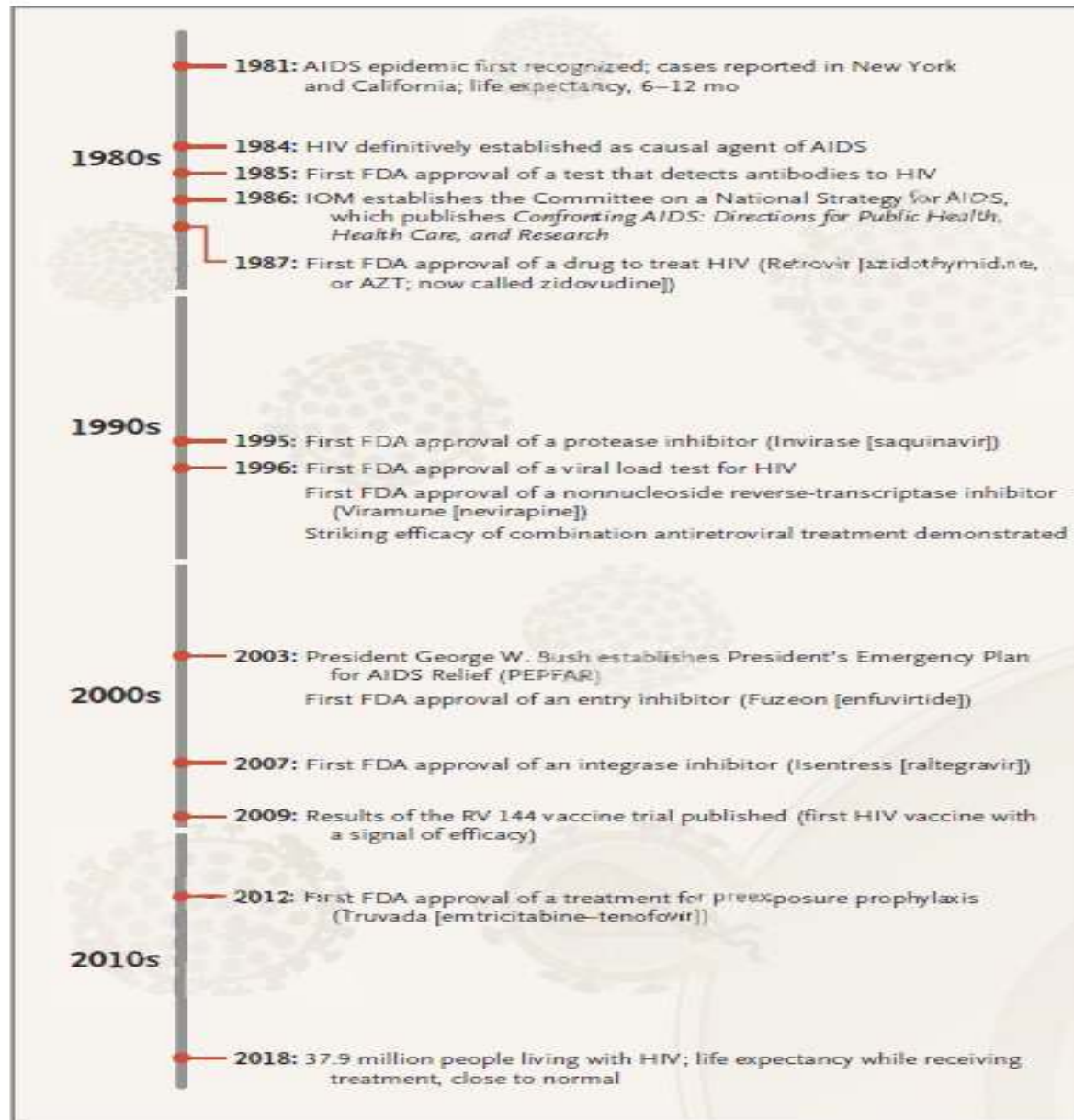


HIV Tedavisinin Evrimi

Prof. Dr. Halis Akalın

Four Decades of HIV/AIDS — Much Accomplished, Much to Do

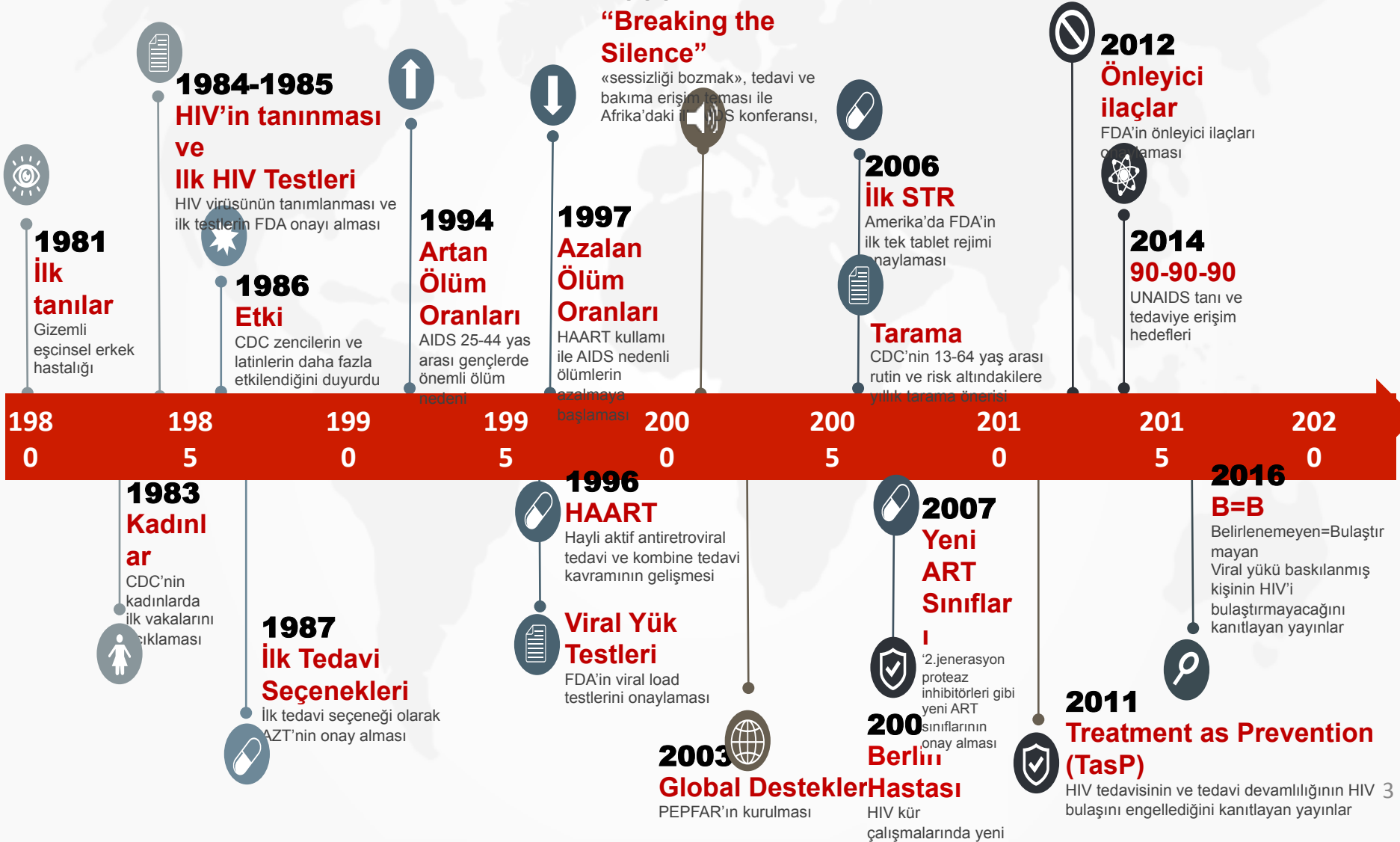
Anthony S. Fauci, M.D., and H. Clifford Lane, M.D.



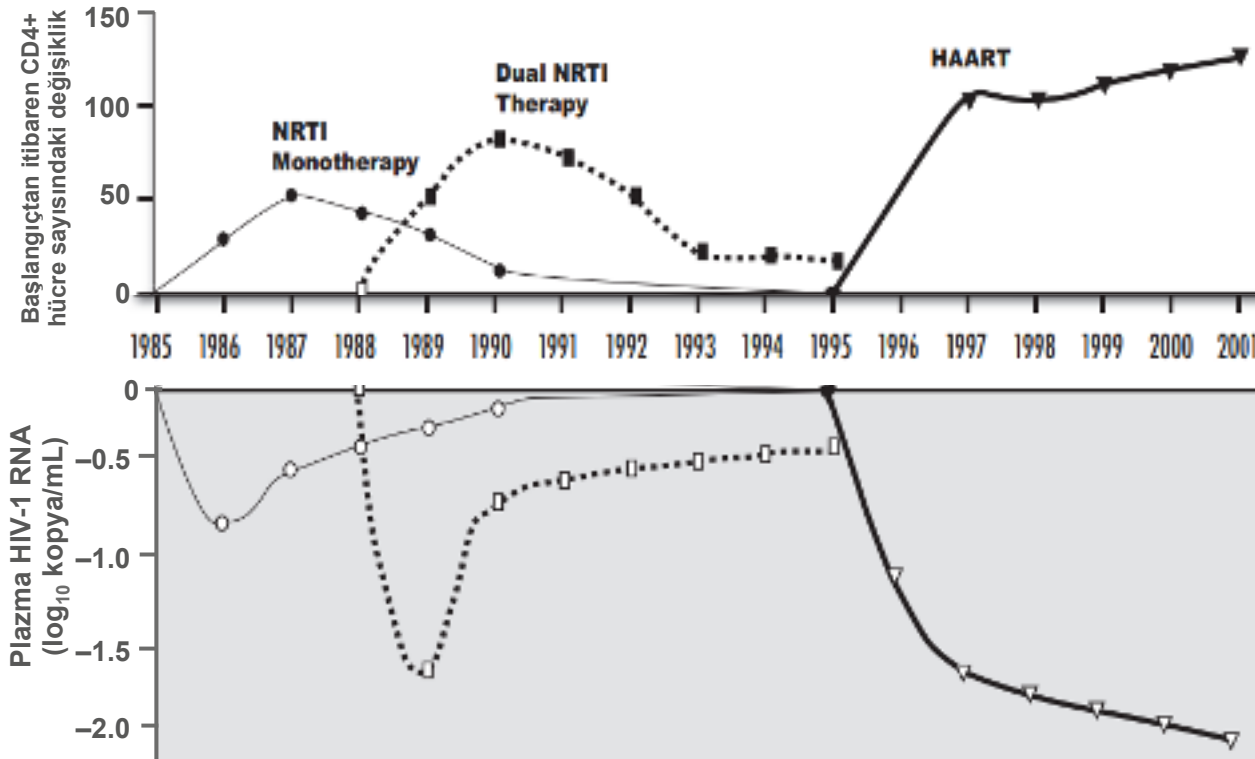
Progress against the HIV/AIDS Epidemic.

HIV ve AIDS'in 40 yıllık geçmişi

Epideminin zaman tüneli



1985'ten itibaren HIV tedavisinin evrimi



● Monoterapi
●● 2DC
▼ Üçlü tedavi (HAART)

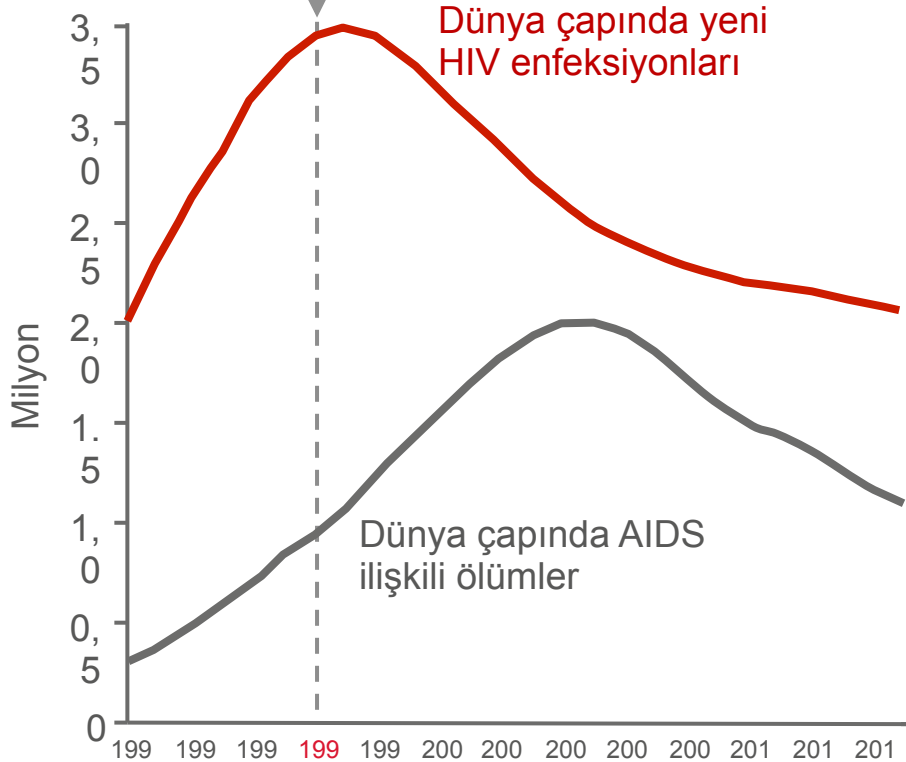
- Bakım standardında zaman içinde monoterapiden üçlü tedavi rejimlerine doğru meydana gelen geçiş, **daha kalıcı immünolojik kontrol ve virolojik baskılama sağlamıştır**

2DC, iki ilaç kombinasyonları; HAART, yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi; NRTI, nükleosid revers transkriptaz inhibitörü; RNA, ribonükleik asit.
Modified from: Cohen CJ. *J Manag Care Pharm* 2006;12(suppl S-b):S6-11.

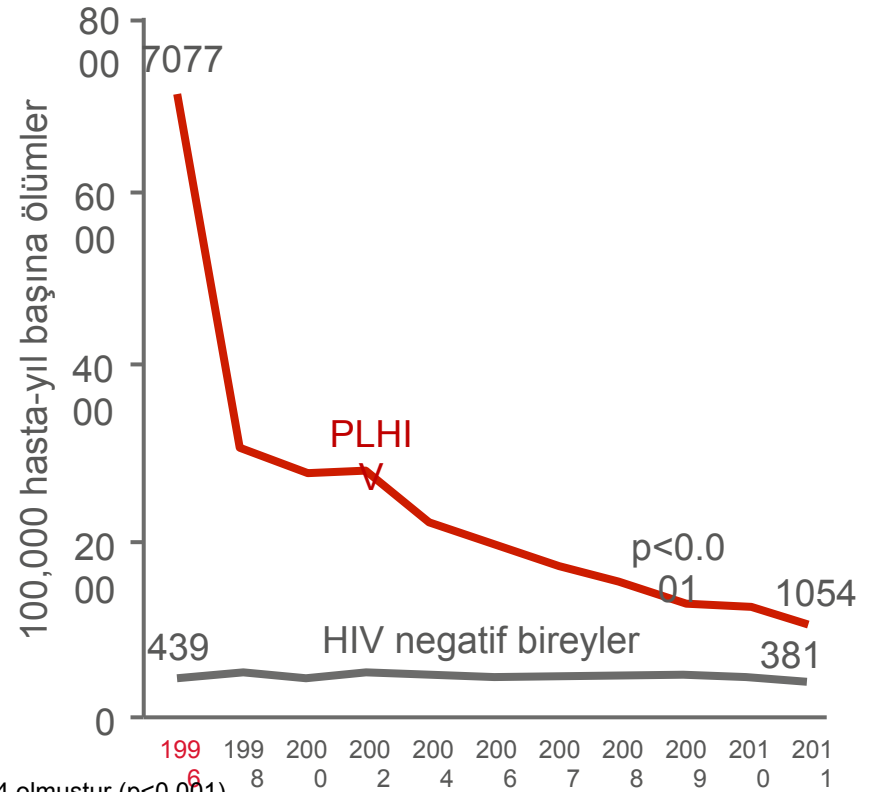
Üçlü tedavinin geliştirilmesinden bu yana, HIV mortalite oranları önemli ölçüde azalmıştır

Küresel HIV istatistikleri¹

Üçlü tedavi²



Mortalite oranları:
Kaiser Permanente Kaliforniya³



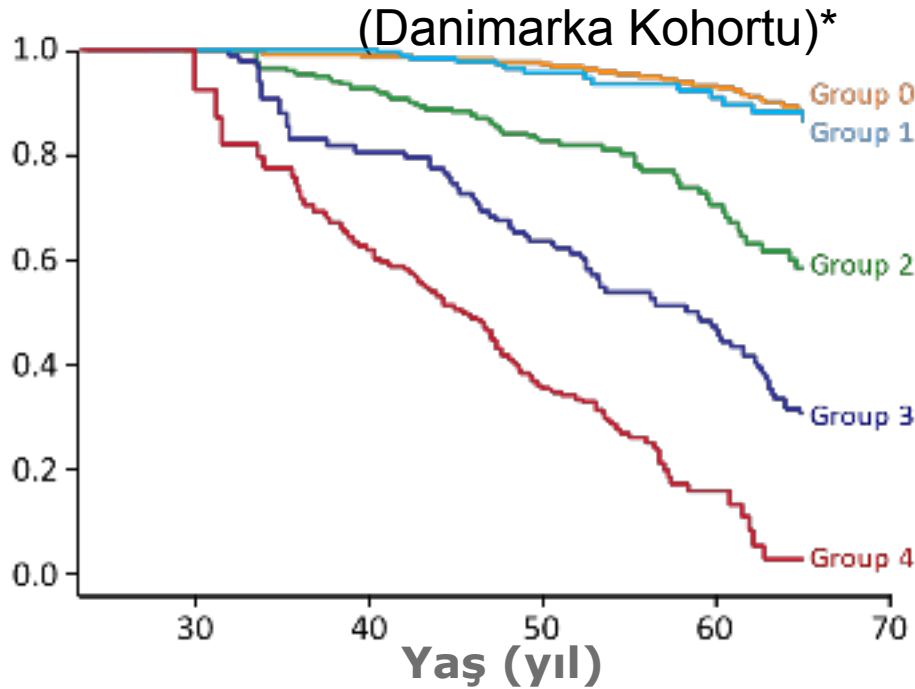
*1996–1997 arasında 100,000 kişi-yılda 7077'ye, 2011'de 100,000 kişi-yılda 1054 olmuştur ($p < 0.001$).

-PLHI, HIV'le yaşayan bireyler.

1. Roser M, Ritchie H. HIV/AIDS. Available at: www.ourworldindata.org/hiv-aids. Son erişim: Ekim 2019; 2. Gulick RM, et al. *N Engl J Med* 1997;337:734–9; 3. Marcus J *Immune Defic Syndr* 2016;73:39–46.

Başarılı tedavi alan ve risk faktörleri olmayan HIV+ bireylerdeki mortalite, HIV negatif popülasyon ile benzerdir

HAART başlanan HIV pozitif kişilerde ve genel popülasyonda kümülatif sağkalım



Çalışma popülasyonu :

Grup 0: Popülasyon karşılaştırma kohortu (turuncu çizgi, N=9,068)

Grup 1: HIV risk faktörleri, komorbidite veya alkol/madde kötü kullanımı olmayan HIV pozitif hastalar (N=871)

Grup 2: HIV nedeniyle immünitesi bozulmuş, ancak komorbidite veya alkol/madde kötü kullanımı olmayan HIV pozitif hastalar (N=704)

Grup 3: Komorbiditesi olan ancak alkol/madde kötü kullanımı olmayan HIV pozitif hastalar (N=379)

Grup 4: Alkol/madde kötü kullanımı olan HIV pozitif hastalar (N=313)

*Süre HAART başlandıktan 1 yıl sonra hesaplanmaya başlanmıştır

Current and future priorities for the development of optimal HIV drugs

Marco Vitoria, Ajay Rangaraj, Nathan Ford, and Meg Doherty

ARV drugs

- 1987 – Zidovudine (AZT)
- 1991 – Didanosine (ddI)*
- 1992 – Zalcitabine (ddC)*
- 1994 – Stavudine (d4T) *
- 1995 – Lamivudine (3TC) , Saquinavir (SQV)*
- 1996 – Indinavir (IDV)*, Nevirapine (NVP), Ritonavir (RTV)
- 1997 – Delavirdine (DLV)*, Nelfinavir (NFV)*
- 1998 – Abacavir (ABC), Efavirenz (EFV)
- 1999 – Amprenavir (APV)*
- 2000 - Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
- 2001 - Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
- 2003 – Atazanavir (ATV), Emtricitabine (FTC), Enfuvirtide (ENV),
Fosamprenavir (fAPV)*
- 2005 – Tipranavir (TPV)*
- 2006 – Darunavir (DRV)
- 2007 – Maraviroc (MVC)
- 2008 – Etravirine (ETR), Raltegravir (RAL)
- 2011 – Rilpivirine (RIL)
- 2012 - Elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI)
- 2013 – Dolutegravir (DTG)
- 2015 - Tenofovir alafenamide (TAF)
- 2018 – Bictegravir (BIC), Doravirine (DOR), Ibalizumab (IBZ)

Pre HAART Era

HAART Era

Dual and triple fixed-dose combinations

- 1997 – AZT/3TC
- 2000– AZT/3TC/ABC
- 2002– d4T/3TC*, d4T/3TC/NVP*
- 2004 – ABC/3TC, TDF/3TC , TDF/FTC
- 2005 -AZT/3TC/NVP
- 2006 – TDF/FTC/EFV₆₀₀
- 2011 – TDF/FTC/RIL
- 2012 – TDF/FTC/EGV/COBI
- 2014 – ABC/3TC/DTG
- 2015 - RAL/3TC, TAF/FTC/EVG/COBI
- 2016 – TAF/FTC, TAF/FTC/RIL,
- 2017 – DTG/RIL, TDF/3TC/DTG, TDF/3TC/EFV₄₀₀
- 2018 – TAF/FTC/DRV/COBI, TAF/FTC/BIC, TDF/3TC/DOR

** Products withdrawn from the market or no longer recommended*

Günümüzde HIV Tedavisinde bir ART'den beklentiler...

- Potent
- Güvenilir
- Tolere edilebilir
- Kullanımı kolay...

... sürekli virolojik kontrolü sağlamak için ¹

ART'nin temel hedefleri¹:



HIV RNA'nın yüksek ve sürdürülebilir bir şekilde baskılanması



İmmünolojik fonksiyonun restorasyonu ve korunması



HIV ile ilişkili morbiditede azalma ve sağkalım süresinin ve kaliteli yaşam süresinin uzaması



HIV bulaşının önlenmesi

Tedavinin günümüzdeki amacı, hastaların yaşamları boyunca 4. 90'a* ulaşmalarını desteklemek için 'saptanamayanın ötesine geçmek²

*UNAIDS fourth 90: 90% of PLHIV have a good quality of life.

1. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>. Erişim tarihi Mart 2020. 2. Lazarus JV, et al. BMC Medicine 2016;14:94.

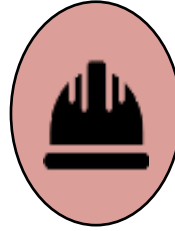
Günümüzde HIV Tedavisinde bir ART'den beklentiler...



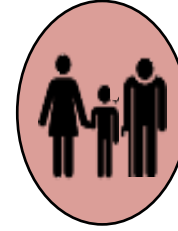
Uzun dönemde korunan etkililik¹⁻³



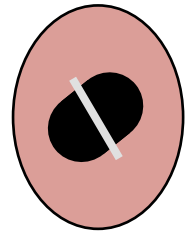
Dirence karşı yüksek genetik bariyer⁴



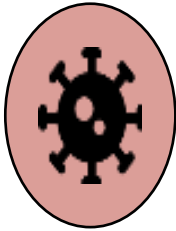
Olumlu güvenlik profili⁵⁻⁷



Özel hasta gruplarında belirlenmiş etkililik⁸⁻¹³



Tek tablet rejimi ile günde tek doz kullanım kolaylığı⁵⁻¹⁷



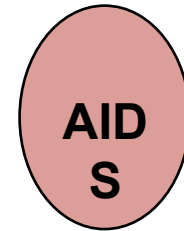
HIV-1 DNA rezervuarında ve immün aktivasyonda azalma^{18,19}



AIDS ile ilişkili/ ilişkisiz morbidite/ mortalite üzerinde olumlu etki²⁰



Hızlı ART başlangıcı^{21,22}



Yüksek viral yük ve/veya düşük CD4 sayılı hastalarda kullanım²³⁻²⁵

Full 360, UNAIDS 90-90-90 hedefine, HIV+ bireyler için yaşam boyu iyi sağlık hedefinin eklendiği genişletilmiş bir vizyonudur

3. 90: ART ile viral süpresyon

- %90 HIV+ bireyin HIV RNA'sının baskınlanması

Sürdürülebilir ART'nin başlanması

- %90 HIV+ bireyin tedavi alıyor olması



4. 90: Yaşam Boyu Yaşam Kalitesi

- %90 HIV+ bireyin sağlıklı olması

1. 90: Tanı

- %90 HIV statüsünü bilen bireyler

ART, antiretroviral therapy; PLHIV, people living with HIV; UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.

1. UNAIDS. 2017. Available at: www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf. Erişim tarihi, Ekim 2019; 2.

Lazarus J et al. *BMC Med* 2016;14:94.

ART Seçimi

- HIV-RNA düzeyi
- CD4+ T-lenfosit sayısı
- HIV genotipik direnç testi
- HLA-B5701
- Bireysel tercih
- Verilen rejime uyum
- ART başlanma zamanı
- Komorbiditeler
- Koinfeksiyonlar(HBV, HCV, TBC)
- Gebelik

Omurga



Backbone: 2 NRTIs



Backbone



Plus



INSTI

or



PI

or



NNRTI

INSTI? PI? NNRTI?

- Etkililik
- Direnç bariyeri
- İstenmeyen etkiler
- Kullanım kolaylığı
- Komorbiditeler
- Kullandığı ilaçlar
- İlaç-ilaç etkileşimleri

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use. Choice of ART during pregnancy should be guided by recommendations from the [Perinatal Guidelines](#).

INSTI plus 2 NRTIs:

- BIC/TAF/FTC (AI)^c
- DTG/ABC/3TC (AI)—if HLA-B*5701 negative
- DTG plus (TAF or TDF)^a plus (FTC or 3TC) (AI)

INSTI plus 1 NRTI:

- DTG/3TC (AI), except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, HBV coinfection, or in whom ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available



Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)

- Hızlı Tedavi = Tanıdan sonraki günler veya haftalar içinde (Rapid, Prompt)
- Hemen(acil) Tedavi = Aynı Gün Tedavi (Immediate, Urgent)



Immediate Antiretroviral Therapy Initiation on the Day of HIV Diagnosis

Since individuals may fail to engage in care between the initial HIV diagnosis (or first clinic visit) and the time ART is prescribed, some groups have proposed rapid ART initiation on the same day of HIV diagnosis as a strategy to increase ART uptake and engagement in care and to accelerate the time to ART-mediated viral suppression. Rapid ART initiation also has the potential to reduce the time during which people with newly diagnosed HIV can transmit HIV. The rapid ART initiation strategy is supported by randomized controlled trials that were performed in resource-limited settings outside of the United States²⁷⁻²⁹ and observational trials in the United States that included both immediate initiation of ART (on the day of diagnosis)³⁰⁻³² and rapid ART initiation (within days or weeks of diagnosis).^{32,33} The results from some of these studies are discussed below.

BIKTARVY® klinik çalışma ve klinik pratik tecrübesi artmaktadır¹⁻³

Klinik Çalışmalar

- > BIKTARVY® maruziyeti olan **4058** katılımcının **7473** hasta yıllık takibi¹
- > 144 haftaya kadar maruziyet raporlanmıştır²
 - > ART naif hastalardaki çalışmalar devam etmektedir, açık etiketli uzatma fazıyla birlikte toplam 5 yıla uzatılmıştır¹

Klinik Pratik

- > **598,686** hasta yıllık takip¹
- > Yetişkinlerde HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için **59 ülkede** onaylı¹
- > İlk onay 2018'de - Şubat (FDA) ve Haziran (EMA)

2478* katılımcılı Faz 3-4 çalışmalarında 24 -144 haftada BIKTARVY® ile direnç gelişimi görülmemiştir

1. Gilead Sciences, Data on File
2. Orkin C, et al. Lancet HIV. 2020; 7: e389-400
3. BIKTARVY® Kısa ürün bilgisi, 20 Aralık 2019.

