

Literatürden Seçmeler

Dr. Behice KURTARAN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 27, 2015

VOL. 373 NO. 9

Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic
HIV Infection

The INSIGHT START Study Group*

ABSTRACT

N Engl J Med 2015;373:795-807

START

- CD4(+) sayısı >350 hücre/mm³ olan HIV pozitif asemptomatik olgularda ART başlanması faydalı mı?
- Randomize kontrollü çalışma yok
- Gözlemsel kohort çalışmalarda farklı bulgular var, rehberlerdeki öneriler farklı

Yöntem

*HIV pozitif, ART
naif,
CD4+ > 500, erişkin
n= 4685*

*Hemen ART başlanması
Randomizasyonu takiben
hemen ART başlanmış
n=2326*

*ART'nin ertelenmesi
ART'nin CD4 sayısı \leq
350, AIDS veya gebelik
gibi ART gerektiren
olaylara kadar
ertelenmesi
n=2359*

Yöntem

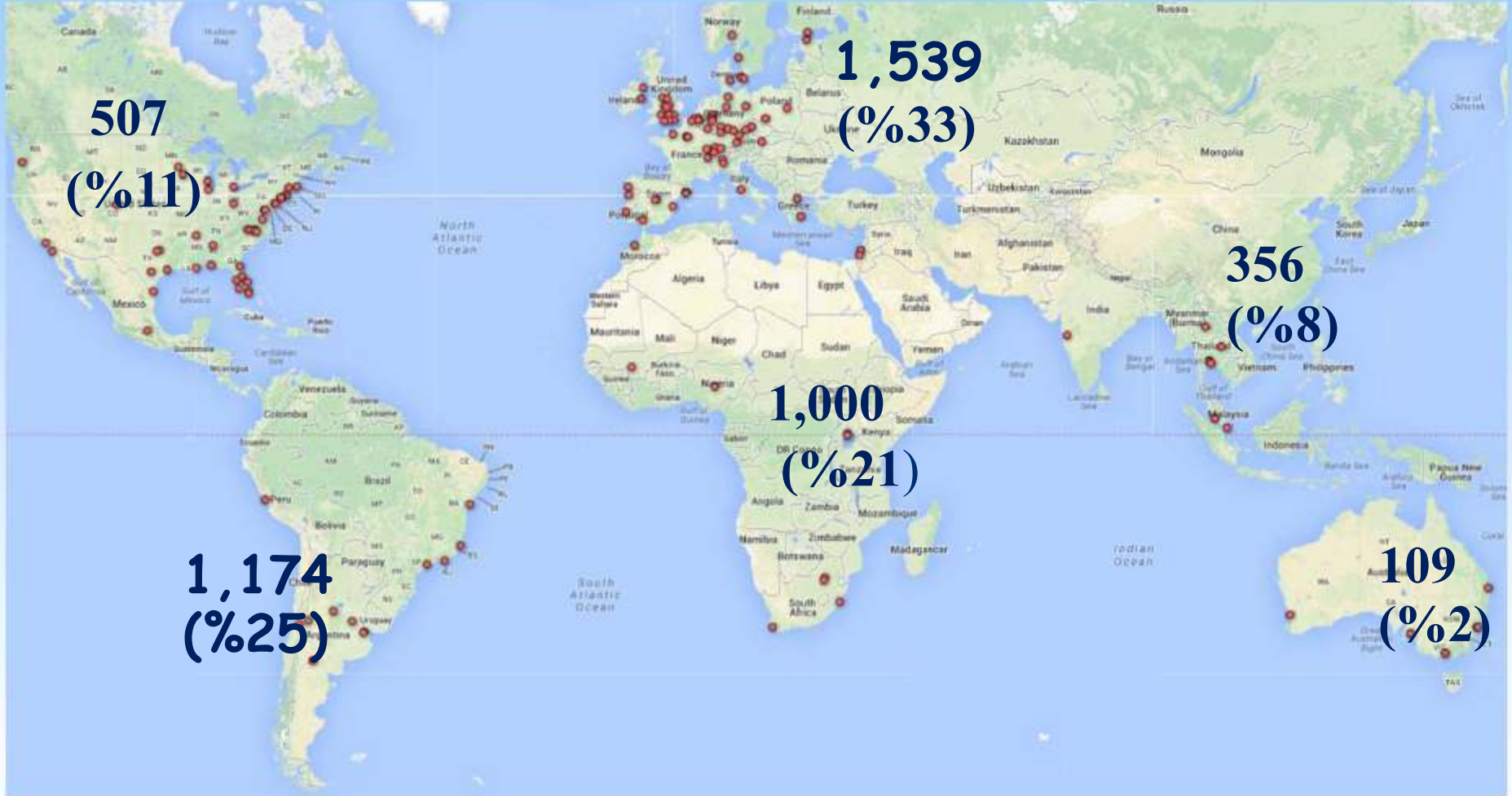
Çalışmaya dahil etme kriterleri

- HIV ile enfekte erişkin
- Daha önce ART kullanmamış
- Çalışmaya dahil edilmeden önceki 60 gün içinde en az 2 hafta ara ile yapılmış 2 tetkikte CD4(+) hücre sayısı $> 500/\text{mm}^3$

Dışarıda bırakma kriterleri

- Tetkik yapıldığı sırada gebe olan ve emziren HIV pozitif olgular

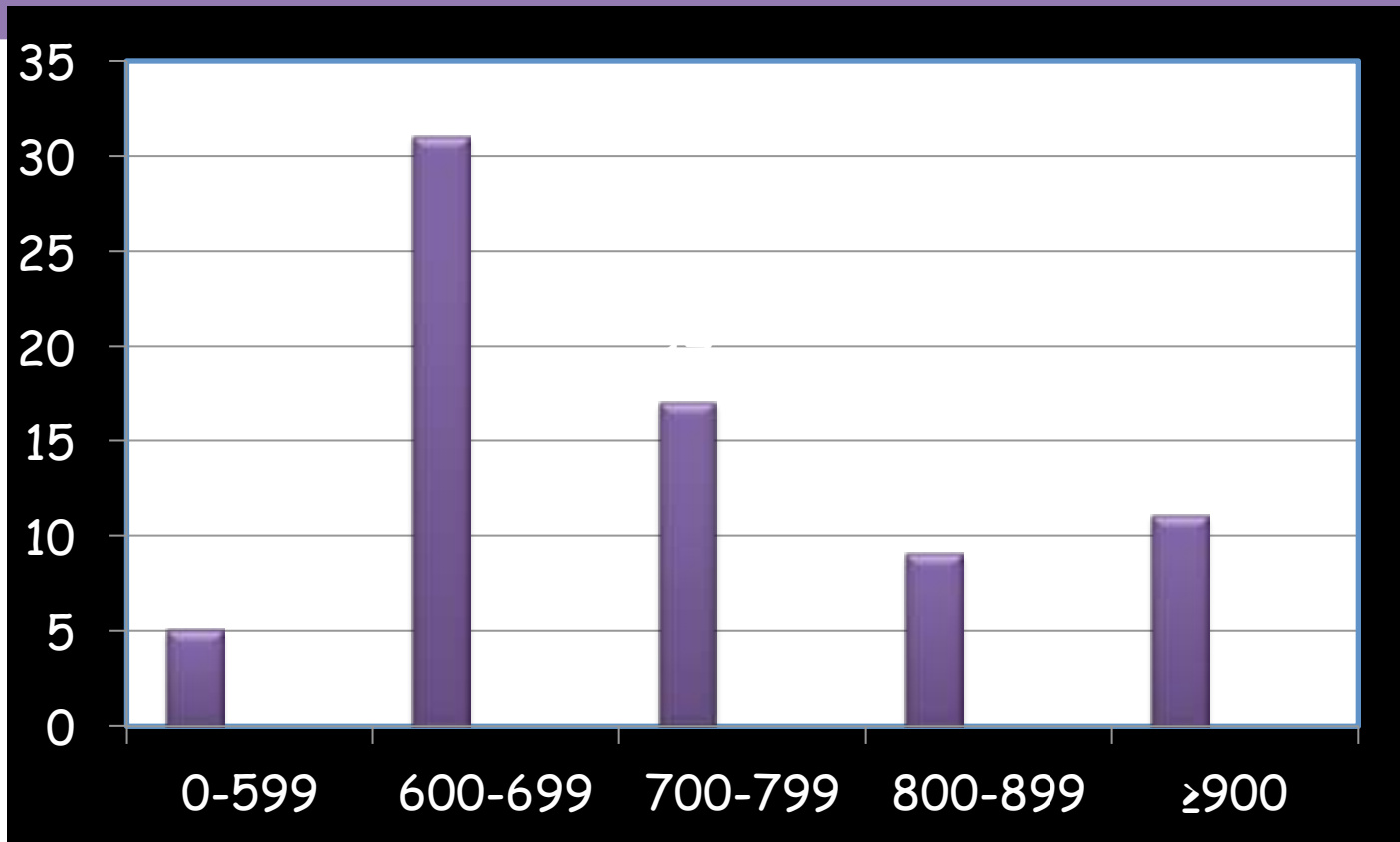
Dünya genelinde START



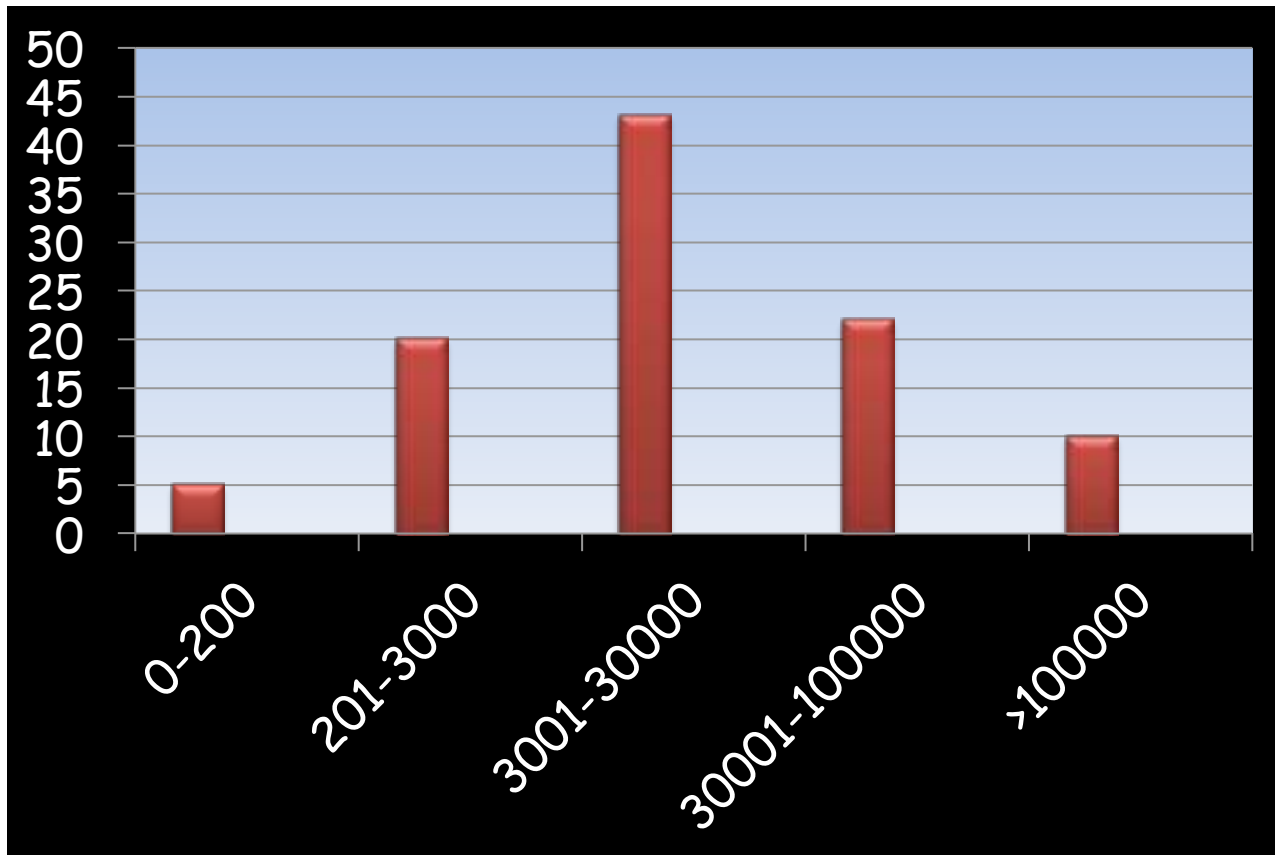
35 ülke ve 215 merkez
2530'u (%54) düşük ve orta gelirli ülkelerden

Her iki kolda bazal CD4(+) hücre dağılımları

(median: 651 h/mm³ (584-765))



Her iki kolda HIV RNA düzeylerinin dağılımı
(median: 12,759 kopya/mL (3019-43,391))



Özellik	Hemen başlanan n=2326	Ertelenen n=2359
Erkek (%)	73.2	73.2
Ortalama yaş (yıl)	36 (29-44)	36 (29-44)
Irk (%)		
Asya	8.5	8.1
Siyah	30.2	30.0
Latin/Hispanik	13.8	13.5
Beyaz	43.6	45.4
Diğer	3.9	3.1
HIV bulaşı (%)		
Heteroseksüel seks	37.5	38.9
Homoseksüel seks	55.9	54.5
IV ilaç kullanımı	1.6	1.1
Kan ürünleri/diğer	5.0	5.5
HIV tanısından sonraki süre (yıl, median)	1.0 (0.4-3)	1 (0.4-3.1)
CD4+ sayısı (h/mm ³ , median)	651 (585-765)	651 (582-764)
HIV RNA (kopya/mL, median)	13,000 (3133-43,808)	12,550 (2963-42,567)
Sigara içiyor olma (%)	31.4	32.5
10 yıllık KKH riski (median)	1.9 (0.5-5.0)	1.9 (0.5-5.3)

Sonlanım Noktası

Primer Birleşik Sonlanım Noktası: Aşağıdakilerin birleşimi

1. Herhangi bir ciddi AIDS ilişkili olay: AIDS ilişkili ölüm veya AIDS tanımlayan olay

2. Ciddi AIDS ilişkili olmayan olay: AIDS ilişkili olmayan ölüm, kardiyovasküler hastalık, son dönem böbrek yetmezliği, dekompanse karaciğer hastalığı, AIDS-dışı bazal ve skuamöz hücreli deri kanserleri dışındaki kanserler

Yöntem

Ara analizle 15 Mayıs 2015'te çalışma sonlandırılmış

- Planlanan primer sonlanım noktalarının %59'u sağlanmış

Toplam takip: 14,060 hasta yılı

- Ortalama takip: 2.8 yıl (2.1-3.9)
- Olguların %24'ü ≥ 4 yıl takip

Primer sonlanım noktasına kadar olan zaman Kaplan-Meier, Cox modelleri ile analiz edilmiş

Bulgular

26 Mayıs 2015 ART alma oranı

- Hemen tedavi başlanan grubun %98'i
- Ertelenen grubun %48'i

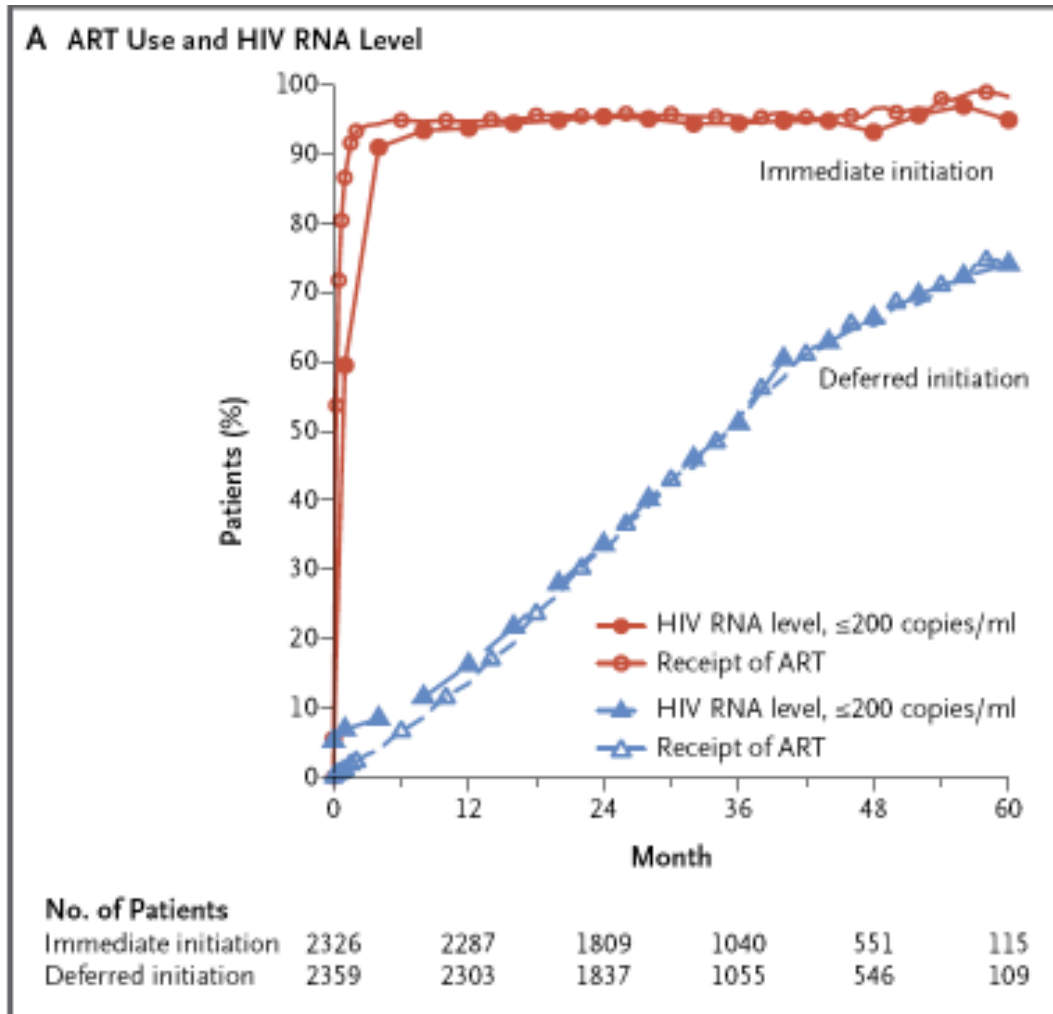
ART alıp takipte kalanlar

- Hemen tedavi başlanan grubunun %94'ü
- Ertelenen grubun %28'i

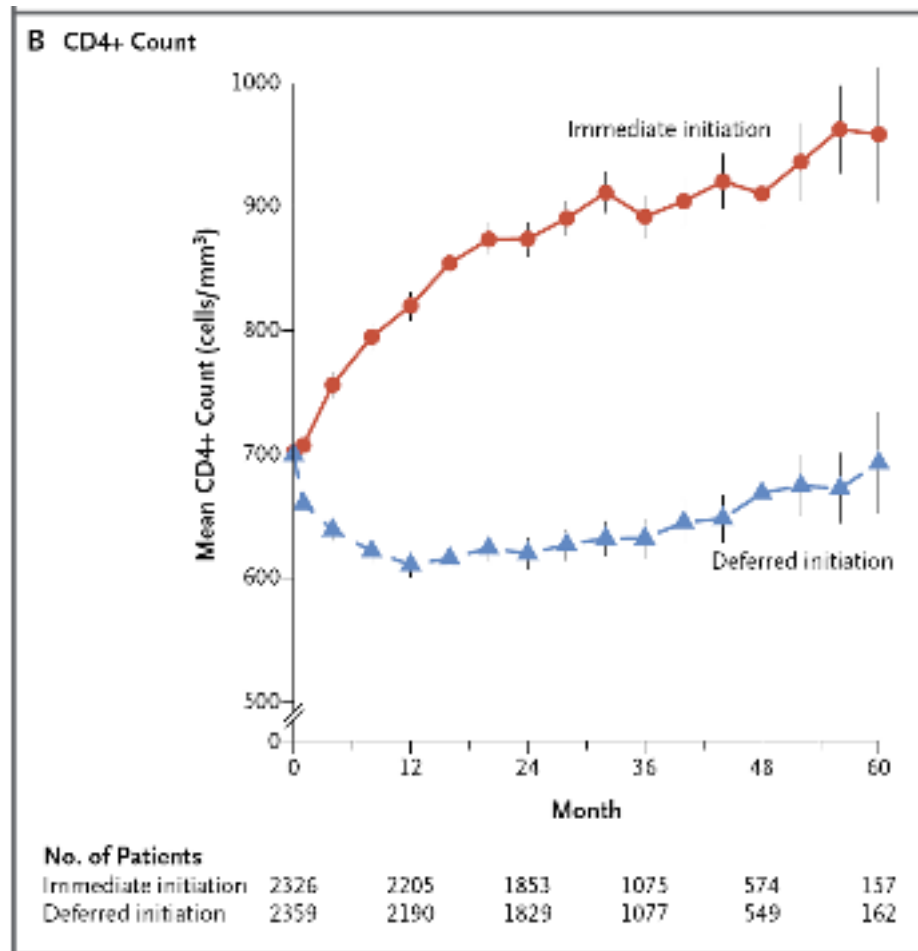
Table 2. Primary and Secondary End Points.^a

End Point	Immediate-Initiation Group (N=2326)		Deferred-Initiation Group (N=2359)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
	no.	no./100 person-yr	no.	no./100 person-yr		
Composite primary end point	42	0.60	96	1.38	0.43 (0.30–0.62)	<0.001
Components of the primary end point						
Serious AIDS-related event	14	0.20	50	0.72	0.28 (0.15–0.50)	<0.001
Serious non-AIDS-related event	29	0.42	47	0.67	0.61 (0.38–0.97)	0.04
Death from any cause	12	0.17	21	0.30	0.58 (0.28–1.17)	0.11
Tuberculosis	6	0.09	20	0.28	0.29 (0.12–0.73)	0.008
Kaposi's sarcoma	1	0.01	11	0.16	0.09 (0.01–0.71)	0.02
Malignant lymphoma	3	0.04	10	0.14	0.30 (0.08–1.10)	0.07
Cancer not related to AIDS	9	0.13	18	0.26	0.50 (0.22–1.11)	0.09
Cardiovascular disease	12	0.17	14	0.20	0.84 (0.39–1.81)	0.53
Other secondary end points						
Grade 4 event [‡]	73	1.06	73	1.05	1.01 (0.73–1.39)	0.97
Unscheduled hospitalization [§]	262	4.02	287	4.00	0.91 (0.77–1.08)	0.28
Grade 4 event, unscheduled hospitalization, or death from any cause	283	4.36	311	4.78	0.91 (0.77–1.07)	0.25
Most common grade 4 events, unscheduled hospitalization, or death from any cause [¶]						
Bacterial infectious disorder	14	0.20	36	0.52	0.38 (0.20–0.70)	0.002
Bone or joint injury	17	0.24	11	0.16	1.55 (0.73–3.31)	0.26
Depressed mood disorder or disturbance	12	0.17	9	0.13	1.34 (0.57–3.15)	0.50
Infection with unspecified pathogen	64	0.93	65	0.94	0.99 (0.70–1.40)	0.95
Injury not elsewhere classified	11	0.16	22	0.31	0.50 (0.24–1.03)	0.06
Suicidal or self-harmful behavior not elsewhere classified	27	0.39	24	0.34	1.15 (0.66–1.95)	0.63
Viral infectious disorder	12	0.17	15	0.21	0.81 (0.38–1.72)	0.58
Grade 4 event, unscheduled hospitalization, or primary end point	295	4.56	355	5.52	0.82 (0.71–0.96)	0.01

Bulgular

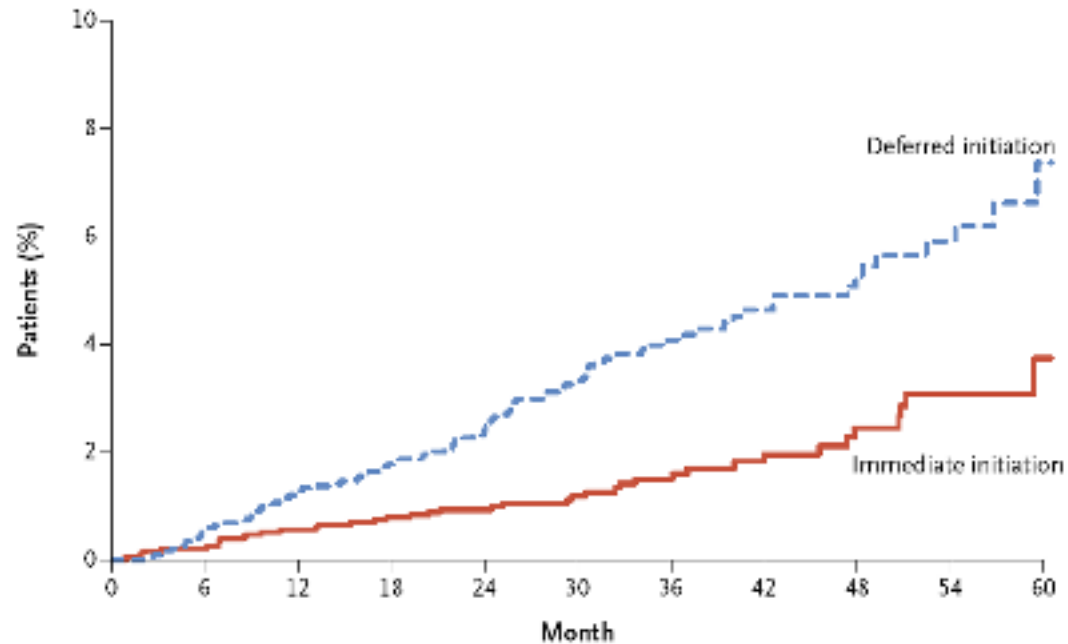


Bulgular



Bulgular

A Time to First Primary Event



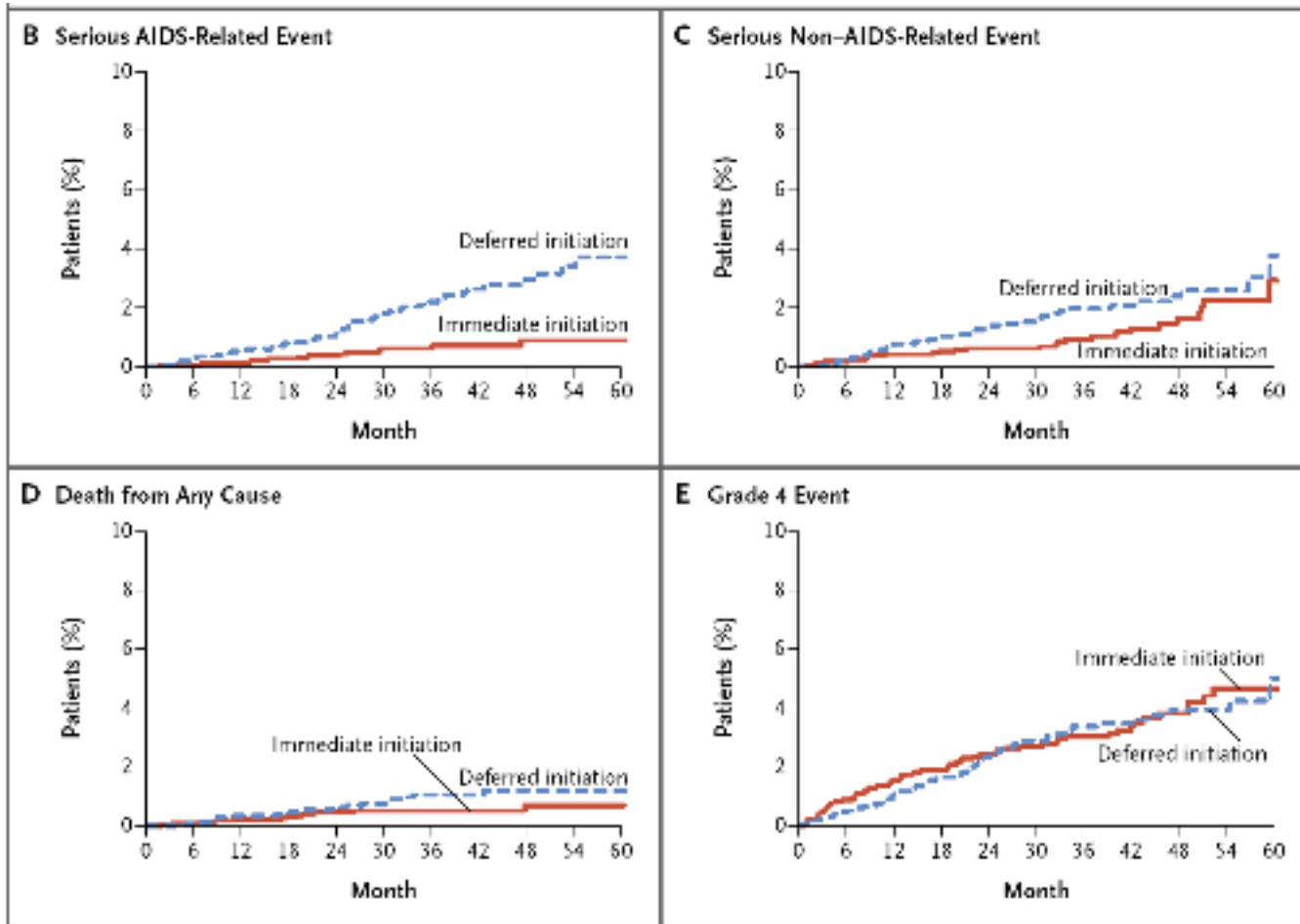
No. at Risk

Immediate initiation	2326	2302	2279	2163	1801	1437	1031	757	541	336	110
Deferred initiation	2359	2326	2281	2135	1803	1417	1021	729	520	334	103

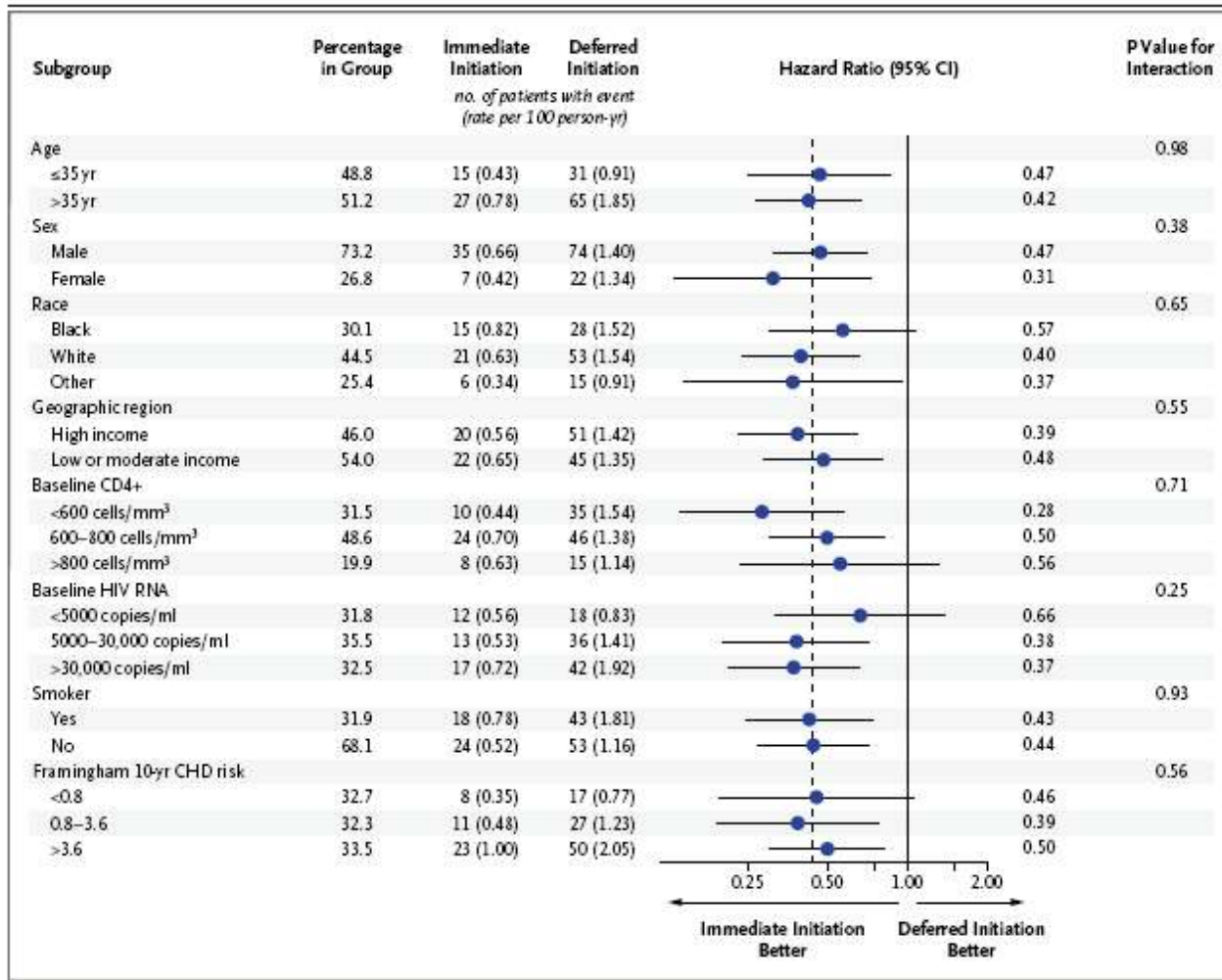
Estimated Percentage

Immediate initiation		0.2	0.6	0.8	0.9	1.2	1.5	2.0	2.5	3.1	3.7
Deferred initiation		0.5	1.2	1.8	2.4	3.3	4.1	4.6	5.3	5.9	7.4

Bulgular



Alt grup analizleri



Tartışma

CD4(+) > 500 iken tedavi başlanması

- Ciddi AIDS ilişkili olayları azaltıyor
- Ciddi olmayan AIDS ilişkili olayları azaltıyor
- Yan etki oranlarında artış yok

CD4(+) sayısından bağımsız olarak herkese tedavi önerilmeli

Hemen tedavi başlanan grupta

- Ciddi AIDS ilişkili olaylarda %72 azalma (tüberküloz oranı, kaposi sarkomu ve malign lenfoma)
- Ciddi non-AIDS ilişkili olaylarda %39 azalma (AIDS tanımlayıcı olmayan kanser)

HIV Viral Load as an Independent Risk Factor for Tuberculosis: The COHERE collaboration

Hansjakob Furrer for
The OI Working Group of COHERE in EuroCoord

COHERE
IMIT AMACS ECS-Mothers & ECS-Infants NSHPC-Mothers & NHPS-Infants PISCIS
KOMPNET CASCADE ANRS CO2 SEROCO Frankfurt HIV Cohort Study San Raffaele
ANRS CO1/CO10 EPF UK CHIC Athena ITLR-Mothers & ITLR-Infants Swiss HIV Cohort Study
ICC ANRS CO6 PRIMO Co-RIS MOCHIV-Mothers & MoCHIV-Infants The Italian MASTER Cohort
CHIPS ANRS CO4 French Hospital's Database on HIV HIV-MIP-Mothers & HIV-MIP-Infants
GEMES-Haemo ANRS CO3 AQUITAINE EuroSIDA Madrid Cohort HIV Children VACH
Modena Cohort Study Danish HIV Study ANRS CO8 COPILOTE ICONA St. Pierre
Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe
Coordination: Copenhagen HIV Programme (CHIP) & Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED)

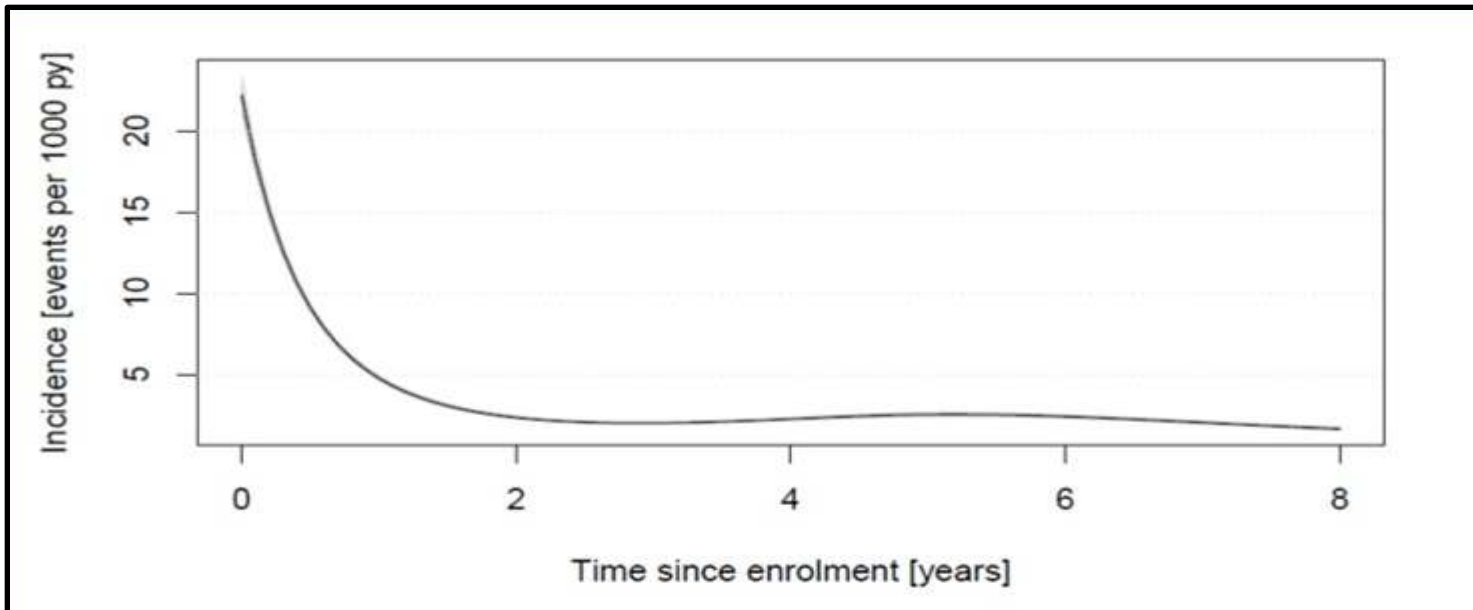
HIV Viral Load as an Independent Risk Factor for Tuberculosis: The COHERE collaboration

- COHERE veri tabanı : 25 kohort
- 1983- 2014 yılları arasında izlenen 263,219 hasta
 - >16 yaş
 - TB geçirmemiş hasta
- Hasta zamanı: Kohorta kayıt zamanı-TB

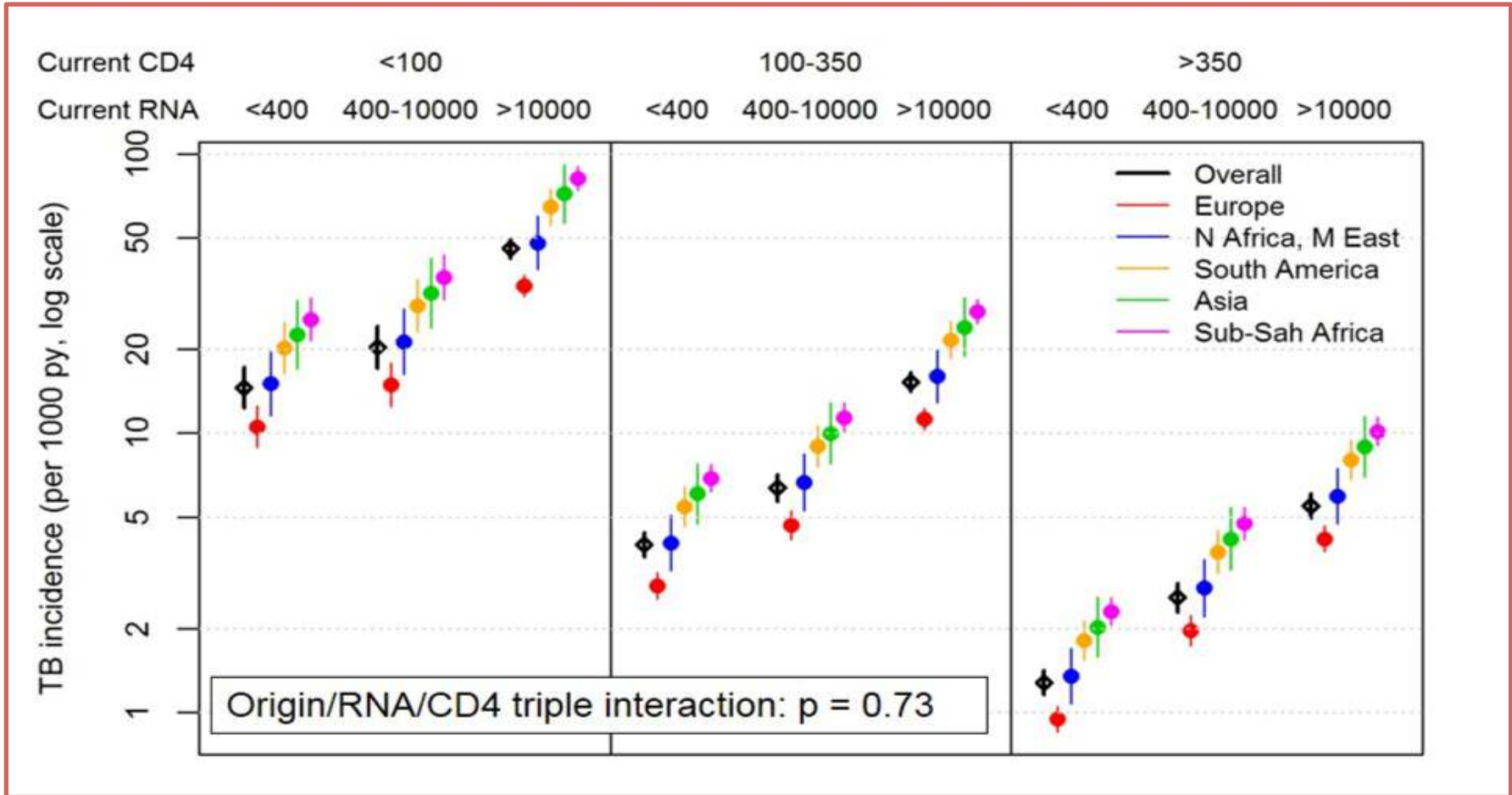
	All participants	Non-TB	TB
Number of patients	263,219	257,353	5,866
Female sex	26%	27%	33%
Age (median, IQR)	36 (30-43)	36 (30-43)	35 (30-41)
HIV transmission			
MSM	43%	41%	20%
Heterosexual	39%	37%	48%
IDU	13%	12%	23%
Non European origin	35%	35%	44%
SSA	9%	9%	19%
unknown	19%	19%	16%
Baseline CD4	354 (190-540)	357 (193-542)	242 (99-423)
Baseline RNA	23,000 (1700-105,000)	22,000 (1600-104,000)	63,000 (10,500-217,000) 22

İzlem ve toplam insidans

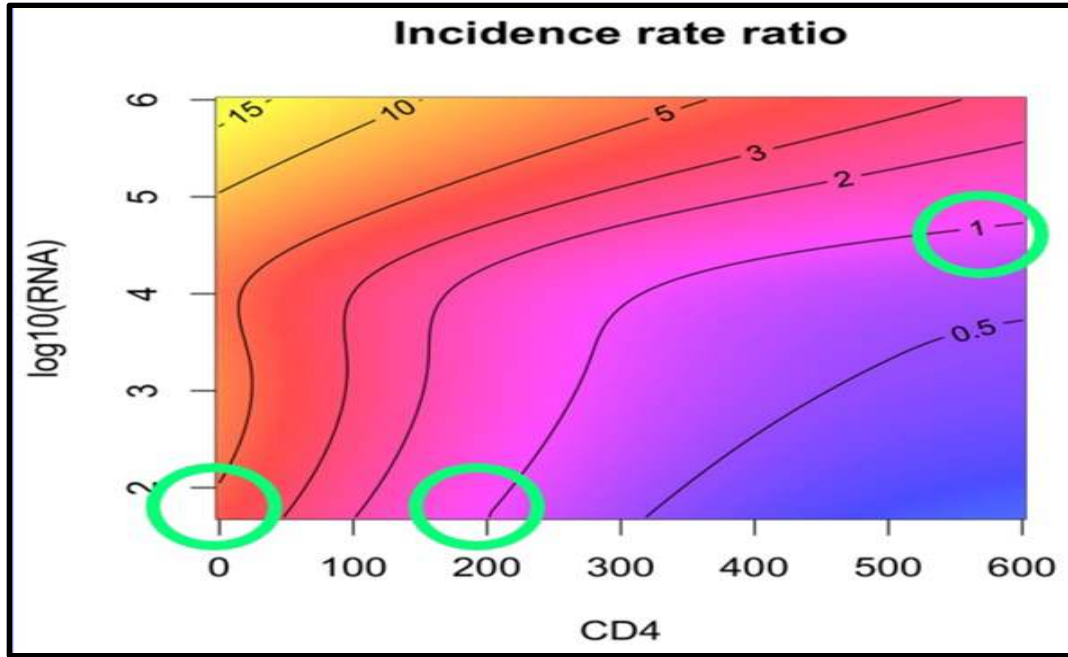
Her hasta için izlem zamanı (yıl)	5,6 (2,2-10,5)
Toplam izlem zamanı (yıl)	1,771,014
Saptanan TB sayısı	5,866
İnsidans (/1000 hasta yılı)	3,3 (3,2- 3,4)



TB insidansı CD4, RNA ve etnisite ilişkisi



HIV Viral Load as an Independent Risk Factor for Tuberculosis: The COHERE collaboration



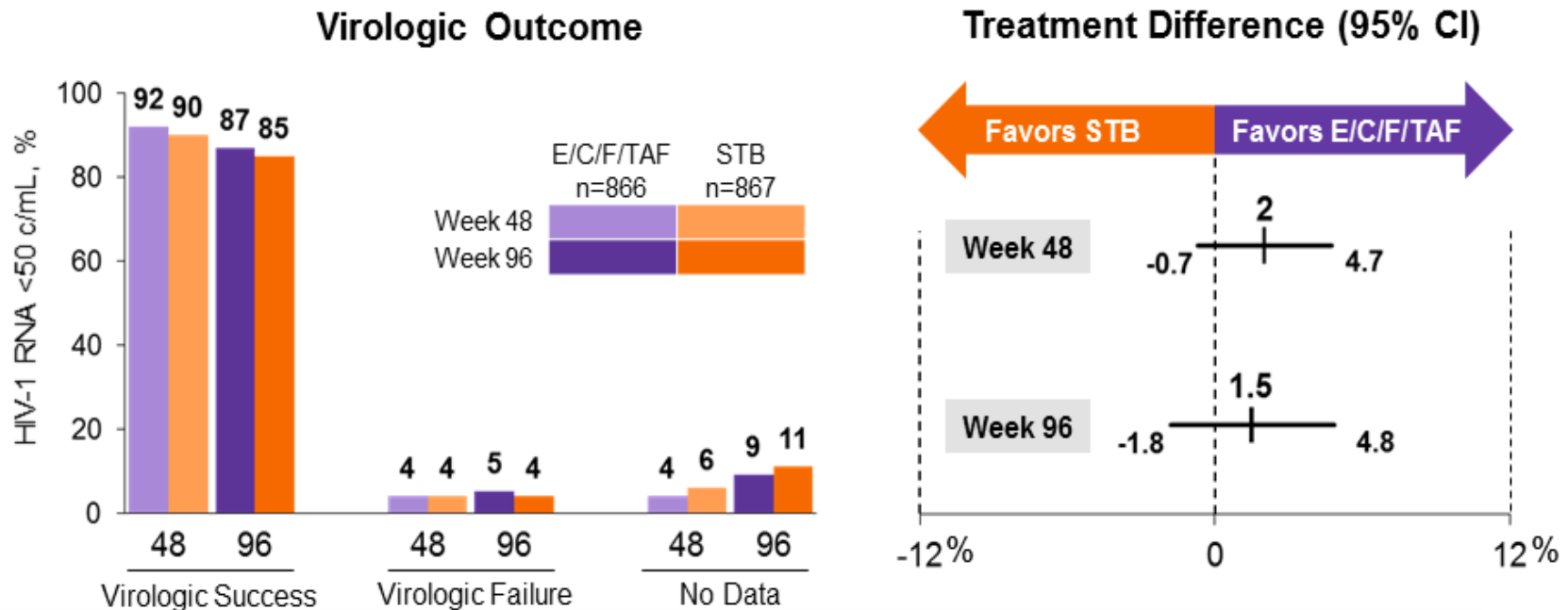
TB insidans oranı:
Sayısal modelleme
CD4 HIV/RNA

Rölatif İnsidans 1:HIVRNA 50 k/ml
CD4:200/ μ l

- ✓ HIV viral yükü, CD4 sayısından bağımsız olarak TB insidansı ile belirgin olarak ilişkili
- ✓ CD4 sayısı yüksek hastalarda bile erken ART başlanmasının, TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde TB insidansını azaltması olası

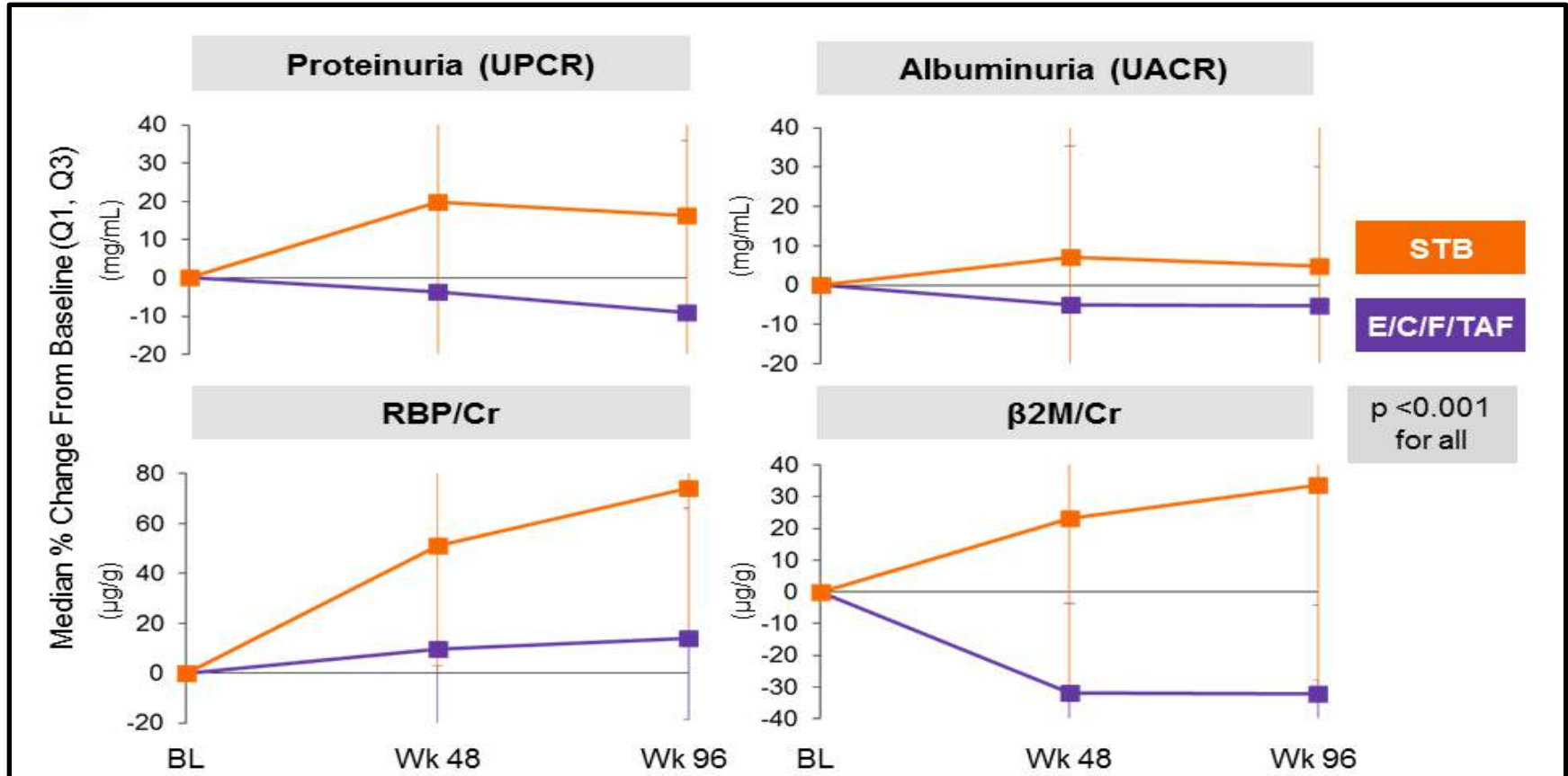
A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results

15th European AIDS Conference, Abstract LBBPD1/1



- 96. haftada TAF grubunda direnç %1,2 (10/866), TDF grubunda %0,9 oranında (8/867) gözlenmiş

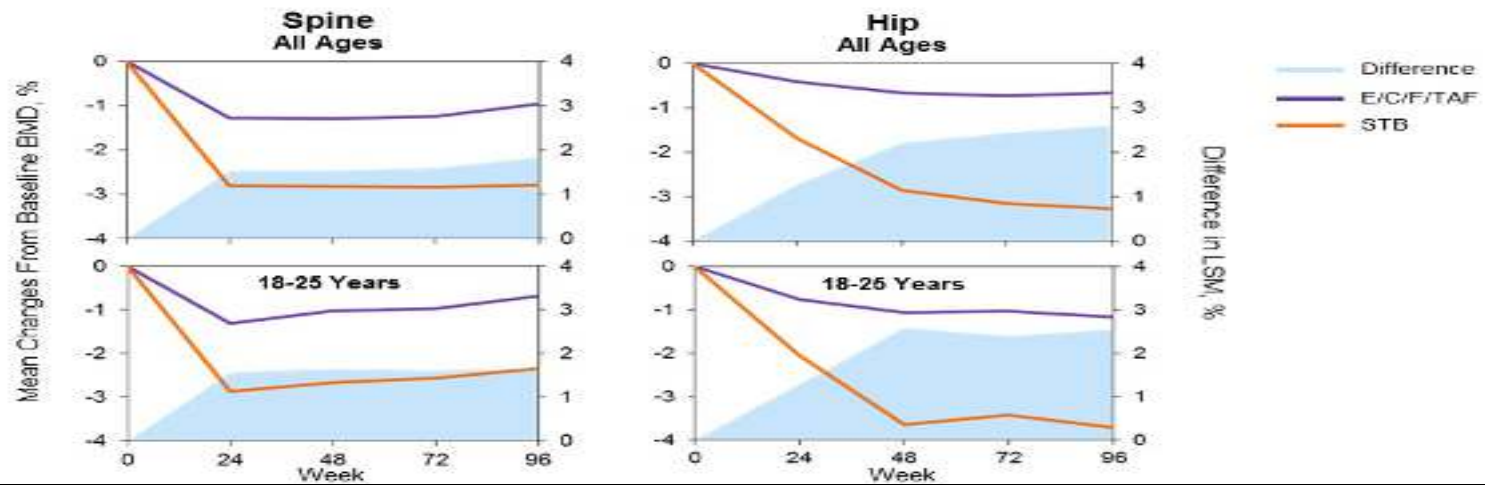
TAF- TDF 96. hafta sonuçları



- TAF/E/C/F: proksimal tübülöpati yok
- TDF/E/C/F: 2 olguda PT, biri kesilmesine rağmen devam etmiş

TAF-TDF 96. hafta sonuçları

Treatment Difference in Change in Spine and Hip BMD Through Week 96 by Age



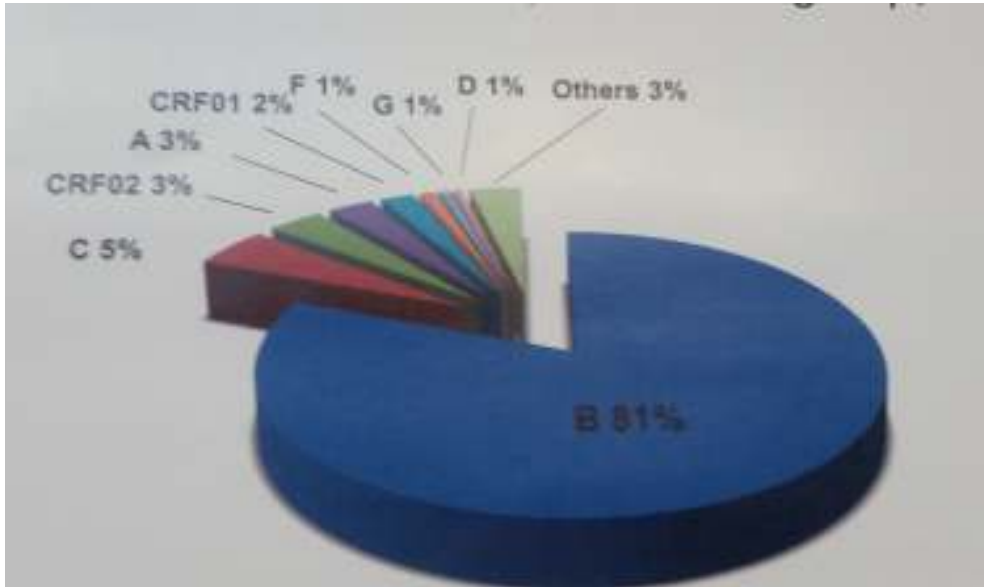
- 2 yıl sonunda TAF/E/C/F ile virolojik baskılanma sürmüştü (%87): TDF'ye eşdeğer
- Renal ve kemik YE güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı TAF üstün
- Sonuç olarak TAF güvenli, iyi tolere edilen başlangıç ve idame tedavi seçeneği

HIV-1 Local Transmission Networks in 9 European countries and Canada: Association with demographic and clinical factors

D. Paraskevis¹, A. Beloukas^{1,2}, K. Stasinou¹, N. Pantazis¹, C. de Mendoza³, C. Kucherer⁴, O. Ratman⁵, D. Bezemer⁶, R. Zangerle⁷, J. Gill⁸, A. d'Arminio Montforte⁹, A.-M. Bakken Kran^{10,11}, K. Porter¹²

- Moleküler metodların kullanılması ile AIDS pandemi çalışmalarında bir devrim
- HIV epidemisinin spesifik risk gruplarında ve spesifik bir bölgede yayılımını anlamak için lokal bulaş ağlarının (LTN) bilinmesi şart
- HIV önleme programları ve halk sağlığı stratejilerini planlayabilmek için geniş ölçekli veri tabanları oluşturulması gerekmektedir

HIV-1 Local Transmission Networks in 9 European countries and Canada: Association with demographic and clinical factors



- Farklı ülkelerden 8955 sekanslık set
- Subtip A, ağırlıklı olarak en çok İspanya ve Norveç'te
- Subtip B, Almanya ve İspanya'da

HIV-1 Local Transmission Networks in 9 European countries and Canada: Association with demographic and clinical factors

- Enfekte bireylerin büyük çoğunluğunun (>%40) lokal bir bulaş ağında (LTN) yer aldığı belirlenmiş
- Bir LTN ye ait olma açısından erkek cinsiyet, MSM, subtip B, genç yaş ve ART naiv olma bağımsız risk faktörleri
- Bu bulgular MSM ve yeni enfekte hastaların HIV-1 epidemisinin yayılımındaki önemini işaret eden yeni çalışmalar ile uyumlu
- Toplum sağlığı ve önlem çalışmalarının planlanmasında çok önemli

LATTE

Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, et al. Cabotegravir and rilpivirine as two-drug oral maintenance therapy: LATTE week 96 results. Program and abstracts of the 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015; Seattle, Washington. Abstract 554LB.

LATTE

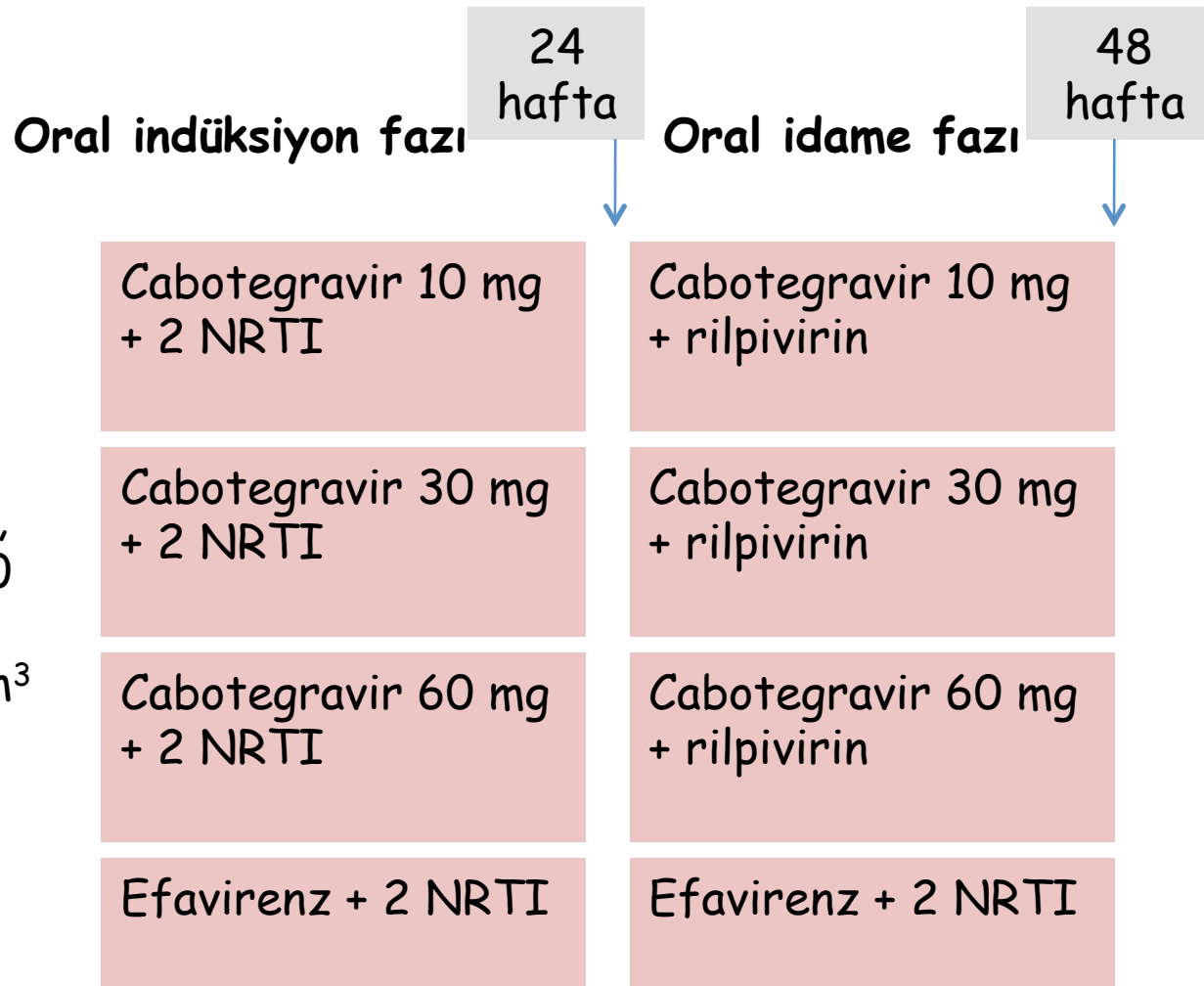
Prospektif, çok merkezli, randomize, kısmen kör, Faz I Ib çalışması

Cabotogravir: Araştırılan HIV integraz inhibitörü

- Uzun etkili sc ya da im enjeksiyonun yanı sıra oral de kullanılabilir
- Uzun etkili formun tek enjeksiyonu 3 ay etkili

3 farklı doz cabotogravir + 2 NRTI; indüksiyon rejimi

Aynı doz cabotogravir + rilpivirin; idame tedavisi



ART naif hasta,
HIV RNA ≥ 1000
kopya/mL
CD4 ≥ 200 h/mm³
n=243

Characteristic	Cabotegravir 10 mg (n = 60)	Cabotegravir 30 mg (n = 60)	Cabotegravir 60 mg (n = 61)	Efavirenz (n = 62)	Total (N = 243)
Male, %	95	97	93	98	96
Median age, yrs	32.0	32.5	36.0	32.5	
Race, %					
• White	62	65	59	63	62
• Black	35	28	30	32	
• Latino	15	27	23	19	
Baseline HIV-1 RNA					
• Median, log ₁₀ copies/mL	4.281	4.178	4.349	4.343	
• Median, copies/mL	19,099	15,066	22,336	22,029	
• ≥ 100,000 copies/mL, %	13	12	20	13	14
Baseline CD4+ cell count					
• Median, cells/mm ³	415.0	404.0	420.0	416.5	
• < 200 cells/mm ³ , %	3	7	3	2	
Hepatitis C virus coinfection, %	0	8	7	2	

Analiz

- Primer sonlanım noktası: 48. haftada HIV RNA <50 kopya/mL
- Sekonder sonlanım noktası: 96. haftada HIV RNA <50 kopya/mL
- Protokole göre virolojik yetersizlik
 - Yanıtsız: 16. haftada ya da sonrasında HIV RNA'da 1 log 10'un altında azalma olması
 - Rebound: HIV RNA < 200 kopya/mL olanlarda ≥ 200 kopya/mL olması veya en düşük son değere göre yarım logdan daha fazla artış olması

HIV RNA < 50 kopya/mL

Cabotegravir

96.
Hafta -
%86

EFV

96.
Hafta -
%83

EFV grubunda tedaviyi sonlandırma daha fazla

<i>Outcome, %</i>	<i>Cabotegravir 10 mg (n = 60)</i>	<i>Cabotegravir 30 mg (n = 60)</i>	<i>Cabotegravir 60 mg (n = 61)</i>	<i>Pooled Cabotegravir Arms (n = 181)</i>	<i>Efavirenz (n = 62)</i>
Withdrawal through Wk 96	23	20	15	19	34

AE, %	<i>Cabotegravir 10 mg (n = 60)</i>	<i>Cabotegravir 30 mg (n = 60)</i>	<i>Cabotegravir 60 mg (n = 61)</i>	<i>Efavirenz (n = 62)</i>
Grade 2-4 drug-related AEs (occurring in > 3% of patients in any arm)	8	13	21	19
• Insomnia	2	3	0	6
• Depression	0	0	3	0
• Nausea	0	3	5	2
• Fatigue	0	3	2	2
• Headache	2	2	5	0
• Rash macular	0	0	0	5
Grade 2-4 drug-related AEs during maintenance phase	2	3	5	3
Serious AEs	12	8	11	6
Serious AEs during maintenance	8	8	8	3
AEs leading to withdrawal	2	3	7	15
ALT abnormalities (any grade)	13	20	28	21
Select grade 3-4 laboratory abnormalities				
• Creatine phosphokinase	12	12	8	15
• Alanine aminotransferase	0	2	3	2
• Lipase	5	3	10	2
• Total neutrophils	2	2	3	3

Diğer Sonuçlar

- İndüksiyon sırasında virolojik yanıtızsızlık 7 olguda
 - Cabotegravir kolu: n = 3
 - Efavirenz kolu: n = 4
 - Tedavi ile ortaya çıkan fenotipik ya da genotipik direnç yok
- İdame fazı sırasında 5 olguda daha virolojik yanıtızsızlık
 - Cabotegravir/rilpivirin kolu: n = 3
 - Efavirenz kolu: n = 2
 - Cabotegravir kolunda 3 olguda tedavi ile ortaya çıkan direnç
 - Plazma ilaç düzeyi < %50 olan 1 hastada NNRTI ve InSTI direnci
 - İki hastada sadece NNRTI direnç mutasyonu (hastalardan biri takip edilemediği için virolojik yetmezlik doğrulanamadı)
- CD4(+) hücre sayısındaki artış her iki tedavi kolunda da benzer

Outcome	Pooled Cabotegravir Arms (n = 160)	Efavirenz (n = 47)
Median CD4+ cell count (IQR)	412.0 (333.0-548.0)	416.5 (304.0-651.0)
Change from baseline at Wk 96 (IQR)	+259.5 (137.0-355.0)	+289.0 (158.0-415.0)

IQR, interquartile range.

**Pre-exposure prophylaxis to prevent the
acquisition of HIV-1 infection
(PROUD):
effectiveness results from the pilot
phase of a pragmatic open-label
randomised trial**

**www.thelancet.com Published online September 10,
2015 [http://dx.doi.org/10.1016/
S0140-6736\(15\)00056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2)**

- Açık uçlu randomize çalışma
- 13 cinsel yolla bulaşan hastalık merkezi
- HIV negatif MSM'ler -Önceki 3 ay içinde anal teması olmuş
- Randomizasyon
 - 1. grup Tenofovir disoproksil fumarat / emtrisitabin 1 x 1
 - 2. grup 1 yıl izlem
- 3 ayda bir HIV açısından tetkik yapılmış

- Kasım 2012- 30 Nisan 2014
- 544 birey dahil edilmiş
 - 275 kişi tenofovir alan grupta
 - 269 kişi izlenen grupta
- İzlem süresi tamamlanmış
 - 243 (%94) tenofovir alan grupta
 - 222 (%90) izlenen grupta

- 3 HIV olgusu (1.2/100 hasta/yıl)-
tenofovir başlanan grupta
- 20 HIV olgusu (9.0/100 hasta/yıl) -
izlenen grupta
 - 174 temas sonrası profilaksi
- Bu grupta HIV infeksiyonunu önlemek
için 13 bireye profilaksi verilmeli

WHO - PrEP

Yüksek risk altındaki bireylere diğer korunma önlemlerinin yanısıra tenofovirle temas öncesi profilaksi önerilebilir
(güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)

Yüksek Risk:

- Temas öncesi profilaksi uygulanmaksızın HIV insidansının yılda %3'ten fazla olduğu bireyler (MSM, transseksüeller, tanı konmamış ya da tedavi edilmemiş HIV pozitif partneri olan heteroseksüel erkek ve kadınlar)
- Maliyet, mevcut kaynaklar, fizibilite, talep vb faktörlere göre eşik değişiklik gösterebilir