

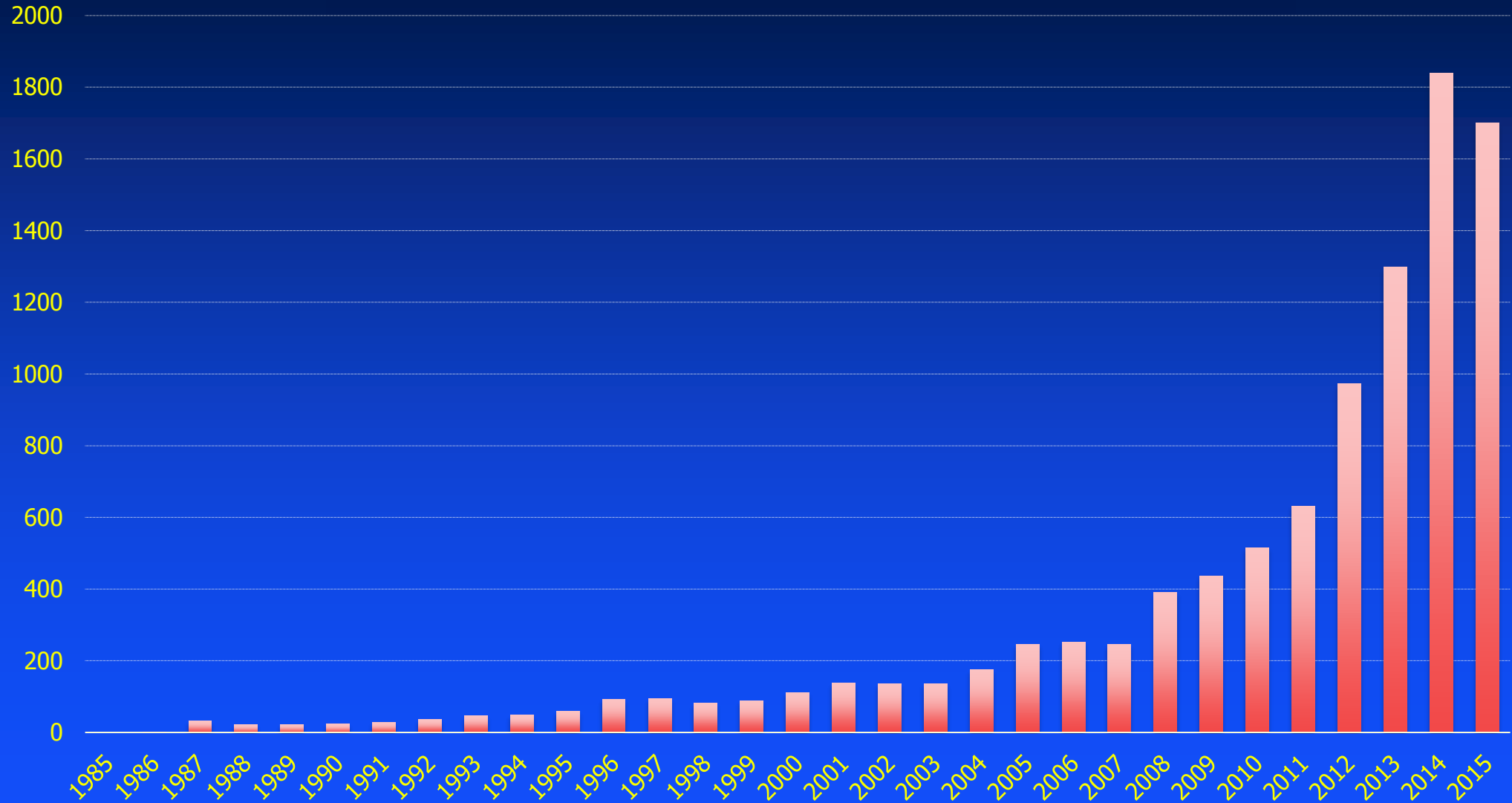
Antiretroviral tedavi ve izlem

Dr. Serap Gençer

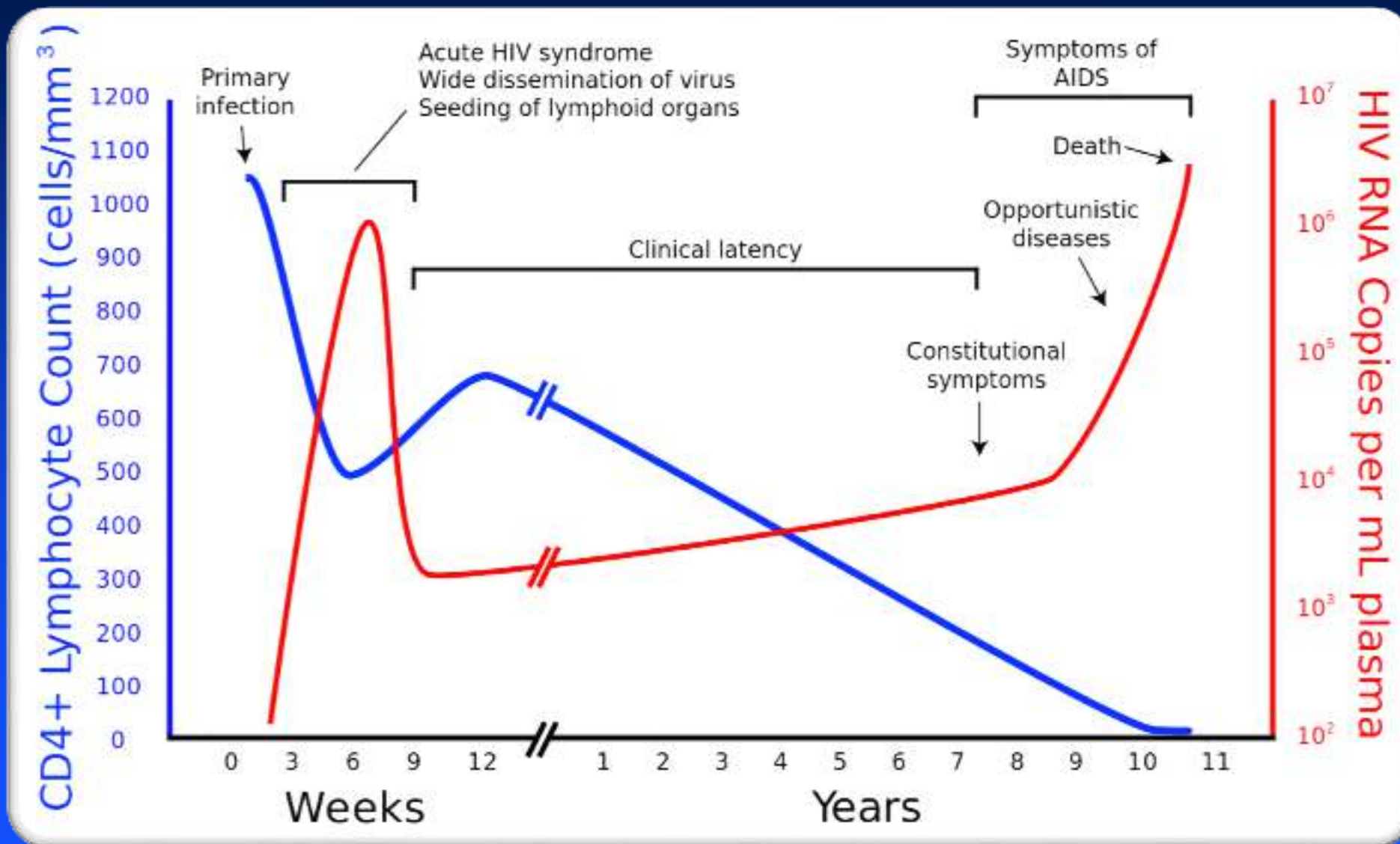
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

4 Haziran 2016, Sapanca

HIV Pozitif Olgular, Türkiye



HIV doğal seyri



CDC klinik kategorileri

- A: Asemptomatik HIV enfeksiyonu , AIDS-tanımlayıcı hastalıklar veya durumlar olmaksızın
 - Akut semptomatik (primer) HIV enf.
 - Persistan jeneralize LAP
- B: HIV enfeksiyonuna atfedilebilen veya HIV enfeksiyonu ile komplike olabilen semptomların varlığı
- C: AIDS-tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyonlar

2008 CDC Case Definition for HIV Infection: AIDS-Defining Clinical Conditions

- Candidiasis (trachea, bronchia, or lung)
- Candidiasis (esophageal)
- Cervical cancer (invasive)
- Coccidioidomycosis (disseminated or extrapulmonary)
- Cryptococcosis (extrapulmonary)
- Cryptosporidiosis (intestinal, for longer than 1 month)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
- Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
- Encephalopathy (HIV-related)
- Herpes simplex: chronic ulcers (present for longer than 1 month)
- Herpes simplex: bronchitis, pneumonitis, or esophagitis
- Histoplasmosis (disseminated or extrapulmonary)
- Isosporiasis (intestinal, for longer than 1 month)
- Kaposi's sarcoma
- Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
- Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
- Lymphoma, primary of brain
- *Mycobacterium avium* complex, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium kansasii*, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium tuberculosis*; any site (pulmonary or extrapulmonary)
- *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- *Pneumocystis carinii* pneumonia
- Recurrent pneumonia (≥ 2 episodes in 1-year period)
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- Salmonella (recurrent septicemia)
- Toxoplasmosis (brain)
- Wasting syndrome due to HIV: $>10\%$ involuntary weight loss plus either chronic diarrhea (≥ 2 stools per day for at least 30 days) or chronic weakness and documented fever (for at least 30 days) in the absence of a concurrent illness or condition other than HIV that could explain this finding.

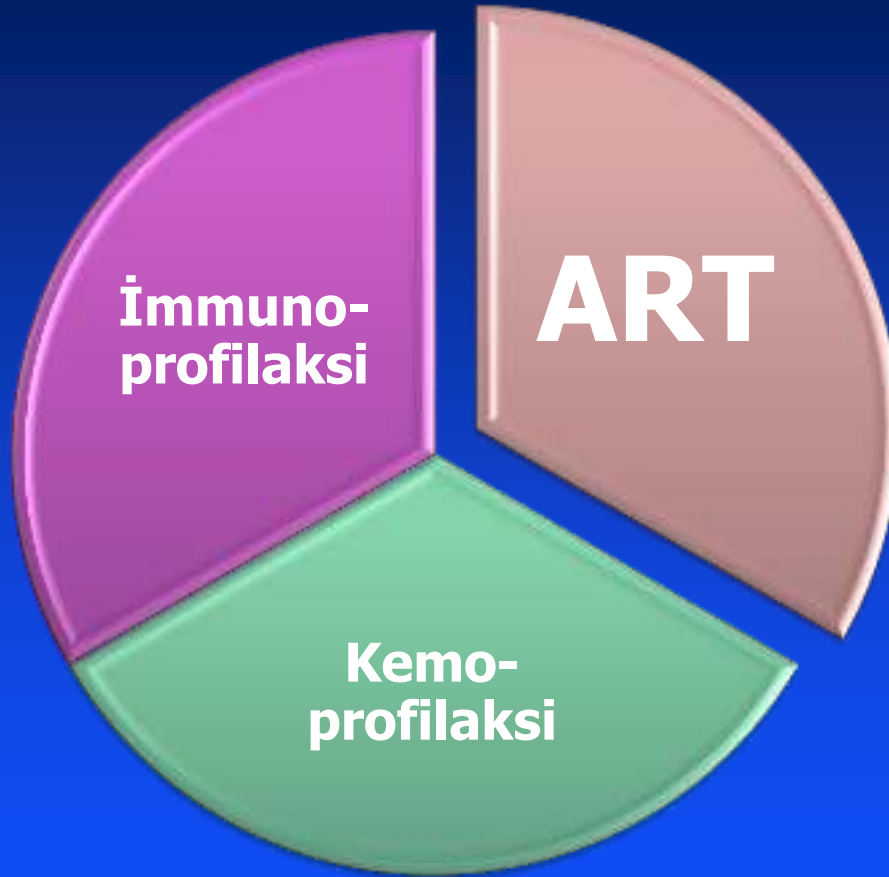
CDC sınıflaması (1993)

	Asemptomatik veya akut HIV hastalığı	Semptomatik fakat A veya C değil	AIDS tanımlayıcı hastalık
CD4 > 500/mm ³	A1	B1	C1
CD4 200-499/mm ³	A2	B2	C2
CD4 < 200/mm ³	A3	B3	C3

CDC sınıflaması (2008)

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4 sayısı
1	Yok	$> 500/\text{mm}^3$ veya $\geq\%29$
2	Yok	$200-499/\text{mm}^3$ veya $\%14-28$
3 (AIDS)	Var	$< 200/\text{mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmeyen	Bilgi yok	Bilgi yok

Tedavi



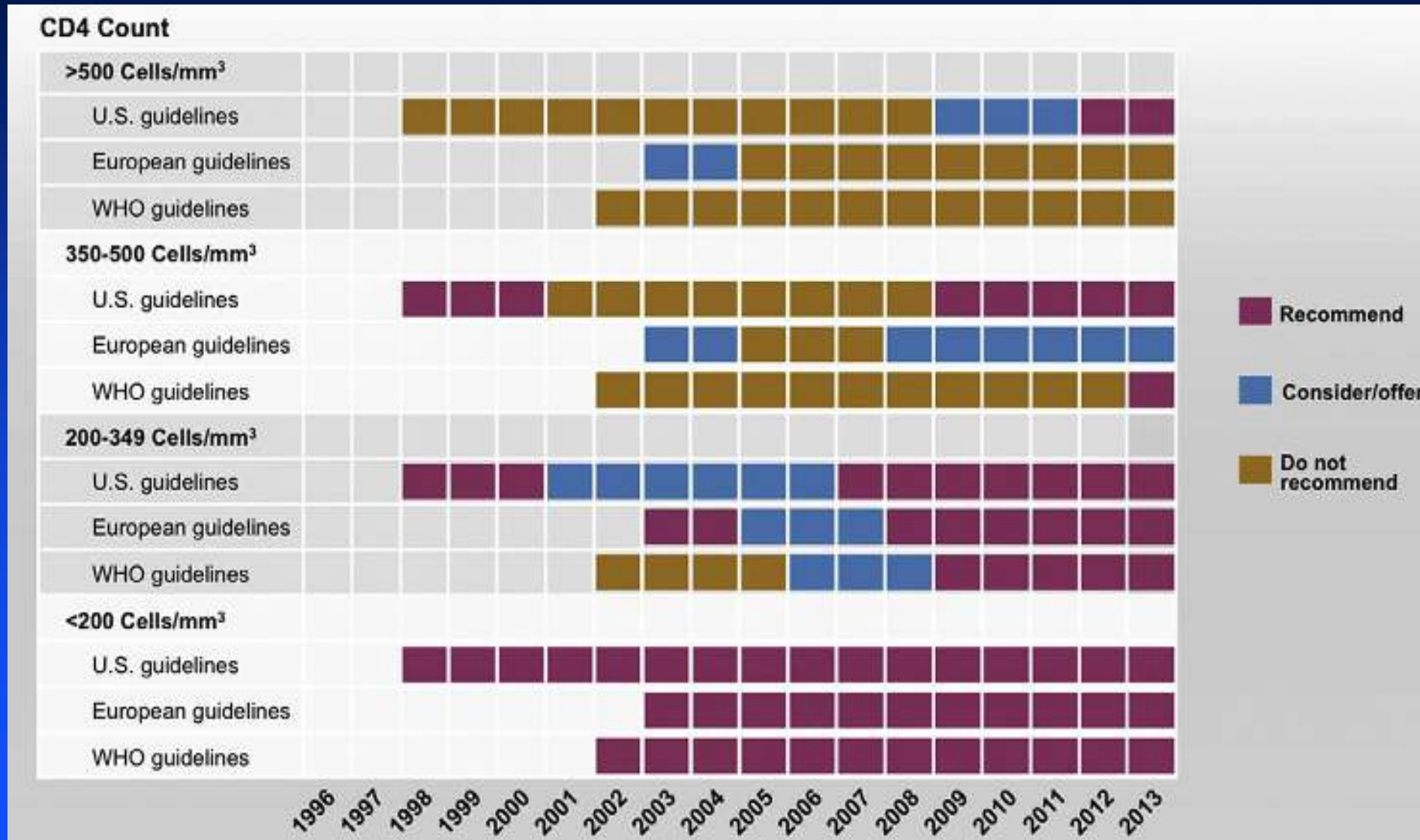
ART Hedeflerimiz

- İmmünolojik fonksiyonları iyileştirmek ve korumak
- Viral yükü maksimum düzeyde ve uzun süreli baskılamak
 - İlaç direnç mutasyonlarının seleksiyonunu geciktirmek
 - Bulaşı engellemek
 - Etkili ART ile partnere bulaş %96 önlenabiliyor.
- Yaşam kalitesini ve süresini arttırmak
- Morbidite ve mortaliteyi engellemek

Tedaviye ne zaman başlayalım?

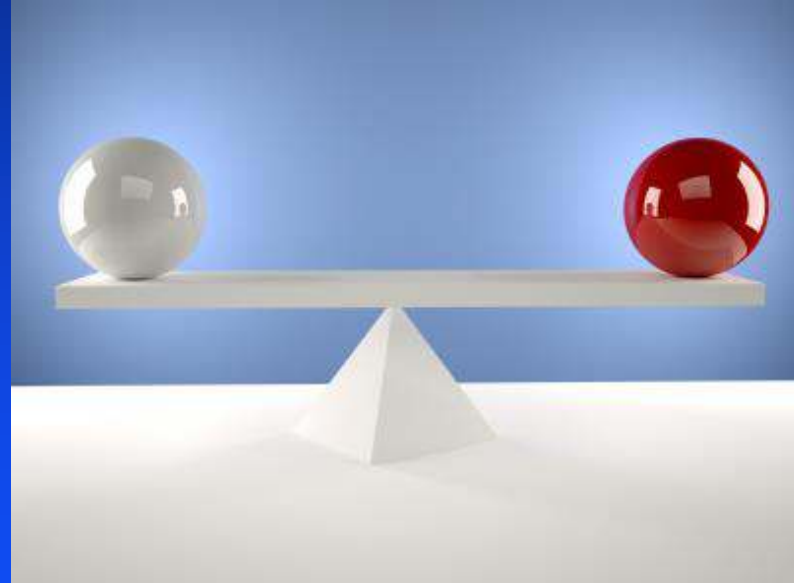
- 1995 – AZT ile tedavi sonuçlarından sonra *'herkesin tedavi edilmesi yaklaşımı'*
- Tolerabilitenin azalması, fazla sayıda ilaç alınması
 - *'en iyi zaman'??? tartışmaları*
- 10 yıl önce Avrupa'da medyan tedavi başlangıç CD4 200
- Son yıllarda daha güçlü ve daha iyi tolere edilebilen ilaçlar sayesinde daha erken tedavi başlama eğilimi

Tedaviye ne zaman başlayalım?



Tedavi kararı

Tedavinin yararı (AIDS ve diğer ilişkili komplikasyonların önlenmesi)



Tedavinin riskleri (uzun süreli toksisite ve direnç riski) ve maliyet

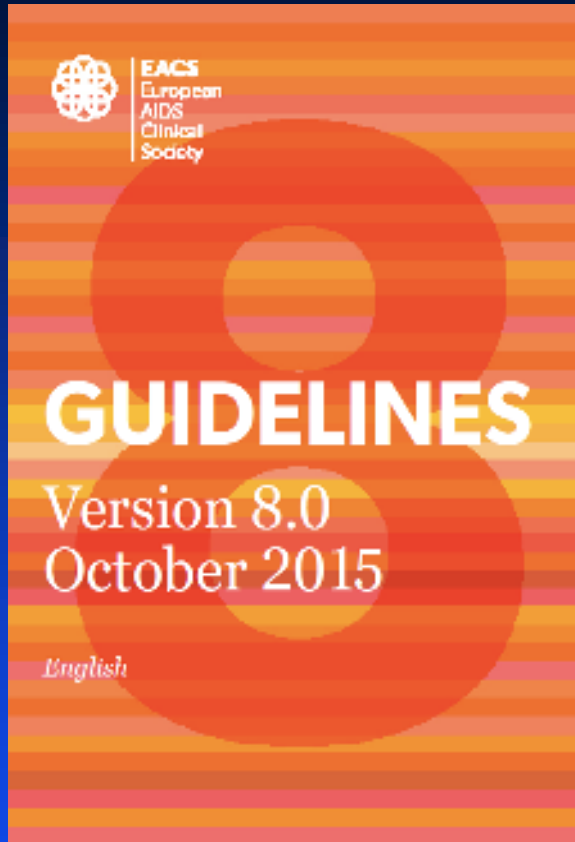
6 aylık AIDS gelişme riski

	100 CD4/ μ l	200 CD4/ μ l	350 CD4/ μ l
35 years			
Viral load 10,000 copies/ml	5.3	2.0	1.1
Viral load 100,000 copies/ml	10.6	4.1	2.3
55 years			
Viral load 10,000 copies/ml	10.7	4.6	1.8
Viral load 100,000 copies/ml	20.5	9.2	3.6

(From: Phillips et al, CASCADE Collaboration. AIDS 2004, 18:51-8.)

ART başlandıktan sonra 1 yıl (5 yıl) sonunda yeni AIDS tanımlayıcı hastalık veya ölüm olasılığı

	<25 CD4/ μ l	25–49 CD4/ μ l	50–99 CD4/ μ l	100–199 CD4/ μ l	200–350 CD4/ μ l	>350 CD4/ μ l
16–29 years						
VL <100.000	10 (19)	8 (17)	7 (16)	5 (11)	2 (7)	2 (6)
VL >100.000	12 (23)	10 (21)	9 (19)	6 (13)	3 (8)	2 (7)
30–39 years						
VL <100.000	12 (22)	10 (19)	8 (18)	5 (12)	3 (8)	2 (6)
VL >100.000	14 (26)	12 (23)	10 (22)	6 (15)	3 (10)	2 (8)
40–49 years						
VL <100.000	13 (25)	11 (22)	10 (20)	6 (14)	3 (9)	2 (7)
VL >100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4(11)	3 (9)
>50 years						
VL <100.000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4 (11)	3 (9)
VL >100.000	19 (35)	16 (31)	14 (29)	9 (21)	5 (13)	3 (11)



Symptomatic HIV disease (CDC B or C conditions, incl. tuberculosis)	Asymptomatic HIV infection	
	Current CD4 count	
Any CD4 count	< 350	≥ 350
	SR	R

GUIDELINES

GUIDELINE ON WHEN
TO START ANTIRETROVIRAL
THERAPY AND
ON PRE-EXPOSURE
PROPHYLAXIS FOR HIV

SEPTEMBER 2015

NEW

Recommendation

- ART should be initiated among all adults with HIV regardless of WHO clinical stage and at any CD4 cell count (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).
- As a priority, ART should be initiated among all adults with severe or advanced HIV clinical disease (WHO clinical stage 3 or 4) and adults with CD4 count ≤ 350 cells/mm³ (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents



Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Initiation of Antiretroviral Therapy (Last updated January 28, 2016; last reviewed January 28, 2016)

Panel's Recommendations

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all HIV-infected individuals, regardless of CD4 T lymphocyte cell count, to reduce the morbidity and mortality associated with HIV infection (**AI**).
- ART is also recommended for HIV-infected individuals to prevent HIV transmission (**AI**).
- When initiating ART, it is important to educate patients regarding the benefits and considerations regarding ART, and to address strategies to optimize adherence. On a case-by-case basis, ART may be deferred because of clinical and/or psychosocial factors, but therapy should be initiated as soon as possible.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

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

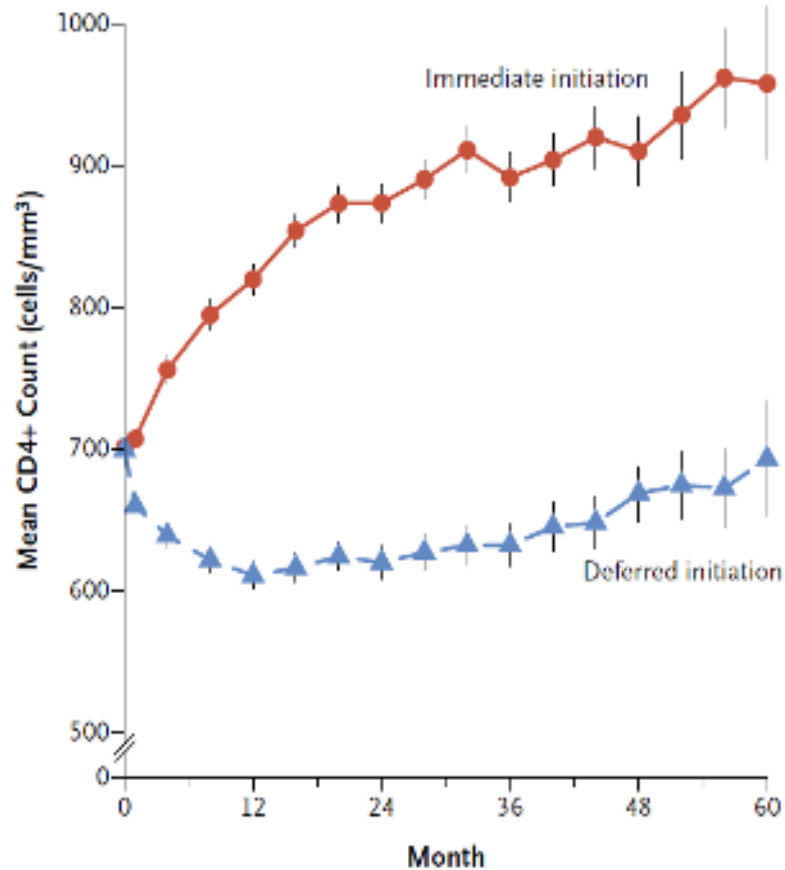
The INSIGHT START Study Group*

35 ülkeden

4685 HIV/AIDS hast.

	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)	0.13
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)	0.65

B CD4+ Count



No. of Patients

Immediate initiation	2326	2205	1853	1075	574	157
Deferred initiation	2359	2190	1829	1077	549	162

Hasta tedaviye hazır mı?

- ART başlanacak hastanın hazırlık durumu dikkate alınmalı
- İstekli olmalı ve tedaviyi alacağını, yararları ve risklerini, uyumun önemini anladığını taahhüt edebilmeli.

Avantajları ve dezavantajları anlatılmalı...

- **Avantajları:**
 - Yaşam kalite ve süresinde artış
 - Fırsatçı enfeksiyonlarda azalma
- **Dezavantajları:**
 - Direnç sorunu
 - Uzun süreli tedavi
 - Yan etkiler
 - Çoklu ilaç tedavisi
 - Maliyet



Tedavinin kesilmesinin riskleri anlatılmalı...

- Rebound viremi
- İmmün fonksiyonun kötüleşmesi
- Artmış morbidite ve mortalite

Several barriers are known to influence ART decision making and adherence to ART

Screen for and talk about problems and facilitators

Consider systematic assessment of:

- Depression^(vii), see page 62-63
- Cognitive problems^(viii), see page 66
- Harmful alcohol^(ix) or recreational drug use, see page 31, 33

Consider talking about:

- Social support and disclosure
- Health insurance and continuity of drug supply
- Therapy-related factors

Recognise, discuss and reduce problems wherever possible in a multidisciplinary team approach.

- Esas sorun: tedaviye başlamak değil, sürdürmek
- Klinik ve psikolojik faktörler nedeniyle ART geciktirilebilir
- Ancak, iki istisna:
 - akut HIV enfeksiyonu
 - ciddi immünyetmezlik
- Bir çok AIDS tanımlayıcı hastalıkda önce akut durum tedavi edilmeli

Geç gelen hasta 'Late Presenter'

- Yeni tanı alan hastaların yarısından fazlasında $CD4 < 350/\mu L$.
- Fırsatçı enfeksiyonlarla ortaya çıkıyor (öz. PCP, CMV retiniti, TB, NHL,..)
- Mortalite ve morbidite yüksek
- ART başlandığında hastanın immünitesi ne kadar düşükse immünitenin toparlanması o kadar geç olur,
 - viral yük düşük kalmasına rağmen mortalite riski yüksek kalır
- $CD4 < 350 /mm^3$ iken tedavi başlananlarda 6 yıla kadar $CD4 > 500 /mm^3$ olmayabilir ve yaşam beklentisi daha kısadır
- Yaşla birlikte timüs dejenerasyonuna bağlı immün sistem rejenerasyon yeteneği azalır.

Acilen hemen başlayalım...

- Gebelik
- AIDS-tanımlayıcı durumlar HIV-ilişkili demans ve AIDS-ilişkili malignite
- Akut fırsatçı enfeksiyonlar
- $CD4 < 200/mm^3$
- HIVAN
- Akut/erken enfeksiyon
- Hepatit B koenfeksiyonu
- Hepatit C koenfeksiyonu
- Hızla azalan CD4 sayıları ($>100 mm^3/yıl$)
- Yüksek viral yük (>100.000 kopya/mL)

Geciktirelim mi?

- Etkili tedavisi olmayan fırsatçı enfeksiyonlarda (kriptosporodiyoz, mikrosporodiyoz, progresif multifokal lökoensefalopati,..) ART hemen başlanmalı
- PCP pnömonisinde ART geciktirilmemeli
- Hafif/orta KS'da ART ve KT hemen başlanmalı
 - KT başlanmadan ART başlandığında IRIS görülebilir
- **Kriptokokal veya TB menenjitte** ART ciddi IRIS riskini arttırabilir
 - ART'ye başlamadan önce kısa bir gecikme (süre ??) yapılabilir
- İntrakranial enfeksiyonu olan bir hastada ART başlandığı zaman IRIS ilişkili semptom ve bulgular açısından yakından gözlenmeli

Tedavide ne başlayalım?

CCR5 Antagonist	Fusion Inhibitor	NRTI	NNRTI	INSTI	PI
Maraviroc	Enfuvirtide	Zidovudine	Nevirapine	Raltegravir	Saquinavir
		Didanosine	Delavirdine	Elvitegravir ^a	Indinavir
		Zalcitabine	Efavirenz	Dolutegravir	Ritonavir
		Stavudine	Etravirine		Nelfinavir
		Lamivudine	Rilpivirine		Amprenavir
		Abacavir			Lopinavir ^b
		Tenofovir			Fosamprenavir
		Emtricitabine			Atazanavir
					Tipranavir
					Darunavir

2 NRTI

Tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC)
Abakavir/lamivudin (ABC/3TC)

+

1 INSTI

Raltegravir (RAL)
Elvitegravir (EVG/co)
Dolutegravir (DTG)

PI/r

Darunavir/ritonavir (DRV/r)
Lopinavir / ritonavir (LPV/r)
Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)

1 NNRTI

Efavirenz (EFV)
Rilpivirin (RPV)
Nevirapine (NVP)

Önerilen rejimler



What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient (Last updated January 28, 2016; last reviewed January 28, 2016)

INSTI-Based Regimens:

- DTG/ABC/3TC^a—**only** for patients who are HLA-B*5701 negative (AI)
- DTG plus TDF/FTC^a (AI)
- EVG/c/TAF/FTC—**only** for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥ 30 mL/min (AI)
- EVG/c/TDF/FTC—**only** for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥ 70 mL/min (AI)
- RAL plus TDF/FTC^a (AI)

PI-Based Regimens:

- DRV/r plus TDF/FTC^a (AI)

Tenofovir disoproksil fumarate (TDF) yerine Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)'lı rejimin avantajı

Alternatif rejimler



NNRTI-Based Regimens:

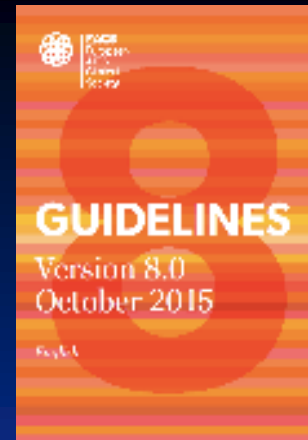
- EFV/TDF/FTC^a (**BI**)
- RPV/TDF/FTC^a—**only** for patients with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm³ (**BI**)

PI-Based Regimens:

- ATV/c plus TDF/FTC^a—**only** for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (**BI**)
- ATV/r plus TDF/FTC^a (**BI**)
- (DRV/c or DRV/r) plus ABC/3TC^a—**only** for patients who are HLA-B*5701 negative (**BIII** for DRV/c and **BII** for DRV/r)
- DRV/c plus TDF/FTC^a—**only** for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (**BII**)

Önerilen rejimler

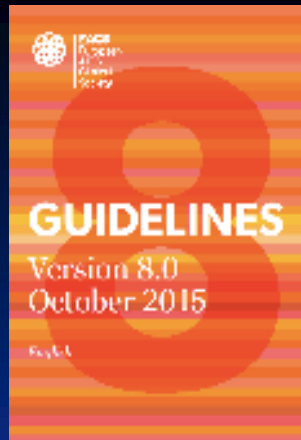
2 NRTIs + INSTI	
ABC/3TC/DTG ^(i, ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC ^(iii, iv) + DTG	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC/EVG/c ^(iii, iv)	TDF/FTC/EVG/c 300 ^(viii) /200/150/150 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC ^(iii, iv) + RAL	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + RAL 400 mg, 1 tablet bid
2 NRTIs + NNRTI	
TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TDF/FTC/RPV 300 ^(viii) /200/25 mg, 1 tablet qd
2 NRTIs + PI/r	
TDF/FTC ^(iii, iv) + DRV/r	TDF/FTC 300 ^(viii) /200 mg, 1 tablet qd + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd



Alternatif rejimler

2 NRTIs + INSTI	
ABC/3TC ^(I, B) + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + RAL 400 mg, 1 tablet bid
2 NRTIs + NNRTI	
ABC/3TC ^(I, B) + EFV ^(N)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + EFV 600 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC/EFV ^(B, N)	TDF/FTC/EFV 300 ^(A) /200/800 mg, 1 tablet qd
2 NRTIs + PI/r or PI/c	
ABC/3TC ^(I, B) + ATV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC ^(B, N) + ATV/r	TDF/FTC 300 ^(A) /200 mg, 1 tablet qd + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 1 tablet 100 mg qd
ABC/3TC ^(I, B) + ATV/c	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + ATV 300 mg, 1 tablet qd + COBI 150 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC ^(B, N) + ATV/c	TDF/FTC 300 ^(A) /200 mg, 1 tablet qd + ATV 300 mg, 1 tablet qd + COBI 150 mg, 1 tablet qd
ABC/3TC ^(I, B) + DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 1 tablet 100 mg qd
ABC/3TC ^(I, B) + DRV/c	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + DRV 800 mg, 1 tablet qd + COBI 150 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC ^(B, N) + DRV/c	TDF/FTC 300 ^(A) /200 mg, 1 tablet qd + DRV 800 mg, 1 tablet qd + COBI 150 mg, 1 tablet qd
TDF/FTC ^(B, N) + LPV/r	TDF/FTC 300 ^(A) /200 mg, 1 tablet qd + LPV 200 mg, 2 tablets bid + RTV 50 mg, 2 tablets bid

Other combinations	
3TC ^(B) + LPV/r	3TC 300 mg, 1 tablet qd + LPV 200 mg, 2 tablets bid + RTV 50 mg, 2 tablets bid
RAL ^(B) + DRV/r	RAL 400 mg, 1 tablet bid + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd



Hastaya özel tedavinin belirlenmesi..

Hastaya ait özellikler

- Viral yük,
- CD4,
- HLA-B*5701,
- Ko-morbid durumlar (KVH, Hiperlipidemi, renal hastalık, osteoporoz, nöropsikiyatrik hast, ilaç bağımlılığı, gebelik)
- HCV, HBV, TB koenfek.
- hastanın tercihleri,
- tahmin edilen uyum durumu

İlaça ait özellikler

- Dirence karşı genetik bariyeri
- Virolojik etkinlik
- Toksisite
- İlaç yükü
- Doz aralığı
- İlaç-ilaç etkileşimi
- Direnç test sonuçları
- Maliyet

HIV iChart app users - please update to the newest version to ensure up-to-date information

HIV Drug Interaction Checker

Access our comprehensive, user-friendly, free drug interaction charts. Providing clinically useful, reliable, up-to date, evidence-based information

Start Now →

	Abacavir	Didanosine	Dolutegravir	Efavirenz	Raltegravir	Rilpivirine	Zalcitabine
Amiodarone	Potential Interaction	Do Not Co-administer	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction
Amoxicillin	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction	No Interaction Expected
Atazanavir	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction
Carbamazepine	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction	Do Not Co-administer	No Interaction Expected
Clopidogrel	Potential Interaction	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction
Dabigatran	Potential Interaction	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected

Drug Interaction Checker

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HIV drugs..."/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	Drug Interactions will be displayed here
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	
Selected HIV Drugs will be displayed here.	Selected Co-medications will be displayed here.	
<input type="checkbox"/> Abocavir <input type="button" value="↓"/>	<input type="checkbox"/> Abocavir <input type="button" value="↓"/>	
<input type="checkbox"/> Atazanavir <input type="button" value="↓"/>	<input type="checkbox"/> Acarbose <input type="button" value="↓"/>	
<input type="checkbox"/> Cobicistat (with ATV or DRV) <input type="button" value="↓"/>	<input type="checkbox"/> Acenocoumarol <input type="button" value="↓"/>	

Belli durumlarda düşünülmesi gerekenler

- CD4 < 200/μL ise DRV/r+RAL kullanılmamalı
- HIV RNA > 100.000 kopya/mL ise DRV/r+RAL, ABC/3TC + EFV veya ATV/r kullanılmamalı
- GFR < 70 mL/dk ise EVG/c/TDC/FTC, kobistat içeren rejimler kullanılmamalı, TDF dozu ayarlanmalı
- Gıdalarla alınması gereken rejimler: ATV, DRV, EVG/c/TDC/FTC
- Aç alınması gereken rejimler: EFV içeren rejimler

Kullanılmamalı !!!

- HLA-B*5701 pozitif ise ABC
- Osteoporoz varsa TDF
- Psikiyatrik hastalıklarda, demansda EFV
- Yüksek kardiyak risk varsa ABC
- Hiperlipidemi varsa PI/r, ABC, EFV, EVG/c dikkatli kullanılmalı

Toksik etkiler

- NRTI
 - TDF
 - Renal yet.
 - Kemik mineral yoğunluğunda azalma
 - Semptomatik hepatik alevlenme
 - FTC
 - Ciltte pigmentasyon
 - Semptomatik hepatik alevlenme
 - ABC
 - Hipersensitivite rxn.
 - Kardiovasküler olaylarda artış riski

- INSTI

- Dolutegravir

- İnsomnia
- Baş ağrısı

- Elvitegravir

- Bulantı
- Diare
- **Renal bozukluk***

- Raltegravir

- Döküntü
- Bulantı
- İnsomnia
- **CPK yükselmesi**

- **PI**

- **Darunavir**

- Döküntü
- Dislipidemi
- KC transaminazlarında yükselme

- **Atazanavir**

- İndir.bil. artışı, sarılık
- Döküntü
- Kolelitiazis
- Nefrolitiazis
- Dislipidemi
- PR uzaması

- **Lopinavir/ritonavir**

- Döküntü
- Dislipidemi
- Diare
- KC transaminazlarında yükselme
- Hiperglisemi/insülin direnci
- Pankreatit
- PR uzaması

- NNRTI
 - Efavirenz
 - Döküntü
 - Hepatotoksisite
 - **CNS boz.** (halüsinasyon, depresyon, kabuslar, intihar yatkınlığı,..)
 - Rilpiviridine
 - Döküntü
 - Hepatotoksisite
 - Nevirapine
 - Döküntü
 - Hepatotoksisite

Kemoprofilaksi

- CD4 < 200 /mm³ → PCP için Tmp/smz 160/800 mg/gün
- CD4 < 100 /mm³ → T.gondii için (seroloji pozitifse) Tmp/smz 160/800 mg/gün
- CD4 < 50 /mm³ → MAC için Azitromisin 1200 mg haftada bir kez
- PPD > 5 mm → M.tb için INH 300 mg/gün 9 ay



İmmunoprofilaksi




Tablo 14. Erişkinlerde risk gruplarına göre 2016 aşı önerileri (ÖZET TABLO)

Aşı	KHN ¹	İmm. Komp. Hasta.	Aspleni ²	SOT ³	Romato. hast. ⁴	HIV enf. ⁵ (CD4<200 /mm ³)	HIV enf. ⁵ (CD4≥200 /mm ³)	Sağlık çalışanı ⁶	Gebe ⁷
Td/Tdap	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
İnfluenza	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
PCV13	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
PPSV23	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
Hepatit B	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Hepatit A	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow
Zoster	White	Red	Yellow	White	Red	Red	Yellow	Yellow	Red
Suçiçeği	White	Red	Yellow	White	Red	Red	Yellow	Green	Red
KKK	Red	Red	Yellow	White	Red	Red	Yellow	Green	Red
Meningokok	Yellow	Yellow	Green	White	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Hib	Green	Green	Green	White	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
HPV	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	White

Td: Tetanoz-difteri; Tdap: Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca; Hib: *Haemophilus influenzae* tip b aşısı; HPV: Human papilloma virus aşısı; KHN: Kök hücre nakli; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; PCV13: Konjuge pnömokok aşısı; PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı; SOT: Solid organ transplantasyonu

- Green: Uygulanması önerilir.
- Yellow: Diğer risk faktörleri, endikasyonlar ve yaş faktörüne göre uygulanması önerilir.
- Red: Kontrendikedir.
- White: Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

ART İzlem

- Viral yük (HIV RNA, kopya/mL)
- CD4 sayısı (/ μ L)
- Diğer tetkikler 
- Terapötik ilaç düzeyi??

- Hemogram, LDH, ALT, AST, kreatinin, bilirubin, ALP, lipaz, GGT, glukoz (3 ayda bir)
- Lipidler (6 ayda bir)
- CD4 <200 ise, fundoskopik muayene (yilda bir veya 2)
- 50 yaşın üstü için kolonoskopi (10 yilda bir)
- Jinekolojik muayene ve PAP smear (yilda bir)
- Proktoskopi ?

Viral yük (HIV RNA)

- Hastalık progresyonu için riskin ne kadar yüksek olduğunu gösterir
- >100.000 kopya/mL → yüksek; <10.000 kopya/mL → düşük
- ART başlandıktan sonra 2-4 hf gibi kısa bir sürede %99 azalır
 - 4 hf sonra %84 <1000 kopya/mL
- Supresyon sağlanana kadar 4-8 haftada bir, sonrasında 3-4 ayda bir, 2 yıldan sonra 6 ayda bir
- Başlangıçta ne kadar yüksekse, belirlenemez seviyeye inmesi o kadar uzun zaman alır
- «rebound» olduğunda daha yakın izlem

- Aktif fırsatçı enfeksiyon sırasında sıklıkla yüksektir
 - Aktif TB'da 5-160 kat yüksek olabiliyor
 - ART altındaki hastalarda geçici vireminin %26'sı eklenen enfeksiyonlara bağlı
- Aşılamadan sonraki 1-3 haftada artar
- Aşılama veya enfeksiyonlardan hemen sonra bakılmamalı

Antiretroviral tedaviye erken virolojik ve immünolojik yanıtın değerlendirilmesi

	Tamamı n=112	PI grubu n=51	INSTI grubu n=56	p
ART öncesi				
HIV-RNA, medyan kopya/mL (IQR)	115 272 (44 050-498071)	156 604 (69 973-535 912)	74 632 (28 120-367 409)	0.055
CD4/mm ³ , medyan (IQR)	308 (125-420)	203 (118-382)	329 (179-442)	0.048
CD4/CD8, medyan (IQR)	0.27 (0.18-0.52)	0.26 (0.15-0.50)	0.29 (0.20-0.56)	0.336
HIV-RNA log ₁₀ kopya/mL, medyan (IQR)	5.06 (4.64-5.69)	5.19 (4.84-5.73)	4.87 (4.45-5.57)	0.055
CD4 log ₁₀ , medyan (IQR)	2.48 (2.09-2.62)	2.31 (2.07-2.58)	2.52 (2.25-2.65)	0.048
ART birinci ayın sonu				
HIV-RNA log ₁₀ azalma, medyan (IQR)	2.59 (2.02-3.37)	2.05 (1.65-2.40)	3.16 (2.54-3.72)	<0.001
CD4 log ₁₀ artış, medyan (IQR)	0.17 (3.37-2.02)	0.28 (0.04-0.41)	0.12 (0.04-0.24)	0.185

INSTI: İntegraz inhinitörü, PI: Proteaz inhibitörü

CD4 sayısı

- 3 ayda bir izlenir, normal seviyelere gelmişse 2 yıldan sonra yılda bir bakılması yeterli
- Viral yük belirlenebilir seviyenin altında olduğu sürece CD4 seviyelerindeki azalma ile ilgilenmeye gerek yok
 - Eşlik eden enfeksiyonlar, lökopeni, steroid veya diğer immünsupresif tedaviler, cerrahi girişimler, gebelik, psikolojik stres sayısı etkiler
 - Bu durumlarda CD4% ve CD4/CD8 oranına başvurulmalı
 - 500 ~ %29, 200 ~ %14

Virolojik yanıt tanımları

- **Supresyon:** Viral yükün belirlenebilen limitlerin altında olması (12-24 hf içinde gerçekleşir)
- **Başarısızlık:**
 - ART'nin 6.ayında HIV RNA >50 kopya/mL (EACS)
 - >200 kopya/mL (DHHS)

Virolojik supresyon sağlandıktan sonra....

- HIV-RNA \geq 200 kopya/mL
→ **Rebound (sıçrama)**
- Tek seferlik saptanabilir HIV-RNA düzeyi
→ **Blip (geçici sıçrama)**
 - Geçici yükselme, başarısızlık değil, düşük düzey viremi



Virolojik başarısızlık nedenleri

Hastaya ait özellikler

- Uyum sorunu/tedavide aksama
- Bazal HIV-RNA yüksekliği
- Bazal CD4 sayısının düşüklüğü
- Virüsün ilaç direnci
- Komorbiditeler (ilaç kullanımı, psikiyatrik hastalıklar, nörokognitif hastalıklar)
- Önceki tedavi başarısızlığı



İlaça ait özellikler

- İntolerans
- Toksisite
- Yetersiz farmakonitetik
- Yetersiz virolojik etkinlik
- İlaç fazlalığı ve doz sıklığı
- Yanlış kullanım, yanlış doz ve aralığı
- Yetersiz ilaç seviyesi
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- İlaç-gıda etkileşimleri

Virolojik başarısızlık durumunda..

- Rejimin etkinliđi gözden geçirilmeli
- Uyum, tolerebilite, ilaç-ilaç etkileşimleri,deđerlendirilir
- Direnç testleri (başarısız rejimi almaktayken veya kesilmesinden sonra 4 hafta içinde yapılmalı)
- Terapötik ilaç düzeyi???
- Eğer viral yük >50 fakat $<500-1000$ kopya/mL ise
 - Uyumun kontrolü
 - Viral yükün 1-2 ay sonra tekrarlanması
 - Rejimin deđiştirilmesi?
- Eğer viral yük >500 kopya/mL
 - Rejimin deđiştirilmesi (direnç sonucuna göre)
 - Direnç yoksa, uyumun kontrolü, TİD

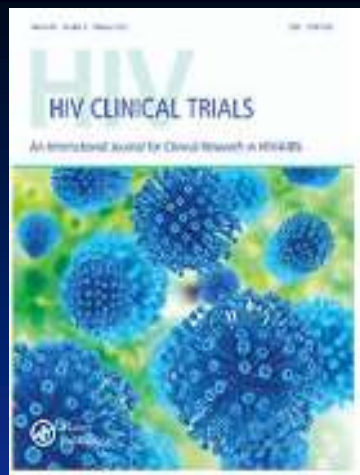


HIV-1 Transmitted Drug Resistance Mutations in Newly Diagnosed Antiretroviral-Naive Patients in Turkey

Murat Sayan,^{1,2} Fatma Sargin,³ Dilara Inan,⁴ Dilek Y. Sevgi,⁵ Aysel K. Celikbas,⁶
Kadriye Yasar,⁷ Figen Kaptan,⁸ Selda Kutlu,⁹ Nuriye T. Fisgin,¹⁰ Ayse Inci,¹¹ Nurgul Ceran,¹²
Ilkay Karaoglan,¹³ Atahan Cagatay,¹⁴ Mustafa K. Celen,¹⁵ Suda T. Koruk,¹⁶ Bahadir Ceylan,¹⁷
Taner Yildirmak,¹⁸ Halis Akalin,¹⁹ Volkan Korten,²⁰ and Ayse Willke²¹

TABLE 2. PRIMARY DRUG RESISTANCE MUTATIONS IN NEWLY DIAGNOSED HIV-1-INFECTED PATIENTS IN TURKEY (BETWEEN 2010 AND 2015, N = 1,306)

<i>Drug class</i>	<i>Drug resistance mutation^a</i>	<i>n^b</i>	<i>%</i>
NRTI	K65R, M184V	8	0.6
TAM1	M41L, L210W, T215Y	97	7.4
TAM2	D67N, K70R, K219E/Q/N/R, T215F, T215C/D/S	52	3.9
TAM1 + TAM2	M41L + K219N, M41L + T215C/D/S	10	0.7
		107	8.1
NNRTI	L100I, K101E/P, K103N/S, V179F, Y188H/L/M, Y181I/C, G190A/E/S	44	3.3
PI	M46L, I50V, I54V, Q58E, L76V, V82A/C/L/T, N83D, I84V, L90M	30	2.3
Total		133	10.1



Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) Resistance Mutations in HIV-1 Infected Turkish Patients

M. Sayan^{1,2}, A. Gündüz³, G. Ersöz⁴, A. Inan⁵, A. Deveci⁶, G. Özgür⁷, F. Sargin⁸,
G. Karagöz⁹, A. İnci¹⁰, D. Inan¹¹, A Ülçay¹², İ. Karaoğlan¹³, S. Kaya¹⁴, S.S. Kutlu¹⁵,
K. Süer¹⁶, A. Çağatay¹⁷, H. Akalın¹⁸

Drug class	Resistance mutation pattern					
	Antiretroviral naïve, (n = 78)	n	%	Antiretroviral experienced, (n = 91)	n	%
INI	–	–	–	INSTI – naïve, (n=89)		
				F121Y, Q148R, E157Q	4	4.4
				INSTI – experienced, (n=2)		
				Y143R, E157Q	2	2.2
			Total	6	6.6	

Drug class	Drug resistance mutation pattern			
	Treatment naïve (n = 78)	n (%)	Antiretroviral experienced (n = 91)	n (%)
NRTI	M184V	1 (1.2)	K65R, M184V ± TAM1, TAM2 or TAM1 + TAM2	39 (43)
NNRTI	K103N	2 (2.5)	L100I, K101E, K103N/S, V106A/M, Y188L, Y181C, G190A/S	46 (51)
PI	M46L	2 (2.5)	L24I, M46I, I54V, L76V, V82A/T, N83D, N88D, L90M	12 (13)
Total		4 (5)*		56 (62)

Rejim değişikliği (Switch)

- Neden?
 - Akut yan etkiler
 - Uzun süreli toksisite
 - Virolojik başarısızlık
 - Rejimi basitleştirmek ve uyumu arttırmak
 - İlaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınmak
 - Gebelik
 - Maliyeti azaltmak



PE8/55 - Reasons for Modification and Discontinuation of Initial Antiretroviral Treatment among Recently Diagnosed Patients in HIV-TR Cohort

Table 2. Causes of first-line antiretroviral therapy discontinuation in the study population (n=497)

Type	n (%)	strata	n (%)
Intolerance/toxicity	33 (47.1)	gastrointestinal	9 (27)
		neuropsychiatric	7 (21)
		hematologic	4 (12)
		cutaneous	5 + 2* (15 + 6)
		nephrotoxicity	3 (9)
		others	5 (15)
Virological failure	9 (12.9)		
Poor compliance	7 (10.0)		
Patient's wish	6 (8.6)		
Pregnancy related issues	4		
Drug interactions	3		
Immunologic failure	2		
Treatment simplification	1		
Others* (new CDC event, financial problems, transmitted drug resistance, as precaution, unknown)	5		

* Two patients have both rash and CNS events

Antiretroviral tedavide yapılan değişikliklerin değerlendirilmesi

	Tamamı n=147	PI grubu n=61	INSTI grubu n=79	p
Tedavide değişiklik	28 (%19.0)	18 (%29.5)	6 (%7.6)	0.001
Yan etkiyeye bağlı değişiklik	16 (%10.9)	12 (%19.7)	1 (%1.3)	-
Diare	10 (%6.8)	10 (%16.4)	-	-
Depresyon	2 (%1.4)	-	-	-
Unutkanlık	1 (%0.7)	-	-	-
Bulantı	1 (%0.7)	1 (%1.6)	-	-
Kabızlık	1 (%0.7)	1 (%1.6)	-	-
Kardiotoksisite	1 (%0.7)	1 (%1.6)	-	-
Tedaviyi basitleştirme/uyumu arttırma	9 (%6.1)	6 (%9.8)	2 (%2.5)	-
İlaç bulunamaması	3 (%2.0)	-	3 (%3.8)	-

Antiretroviral tedavide yapılan değişikliklerin değerlendirilmesi

Deęiştirilen ART rejimi	Yeni başlanan rejim	n=28
TDF/FTC + LPV/r	TDF/FTC + ELV/c	11
TDF/FTC + LPV/r	TDF/FTC + RAL	4
TDF/FTC + LPV/r	TDF/FTC + DTG	2
TDF/FTC + RAL	TDF/FTC + LPV/r	2
TDF/FTC + RAL	TDF/FTC + ELV/c	2
TDF/FTC + RAL	TDF/FTC + EFV	1
TDF/FTC + ELV/c	TDF/FTC + LPV/r	1
TDF/FTC + EFV	TDF/FTC + ELV/c	1
TDF/FTC + EFV	TDF/FTC + DTG	1
TDF/FTC + EFV	TDF/FTC + LPV/r	1
TDF/FTC + EFV	TDF/FTC + RAL	1
ABC+3TC+ATV	3TC+DTG	1

3TC: Lamivudin, ABC: Abakavir, ATV: Atazanavir, c: Kobisistat , DRV: Darunavir, DTG: Dolutegravir, EFV: Efavirenz, ELV: Elvitegravir, FTC: Emtrisitabin, LPV: Lopinavir, RAL: Raltegravir, r: Ritonavir , TDF: Tenofovir disoproksil fumarate.

Değişiklik stratejileri

- Esas kural: viral supresyonun korunması
- Geçmiş kullandığı rejimler, direnç verileri gözden geçirilmeli
- Direnç bariyeri yüksek bir rejimden düşük bir rejime geçerken dikkatli olunmalı
- Değişimin ilk 3 ayında tolerabilite, viral supresyon, uyum, laboratuvar değişiklikleri yakından izlenmeli

Olgu-1

- S.A., 28 y, E, Polis memuru. Baş.tar: 27.12.12
- ~3 ay önce başlayan inatçı farenjit ve ateş nedeniyle polikliniğe başvurmuş. Burada yapılan tetkiklerde Anti-HIV (+) tespit edilmiş. Şikayetleri bir ay içersinde geçmiş.

- Sistem sorgulaması: -
- Özgeçmiş: -
- Soygeçmiş: Annede HT, KKY; Babada Kolon Ca
- Alışkanlıkları: **Sigara** - 6 yıldır ½ paket/gün
- Kullandığı ilaçlar: -
- Sosyal durumu: Bekar. Yalnız yaşıyor.

- FM:
 - Ağ: 85 kg, Boy: 178 cm. BMI: **26.82** kg/m²
 - GD iyi. VB stabil. Sistemik muayenesi doğal.
- AC gf: Doğal
- PPD: 4 mm

LAB:	27/12/2012
HIV-RNA	70.700
CD4+/ mm ³	382
	%29
CD8+/ mm ³	
WBC	6160
Hb	17.3
PLT	254.000

- HBsAg (-)
- Anti-HBs (-)
- HBeAg (-)
- Anti-Hbe (-)
- Anti-HBc-IgG (-)
- Anti-HAV-IgG (+)
- Anti-Toxo-IgG (-)
- Anti-Toxo-IgM (-)
- Anti-CMV-IgG (+)
- Anti-CMV-IgM (-)
- RPR: (-)

- Hastaya tedavi başlanmıyor, izlem öneriliyor.
- İnfluenza aşısı
- Hepatit B aşısı
- Pnömonokok aşısı

LAB:	27/12/2012	29/1/2015
HIV-RNA	70.700	36.676
CD4+/ mm ³	382	178
	%29	%12
CD8+/ mm ³		961
		%62



11.2.2015
TDF/FTC+LPV/r

LAB:	27/12/2012	29/1/2015	17/3/2015	28/7/2015
HIV-RNA	70.700	36.676	106	6182
CD4+/ mm ³	382	178	368	222
	%29	%12	%15	%14
CD8+/ mm ³		961	1551	994
		%62	%65	62

11.2.2015
TDF/FTC+LPV/r

Diare

**20 gündür ilaç
kullanmıyor.
ART değişikliği:
EVG/c/TDF/FTC**

LAB:	27/12/2012	29/1/2015	17/3/2015	28/7/2015	1/9/2015	1/12/2015
HIV-RNA	70.700	36.676	106	6182	<20	<20
CD4+/ mm ³	382	178	368	222	252	414
	%29	%12	%15	%14	%13	%15
CD8+/ mm ³		961	1551	994	914	1676
		%62	%65	62	%47	%61

11.2.2015
TDF/FTC+LPV/r

Diare

**20 gündür ilaç
kullanmıyor.
ART değişikliği:
EVG/c/TDF/FTC**

Olgu-2

- O.K, 52 y, E. Baş.tar: 11.11.2014
- Bel ağrısı nedeniyle tetkik edilirken Akciğer Ca şüphesiyle Süreyyapaşa EAH'ne gönderilmiş.
Burada yapılan tetkiklerde;
 - Toraks BT'de 4-5 adet kalsifik LN
 - Bronkoskopi: N
 - Anti-HIV (+) olması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş.

- Sistem sorgulaması:
 - Kilo kaybı
- Özgeçmiş:
 - Şizofreni, DM, HT, hiperlipidemi, ateroskleroz
- Soygeçmiş: -
- Alışkanlıkları: -
- Sosyal durumu: Evli.
- Bulaş yolu? 7-8 seneden önce ŞCi(+)

- Kullandığı ilaçlar:
 - Depakin (Na-valproat)
 - Lustral (Sertralin)
 - İnsülin
 - Asetil salisilik asit
 - Metoprolol
 - Rosuvastatin
 - Kandesertan
 - İsosorbit monohidrat
 - Trimetazidin

- FM:
 - Ağ: 80 kg, Boy: 175 cm.
 - VB stabil. Sistemik muayenesi doğal.
- AC gf: Doğal
- PPD: nonreaktif

LAB:	11/11/2014
HIV-RNA	2.334.919
CD4+/ mm ³	291
	%13
CD8+/ mm ³	1576
	%69
Tot.Kol.	213
HDL-kol.	27
LDL-kol.	154
TG	161

- Anti-HBs: (+)
- Anti-HBe: (+)
- Anti-HBc-IgG: (+)
- Anti-HAV-IgG: (+)
- Anti-Toxo-IgG/IgM: (+)/N
- Anti-CMV- IgG/IgM: (+)/N

2008 CDC Case Definition for HIV Infection: Summary Table

Stage	Laboratory Evidence*	Clinical Evidence
Stage 1	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> CD4 count >500 cells/mm ³ <i>or</i> CD4% ≥29	None required (but no AIDS-defining condition)
Stage 2	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> CD4 count 200—499 cells/mm ³ <i>or</i> CD4% 14-28	None required (but No AIDS-defining condition)
Stage 3 (AIDS)	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> CD4 count <200 cells/mm ³ <i>or</i> CD4% <14 [†]	<i>or</i> Documentation of AIDS-defining condition (with laboratory confirmation of HIV infection) [†]
Stage unknown [§]	Laboratory Confirmation of HIV <i>and</i> No information on CD4 cell count or percentage	<i>and</i> No information on presence of AIDS-defining conditions

* The CD4+ T-lymphocyte percentage is the percentage of total lymphocytes. If the CD4+ T-lymphocyte count and percentage do not correspond to the same HIV infection stage, select the more severe stage.

† Documentation of an AIDS-defining condition supersedes a CD4+ T-lymphocyte count of >200 cells/mm³ and CD4+ T-lymphocyte percentage of total lymphocytes of >14.

§ Every effort should be made to report CD4+ T-lymphocyte counts or percentages and the presence of AIDS-defining conditions at the time of diagnosis. Additional CD4+ T-lymphocyte counts or percentages and any identified AIDS-defining conditions can be reported as recommended.

ART rejimini belirlerken

- Hiperlipidemi varsa
 - PI/r, ABC, EFV, EVG/c
- Yüksek kardiyak riski varsa
 - ABC, LPV/r
- Psikiyatrik hastalığı varsa
 - EFV

verilmemeli !

- TDF/FTC (Truvada) + RAL (Isentress) başlandı (2.12.2014).

LAB:	11/11/2014	30/12/2014	30/3/2015	14/10/2015	17/11/2015	2/3/2016
HIV-RNA	2.334.919	360	122	21	46	58
CD4+/ mm ³	291	402	740	716	816	655
	%13	%22	%27	%27	%35	%33
CD8+/ mm ³	1576	681	1005	969	780	668
	%69	%37	%37	%36	%33	34
Tot.Kol.	213		327	253	282	
HDL-kol.	27		45	47	49	
LDL-kol.	154		249	184	208	
TG	161		166	110	123	



ART değişikliği: EVG/c/TDF/FTC

- Uyum sorunu nedeniyle TDF/FTC/c/EVG başlandı (14.10.2015).

Son söz...

ART başlamak değil sürdürmek sorun

Hastalığı yönetmek değil hastayı yönetmek zor..

*Teşekkür
Ederiz..* 