HIV bulaşan kadınların ise 34'dür.

Vertikal yolla HIV bulaşan kadınlar arasında, doğum anında viral yükü <50 kopya/mL olanların oranı, heteroseksüel yolla HIV bulaşan kadınlardaki orana göre daha azdır; 2006–2010 ve 2016–2021'de sırasıyla %55 ve %87'ye karşı %74 ve %93 (p <0,05).

Vertikal yolla HIV bulaşan kadınlardaki 202 gebelikten 170'i (%84) canlı doğum, 10'u (%5) düşük, 18'i (%9) kürtaj ve 4'ü (%2) ölü doğum ile sonuçlanmıştır.


Erken doğum ve düşük doğum ağırlığı, vertikal yolla HIV bulaşan kadınların bebeklerinde daha sık görülmüştür (her ikisi de <0,001). Takip süresi tam olan bebeklerin 1/150'sine (%0,66) HIV tanısı konmuştur.

Birleşik Krallıkta destekli emzirmeyi seçen kadınların sayısı, az olsa da artmaktadır. BHIVA rehberi, bebeğin mamayla beslenmesini tavsiye etmekte, ancak

viral yükü saptanamayan seviyede olan, emzirmek isteyen ve emzirmeye iyi uyum gösteren kadınların desteklenebileceğini belirtmektedir.

ISOSS, 2012'den beri destekli emzirmeyle ilgili veri toplamaktadır. Bildirilen 8526 canlı doğumda, emzirmek isteyen ve/veya emziren 267 (%3,1) kadın bulunmaktadır. Bu sayı 2012–2014'te yılda 10'dan az iken 2019–2020'de 4 kat artarak yılda 40 ila 50 civarına yükselmiştir. Analiz sırasında 203 kadının emzirdiği pediatrik raporlar ile doğrulanmıştır.

Bu bilgileri mevcut emziren 96 kadından 77'sinin BHIVA rehberine uygun olarak, her ay kendileri ve bebek için test yaptırdıkları, ancak bu gruptakilerin yaklaşık dörtte birinde anne/bebek testi konusunda sorunlar olduğu bildirilmiştir.

Analiz sırasında emzirmeyi bırakmış olan annelerde (150/203) ortanca emzirme süresinin 56 gün olduğu belirtilmiştir. Bu annelerden doğan bebeklerin %71'inde 18–24. aylarda antikor testi negatif saptanmıştır ve bugüne kadar bu bebeklere bulaş bildirilmemiştir. Geri kalan bebeklerin 18–24. aydaki test sonuçlarına göre HIV durumu, çoğunluğu (%23) hala takipte olduğundan, antikor testinden önce taburcu edildiğinden (%3) veya takipten çıktığından (%3) belirlenememiştir. 

Yorum

Birleşik Krallıkta, HIV pozitif kadınlardaki yaklaşık 900 gebeliğin değerlendirildiği bu çalışmada, vertikal bulaşma oranı %0,3'ün altında olup, hayli güven vericidir.

HIV enfeksiyonunu heteroseksüel yolla edinmiş kadınlarda olduğu gibi, vertikal olarak edinmiş kadınların sayısı da giderek artmakta, ancak zaman içinde tüm belirteçlerde iyileşme olduğu görülmektedir. Sayılar az da olsa, vertikal grupta anneden bebeğe bulaşma riski hafif artmış olabilir. Yazarlar, vertikal olarak edinilmiş HIV enfeksiyonu olan kadınlarda, doğumda viral yükü saptanamayan seviyede olanların daha az olmasının nedenini anlamak ve kohortta elde edilen sonuçları optimize edebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedirler.

Destekli emzirmenin Birleşik Krallıkta yavaş yavaş artmaya devam etmesi beklenmektedir. Bugüne kadar vertikal bulaşma bildirilmemiştir. Ancak olguların birkaçı takipten çıkmıştır ve bazıları ise hala takip edilmektedir.

Daha da önemlisi, Birleşik Krallıkta meydana gelen vertikal bulaşmaların bir kısmının, viral yükü saptanamayan kadınların, bildirilmeyen ya da destekli emzirmesine bağlı olduğu düşünülebilir. Bu nedenle bu seçeneğin çok dikkatli tartışılması ve yönetilmesi gerekmektedir.

Bu mükemmel sürveyans programı, HIV ile yaşayan gebe kadınlar ve bebeklerinin en iyi şekilde yönetilebilmeleri için geleceğe rehberlik etmektedir.

Kaynaklar

Tüm bildiri özetleri bildiri kitabında bulunmaktadır: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.26009> (bildiri kitabı)

1. Peters H ve ark. Trends in maternal characteristics and pregnancy outcomes among women living with HIV in the UK: 2014 to 2019. HIV Drug Therapy Glasgow 2022 (23–26 Ekim 2022). Sözlü sunum MO46.
2. Peters H ve ark. Pregnancy characteristics and outcomes of women with vertically-acquired HIV in the UK. HIV Drug Therapy Glasgow 2022 (23–26 Ekim 2022). Poster PO01.
3. Francis K ve ark. Supported breastfeeding among women with diagnosed HIV in the UK – the current picture. HIV Drug Therapy Glasgow 2022 (23–26 Ekim 2022). Poster PO41.

KONFERANS RAPORLARI

30. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (30th Retroviruses and Opportunistic Infections Conference-CROI) 19-22 Şubat 2023 (Seattle, Amerika Birleşik Devletleri)

Antiretroviraller

CROI 2023: Altı aylık lenakapavir + geniş etkili iki nötralizan antikor (bNAb) içeren ART, tek dozdan sonra 26 hafta boyunca viral yükün baskılanmış olarak kalmasını sağlamıştır

Simon Collins, HIV i-Base

19-22 Şubat 2023 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle kentinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) 2023'de, yalnızca altı ayda bir verilen bir antiretroviral tedavi kombinasyonunun ilk sonuçları sunulmuştur. [1]

Bu çalışmada, oral antiretroviral tedavi altında en az iki yıldır viral yükü saptanabilir seviyenin altında olan kişilerin lenakapavir ve uzun etkili geniş nötralize edici iki antikor (bNAb) kombinasyonuna geçişi değerlendirilmiştir. Sonuçlar, Chapel Hill, Kuzey Carolina Üniversitesi'nden Joe Eron tarafından bir sözlü sunumda detaylandırılmıştır.

Lenakapavir (LEN) çok ilaca dirençli HIV enfeksiyonunun tedavisinde, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmış, uzun etkili bir kapsit inhibitördür; bu ilacın, enfeksiyonun erken döneminde kullanımına dair çalışmaları devam etmektedir. Altı ayda bir cilt altına enjeksiyon ile uygulanmaktadır; ayrıca haftalık ağızdan hap şekli de bulunmaktadır.

Bu çalışmada, her ikisi de 2020'de Gilead tarafından satın alınmadan önce Rockefeller Üniversitesi'nde geliştirilmiş geniş çaplı nötralizan antikorlar olan teropavimab (TAB, daha önce 3BNC117-LS ve GS-5423 olarak adlandırılan) ve zinlirvimab (ZAB, daha önce 10-1074-LS ve GS-2872 olarak adlandırılan) moleküllerinin tek doz infüzyonu kullanılmıştır. [2]

Bu körlenmiş, faz 1b kavram kanıtı çalışmasında, antiretroviral tedavi altında viral yükü baskılanmış 20 yetişkin, 30 mg veya 10 mg ZAB IV + 30 mg/kg TAB IV ve LEN (yükleme dozundan sonra 927 mg cilt altı) alacak şekilde randomize edilmiştir. Katılımcıların çalışmaya katılma ölçütleri, mevcut CD4+ T lenfosit sayısının >500 hücre/mm³, en düşük CD4+ T lenfosit sayısının >350 hücre/mm³ ve başlangıçta her iki bNAb'ye fenotipik duyarlılığın olması şeklinde tanımlanmıştır.

Taranan 124 kişiden 55'i her iki bNAb'a duyarlı bulunmuştur ve 21'i çalışmaya alınmıştır. Diğerleri çalışma kriterlerini karşılamadığı (34/55) ve bir kişi de rızasını geri çektiği için çalışmaya dâhil edilmemiştir. Geriye kalan 20 katılımcı, her bir doz grubunda on kişi olacak şekilde randomize edilmiştir. Duyarlılık taramasına ilişkin ayrıntılı sonuçlar ayrı bir posterde bildirilmiştir. [3]

Başlangıç özelliği olarak katılımcıların ortanca yaşı 44 (Çeyrek değerler aralığı-ÇDA 34 ila 51) bulunmuştur; %14'ü kadın, %14'ü siyah ırktan, %14'ü Asyalı, %33'ü İspanyol/Latin kökenli, CD4+ T lenfosit ortanca sayısı 909 hücre/mm³ (ÇDA 687 ila 1270, aralık 547 ila 1391), HIV tanısından bu yana geçen ortanca süre 8,2 yıl (aralık 2,6 ila 26,3) ve ortanca beden kitle endeksi (BKE) 30 kg/m² (21 ila 54 aralığında) olarak bildirilmiştir. Katılımcıların çoğu antiretroviral tedaviye tanı konulduktan sonraki bir yıl içinde başlamıştır ve mevcut tedavilerini kullanma süreleri ortanca 2,6 yıldır (aralık 2,0 ila 5,5).

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, ciddi istenmeyen etkilerin, 4. veya 5. derece istenmeyen etkilerin ve çalışma ilacının kesilmesine yol açan istenmeyen etkiler

olmadan, ilacın güvenli olduğunun gösterilmesidir. İki katılımcıda, enjeksiyon bölgesinde 3. derece reaksiyonlar gelişmiştir (biri selülit, diğeri eritem).


İkinci sonlanım noktası, viral yükün 26. haftada <50 kopya/mL saptanması olup, bu ölçüt her iki kolda 9/10 katılımcıda sağlanmıştır. Düşük doz grubundaki bir kişide, 16. haftada viral yük >50 kopya/mL saptanmıştır (ilk ölçümde 155, sonrasında 524 kopya/mL olarak doğrulanmıştır). Direnç testi için viral yük çoğaltılamamış, ancak çalışıldığı kadarıyla direnç saptanmamıştır. Eski antiretroviral tedavi rejimine geçildikten sonra, viral yük yeniden baskılanmıştır. Yüksek doz kolunda ise viral yükü <40 kopya/mL olan bir kişi, 12. haftada onayını geri çektiğinden çalışmadan çıkmıştır.

Çalışma boyunca CD4+ T lenfosit sayıları sabit kalmış olmakla birlikte, katılımcılar zaten iki yıldan uzun süredir antiretroviral tedavi kullandıklarından, oral tedavide kalmaya devam etseler bile CD4+ T lenfosit sayılarında artış olması beklenen bir durum değildir.

Ortanca CD4+ T lenfosit sayısının 4. haftada (s=20) ve 12. haftada (s=18) başlangıca göre yaklaşık 50 hücre/mm³ azalmasına ve 26. haftada (s=18)

başlangıca göre yaklaşık 50 hücre/mm³ artmasına rağmen, özellikle CD4+ T lenfosit sayıları başlangıçta yüksek olduğundan, bu değişikliklerin anlam ifade etmediği düşünülmektedir.

Her üç bileşiğin terapötik ilaç seviyeleri, 24-26. haftalarda tüm katılımcılar için inhibitör konsantrasyon 90 (IC90)'ın (>2 µg/mL) üzerinde kalmıştır. Lenakapavir seviyeleri 4. haftada 5 ng/mL IQ (Plazma LEN düzeyi/etkin konsantrasyon 95) düzeyine ulaşmış ve bu düzey çalışma boyunca korunmuştur. İlaç seviyeleri, virolojik geri tepme olan katılımcıda da benzer bulunmuştur.

Bu iki bNAb'nin antiviral etkinliğine ilişkin veriler, CROI 2023'te şifa ile ilgili bir çalışmada sunulmuştur. Farklı bir tasarıma sahip olan bu çalışmada, başlangıçta duyarlılık durumları incelenen ve bNAb alan her iki gruptaki katılımcıların viral yükleri, virolojik geri tepme görülmeden önce ortanca 119 gün (ÇDA 77 ila 175) ve 98 gün (ÇDA 70 ila 175) boyunca saptanabilir seviyenin altında kalmıştır. İki katılımcının viral yükü ise antiretroviral tedavi olmadan bir yıl boyunca <50 kopya/mL olarak baskılanmaya devam etmiştir. [4] 

Yorum

Bu sonuçlar, çok uzun etkili antiretroviral tedavinin potansiyelini göstermesi açısından heyecan vericidir.

Çalışmada katılımcıların, başlangıçtaki CD4+ T lenfosit sayısının yüksek ve her iki bNAb'ye de duyarlı olması ve viral yüklerinin en az iki yıl boyunca <50 kopya/mL düzeyinde baskılanmış olması ölçüt olarak alınmıştır.

Bu veriler, yalnızca tek doz tedaviden sonraki sonuçları göstermektedir; ancak çoklu dozların kullanıldığı daha uzun çalışmalar planlanmaktadır veya devam etmektedir. Mevcut çalışmadaki tüm katılımcılar, ikinci doza geçişe izin verilmediğinden oral antiretroviral tedaviye geri dönmüştür.

Kaynaklar

Aksi belirtilmedikçe kaynaklar, 19 – 22 Şubat 2023 tarihleri arasında düzenlenen 30. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı Programına ve Özetlerine aittir. Bu konferansın bazı özetlerine çevrimiçi CROI özet veritabanı aracılığıyla erişilebilmektedir.

www.croiconference.org/search-abstracts

1. Eron J ve ark. Lenacapavir with bNAbs GS-5423 and GS-2872 dosed every 6 months in people with HIV. CROI 2023, Seattle. Sözlü sunum 193.

2. Gilead announces licensing agreement for Rockefeller University bNAbs. HTB (Ocak 2020).

<https://i-base.info/htb/37084>

3. Selzer ve ark. Susceptibility screening to bNAbs GS-5423 and GS-2872 in ART-suppressed participants. CROI 2023, Seattle. Poster 580.

<https://www.croiconference.org/abstract/susceptibility-screening-to-bnabs-gs-5423-and-gs-2872-in-art-suppressed-participants>

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda profilaksi

CROI 2023: Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) için tek doz doksisisiklinin temas sonrası profilaksi (TSP) amacıyla kullanılması ile ilgili beş çalışma

Bu raporda, klamidya, sifilis ve duyarlı gonore enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan doksisisiklinin cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları (CYBE'yi) önlemede, temas sonrası profilaksi (Doksi-TSP) amacıyla kullanılmasını ve antibiyotik direnci konusunu değerlendiren beş sözlü sunumdan söz edilmiştir.

Bu çalışmalar, 19-22 Şubat 2023 tarihlerinde, Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle kentinde düzenlenen 30. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (30th Retroviruses and Opportunistic Infections Conference-CROI) 2023'te yer alan ve doksisisiklinin temas sonrası profilaksi (DoksiTSP) amaçlı kullanımını ve CYBE'yi önleme konulu bir sempozyumda sunulmuştur. [1-5]

+ DoksiTSP'nin vajinal ve rektal dokulardaki farmakokinetik (FK) özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 200 mg miktarındaki tek dozun, klamidya ve sifilis için 2-4 gün boyunca minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinden >4 kat daha yüksek seviyelere ulaştığı bildirilmiştir. Ancak, gonore için elde edilen değerler koruyucu düzeyin altındadır ve rektal dokuda MİK eşliğinin 4 kat üzerine çıkılmamıştır. [1]

+ Bir Fransız çalışmasında, eşcinsel erkeklerde, DoksiTSP'nin klamidya ve sifilis olgularının insidansını 100 kişi yılı başına 35,4'ten, 5,6'ya düşürdüğü, menenjit aşısının da (4CMenB) gonore oranlarını %53 azalttığı bildirilmiştir.[2]

+ Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) yapılan bir çalışmada, DoksiTSP kullananlarda antibiyotik direncinin %8 arttığı ancak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) saptama oranlarının değişmediği bildirilmiştir. [3]

+ Kenya'da biyolojik kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, DoksiTSP kullananlarda bakteriyel CYBE'lerin sayısında kullanmayanlara göre genel bir azalma olduğu bildirilmiştir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. [4]

+ ABD'de DoksiTSP kullanımına yönelik retrospektif bir çalışmada, tüm yüksek riskli gruplara doksisisiklini körü körüne reçete etmek yerine, bir CYBE tanısının ardından, bir yıl boyunca reçetelemenin daha etkin olduğu öne sürülmüştür. [5]

DoksiTSP'nin mukozal dokulardaki farmakokinetik (FK) özellikleri

Cinsel yolla bulaşan etkenlere maruz kalan mukoza dokularından (anal ve orofarınjial) alınan sürüntülerde, doksisisiklin seviyeleri MİK değerinin üzerinde kalmıştır. [1]

Kadınlarda DoksiTSP kullanımını destekleyebilmek amacıyla, doksisisiklinin anal ve vajinal mukozada yeterli seviyelere ulaşip ulaşmadığını belirleyen bir FK çalışma yapılmıştır.

Katılımcılar tek doz DoksiTSP (200 mg) aldıktan sonra, FK özellikler 7 gün boyunca plazmada, rektal ve vajinal dokuda değerlendirilmiştir. En yüksek konsantrasyona (Cmax) ulaşma sürelerinin, plazmada 4 saat, vajinal dokuda 8 saat ve rektal dokuda 48 saat olduğu saptanmıştır.

Mukozal dokulardaki Cmax seviyeleri, klamidya ve sifilis için MİK değerinin 5 katının üzerinde değerlere ulaşmış ve 48 saat boyunca MİK seviyesinin 4 katından daha yüksek değerde kalmıştır. Gonore için MİK değeri daha yüksektir ve C max seviyesi sadece vajinal dokuda 11 saat boyunca MİK seviyesinin 4 katından daha yüksek değere ulaşmış, ancak rektal dokuda bu seviyeyi tutturamamıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların (s = 20) %55'i (s = 11) siyah ırktan, %45'i (s = 9) kadındır. Erkeklerin ortanca yaşı 38 ve kadınların ortanca yaşı 34 olarak belirtilmiştir.

DoksiTSP ve 4CMenB aşısının CYBE insidansı üzerindeki etkisi

ANRS Prevenir HIV temas öncesi profilaksi (TÖP) çalışmasında, TÖP kullanan eşcinsel erkeklerde bakteriyel CYBE insidansının 75,8/100 kişi yılı olduğu bildirilmiştir. Tetrasiklin direncinin yaygın olduğu (2021'de %65) Fransa'da, DoksiTSP'nin klamidya ve sifilis insidansını %70 oranında azalttığı

ancak gonore insidansı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterilmiştir.[2]

Menenjit ve gonore etkeni bakterilerin, dış zar vezikülü (OMV) proteinleri ortaktır ve 4CMenB aşısı gonore bulaşmasını %50'den fazla azaltabilmektedir. [6] Paris Üniversitesi'nden Jean-Michel Molina'nın CROI 2023'teki bir sunumunda 4CMenB aşısı uygulandıktan sonra gonore enfeksiyonu saptanmasına kadar geçen süre belirtilmiştir. [2]

Çalışmada katılımcılar, 4CMenB aşısı olanlar (s=257) ve olmayanlar (s=245) şeklinde randomize edilerek 96 hafta boyunca takip edilmiştir. Aşı olanlarda gonorenin daha nadir bulaştığı tespit edilmiştir [sırasıyla 17 ve 32 vaka; uyarlanmış tehlike oranı (UTO) 0,49 (%95 güven aralığı (GA) 0,27 ila 0,88]. İlaçla ilişkili ciddi istenmeyen olay (İO) bildirilmemiştir. Bu veriler, gonore bulaşını önlemek için aşıların geliştirilmesini desteklemektedir.

Aynı çalışmada DoksitSP'nin klamidya ve sifilis insidansı üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, son bir yılda CYBE öyküsü olan 502 eşcinsel ve biseksüel erkek (2:1 oranında) rastgele DoksitSP (s=332) veya standart tedavi (ST) (s=170) alacak şekilde dâhil edilmiştir. Çalışmada katılımcıların cinsel ilişkiden sonraki 72 saat içinde DoksitSP'yi almış olmaları koşulu getirilmiştir.

DoksitSP, klamidya ve sifilis insidansını 100 kişi yılı başına 35,4'ten 5,6'ya düşürmüştür. (UTO 0,16, %95 GA 0,08 ila 0,30).

Gonore vakalarının, DoksitSP kullananlarda, UTO değeri 0,49 (%95 GA 0,32 ila 0,76) olacak şekilde daha az sayıda olduğu bildirilmiştir. Tetrasikline dirençli gonore çalışmanın başında 7, DoksitSP alanlarda 21, standart tedavi alanlarda 37 kişide saptanmıştır. Çok ilaca dirençli gonore oranı ise DoksitSP grubunda 14,4 kat daha fazla bulunmuştur.

DoksitSP'ye uyum %80 oranında olmuştur. Üç kişi, istenmeyen gastrointestinal etkilerden ya da istenmeyen etkilerden korkmaları nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.

Bu çalışmada katılımcıların %80,5'i beyaz ırktandır; ortalama yaş 39 yıldır (Çeyrek değerler aralığı-ÇDA 33-47). Bir önceki yıl içinde edinilmiş olan CYBE'lerin ortalama sayısının 2 (ÇDA 1-2) ve en sık enfeksiyon türünün gonore (%68) olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmaya aslında 700'den fazla katılımcı alınması planlanmış, ancak her iki müdahalenin sonuçları açıkça etkili olduğundan çalışma erken durdurulmuştur.

Antibiyotik direnci

Antibiyotik direnci ve DoksitSP kullanımının değerlendirildiği açık etiketli bir çalışmanın sonuçları, California San Francisco Üniversitesi'nden Anne Luetkemeyer tarafından sunulmuştur. [3]

Çalışmaya, son bir yılda CYBE geçirmiş olan ve antiretroviral tedavi ya da TÖP kullanan 637 eşcinsel ve biseksüel erkek ve trans kadın katılmıştır.

Katılımcılar, kondomsuz cinsel ilişkiden sonraki 72 saat içinde tek doz DoksitSP (200 mg) veya standart tedavi (ST; doksisisiklin olmadan) almak üzere 2:1 oranında rastgele atanmıştır. Veri Güvenliğini İzleme Kurulu, tüm katılımcılara erken erişimin sağlandığı beşinci aydan sonra, ST kolunun erken kapatılmasını önermiştir.

İlaç direnci, 0. ve 12. aylarda nazal/orofarenjyal sürüntülerden bakteri (*S. aureus*) kültürü yapılarak değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki tetrasikline dirençli gonore insidansı, DoksitSP alan gruptaki ile benzer bulunmuştur. *S. aureus* kolonizasyonu DoksitSP grubunda %14 azalmış, ancak doksisisikline dirençli *S. aureus* oranı %8 artmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* görülme oranı DoksitSP ve ST kollarında %6 iken, doksisisikline dirençli MRSA oranında bir değişiklik saptanmamıştır. Komensal *Neisseria* türlerinin üçte ikisinde doksisisiklin direnci olduğu tespit edilmiştir ve DoksitSP kullanımı bu oranı etkilememiştir.

DoksitSP'nin Kenya'daki cis cinsiyetli kadınlar üzerindeki etkisi

Başka bir sözlü sunumda, Minnesota Üniversitesi'nden Jenell Stewart, Kenya'daki cis cinsiyetli kadınlarda DoksitSP kullanımından söz etmiştir.

Bu çalışmada, HIV için TÖP kullanan 449 kadın, açık etiketli DoksitSP veya ST kollarına rastgele atanmıştır. [4]

Katılımcıların ortalama yaşı 24 yıl (ÇDA 22-27) ve her grup için başlangıçtaki bakteriyel CYBE insidansı %18 olarak bildirilmiştir.

Toplam 109 CYBE (klamidya, s=85 ve gonore, s=31) atağı bildirilmiştir. DoksitSP kolundaki vakaların mutlak sayısı daha düşük olsa da, göreceli risk 0,88 (%95 GA 0,60-1,29) hesaplanmıştır.

Çalışmada 80 (DoksitSP için 44 ve ST için 36) gebelik olduğu bildirilmiştir. Gebelikler için uyarlandığında göreceli risk 0,91 (%95 GA 0,62-1,35) düzeyine yükselmiştir.

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda tespit edilen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve araştırmacılar bunun, vajinal dokulardaki doksisisiklin seviyelerinin farklı olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Hiçbir ciddi istenmeyen etki görülmemiş, ancak dört katılımcı, DoksiTSP nedeniyle sosyal zarara uğradığını bildirmiştir. Başlangıçta 6 olan doksisisikline dirençli gonore vakalarının sayısı takipte 22'ye yükselmiştir.

DoksiTSP'nin etkin reçetelenmesi

Antibiyotik direncinin gelişmesi, antibiyotiklerin uzun süreli kullanımında evrensel bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen geriye dönük bir çalışmada, antimikrobiyal etkinliği en üst düzeye çıkarırken doksisisiklin kullanımını azaltmak amacıyla DoksiTSP reçeteleme yaklaşımları değerlendirilmiştir. [5]


Bu çalışmada, Fenway Health (Boston, MA) merkezindeki elektronik sağlık kayıtları değerlendirilmiştir. Beş yılda 10.546 katılımcının doksisisiklin reçetesi verileri değerlendirilmiş ve sonuçta 28.324 kişi yılı izlem verisine ulaşılmıştır.

Belirli gruplara (örneğin, HIV pozitif kişiler ve TÖP

kullanıcıları) DoksiTSP reçete etmek veya CYBE tanısı konulduktan sonra bir yıllık DoksiTSP reçete etmek gibi 10 olası DoksiTSP stratejisi incelenmiştir. Araştırmacılar, kriterlere uyan her bir kişiye DoksiTSP reçete edileceğini ve her kişinin bunu birden fazla kez alabileceğini varsaymışlardır.

Klamidya, gonore ve sifilis için genel insidans hızı 100 kişi yılı başına 37 bulunmuştur. DoksiTSP'in, HIV pozitif kişiler, TÖP kullanıcıları ve TÖP kullanmayan kişiler için benzer etkinliğe sahip olduğu kestirimi yapılmıştır.

Yazarlar, CYBE teşhisi konulan kişilere bir yıl boyunca DoksiTSP reçete edilmesinin, sonraki CYBE vakalarını %42 azaltabileceğini ön görmüşlerdir. Bu stratejinin, tüm TÖP kullanıcılarına DoksiTSP reçete edilmesinden daha etkin olacağı belirtilmiştir.

Çalışma, eşcinsel (%87) ve biseksüel (%7) erkekleri, trans cinsiyetli kadınları (%4) ve doğumda erkek cinsiyeti atanmış cinsiyetsiz (*non-binary*) bireyleri (%2) içermektedir. Kohortta HIV ile yaşayan bireyler (%14), TÖP kullananlar (%54) ve TÖP kullanmayan kişiler yer almıştır. Katılımcıların %6,5'inin siyah ırktan, %5,9'unun Asyalı ve %14,6'sının Latin kökenli olduğu belirtilmiştir. 

Kaynaklar

Aksi belirtilmedikçe, referanslar 19 – 22 Şubat 2023 tarihlerinde ABD'nin Seattle kentinde düzenlenen 30. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı programından ve özetlerinden alınmıştır. Bazı 2023 özetlerine çevrimiçi CROI özet veri tabanı aracılığıyla erişilebilir.

www.croiconference.org/search-abstracts

1. Haaland R ve ark. Mucosal pharmacology of doxycycline for bacterial CYBE prevention in men and women. CROI 2023. Sözel sunum 118. <https://www.croiconference.org/abstract/mucosal-pharmacology-of-doxycycline-for-bacterial-CYBE-prevention-in-men-and-women/>
2. Molina JM ve ark. ANRS 174 DOXYVAC an open-label randomized trial to prevent CYBEs in MSM on PrEP. CROI 2023. Sözel sunum 119. <https://www.croiconference.org/abstract/anrs-174-doxycycline-an-open-label-randomized-trial-to-prevent-CYBEs-in-msm-on-prep/>
3. Luetkemeyer A ve ark. Doxy-PEP and antimicrobial resistance in S. Aureus, N. Gonnorrhoea and commensal Neisseria. CROI 2023. Sözel sunum 120. <https://www.croiconference.org/abstract/DoksiTSP-antimicrobial-resistance-in-n-gonorrhoeae-commensal-neisseria-s-aureus/>
4. Stewart J ve ark. Doxycycline postexposure prophylaxis for prevention of CYBEs among cisgender women. CROI 2023. Sözel sunum 121 <https://www.croiconference.org/abstract/doxycycline-postexposure-prophylaxis-for-prevention-of-CYBEs-among-cisgender-women/>
5. Traeger M ve ark. Potential impact and efficiency of Doxy-PEP among people with or at risk of HIV. CROI 2023. Sözel sunum 122 <https://www.croiconference.org/abstract/potential-impact-and-efficiency-of-doxy-pep-among-people-with-or-at-risk-of-hiv/>
6. Taylor K. Gonorrhoea vaccine may halve infections and combat drug resistance. HTB (01 July 2022). <https://i-base.info/htb/43236>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

CROI 2023: Anneler ve bebekleri için yerinde tanı testleri-LIFE çalışmasının sonuçları

Polly Clayden, HIV i-Base

Doğum sırasında yerinde yapılan viral yük testleri, HIV için yüksek riskli olarak kabul edilen yeni doğanların sayısını önemli ölçüde artırmıştır. Bu da, yüksek riskli bebeklerde daha güçlü

profilaksi rejimlerinin kullanılması ihtimalini yükseltmiştir. Ayrıca, doğum sırasında yerinde yapılan testler ve antiretroviral tedaviye erken dönemde başlanması, HIV pozitif bebeklerde

erken ölüm oranlarını azaltmıştır. LIFE çalışmasının bu bulguları, 19-22 Şubat 2023 tarihlerinde, Amerika Birleşik Devletleri'nin Seattle kentinde düzenlenen 30. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (30th Retroviruses and Opportunistic Infections Conference-CROI) 2023'te iki sözlü oturumda sunulmuştur. [1, 2]

LIFE çalışması, Tanzanya ve Mozambik'teki 28 adet kırsal birinci basamak sağlık tesisinde yürütülmüştür. Bu küme tipi randomize edilmiş çalışmada, hızlı sonuçlar sağlayan yeni yerinde yapılan tanı testlerinin faydaları incelenmiştir.

Çalışmada, anneden bebeğe bulaş açısından yüksek risk taşıyan bebeklerin saptanması ve bu sayede bebeklere genişletilmiş profilaksi uygulanabilmesi açısından doğum sırasında annelere yerinde yapılan viral yük testinin uygulanabilirliği değerlendirilmiştir.

Ayrıca, bebeklere doğumdan hemen sonra HIV testi yapılması ve bunun ardından hemen antiretroviral tedavi başlanması halinde, morbiditede azalma, HIV enfeksiyonunun ilerlemesinde yavaşlama ve ölüm oranında azalma sağlanıp sağlanamayacağı incelenmiştir.

Anneye yerinde viral yük testi

Çalışmanın bu kısmında, doğum sırasında annelere yerinde viral yük testi yapılarak, bu uygulamanın, vertikal geçiş riskini belirlemede ve yenidoğanlara genişletilmiş profilaksi uygulanmasına etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, doğum sırasında veya doğumdan sonra HIV tanısı alan, HIV enfeksiyonunu hamilelikte veya emzirme sırasında edinen, hamileliğin son haftalarında antiretroviral tedaviye başlayan (doğumdan önce 4 haftadan az süre alan) veya doğum anında dek viral baskılanma (<1000 kopya/mL) sağlanamayan annelerden doğan bebekleri yüksek riskli olarak tanımlamaktadır. Yüksek riskli bebeklere genişletilmiş [zidovudin (AZT) + nevirapin (NVP)] profilaksi ilk altı hafta boyunca ve ek olarak emzirme sırasında altı hafta daha önerilmektedir.

Yüksek riskli bebekler, çalışmanın A kolunda (müdahale) yerinde yapılan viral yük testi ile B kolunda (kontrol) ise mevcut klinik kriterlere bakılarak ve doğum öncesi bakım bilgileri kullanılarak belirlenmiştir.

Tanzanya'da, her iki grupta da annenin risk faktörleri

esas alınarak yenidoğanlara genişletilmiş profilaksi uygulanmış, A kolunda annenin viral yükü de dikkate alınmıştır. Her iki kolda düşük riskli olarak değerlendirilen bebekler yalnızca NVP almıştır. Mozambik'te ise genişletilmiş yenidoğan profilaksisi rutin olarak uygulanmaktadır.

Araştırmacılar, anneye yerinde yapılan viral yük testinin, yüksek riskli bebeklerin saptanmasında (Tanzanya ve Mozambik) ve yüksek riskli bebeklere genişletilmiş profilaksisi verilmesinde (Tanzanya) ne kadar etkili olduğunu değerlendirmişlerdir.

Değerlendirme, HIV ile yaşayan 6512 annenin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların %28'inin üçüncü üç ayda tanı aldığı, %99'unun antiretroviral (%76,5'i dolutegravir temelli) kullanmakta olduğu, antiretroviral tedavi ortanca süresinin 6,05 ay olduğu ve %21,9'unda viral yükün baskılanmamış (<1000 kopya/mL) olduğu belirtilmiştir.

Çalışmada, 6568 bebeğin %19'u A kolunda ve %4'ü B kolunda yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır (p<0,001). A kolunda bebeklerin %82,5'i, anneye doğum sırasında yerinde yapılan viral yük testinin sonucu kullanılarak sınıflandırılmıştır. Birden fazla yüksek risk kriteri olanların %96'sında doğum sırasında viral yükün yüksek olduğu saptanmıştır. B kolunda ise, diğer kriterlere göre tanımlanan %4'ün yanı sıra, annelerinin viral yükü doğum sırasında baskılanmamış olması nedeniyle bebeklerin %22'si daha yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır.

Tanzanya'da, A kolundaki yüksek riskli bebeklere genişletilmiş profilaksi uygulanma olasılığı, B kolundakilere göre daha yüksek saptanmıştır [sırasıyla %59,8 ve %31,4 (olasılıklar oranı- OO 3,75, %95 güven aralığı-GA 1,34-10,49)]. Ancak, doğum anında yüksek riskli olarak sınıflandırılmış olmalarına rağmen, bebeklerin A kolunda %40,2'sine ve B kolunda %68,6'sına genişletilmiş profilaksi uygulanmamıştır.

Bebeklerde erken tanı ve antiretroviral tedavi başlanması

LIFE çalışması ile ilgili ikinci sunumda, yerinde yapılan testlerin ve antiretroviral tedaviye hemen başlanmasının uygulanabilir olduğu belirtilmiştir. Bu yaklaşım ile yaşamın ilk altı ayındaki mortalitede göreceli olarak %67 oranında bir azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

HIV pozitif bebeklerde erken mortalite oranları

yüksektir ve en sık yaşamın ilk 2-3 ayında görülmektedir. Tanının geç konması, antiretroviral tedavinin gecikmesine ve çoğu zaman bu yüksek riskli dönem geçtikten sonra başlanmasına neden olmaktadır

Bu çalışmada, yerinde yapılan HIV testlerinin, bebeklerin erken tanısı amacıyla kullanılmasının ve doğumdan hemen sonra antiretroviral tedavi başlanmasının, virolojik baskılanma ve erken dönemde mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmanın A kolunda (müdahale) doğumda HIV pozitif olan bebekler için yerinde yapılan testler ile bebeklere erken tanı konması ve HIV pozitif saptanan bebeklere doğumdan hemen sonra antiretroviral tedavi başlanması sağlanmıştır. B kolunda (kontrol) ise yerinde yapılan testler ile 4-6 haftalık bebeklere erken tanı konması ve pozitif saptanan bebeklere ART başlanması sağlanmıştır. Antiretroviral tedaviye başlama kararını hemşireler vermiştir.

Bebeklere doğumda NVP +AZT/lamivudin (3TC) içeren bir antiretroviral tedavi rejimi başlanmıştır. Bebekler 4-6 haftalık olduklarında, doğumda başlanan rejim lopinavir /ritonavir (LPV/r)+ abakavir (ABC)/3TC ile değiştirilmiş veya doğumda tedavi başlanmamışsa ilk kez bu rejimle başlanmıştır.

Çalışma, anneden bebeğe HIV geçişinin bebeklerin ilk 12 haftası içinde %4 olacağı kestirimiyle planlanmıştır. Ancak, gerçek yaşamda bulaş oranı çok daha düşük olmuştur. İlk 12 haftalık dönemde 6605 bebekten 124'ü HIV tanısı almıştır [geçiş oranı %1,88 (%95 GA %1,56 ile %2,23)]. Bu geçişlerin yaklaşık %50'si doğum sırasında meydana gelmiştir.

Yorum

Bu sonuçlar, kırsal bir kesimde, birinci basamak sağlık hizmeti veren yerlerde hem annelerde viral yük hem de bebeklerde tanı testlerinin yapılmasının mümkün olduğunu göstermektedir. Testler hemşireler tarafından yapılmış ve çok kısa sürede sonuçlanmıştır.

Araştırmacılar, ilk değerlendirmede, annelerde yerinde yapılan viral yük testinin daha fazla sayıda riskli bebeğin tespit edilmesini sağlamasına karşın, yenidoğanlara genişletilmiş profilaksi başlama oranlarının beklenenin altında kaldığına dikkat çekmişlerdir. Yüksek riskli bebeklerin yoğun olduğu bölgelerde evrensel profilaksi uygulaması tercih edilebilirse de, yüksek riskli bebeklerin daha az olduğu bölgelerde bu, birçok bebeğin gereksiz yere AZT'ye maruz kalmasına neden olacaktır.

İkinci değerlendirmede, özellikle Tanzanya'da, birçok annenin başarısız rejimler kullanıyor olmasına rağmen, anneden bebeğe geçiş oranlarının düşük olması etkileyicidir. Bu oranların düşük olması, çalışmanın gücünün az olduğu anlamına gelmektedir. Örneklem büyüklüğü için hedeflenen 224 HIV pozitif bebektir ve bu değerlendirilmede 124 bebek bulunmaktadır. Bu nedenle, bebeklerde erken tanının ve hemen ART başlanmasının etkisi, tahmin edilenden daha az bulunmuştur.

Müdahale grubunda, izleme alınan bebeklerde virolojik baskılanma oranları da beklenenden daha düşüktür (3-6. ayda yaklaşık %30). Araştırmacılar, ilaç granüllerinin tadının bu durumu açıklayabileceğini, özellikle

On ikinci haftada anneden bebeğe geçiş oranı Tanzanya'da Mozambik'te olduğundan daha düşük (sırasıyla %0,62 ve %2,69) saptanmıştır (p <0,001).

Doğum sırasında antiretroviral tedavi altında olmayan veya HIV durumu bilinmeyen annelerin oranının %8,9, doğum sırasında viral yükü >1000 kopya/mL olan, yani antiretroviral tedavi rejimi başarısız olan annelerin oranının ise % 90,3 olduğu bildirilmiştir. Annelerin çoğunun dolutegravir temelli tedavi kullanmakta olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın ara analizlerinden birinde, NVP direncinin %50 civarında olduğu bildirilmiştir.

A kolunda bebeklerde erken tanı testlerinin sonuçlanma ortanca süresinin 20,3 saat ve antiretroviral tedaviye başlama ortanca süresinin 23 saat olduğu belirtilmiştir.

Doğumdan sonraki 4-6. haftalardaki virolojik baskılanma oranları A ve B kollarında sırasıyla %38 ve %6 olmuştur (p=0,001). Doğumdan sonra antiretroviral tedavi başlanan bebeklerde 4-6. haftalarda virolojik baskılanma oranı %59 bulunmuştur. Aradaki fark 18. ayda sırasıyla %66 ve %30 olacak şekilde yükselmiştir (p=0,005).

Altıncı ayda kadar A kolundaki bebek ölümlerinin B kolundakine göre daha düşük [sırasıyla %5,8 ve %14,5, (uyarlanmış tehlike oranı-uTO 0,328 (%95 GA 0,099 – 1,093)] olduğu bildirilmiştir (p=0,07) Ancak, sayılar küçük (sırasıyla 4 ve 8) olduğundan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İki grup arasındaki bu mortalite farkı 12. ve 18. aylarda devam etmemiştir. Mortalite ile ağır klinik olaylar birleştirildiğinde, kollar arasında fark saptanmamıştır.



bebekler büyüdükçe ve daha fazla doza ihtiyaç duyduklarında, bu etkinin artabileceğini öne sürmüşlerdir. Annelerin tanıyı saklamaları ve granülleri çocuklarına gizlice vermek zorunda olmaları işi zorlaştırmaktadır. On sekizinci ayda, baskılanma oranlarında, müdahale grubunun lehine bir fark olmuştur, ancak bu sırada bazı çocuklar, dolutegravir temelli antiretroviral tedaviye geçtiğinden bu analize dâhil edilmemiştir.

Erken dönemde dolutegravir temelli antiretroviral tedavi rejimlerinin etkisini görmek ilginç olacaktır.

Kaynaklar

1. Lwilla AF ve ark. Maternal point-of-care viral load at delivery impacts infant ARV prophylaxis regimen. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 19–22 Şubat 2023, Seattle. Sözel sunum129.
<https://www.croiconference.org/abstract/maternal-point-of-care-viral-load-at-delivery-impacts-infant-arv-prophylaxis-regimen/>
2. Kroidl A ve ark. Birth point-of-care test & treat reduces early mortality among HIV-infected infants. . 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 19–22 Şubat 2023, Seattle. Sözel sunum 132.
<https://www.croiconference.org/abstract/birth-point-of-care-test-treat-reduces-early-mortality-among-hiv-infected-infants/>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

ANTİRETROVİRALLER

Etkili antiretroviral tedavi altında devam eden düşük düzeyli viral yük, rezervuarın klonal genişlemesiyle bağlantılıdır ve tedavinin değiştirilmesinden etkilenmemektedir

Simon Collins, HIV i-Base

Daha önce antiretroviral tedavi altında viral yükü baskılanmış dört kişide yeni gelişen ve devam eden düşük düzeyli viral yükün nedenlerini araştıran araştırmacılar, bu durumun, rezervuar hücrelerinin klonal genişlemesinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Olguların tümü, mükemmel uyumu olan ve ilaç direnci olmayan kişilerdir. [1]

Makalede, viremiye, 5'-lider dizininde kusur bulunan provirüsleri taşıyan klonların neden olduğu ile ilgili yeni bulgulara yer verilmiştir.

Bu vakaların her birinin viral yükü, uzun yıllar boyunca antiretroviral tedavi ile baskı altında tutulmuş iken, takip sırasında viral yükün açıklanamayan bir şekilde yükselmesi ve saptanabilir seviyede devam etmesi klinik bir zorluk oluşturmuştur. Bu durum, antiretroviral tedavinin değiştirilmesi ile düzelmemiştir.

Tüm vakalarda viral yük, kılavuzların tedaviyi değiştirmeyi önerdiği seviyelere kadar yükselmiştir.

Katılımcıların dördü, 15 yıldan uzun süredir (15-32 yıl) HIV ile yaşamaktadır; bu olguların viral yükleri, 7-27 yıl gibi uzun süreler boyunca kullanılan antiretroviral tedavi ile baskı altında tutulmuştur ve CD4+ T lenfosit sayıları yüksektir. Bu olgularda, tedavinin güçlendirilmesi de dâhil olmak üzere, yapılan hiçbir değişiklik başarılı olmamıştır.


- + Birinci olgunun plazma ortanca viral yük değeri dört yıldan uzun süredir 80 (37-156) kopya/mL düzeyinde seyretmektedir.
- + İkinci olgunun on yıldan uzun süredir aralıklı viremleri olmaktadır ve ortanca viral yük değeri 75 (<20-300) kopya/mL düzeyindedir.
- + Üçüncü olgunun dört yıldır viral yükü saptanabilir düzeyde ve ortanca 123 (26-857) kopya/mL civarında seretmektedir.
- + Dördüncü olgu, neredeyse iki yıl boyunca ortanca 2979 (1145 - 5138) kopya/mL düzeyinde seyreden viral yük değeri ile en dikkate değer olgudur.

Bu sonuçlar, viral yükün yeniden baskılanması amacıyla antiretroviral tedavinin değiştirilmesini öneren HIV tedavi kılavuzlarında şu anda ele alınmayan viral geri tepmenin klinik yönetimi açısından önem taşımaktadır.

Bu durum, olgunun antiretroviral tedaviye yeterli uyum göstermediği şeklinde değerlendirildiği takdirde, HIV ile yaşayan bireyler ve doktorları arasındaki güven ilişkisinin zedelenmesine neden olabilir.

1. Bu tür olgularda, hâlihazırda tedavi kılavuzlarında önerildiği gibi, rejimin güçlendirilmesi de dâhil olmak üzere tedavi değişikliğine gidilmesinin, viral yükün yeniden baskılanması üzerinde herhangi bir etkisi olmayacaktır.

2. Bu vakalarda viral evrimin olmaması, ilaç direncinin bir sorun olmadığına işaret etmektedir.
3. Çalışmada elde edilen virüs indüklenebilmiş, ancak viral RNA içeren, zarfı olmayan ve enfektif olmayan viryonlar üretmiştir.

4. Düzenli antiretroviral tedavi kullanan her 250 kişinin birinde görülebilen bu durumu, düşük düzeyli viremiyi saptayabilecek kolay bir yöntem olmadan tespit etmek mümkün değildir. 

Yorum

CROI 2019'da sunulan benzer vakalarda, vireminin 50-200 kopya/mL düzeyinde olduğu dikkati çekmektedir; bu düzeyde viremi olanlarda tedavi değişikliği yapılması önerilmez. [2, 3, 4]

Bu makale, tüm rehberlerde antiretroviral tedavinin değiştirilmesinin tavsiye edildiği >1000 kopya/mL düzeyinde viremi ile seyreden olguları kapsamaması açısından dikkate değerdir.

Hem kendi sağlıkları için hem de partnerlerini korunmak için viral yüklerinin saptanamaz seviyede (<50 kopya/mL) olmasını bekleyen HIV ile yaşayan bireylerde, düşük seviyeli viral yük (>50 ila 1000 kopya/mL), önemli bir stres ve endişe kaynağıdır.

Bu sonuçlar, viral yükte geri tepmeye yol açan kaynağın belirlenmesi için kolay bir teste ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Bu alanda daha fazla araştırmaya gereksinim olduğu açıktır.

Kaynaklar

1. White JA ve ark. Clonally expanded HIV-1 proviruses with 5'-Leader defects can give rise to nonsuppressible residual viremia, J Clin Invest. 2023. DOI: 10.1172/JCI165245. (5 Ocak 2023).
www.jci.org/articles/view/165245
 2. Collins S. Viral reservoir can explain persistent low level viraemia with good adherence on ART. HTB (12 Mart 2019).
i-base.info/htb/35801
 3. Halvas EK ve ark. Nonsuppressible viremia on ART from large cell clones carrying intact proviruses. CROI 4 – 7 Mart 2019, Seattle. Sözel poster 23.
www.croiconference.org/sessions/nonsuppressible-viremia-art-large-cell-clones-carrying-intact-proviruses (özet)
www.croiwebcasts.org/console/player/41059 (webcast)
 4. Halvas EK ve ark. HIV-1 viremia not suppressible by antiretroviral therapy can originate from large T cell clones producing infectious virus. J Clin Invest. 2020; 130(11):5847-5857. doi: 10.1172/JCI138099. (2 Kasım 2020).
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598056
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

ŞİFAYA İLİŞKİN ÇALIŞMALAR

Şifa ile sonlanan Düsseldorf olgusu Nature Medicine dergisinde yayımlandı

Richard Jefferys, TAG

20 Şubat 2023'te haberlerde, yaşamı tehdit eden bir kanseri tedavi etmek için kök hücre nakli yapıldıktan sonra HIV enfeksiyonu şifa ile iyileşen beş kişiden biri olan Düsseldorf olgusu sunulmuştur.

Bugüne kadar bildirilen beş olgunun hepsinde olduğu gibi, kök hücre vericisi, bağışıklık sistemine ait hücrelerin çoğunu HIV varyantına dirençli hale getiren CCR5delta-32 mutasyonunu homozigot olarak taşımaktadır.

Björn-Erik Ole Jensen ve meslektaşları tarafından Nature Medicine dergisinde yayımlanan ayrıntılı

bir makalenin basında yer alması ile konu haber gündemine taşınmıştır. [1]


2021 yılında Hollandalı bir haber kaynağına verdiği röportajda kendisini Mark olarak tanıtan olgunun dört yıldır antiretroviral tedavi kullanmadığı ve HIV viral yükünde geri tepme olmadığı bildirilmiştir. Makalede, iki kez akut miyeloid lösemi nüksü ve çok sayıda kronik viral enfeksiyonun (sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü 2, insan herpes virüsü 8 ve Epstein-Barr virüsü) yeniden aktivasyonu görülmesine rağmen, olgunun şu anda sağlığının iyi olduğu bildirilmiştir. Kök hücre naklinden sonra gelişen greft-versus-host hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan bilateral

keratokonjonktivit sikka halen devam etmektedir. Haber başlıklarından bazıları Mark'ın kronolojik sırayı yansıtan üçüncü vaka olduğunu belirtirken (Timothy Ray Brown ve Adam Castillejo'dan sonra), diğerleri onu bugüne kadar açıklanan toplam vaka sayısını yansıtmak açısından beşinci (New York City ve Los Angeles'da City of Hope'daki olgular da eklenerek) olarak belirtmişlerdir. [3, 4]

Düsseldorf olgusunun ilk bilimsel bildirimini, antiretroviral tedavinin kesilmesinden önce, 2016 Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar (CROI) Konferansı'nda bir poster sunumu ile yapılmıştır [5]

Antiretroviral tedavinin kesilmesinden sonraki izlemlere ilişkin bulgular ise CROI 2019 ve 2020'de iki poster ile sunulmuştur. [6, 7]

HIV enfeksiyonuna ilişkin şifa çalışmaları alanında bu vaka uzun süredir bilinmektedir. Bu nedenle geçen yıl City of Hope tarafından benzer bir HIV şifa vakasının duyurulması ve yanlışlıkla dördüncü olarak adlandırılması hayal kırıklığı ve kafa karışıklığı yaratmıştır. Düsseldorf olgusu hakkındaki bilgilerin henüz bir dergide yayımlanmadığı gerekçesiyle böyle bir adlandırma yapıldığı belirtilmiştir. [8]

Bu makalenin, bu belirsizliği ortadan kaldıracığı düşünülmüştür. 

Yorum

Nature Medicine dergisindeki bu makeden kısa bir süre sonra, New York City vakası Cell dergisinde açık erişimli bir makale olarak yayımlanmıştır. [9]

Bu olguya ilişkin özellikler aşağıda sıralanmıştır:

CCR5Δ32/Δ32 haplo-kordon naklinin ardından HIV-1 remisyonu olan ilk melez kadındır.

CCR5Δ32/Δ32 kordon grefti ile bağışıklık %100 yeniden yapılandırılmış ve HIV kökenlerine direnç gelişmiştir.

Antiretroviral tedavi kesildikten ≥18 ay sonra greft versus host hastalığı olmaksızın HIV viral yükünde geri tepme saptanmamıştır.

Tespit edilebilir HIV-1 DNA/RNA bulunmamaktadır; replikasyon yapabilen virüs ve HIV antikör yanıtı kaybolmuştur.

Ahntı

Jefferys R. The Düsseldorf patient HIV cure case published in Nature Medicine. TAG. (20 February 2023).

https://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2023/02/the-düsseldorf-patient-hiv-cure-case-published-in-nature-medicine.html

Kaynaklar

1. Jensen, B.E.O., Knops, E., Cords, L. et al. In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Nat Med (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02213-x>
<https://www.nature.com/articles/s41591-023-02213-x>
 2. <https://www.nrc.nl/nieuws/2021/12/10/hij-is-de-derde-mens-ter-wereld-die-genas-van-hiv-2-a4068420>
 3. France 24. Third patient cured of HIV after receiving stem cell cancer treatment. (20 Şubat 2023). <https://www.france24.com/en/europe/20230220-third-patient-cured-of-hiv-after-receiving-stem-cell-cancer-treatment>
 4. ABC News. 5th person confirmed to be cured of HIV. (20 Şubat 2023). <https://abcnews.go.com/Health/5th-person-confirmed-cured-hiv/story?id=97323361>
 5. Kobbe G ve ark. Treatment of HIV and AML by Allogeneic CCR5-d32 Blood Stem-Cell Transplantation. CROI 2016. Poster 364. <https://www.croiconference.org/abstract/treatment-hiv-and-aml-allogeneic-ccr5-d32-blood-stem-cell-transplantation>
 6. Jensen B-E O ve ark. Analytic treatment interruption (ATI) after allogeneic CCR5-D32 HSCT for AML im 2013. CROI 2019. Poster 394. <https://www.croiconference.org/abstract/analytic-treatment-interruption-ati-after-allogeneic-ccr5-d32-hsct-aml-2013>
 7. Jensen B-E O ve ark. CCR5Δ32 SCT-induced HIV remission: traces of HIV DNA but fading immune reactivity. CROI 2020. Poster 348. <https://www.croiconference.org/abstract/ccr5%ce%b432-sct-induced-hiv-remission-traces-of-hiv-dna-but-fading-immune-reactivity>
 8. Patient with HIV achieves remission following stem cell transplant at City of Hope. (27 Temmuz 2022). <https://www.cityofhope.org/hiv-patient-achieves-remission-following-stem-cell-transplant-city-of-hope>
 9. Hsu J ve ark.. HIV-1 remission and possible cure in a woman after haplo-cord blood transplant. Cell 186(6):1115-1126.e8. (16 Mart 2023) [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(23\)00173-3](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(23)00173-3)
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

Söyleşi

Bu sayımızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Doçent Doktor Koray Başar'ı dergimize konuk ettik. Kendilerine, sorularımıza verdiği yanıtlar için teşekkür ederiz

HTB: Kendinizden bahseder misiniz? Koray Başar kimdir?

KB: Açık ve uzun adını söyleyeyim; ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanıyım. Psikiyatri yerine bunda ısrar etmem illa bir hastalık ya da bozukluk olduğunda iş gören bir hekim olmadığımızı, sağlığı korumak ya da tehdit eden riskler konusunda kişileri güçlendirmekle ilgili yönümüzü vurgulamak için. 2007'de uzmanlık eğitimimi tamamladığım Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda 2010'dan beri öğretim üyesiyim. Hem eğitim ve araştırmayla hem de klinik uygulamalarla meşgulüm. Daha çok cinsel kimlikle ilgili çeşitlilik, bu alanda ayrımcılık ve damgalamaya maruz kalan kişiler ve ailelerine destek, ayrımcılığın ruhsal etkileri ve dayanıklılık ile ilgiliyim. Dayanışma ve örgütlülüğe yaşamın her alanında önem veriyorum. Türkiye Psikiyatri Derneği'nde genel sekreterlik ve başkanlık yaptım; halen de bazı temsil görevlerim devam ediyor.

HTB: Mesleki yaşamınızda HIV ile ilk ne zaman tanıştınız? Neler hissettiniz?

KB: Tıp öğrencisiyken İngiliz Kültür kütüphanesinde okuduğum bir kitapla haberdar oldum, doksanlı yıllarda. Hacettepe Tıp Fakültesi'nde bu konuda çalışan bir öğrenci topluluğu olduğunu öğrenince de hemen katıldım. Temel eksenini bilgilendirme, özellikle de ayrımcılığa zemin oluşturan önyargılarla mücadele ve farkındalık, davranış değişikliği yaratmak olan etkinlikleri yıllarca sürdürdük. Savunuculuğu öğrendim, çok da geliştim kişisel olarak. Mezun olup uzmanlık eğitimimde HIV ile yaşayanlara, özellikle yeni tanı konularına, ruh sağlığı hizmeti sunmaya başladığımda öznelerin kendi seslerini duyurabilmesinin önemini artık kavramıştım.

Tıpta gelişmelerle birlikte ilk zaman yaşadığımız dehşetli bekleme hali yerini biraz olsun toplumu teste, tanı konularını tedaviye yönlendirmeye, HIV ile yaşayanların güncel sorunlarına odaklanmaya bıraktı. İlk zamanlardaki belirsizlik içinde korkulu bekleyişi, yanlış bilgidен, olumsuz tutumdan kaynaklanan

sağlık tehditlerine, haksızlığa, ayrımcılığa öfkeye dönüştü. Tabii bunları mücadeleyi güçlendirecek, harekete geçirici yakıt olacak şekilde kullandım. Yıllar içinde kat edilen mesafeyi gördükçe de örgütlülük içinde kendime güvenim arttı. Şimdi daha soğukkanlı, kararlı, ayakları yere basan bir tepki veriyorum diyebilirim.

HTB: Sizce HIV'in hem toplum hem de kişi psikolojisi üzerinde nasıl etkileri var?

KB: Gelişmelerle eskisi gibi HIV ölümle değil de yaşamla birlikte anılmaya başladıysa da, test ya da tanı aşamasında birçok kişinin aklında canlanan hayatlarının devam etmeyeceği, en azından eskisine benzer şekilde devam edemeyeceği. Bu çok korkutucu, kişinin kendi başına baş etmesi güç bir gelişme. Ama böyle durumlarda destek alabileceğiniz yakınlarınız, tepkilerinden de endişe ettiğiniz kişiler. Bu nedenlerle beden sağlığı etkilenmemişse dahi tanı ruhsal bir soruna neden olabiliyor. Özellikle danışmanlıkla, doğru bilgi ve yalnız bırakılmamayla bu büyük ölçüde yatışıyor. Ama erken dönemin zorluğu görmezden gelinemez.

Sonra HIV ile yaşamının keşfedilmesi, farklı yaşam alanlarında olası zorlukların üstesinden gelinmesi gerekiyor. Bu zorlukların uzmanı hekimler değil. Benzer zorlukları yaşayıp deneyimle eğitilmiş, diğer HIV ile yaşayanlar. Bu dirsek teması bu süreci kolaylaştırabilir. Herhangi bir süregelen hastalıktan farklı değil, tedaviyle kontrol altında. Artık en önemli risk virüs değil, ayrımcılık. Buna karşı da dayanıklılık akran ve aileden alınan destekle güçlenebiliyor. Yine olumsuz olaylar ya da beden sağlığının bozulmasıyla ruhsal kötüleşmeler olabilir. HIV ile yaşamının doğal olarak mutsuzluk, umutsuzluk olmadığını bilip, böyle durumlarda uzman desteği mutlaka alınmalı.

Birilerini dışarıda bıraktığı her durumda kaybeden toplum ve toplum sağlığı oluyor. HIV ile ilgili de durum bu. Yanlış bilgilerin hâkim olduğu toplumlar korunmanın, testin, tedavinin önüne kendisi engeller kurup salgının kontrol edilmesini önüyor.

Özellikle suçlayıcı, etiketleyici tutumlar kişilerin canını çok yakıyorsa da, tek bedel ödeyenin onlar olmadığını söyleyebilirim. Neyse ki ilk yıllardan farklı şimdi. Durumuyla ilgili açık olabilen, sosyal yaşamında belirgin sorun yaşamayan kişiler de çok. İşte benzer kişilerle temas, HIV ile yaşayan kişilerin bu konuda umudunu güçlendirip ayakta kalmalarını kolaylaştırabilir. Bir gün daha çok HIV ile yaşayanın açık ve görünür olması toplumsal tutumu da değiştirecektir. Ancak bu yolda önemli bir eksiklik ayrımcılık karşısında yasal düzenleme eksikliği, dahası olan düzenlemelerin işletilmemesi.

HTB: HIV ile yaşayanlarla çalışan sağlık çalışanları ile pek çok kez atölyeler yaptınız. Bu atölyeler ile ilgili gözlemleriniz nelerdir, etkilerini nasıl değerlendiriyorsunuz?

KB: Aslında öğrenciyken başladığım işin devamı. Sağlık çalışanları kişinin hemen her zaman ilk muhatabı oluyorlar. Test ve tanı sonrası yaşananların nasıl seyredeceği en çok da sağlık çalışanının tutumuyla ilgili. Ne yapmaları ve yapmamaları gerektiğini bilmeleri çok önemli değişiklik yaratabilir. Dahası takip sırasında her zaman aşikâr şekilde yapılmaya da kimi söz, davranış ve uygulamaların rahatsız edici olduğunu biliyoruz. Sadece HIV ile ilgili değil, herhangi bir kimlik ve özellikle ilgili ayrımcı olmayan, kapsayıcı bir tutum geliştirmeyen birinin iyi bir sağlık çalışanı olarak mesleğini sürdürmesi mümkün değil. Bu sadece HIV'e de özel değil. Yine sadece hasta değil yani kaybeden.

Bu söylediklerim sadece doğrudan HIV ile ilgili çalışanlarla da ilgili değil. HIV ile yaşayanların önemli düzeyde ayrımcılığa maruz kaldıkları alanlardan biri sağlık kurumları. Her sağlık çalışanının ayrımcılık karşısında donanımlı olması gerek. Dahası ayrımcılık karşısında kişiyi güçlendirecek müdahaleleri bilmeli, yönlendirebilmeli. Örneğin akranlara ulaşmaya aracılık etmek, aileden destek almak konusunda cesaretlendirmek, tabii destek ve kılavuzluk sağlayarak.

HIV ile ilgili gelişmeler konusunda söylediğim iyimser sözleri bu konuda söyleyemem. Maalesef yıllar içinde sağlık çalışanları ve adaylarının tutumunda beklenen iyileşmeyi görmüyorum. Tabii toplum genelinde tutum ne kadar değiştiyse o kadar iyiye gitmiştir. Ama sağlık çalışanı kendi meslek eğitimi ya da işini yaparken devam eden eğitimlerle bu konuda komşusundan, kardeşinden daha yetkin olmayacaksa eğitim neden var ki? Maalesef bu konu yaygın eğitim içinde sıklıkla yer bulmuyor. Yer verilse de süresi ve etkinliği yetersiz. Önemli girişimler var, etkili de olabilir ama maalesef

sistemli ve yaygın değil. Örneğin yıllardır Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencileriyle “Damgalanma, Ayrımcılık ve Tıp” dersi yapıyoruz. Konulardan biri de HIV. Ama bu ders bile seçmeli. Öğrencilerin daha büyük yaş gruplarından daha ilgili olması umut veriyor tabii. Öğrenci toplulukları bu konuya çok önem veriyor, etkinlik yapıyor.

Atölyeler, eğitimler o sırada etkili görünüyor. Ancak tutum ve davranış değişikliği için bunun tek başına yeterli olmayabileceğini bilecek kadar tecrübem var. Bu sadece bir kapı aralıyor zihinlerde. Uygulama sırasında, akranları içinde kimilerinin kendini gözden geçirdiğini ve iyi uygulama örnekleri verebildiğini biliyorum. Bu da çabayı değerli kılıyor. Zira hepsi değil bir bölümünde bile değişim gerçekleşince bu yanında yakınında diğer çalışanlara da bulaşıyor. En azından olumsuz tutumlar konusunda pervasızlık ortadan kalkabiliyor.

HTB: HIV tanısı alan kişilerin psikolojik sağlıklarını arttırmak için sağlık çalışanlarına neler önerirsiniz?

KB: Aslında biraz bahsettim ama ekleyeyim. İkili ilişkisinde az veya çok damgalayıcı olmaması kişinin başkalarıyla ilişkisinde umutlu olması için sağlam bir zemin. Bu tutumunu açıkça yayması ya da ayrımcılığa açıkça direnmesi de kişinin güçlü hissetmesine katkıda bulunur. Akran ve aile desteği konusunda desteklemesi, özne örgütlerle temasa cesaretlendirmesi mutlaka gerekiyor. Bu “söyle, ara, git” demekten ibaret kalmamalı, işe yaramaz çünkü. İçsel damgalama ve birçok kaygı bu süreçleri zorlaştırır. Güvenli ilişki kurulan bir sağlık çalışanıyla bu zorluklar aşılabılır.

HTB: Başka eklemek istedikleriniz...

KB: Bir yerde söyledim bu konuda çalışmanın beni geliştirdiğini. Herkese de önereceğim bu aslında. Dayanışmanın bir parçası olmak, birilerine dokunmak en çok insanın kendisine iyi geliyor. Sadece iyi hissetmek anlamında da değil, farkında olmadığımız birçok yönünüz geliyor. Sadece HIV ile yaşayanlara değil, sağlık çalışanlarına da sesleniyorum: ayrımcılıkla ilgili mücadelenin bir ucunu tutun, ayrımcılıktan kişisel olarak etkilenmiyor olmanız da ayrımcılık yapmamış olmanız da mümkün değil. Konu mutlaka sizle ilgili, çözümün parçası olun. Tabii bunu başkasının yerine konuşarak değil de, durduğunuz yerden başkasının sesini güçlendirerek yapın.

Çok teşekkür ederim.

HTB: Teşekkür ederiz. 

Pozitif Köşe

Kinayelerin eşliğinde yaraları sevmek

Dispanserin bahçesine oturmuş etrafı seyrediyordum. Karıncalar yuvalarından çıkmış, erik ağaçları çiçek açmış, güneş yüzümü yakıyor... Düşünmeden edemiyorum. Ayıplanacak yanlarıma bir yenisi daha eklendi. Trans bir kadın olduğum yetmezmiş gibi artık bir de HIV'le yaşıyorum. Daha önce size söylediler mi bilmiyorum ama trans bir kadın olduğun için mutlu olamazsın, olmamalısın. Çünkü trans kadınlar saldırgandır, çirkindir, ancak komedi unsuru olabilirler. E doğuramayan kadınlar da yarımdır mesela. Şişmanlar açgözlüdür, zayıflar "hastalıklı" gibidir. HIV pozitifler de günahlarının bedelini ödüyor. Sonuçta mutlu olmamalısın. Mutluluğu sadece makbuller ve makuller hak eder. Yeri gelince de kendi mutluluklarından başkalarına kendileri istedikleri kadar bahşeder.

Elbette anlattığım kadar masum değil. Bu durum aynı zamanda bir sisteme delalet eder. Bir yanda sağlıklılar vardır, diğer yanda ise sağlıksız olanlar. Sağlıklı olanlar daha ayrıcalıklı olmalıdır. Daha 'temiz'lerdir, daha iyilerdir onlar. Sağlıksız olanlar ise ayrıcalıklara sahip olamazlar. Kirli ve kötülerdir keza. Öyle ki HIV'le yaşayanlara acıyabilirsin, merhamet edebilirsin. HIV'le yaşayan biriyle birliktelik yaşamazsın ama kalbi kırılmasın diye yemeğe çıkabilirsin. O da sana bunun karşılığını vermelidir. Verdiğin kadarıyla yetinmeyi bilmelidir.

Peki ya diğer ihtimaller? Mesela bir trans kadının "iyi ki trans bir kadını" dediği o ihtimal. Nasıl da utanmaz değil mi? Bir de övünüyor. Artık ahlaksız ve utanmaz biri oldu bile. Ya da her şeye rağmen bir HIV pozitif kişinin "iyi ki HIV pozitifim" dediği o an. Oldukça şok edici. Delirmiş olmalı herhalde. Yalnızca delirmemiş, aynı zamanda sistemi de mahvediyor.

Tanı aldığım zaman dedikoduları kaldıracak gücüm olmadığı için açıldım. Annemin, babamın, kardeşimin karşısına geçip söyledim. Hâlâ o anı, hissettiğim korkuyu unutamam. Sonra okuduğum üniversitedeki hocaya, en yakın arkadaşlarıma, sınıf arkadaşlarıma, partnerlerime... Aklıma kim geliyorsa hepsine söyledim. Kendimi sevme sürecim tam burada başladı. Bazı arkadaşlarım vardı çok yakın olduklarını sanırdım. Artık yoklar. Kayıplar ardı ardına geldi ama ben olduğum şeyi değiştiremezdim. Kabul etmeyi öğrendim. Beni böyle yani olduğum gibi kabul etmeyecek olanın hayatımdan gidişini

el sallayarak izlemeyi öğrendim. Sonuçta bir insan hayatında kaç kez HIV pozitif olabilir ki? Ardından yeni arkadaşlar geldi, sivil toplum örgütleriyle tanıştım. Edebiyat öğretmeni olmak istedim. İnsan hakları savunucusu oldum. "Bana bunu açıklamak zorunda değilsin" diyebilecek partnerliklerim oldu. HIV yalnızca çevremi, işimi değiştirmede. İlişkilerimi ve hayata bakış açımı da değiştirdi. HIV benim bir parçam. Söküp atmadığım, sevmeyi öğrendiğim için deli sanılıyorum. Görme engelli biri de sevmez mi kendini, kendi mücadelesini, kendi öyküsünü? Ya da memelerinden biri alınmış bir kadın? Ya da hayata karşı koyan bir trans kadın?

Yaraları sevmek, onlarla hemhâl olabilmek, "iyi ki" diyebilmek neresinden bakarsam bakayım devrimci bir eylem. Beni hayatta tutuyor, mücadelemi hatırlatıyor, sistemi değiştiriyor. Mücadelenin ta kendisi öfkeden, inattan, cesareten geçiyor. Yaraları sevebilmenin, onlarla gurur duyabilmenin bir öfkeyle, inatla, cesaretle ilgisi var.

Dispanserin bahçesinde karıncalar yuvalarından çıkarken, erik ağaçları çiçek açarken ve güneş yüzümü yakarken karar verdim vazgeçmemeye. Vazgeçecek olanı da tutup kendi yoluma katmaya. Bu yazı, daha doğrusu dertleşme burada biterken bir soruyla ayrılmak istiyorum. Sizin mücadeleleri büyütecek yaralarınız neler?

Defne Güzel / Mart 2023

The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)

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

Jenerik Klinik Formlar

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

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

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

Photography by Wolfgang Tillmans

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

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

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

<http://www.ukcab.net>

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

İlaç endüstrisi ve toplum savunucuları ile tedavi maliyeti ve tedaviye erişim konusunda yapılan iki toplantının raporlarını içermektedir.

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

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

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


Treatment ‘Passports’ (Tedavi Pasaportları’)

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

HTB South (HTB Güney)

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

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

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

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

HIV Treatment Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

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

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



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

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

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