

HIV/AIDS TEDAVİSİ: KİME, NE ZAMAN, HANGİ TEDAVİ?

Dr.Selçuk KAYA

KTÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD, Trabzon.

17.10.2015

SUNUM PLANI

- ▶ ART hedefleri, avantaj ve dezavantajlar, tedavideki ilaçlar
- ▶ Elimizdeki ART seçenekleri
- ▶ Günümüze değin rehber önerileri
- ▶ Son DHHS kılavuzu tanımlamalar
- ▶ Son DHHS kılavuzu tedavi önerileri
- ▶ Son DHHS ve EACS kılavuzu switch önerileri
- ▶ KTÜ günde tek doz tedavi (STTIBILD) switch yaklaşımı



ART hedeflerimiz nelerdir?

- ▶ İmmunolojik fonksiyonları koruyup iyileştirmek
- ▶ Viral RNA'yı maksimum düzeyde ve uzun süreli baskılamak
- ▶ Bulaşmayı engellemek
- ▶ Yaşam kalitesini arttırmak
- ▶ Morbidite ve mortaliteyi engellemek



HIV-RNA supresyonu sağlanamazsa/ virolojik rebound olursa:

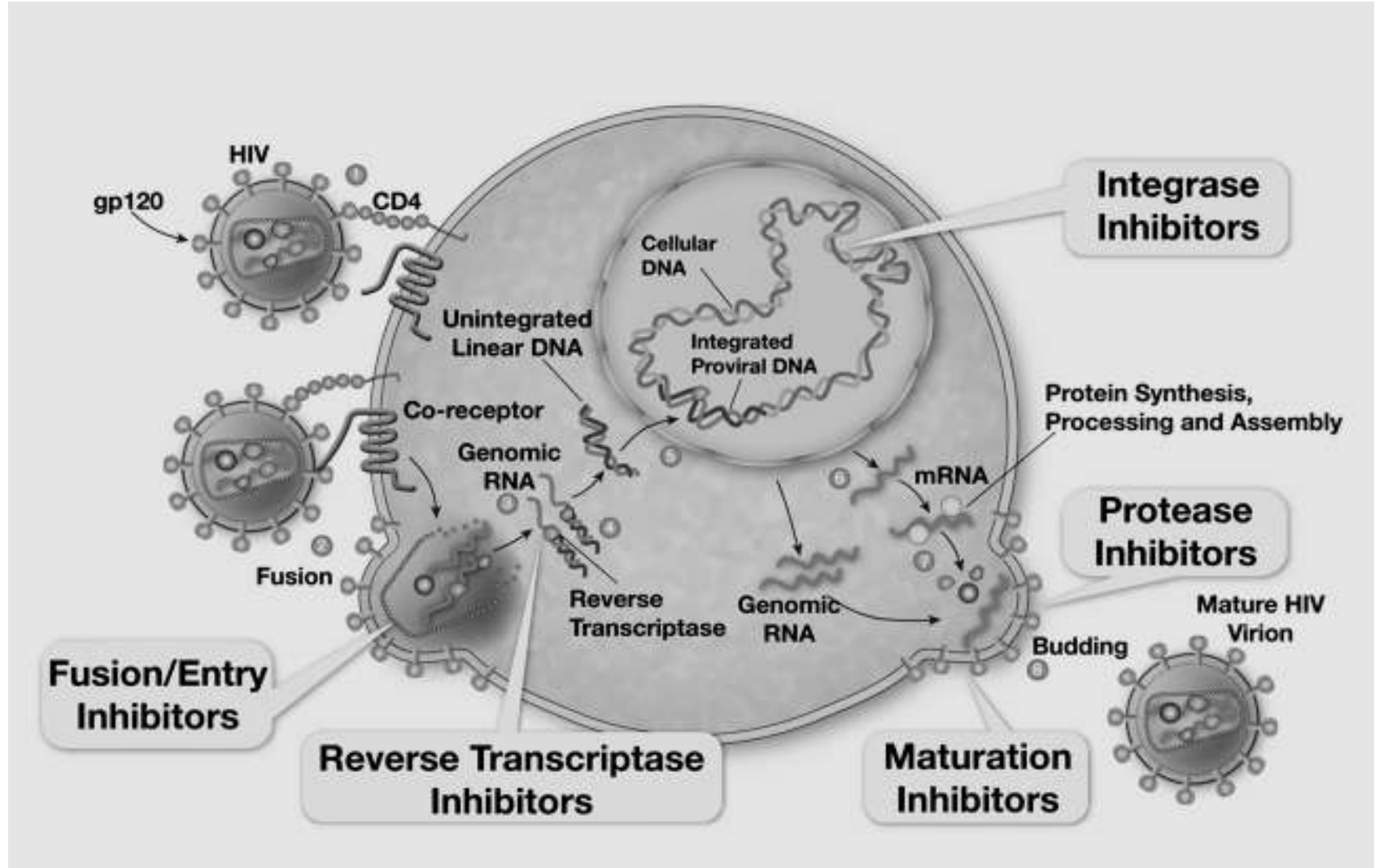
- ▶ **Rejimde bulunan 1/daha fazla ilaca sıklıkla direnç gelişir**
 - ▶ Tahminen ART alan hastaların %25 inde direnç gelişmekte
 - ▶ Bu hastaların çoğu da tedaviye uyumsuz hastalardır
 - ▶ Direncin yaygın olduğu hasta gruplarının tedavisi kompleks bir konu olup, hiv ekspertleriyle birlikte yürütülmelidir

Gardner EM. Clin Infect Dis. 2011;52(6):793-800.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2011;60(47):1618-1623.



ART'de kullanılan ilaçların etki mekanizmaları



ART ilaç sınıfları-1

NRTI

- ▶ **Tenofovir (TDF)**
- ▶ **Emtrisitabin (FTC)**
- ▶ Lamivudin (3TC)
- ▶ Zidovudin (AZT)
- ▶ Abakavir (ABC)
- ▶ Zalcitabin (ddC)
- ▶ Didanozin (ddI)
- ▶ Stavudin (d4T)

NNRTI

- ▶ **Efavirenz (EFV)**
- ▶ Nevirapin (NVP)
- ▶ Rilpivirin (RPV)
- ▶ Etravirin (ETV)
- ▶ Delaviridin (DLV)



ART ilaç sınıfları-2

Proteaz inhibitörleri

- ▶ Tipranavir (TPV)
- ▶ İndinavir (IDV)
- ▶ Sakinavir (SQV)
- ▶ **Lopinavir (LPV)**
- ▶ **Ritonavir (RTV)**
- ▶ **Darunavir (DRV)**
- ▶ Atazanavir (ATV)
- ▶ Amprenavir (APV)
- ▶ Fosamprenavir (FPV)
- ▶ Nelfinavir (NFV)

İntegröz inhibitörleri

- ▶ **Raltegravir (RAL)**
- ▶ **Dolutegravir (DTG)**
- ▶ **Elvitegravir kobistat (EVG/cobi)**

Giriş inhibitörleri

Maravirok (MVC)

Füzyon inhibitörleri

Enfuvurtid (T-20)

▶

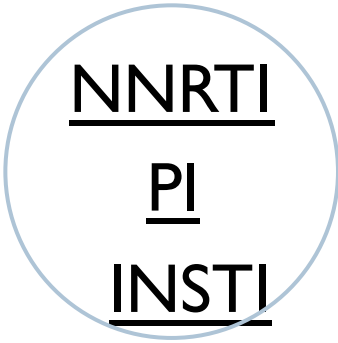
ART avantaj ve dezavantajları

- ▶ Yaşam kalite ve süresinde artış
- ▶ Fırsatçı enf.da azalma
- ▶ Direnç sorunu
- ▶ Uzun süreli tedavi
- ▶ Yan etkiler
- ▶ Çoklu ilaç tedavisi
- ▶ Maliyet



Tedavide öncelikli kural

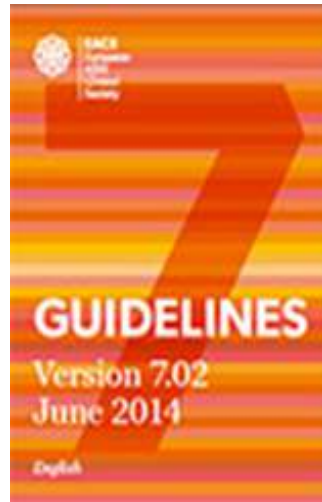
- ▶ 2 veya daha fazla sınıftan en az 2 tercihen 3 ilaçlı kombinasyonlar kullanılmalıdır

- ▶ 2 NRTI + 

HIV/AIDS TEDAVİ REHBERLERİ



**DHHS
2015**



**EACS
2013**



**IAS
2012**



**WHO
2013**



**BHIVA
2013**

Tedaviye ne zaman başlanmalı? (DHHS)

- ▶ Hasta tedaviye istekli ve hazır olmalı,
- ▶ Tedavi yarar ve riskleri ve uyumun önemi hakkında bilgilendirilmeli (AIII)



DHHS tedavi kriterleri-1

▶ Klinik ve/veya CD4 sayısı

- ▶ CD4<350 (AI)
- ▶ CD4 350-500 (AII)
- ▶ CD>500 (BIII)

- ▶ AIDS göstergesi hast. öyküsü (AI)
- ▶ Gebelik (AI)
- ▶ HIVAN (AII)
- ▶ HBV tedavi endikasyonlu olan koenf (AIII)
- ▶ HCV koenf (BII)
- ▶ HIV ilişkili demans (AI)

▶ ÖNERİ

- ▶ ART BAŞLA

- ▶ ART BAŞLA



DHHS tedavi kriterleri-2

▶ Klinik ve/veya CD4 sayısı

- ▶ Bulaşı engellemek
 - ▶ Perinatal (AI)
 - ▶ Heteroseksüel (AI)
 - ▶ Diğer risk grupları (AIII)
- ▶ Diğer
 - ▶ Erken HIV enfeksiyonu (BII)
 - ▶ >50 yaş (BIII)

▶ ÖNERİ

- ▶ ART BAŞLA
- ▶ ART BAŞLA



EACS

	CD4 350-500	CD4>500
Semptomatik HIV hastalığı	Ö	Ö
Gebelik	Ö	Ö
HIV ilişkili (olası) durumlar (CDC B ve C dışı durumlar)		
HIVAN	Ö	Ö
HIV ilişkili nörokognitif bozukluk	Ö	Ö
Hodgkin lenfoma	Ö	Ö
HPV ilişkili kanserler		
KT/RT gerektiren AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler	D	D
Otoimmün hastalıklar	D	D
KVH için yüksek risk faktörü (10 yıllık risk >20%) /KVH öyküsü	D	D
Asemptomatik HIV enf.	D	D
HIV bulaşını azaltmak için	D	D

IAS-1

- ▶ CD4<500 (A1a)
- ▶ CD4>500 (B111)
- ▶ Gebelik (A1a)
- ▶ Kr.HBV koenf. (A11a)
- ▶ Kr.HCV koenf. (C111)
 - ▶ **CD4>500 ise ART HCV tedavisi sonrasında ertelenebilir**
- ▶ **60 yaş (B11a)**
- ▶ HIVAN (A11a)



IAS-2

- ▶ Akut primer HIV enf (semptomdan bağımsız) (BIII)
- ▶ Fırsatçı enf.varsa tercihen ilk 2 haftada ART'ye bir an önce başlanmalı (A1a)
- ▶ Tüberkülozlu hastada:
 - ▶ CD4<50 ise tedaviye ilk 2 haftada
 - ▶ CD4>50 ise tedaviye 8-12 haftada başlanır (BIII)



BHIVA

- ▶ AIDS/major enf.ile başvuran hasta:
 - ▶ AIDS tanımlayıcı hast./ciddi bakteriyel enf. ile başvuran ve $CD4 < 200$ olan hastada özgül antibiyoterapi başlandıktan sonra ilk 2 hafta içinde ART başlanması önerilir (BI)
- ▶ Primer HIV enf (aşağıdaki kriterlerden biri varsa)
 - ▶ **Nörolojik tutulum (DI)**
 - ▶ **AIDS tanımlayıcı hastalık (AI)**
 - ▶ **$CD4 < 350$ (CI)**
- ▶ Bulaş riskini azaltmak için:
 - ▶ **$CD4 > 350$ olan hasta bulaş riskini azaltmak için ART başlanmasını istiyorsa (uzman görüşü)**

WHO

Ciddi/ileri HIV enf (DSÖ evre 3 veya 4)	CD4'den bağımsız olarak ART başla
DSÖ klinik evre 1 veya 2	CD4<500 olan hastaya ART başla (≤ 350 olanlar öncelikli)
Tüberküloz	CD4 den bağımsız olarak ART başla
HBV koenf	CD4 ≤ 500 olanlara ART başla İleri evre KC hast olanlarda CD4'e bakmadan ART başla
HIV serodiskordan çiftler	CD4 den bağımsız olarak ART başla
Gebe ve emziren hastalar	CD4 den bağımsız olarak ART başla

EACS

Tercih edilen ilaçlar	Alternatif tedaviler
NNRTI temelli EFV veya RPV+ ABC/3TC veya TDF/FTC	PI/r FVP/r LPV/r SQV/r
PI temelli ATV/r veya DRV/r+ ABC/3TC veya TDF/FTC	NNRTI NVP
INI temelli RAL+ TDF/FTC veya ABC/3TC	NRTI ddl/3TC veya ddl/FTC TDF-3TC ZDV/3TC
	CCR5 inh MVC
	INI EVG/cobi

IAS

	Tercih edilen tedavi	Alternatif tedavi
NNRTI + NRTI	EFV+ TDF/FTC (A1a) EFV+ ABC/3TC (A1a)	NVP+ TDF/FTC (veya ABC/3TC) (B1a) RPV+ TDF/FTC veya RPV+ ABC/3TC) (B1a)
PI/r + NRTI	DRV/r+ TDF/FTC (A1a) ATV/R+ TDF/FTC (A1a) ATV+ ABC/3TC (A1a)	DRV/r+ ABC/3TC (B111) LPV/r+ TDF/FTC veya ABC/3TC (B1a)
INI + NRTI	RAL+ TDF/FTC (A1a)	RAL+ ABC/3TC (B11a) EVG/cobi/TDF/FTC (B1b)



BHIVA

	İlk tercih	Alternatif tedavi
NRTI backbone	TDF/FTC	ABC/3TC
3.ilaç	ATV/r DRV/r EFV RAL EVG/cobi	RPV LPV/r FVP/r NVP



WHO

Tercih edilen tedaviler	TDF/3TC (veya FTC)+ EFV
Alternatif tedaviler	AZT+ 3TC+ EFV (veya NVP) TDF+ 3TC (veya FTC)+ NVP
Özel durumlar	ABC, d4T ve güçlendirilmiş PI içeren rejimler



TEDAVİYE NE ZAMAN BAŞLANMALI??

- ▶ **START Çalışması** (Mart 2011-Aralık 2016)
 - ▶ 35 dünya ülkesi (Amerika,Avrupa ve Asya,Avustralya'dan) randomize kontrollü
 - ▶ 4685 HIV/AIDS hastası yaş ort 36
 - ▶ 1.grup-aseptomatik CD4 sayısı>500 hastalara ART verildi
 - ▶ 2.grup CD4 sayısı 350'ye kadar/AIDS göstergesi hast.gelişene kadar ART geciktirildi
 - ▶ Sonuç:AIDS ilişkili (kanser vb) ve AIDS ilişkili olmayan durumlar (major **cardiovasküler**, renal and karaciğer hst, non-AIDS kanser),ve AIDS'e atfedilmeyen ölümler)2.grupta daha sık
-



The New York Times

HEALTH

Millions More Need H.I.V. Treatment, W.H.O. Says

By *WORLDWIDE REPORTER* 10/27/04

Everyone who has H.I.V. should immediately be put on antiretroviral drugs, and persons at risk of becoming infected should be offered preventive doses of similar drugs, the World Health Organization said on Wednesday in a broad new H.I.V. treatment and prevention guideline.

The guideline increases by nine million the number of people who should get treatment and by nearly 10 million the number who should get preventive doses. Previous guidelines recommended them for gay men, prostitutes, people with infected partners and others; the new guideline effectively brings 10 million of women and girls in Africa.



PHOTOGRAPH BY AP/WIDEWORLD
PHOTOGRAPH BY AP/WIDEWORLD
PHOTOGRAPH BY AP/WIDEWORLD

WHO/2015

- ▶ HER HIV (+) e ART başlanmalı
 - ▶ HIV replikasyonununun negatif etkilerini önlemek
 - ▶ Sürviyi artırmak
 - ▶ HIV yayılımını önlemek

CIPRA HAITI NEJM 2010

HPTN 052 NEJM 2011

TEMPERANO NEJM 2010

START NEJM 2015



DHHS 2015 REHBERİ

TANIMLAR

TEDAVİ ÖNERİLERİ



Virolojik tanımlamalar-1

- ▶ **Viral supresyon:** Güncel testlerle HIV-RNA'nın LLOD'nin altında saptanması
- ▶ **Virolojik yetersizlik:** HIV-RNA'nın <200 c/ml sağlanamaması veya sürdürülememesi
- ▶ **İnkomplet viral cevap:** 24 hafta ARV sonrasında 2 ardışık ölçümde HIV-RNA >200 c/ml olması



Virolojik tanımlamalar-2

- ▶ **Viral rebound:** Viral supresyondan sonra HIV-RNA >200 c/ml olması
- ▶ **Viral blip:** Viral supresyondan sonra izole bir HIV-RNA pozitifliği olup sonrasında supresyonun sağlanması



Virolojik başarısızlığın nedenleri

Hastayla ilişkili nedenler

- ▶ Bazal/tö HIV-RNA yüksekliği
- ▶ TÖ CD4 sayısının düşüklüğü
- ▶ Komorbiditeler (ilaç kul vs)
- ▶ İlaç dirençli virüs varlığı
- ▶ Önceki tedavi başarısızlığı
- ▶ Uyum ve randevulara gelmeme
- ▶ ART de aksamalar

ART rejimiyle ilişkili nedenler

- ▶ İlaç yan etkileri ve toksisite
 - ▶ Suboptimal farmakokinetik
 - ▶ Suboptimal viral güç
 - ▶ Suboptimal rejimlere önceki maruziyet
 - ▶ Besinle etkileşimler
 - ▶ İlaç fazlalığı ve doz sıklığı
 - ▶ İlaç-ilaç etkileşimleri
 - ▶ Reçeteleme hataları
-



Virolojik başarısızlığın değerlendirilmesi

- ▶ Çoğu hastada yetersizliğin nedeni saptanabilir
- ▶ Bazı hastalarda herhangi bir neden bulunamaz
- ▶ Nedenin tespiti tedavi değişikliği gündeme gelebileceği için **önemlidir**



Uyum sorunları

- ▶ İlaç intoleransı
- ▶ İlaç rejiminin kullanımında güçlükler
- ▶ Depresyon
- ▶ Aktif madde kullanımı sorgula
 - ▶ Ve mümkünse rejimi simplifiye et



Medikasyon intoleransı

- ▶ Kullanılan rejime hastanın tolerasyonuna bak
- ▶ Yan etkilerin ciddiyet ve süresini değerlendir
- ▶ **Küçük yan etkiler de uyum sorununa yol açabilir**
 - ▶ Semptomatik tedavi ver (antiemetik, antidiyareik vb)
 - ▶ Aynı ilaç sınıfı içinde değişiklik yap
 - ▶ Bir ilaç sınıfından diğerine geçiş yap (NNRTI- PI) (NNRTI-INSTI)



Farmakokinetik sorunlar

- ▶ Her ilacın besinle etkileşimini incele ve buna göre hastanın ihtiyacını belirle
- ▶ Yakın dönemdeki bulantı- ishal gibi yakınmalar kısa süreli malapsorbsiyona yol açabilir
- ▶ Aldığı diğer ilaçları ilaç-ilaç etkileşimi yönüyle gözden geçir, gerekirse bunlarda/ART ilaçlarında değişiklik yap
- ▶ İlaç-ilaç etkileşimi/ilaç emilim sorunlarının ART etkinliğinde azalmaya neden olduğundan şüphe edilirse **Terapotik ilaç monitörizasyonunu (TDM)** yap
 - ▶ TDM rutin önerilmemekte (**CIII**)



İlaç direncinden şüphelenildiğinde

- ▶ Direnç testi yapılmalı:
 - ▶ Hasta başarısız olan rejimi halen almakta iken
 - ▶ Eğer HIV-RNA > 1000 c/ml ise bu rejim kesildikten sonra 4 hafta içinde **(AI)**
 - ▶ Eğer HIV-RNA 500-1000 c/ml ise de yapılabilir **(BII)**
 - ▶ Direnç testi 4 haftadan fazla tedavisiz dönemde de yapılabilir **(CIII)**



▶ İlaç direncini hastada değerlendirirken:

▶ Geçmiş tedavi hikayesi

▶ Geçmiş direnç test sonuçlarını göz önünde bulundur (**İlaç direnci kümülatiftir**)



Hangi ilaç direnç testleri yapılmakta

- ▶ NRTI, NNRTI ve PI' lar için rutin genotipik/fenotipik testler
- ▶ INSTI ve füzyon inh. direnci düşünülüyorsa ilave olarak yapılmalı



Virolojik başarısızlığın yönetimi

- ▶ Virolojik başarısızlık saptandığında ilk önce:
 - ▶ İlaç uyumu ve ilaç-ilaç etkileşimini gözden geçir
 - ▶ Bunların hepsi bertaraf edildiğinde; sıklıkla ART kümülatif ilaç direncine neden olmamak için hızla değiştirilmekte
 - ▶ Eğer HIV-RNA düşük ve CD4 yüksekse yeni ART rejiminde başarı şansı yüksek olmakta

Eron JJ et al. Lancet Infect Dis. 2013;13(7):587-596.

Castagna A et al. J Infect Dis. 2014.



▶ Viral başarısızlık olan bir hastada:

- ▶ Rejimin komple kesilip hastanı tedavisiz bırakılması
- ▶ Tedaviye bir süre ara verilmesi önerilmemekte **(AI)**



Yeni rejim nasıl olmalı?

- ▶ İdeal olarak en az 2 tercihen 3 aktif etkili olduğu düşünölen ilaç olmalı **(AI)**
- ▶ İlaç direncine rağmen NRTI grubundaki bazı ilaçlar yeni rejimde yer alabilir; ancak NNRTI, INSTI ve T-20 gibiler için geçerli değildir

Deeks SG, et al. J Infect Dis. 2005;192(9):1537-1544.

Deeks SG, et al. J Infect Dis. 2007;195(3):387-391.

Wirdeu M, et al. J Antimicrob Chemother. 2009;64(5):1087-1090.



-
- ▶ Eğer hasta dirence neden olan ilacı halihazırda almıyorsa:
 - ▶ Standart direnç testleriyle İlaç direnç mutasyonları gösterilemeyebilir
 - ▶ Bu da **tedavi hikayesi, önceki ve güncel ilaç direnç durumlarının** birlikte değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymakta



-
- ▶ Genel olarak yeni rejimde mümkün olan en çok aktif ilaç kullanılmalı
 - ▶ Bazı durumlarda ise rejime sadece tek bir aktif ilaç örn: PI/ r eklenmesiyle de aynı başarı sağlanabilir
 - ▶ Aktif ilaç, bilinen ilaç sınıflarının yeni üyelerinden olabilir. (Örn: ETR, DRV, TPV) ya da farklı mekanizmaya sahip (Örn: T-20, MVC)
 - ▶ Ciddi ilaç direnci durumunda DRV ve DTV'in günde 2 kez kullanımı önerilir
-



Virolojik başarısızlıkta klinik senaryolar

- ▶ **HIV-RNA >LLOD ve <200 c/ml:**
 - ▶ Uyum ve ilaç-ilaç, besin etkileşimini gözden geçir
 - ▶ Yaklaşımda kesin bir fikir birliği yok
 - ▶ Direnç gelişiminin bu hastalarda relatif yavaş olacağı düşünülmekte
 - ▶ Mevcut tedaviyle her 3 ayda bir takip önerilmekte **(AIII)**
- ▶ HIV-RNA <LLOD ancak blip varsa çoğunlukla tedavi değişikliği gerekmez **(AII)**



-
- ▶ **HIV RNA ≥ 200 and < 1000 c/ml:**
 - ▶ **Tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmeli**
 - ▶ Uyum ve ilaç-ilaç, besin etkileşimini gözden geçir
 - ▶ Bunlarda sıklıkla viral direnç gelişmekte (özellikle de HIV-RNA >500)
 - ▶ İlaç direnç testleri yapılmalı
 - ▶ Yeterli terapötik seçenek varsa tedavi değişikliği düşünülebilir (**BIII**)



▶ **HIV RNA >1000 c/ml ve direnç saptanmamış:**

- ▶ Hemen tamamen ilaç uyumsuzluğuyla ilişkilidir
- ▶ Uyum ve ilaç-ilaç, besin etkileşimini gözden geçir
- ▶ Aynı rejime devam edilebilir veya değiştirilebilir
- ▶ Aynı rejime devam kararı varsa 2-4 hafta içinde HIV-RNA tekrar:
 - ▶ >500 c/ml İSE GENOTİPİK DİRENÇ TESTİ YAP (**CIII**)



▶ **HIV RNA >1000 c/ml ve ilaç direnci var:**

▶ Bir an önce rejim değiştirilmeli

▶ Amaç:

- ▶ Viral RNA'yı maksimum suprese etmek (<LLOD)
- ▶ Yeni direnç mutasyonlarının gelişimini engellemek

▶ **İki aktif ilaç kullanılabilirse mutlaka PI/r içermeli**



-
- ▶ Rejimdeki aktif ilaç sayısı, sınıftan daha önemli.
 - ▶ Viral direnç sorunu olan hastalarda:
 - ▶ En az 2 full-aktif ilaç içeren rejimlerle
 - ▶ NNRTI içeren daha çok sayıda ajanlı rejimler karşılaştırılmış
 - ▶ Sonuçta benzer viral supresyon sağlanmış

OPTIONS çalışması



▶ Bir hasta first-line NNRTI içeren rejimle direnç sorunu yaşıyorsa:

- ▶ Sıklıkla NNRTI direncine bağlı
- ▶ Bazen de 3TC ve FTC'ye bağlı olabilmekte
- ▶ Bunların optimal tedavi stratejisi bilinmiyor

- ▶ Bunlarda full aktif PI/r tek başına/diğer aktif ilaçlarla birlikte ve hatta parsiyel duyarlı bile olan ajanlarla kombine kullanılabileceği gösterilmiş



▶ **NRTI direncinde:**

▶ PI/r + NRTI ile PI/r + RAL benzer etkinlikte

▶ PI/r + NRTI >> PI/r

▶ Alternatif tedavi:

▶ **PI/r + ETR veya DTG**



▶ **Yüksek ilaç dirençli HIV:**

- ▶ Bu hastalarda standart ilaç direnç testleri yetmeyebilir
- ▶ INSTI genotipik ve fenotipik testler ve MVC için tropizm testleri yapılarak tedaviye eklenebilir



Viral supresyona rağmen suboptimal immunolojik cevaplı olan hastalar

- ▶ ART sonrası çoğu hastada immunolojik iyileşme olmakta
- ▶ Ancak bazı hastalarda immunolojik cevap suboptimal
- ▶ Naif hastalarda tedaviyle yılda yaklaşık 150 hücre/mm³ 'lik bir artış olmakta
- ▶ CD4 platosu ise viral supreyona paralel olarak tedavi altında 4-6 yılda gelişmekte



-
- ▶ Suboptimal immunolojik cevabın kesin tanımı yok
 - ▶ Farklı çalışmalarda:
 - ▶ 4-7 yılda CD4'ün eşik değeri olan >350 veya $500/\text{mm}^3$ olmaması
 - ▶ CD4 artışının tedavi öncesi değerlerin üstüne çıkarılamaması
-



-
- ▶ Viral supresyona rağmen persistan olarak serum CD4'ün düşüklüğü:
 - ▶ AIDS ilişkili ve AIDS ilişkili olmayan mortalite ve morbiditede artışa yol açmakta (FIRST çalışması)



Düşük CD4 yanıtıyla ilişkili faktörler

- ▶ ART başlangıcında CD4<200/mm³
- ▶ İleri yaş
- ▶ Koenfeksiyonlar
- ▶ ARV ilaçlar (ZDV,TDF+ddl) ve diğer medikasyonlar
- ▶ Persistan immun aktivasyon
- ▶ İmmun sistemin rejeneratif fonksiyonlarının kaybı
- ▶ Konkomitan medikal durumlar



Suboptimal immun cevaplı hastanın değerlendirilmesi

- ▶ Çoğu vakada bir neden saptanamamaktadır
- ▶ Bununla birlikte:
 - ▶ CD4 testi tekrar edilmeli
 - ▶ Beraber diğer medikasyonlar, hastalıklar dikkatlice incelenmeli
 - ▶ Diğer koenfeksiyonlar ve bunların tedavisi



Suboptimal immun cevaplı hastanın tedavisi

- ▶ Bu hastaların ne zaman ve nasıl tedavi edileceği konusu net değildir
- ▶ $CD4 < 200/mm^3$ 'e odaklanması makul olabilir
- ▶ Viral supresyon varsa ART'de hemen bir tedavi değişikliği gerekli mi sorusunun cevabı yok
- ▶ Yeni bir ilaç mı eklenmeli?/komple rejim değişikliği mi?/ IL-2 tedavisi?/ Diğer immun bazlı tedaviler?



SON DHHS KILAVUZU 2015

Öneri Gücü	Kanıt düzeyi
A.Kuvvetle önerilenler	A.En az I randomize kontrollü çalışma
B.Orta d.de önerilenler	B.En az I iyi dizayn edilmiş non randomize/kohort çalışma
C.Opsiyonel	C.Uzman görüşü



SON DHHS KILAVUZU NE DİYOR?

Nisan 2015

▶ 5 first-line rejim var (Hepsi AI):

▶ INSTI temelli:

- ▶ Dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC)-HLA-B*5701(-) ise
- ▶ DTG plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC)
- ▶ Elvitegravir/cobicistat/TDF/FTC (EVG/c/TDF/FTC)-ART CrCl >70 mL/dk
- ▶ Raltegravir (RAL) plus TDF/FTC

▶ PI temelli:

- ▶ Darunavir/ritonavir (DRV/r) plus TDF/FTC
-



Artık first-line önerilmeyenler-1

- ▶ Önceki 2 first-line rejim artık alternatif tedavide önerilmekte:
- ▶ Atazanavir/ritonavir (ATV/r) plus TDF/FTC (BI)
 - ▶ Yan etki nedeniyle olan tedavi kesilmesi nedeniyle
- ▶ Efavirenz/TDF/FTC (EFV/TDF/FTC) (BI)
 - ▶ SSS yan etkileri ve olası suicidal riskleri nedeniyle



Artık first-line önerilmeyenler-2

▶ HIV-RNA < 100.000 k/ml ve CD4 > 200 olan hastalar için:

▶ ATV/r + ABC/3TC

▶ EFV + ABC/3TC

▶ Rilpivirine + TDF/FTC

Alternatif/diğer ilaç kategorisi



Az kullanılan rejimlerle ilgili değişiklikler (Diğer rejimler sınıfı)

▶ DRV/r + RAL

▶ Lopinavir/ritonavir + 3TC

TDF/ABC alamayanlarda

▶ ATV+COBI veya DRV+COBI



Ne Zaman Tedavi Başlayalım?

- ▶ Hastalık progresyonunu azaltmak için tüm HIV+lere önerilmekte:
 - ▶ CD4 < 350 AI
 - ▶ CD4 > 350 < 500 AII
 - ▶ CD4 > 500 BIII
- ▶ HIV transmisyonunu önlemek için:
 - ▶ Perinatal (AI)
 - ▶ Heteroseksüel (AI)
 - ▶ Diğer risk grupları (AIII)
- ▶ Hasta tedaviye gönüllü olmalı, tedavinin yararlarını, risklerini anlamalı, tedaviyi düzenli sürdüreceğini taahhüt etmeli (AIII)



Daha erken tedavi başlanması önerilen durumlar

- ▶ Gebelik (AI)
 - ▶ AIDS tanımlayıcı hastalıklar (AI)
 - ▶ Akut fırsatçı enfeksiyonlar
 - ▶ Düşük CD4 sayısı (<200) (AI)
 - ▶ HIVAN (AII)
 - ▶ Akut/erken enfeksiyon (BII)
 - ▶ HIV/HBV koenfeksiyonu (AII)
 - ▶ HIV/HCV koenfeksiyonu (BII)
 - ▶ Hızlı CD4 azalması (>100/yıl) (AIII)
 - ▶ Yüksek viral yük (>100.000 k/ml) (BII)
-



Tedavi kimlerde ertelenebilir?

- ▶ CD4>500 ise düşünülebilir
- ▶ Hasta kendini tedaviye hazır hissetmiyorsa
- ▶ Vaka bazında yarar-zarar oranına göre karar vermek gerekebilir
- ▶ Eğer CD4 sayısı düşük bir hastada tedavi ertelenmişse **çok yakın takip** gerekir



Uzun dönem ilerlemeyen/elit kontroller

- ▶ Uzun dönem ilerlemeyen hasta sıklığı (%3-5)
- ▶ Elit kontroller (HIV-RNA uzun dönem negatif/200-1000 k/ml)
- ▶ Sınırlı bilgi var
- ▶ Hastalık progresyonu kanıtı olarak:
 - ▶ CD4 azalması veya
 - ▶ HIV ilişkili komplikasyonlar varsa tedavi önerilmekte (All)



İlaç seçiminde nelere dikkat edilmelidir? / 1

- ▶ Hastanın inisiyal özellikleri:
 - ▶ TÖ HIV-RNA
 - ▶ TÖ CD4
 - ▶ Genotipik direnç testi sonuçları
 - ▶ HLA-B*5701 test sonucu
 - ▶ Hasta tercihleri
 - ▶ Öngörülen hasta tedavi uyumu



İlaç seçiminde nelere dikkat edilmelidir? /2

- ▶ Spesifik komorbiditeler ve diğer durumlar
 - ▶ KVS hast, hiperlipidemi, renal hst, osteoporoz, nöropsikiatrik hst, narkotik replasman tedavisi gerektiren ilaç kullanımı/ bağımlılığı
 - ▶ Gebelik/gebelik potansiyeli
 - ▶ Koenfeksiyonlar: HBV, HCV, TBC



İlaç seçiminde nelere dikkat edilmelidir? / 3

- ▶ Rejime özgü durumlar
 - ▶ Direnç açısından genetik bariyer
 - ▶ Potansiyel yan etkiler
 - ▶ Diğer ilaçlarla bilinen/potansiyel etkileşimler
 - ▶ Uyum
 - ▶ Maliyet



ART SEÇİMİNDE SENARYOLAR/ 1

Hasta/rejim özellikleri	Klinik senaryo	Öneriler	Gerekçeleri
	CD4<200	-RPV içeren -DRV/r+RAL kullanma	Virol cevapsızlık yüksek
PRE-ART özellikler	HIV-RNA>100.000 k/ml	-RPV içeren -EFV+ABC/3TC DRV/r+RAL kullanma	Virol cevapsızlık yüksek
	HLA-B*5701 pozitif	ABC'li rejim kullanma	Hipersensitivite
	Direnç testi sonuçlanmadan tedavi gerekiyorsa	NNRTI kullanma	Direnç riski PI ve INSTI'den yüksek

ART SEÇİMİNDE SENARYOLAR/2

Hasta/rejim özellikleri	Klinik senaryo	Öneriler	Gerekçeleri
	Günde tek tablet tek sefer tedavi isteniyor	DTG/ABC/3TC EFV/TDF/FTC EVG/c/TDF/FTC RPV/TDF/FTC (HIV RNA <100,000 k/ml ve CD4 >200/mm ³)	Tek tb form var
ART spesifik özellikler	Besin etkileşimi	Gıdayla alınması gerekenler: ATV/r or ATV/c DRV/r or DRV/c EVG/c/TDF/FTC RPV/TDF/FTC Aç karna alınması gerekenler: EFV li rejimler	EFV gıdayla alınırsa GIS emilimi ve SSS yan etkileri artmakta

ART SEÇİMİNDE SENARYOLAR/3

Hasta/rejim özellikleri	Klinik senaryo	Öneriler	Gerekçeleri
	KBY (eGFR<60ml/dk)	TDF den kaçın TDF<70 ise: EVG/c/TDF/FTC, ATV/c + TDF, DRV/c + TDF KULLANMA	TDF renal tubulopatiyle ilişkili
Diğer özellikler	Osteoporoz	TDF dan kaçın	TDF renal tubulopatiyle birlikte kemik mineral dansitesinde azalma, ürüner fosfat atılımı ve osteomalaziyle ilişkili
	Psikiatrik hastalık varsa	EFV den kaçın	Psikiatr.semptomlarda artış ve suicide neden olabilme
	HIV-ilişkili demans	EFV den kaçın DRV veya DTG li rejimleri tercih et	SSS geçiş avantajı

ART SEÇİMİNDE SENARYOLAR/4

Hasta/rejim özellikleri	Klinik senaryo	Öneriler	Gerekçeleri
	Narkotik replasman tedavisi gerekli	Metadon alıyorsa EFV den kaçın	EFV metadon kons. azaltıp yoksunluğa neden olabilir
Diğer özellikler	Yüksek kardiyak risk	ABC ve LPV/r li rejimlerden kaçın	KVH riskini artırabilmekte
	Hiperlipidemi	PI/r ABC EFV EVG/c den kaçın	TDF in pozitif etkisi var, ABC yerine kullanılabilir
	Gebelik	Perinatal ART kılavuzuna bak	

SWITCH

DHHS VE EACS REHBERLERİ



Rejim deęişiklikleri=Switch

- ▶ Mevcut rejimlerle çoğu hastada viral supresyon saęlanabiliyor
- ▶ O zaman rejim değişikliği niye istenmekte??



Switch nedenleri

- ▶ 1-Rejimi basitleştirmek
- ▶ 2-Tolerabiliteyi artırmak, uzun dönem toksisiteyi azaltmak
- ▶ 3-Gıda gereksinimlerini düzenlemek
- ▶ 4-Parenteral uygulamadan kaçınmak
- ▶ 5-İlaç etkileşimlerini minimize etmek
- ▶ 6-Gebeliği dikkate almak
- ▶ 7-Maliyeti azaltmak

Switch strateji ve ilkeleri

▶ Amaç:

- ▶ Yeni tedavi seçeneklerini riske atmadan viral supresyonun idame ettirilebilmesidir
- ▶ **Switch virolojik başarısızlık ve yeni direnç gelişimiyle ciddi sonuçlar doğurabilir !!!**



Switch öncesinde yapılması gerekenler

- ▶ Hastanın ARV, ilaç direnç hikayesini sorgula
- ▶ Direnç testinde çıkmasa bile direnç bazen klinik süreçten öngörülebilir
- ▶ Eğer elimizde kesin bir direnç datası yoksa, viral supresyonun tam sağlandığı vakalarda switch çok makul değildir



-
- ▶ Bir/daha çok sınıftan ilaç direnç hikayesi olan hastalarda switch kararını HIV-specialistler vermeli
 - ▶ PI/r' li rejimden düşük genetik bariyerli ilaçlara geçişle viral supresyon idame ettirilebilse de yeni rejimdeki ilaçlara direnç sorunu olmamalı



-
- ▶ Aynı ilaç sınıfı içinde yan etki nedeniyle yapılan switchlerde:
 - ▶ Direnç olmadığı sürece genellikle viral supresyon devam etmekte



-
- ▶ İlaç direnci olmadığı sürece:
 - ▶ Daha basit, az toksik rejimlere **simplifikasyon:**
 - ▶ Viral supresyonu idame ettirmekte
 - ▶ Uyumu artırmakta
 - ▶ Hayat kalitesini artırmakta

(Ör: SQV/r içeren rejimlerden DRV/r veya INSTI'ye geçiş)



-
- ▶ Viral supresyonlu hastada PI/r monoterapiye switch:
 - ▶ NRTI içerenlerle benzer başarı sağlamakta
 - ▶ Ancak viral yükü düşürmede NRTI' lılara göre daha az başarı
 - ▶ Genellikle yansımaya da düşük viral yük uzun dönemde direnç neden olabilir??
 - ▶ Tekrar NRTI eklendiğinde viral supresyon gelişmekte
-



-
- ▶ ATV/r monoterapisi << LPV/r veya DRV/r
 - ▶ Sonuçta PI/r monoterapisinden şimdilik kaçınılmalı
 - ▶ NRTI içermeyen rejimlerle ilgili çalışmalar devam etmekte

DHHS guideline 2014

▶

ATV/r den ATV geçiři

▶ **ATV/r + ABC/3TC**  **ATV +ABC/3TC**

- ▶ Benzer viral etkinlik ve direnç geliřimi, daha az lipid bzk ve hiperbilirubinemi

▶ **ATV/r + TDF/FTC**  **ATV + ABC/3TC**



- ▶ Viral supresyonun devamı ve daha az kemik, renal toksisite

Sonuç:

Viral supresyonu olan hastalarda ATV ve ABC/3TC tedavisi TDF ve r'in yan etkilerinden hastaları bertaraf edebilir.

EACS'ın Switch Önerileri

PI'den ve PI'e geçişler (2014)

- ▶ 2NRTI + PI/r  2 NRTI + PI/NNRTI/RAL
 - ▶ PI/r  **NNRTI (EFV, NVP, RPV) Simplifikasyon**
 - ▶ **LPV/r (bid) / DRV/r monoterapisi:**
 - ▶ NRTI tolere edemeyenlerde
 - ▶ Sıklıkla tedavi kesintisi yapan İVİK 'nda tercih edilebilir
 - ▶ Viral yük en az 6 ay negatif, öncesinde PI başarısızlığı olmaması ve HBV koenf. olmaması gerekli
-



Switch sonrasında dikkat edilecekler

- ▶ Switch sonrası ilk 3 ay hastalar daha agresif izlenmeli:
 - ▶ Viral supresyon
 - ▶ Uyum
 - ▶ Tolerabilite
 - ▶ Laboratuvar verileri



ART alırken gebelik/kontrasepsiyon

- ▶ Bu hastalara mutlaka danışmanlık verilmeli
- ▶ EFV almıyorsa EFV içermeyen rejimler önerilmeli
- ▶ Oral kontraseptifler birçok NNRTI ve PI ile etkileşmekte



KTÜ STRIBILD HASTALARI

- ▶ **16 hasta**; 13 erkek, 3 kadın
 - ▶ Yaş (18-69)
 - ▶ Komorbid hast; 1 hasta DM, 1 hasta AC tbc
 - ▶ 7 hasta Naiv, **9 hasta tedavi deneyimli (6 stocrin+truvada; 1 truvada+darunavir/r; 2 kombivir+kaletra)**
 - ▶ Deneyimli hastalarda tedavi deęişim sebebi:
 - ▶ **yan etkiler nedeniyle uyumsuzluk,**
 - ▶ birkaç hastada simplifikasyon talebi,
-





SAYGILARIMLA.

