

# Current ARV Treatment Guidelines and Recommendations

Martin Fisher

Brighton and Sussex Medical School, UK

Antalya, May 2014

# Outline

- Review of key guidelines:
  - DHHS (2013; updated May 2014), EACS (2013), WHO (2013; updated 2014), BHIVA (2013), Turkey (2014)
- What is new?
- What is different?
- Why the differences?
- Current controversies

# When to start ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
AIDS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 <350	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 350-500	Yes	Consider	Yes	Defer	Consider
CD4 > 500	Yes	Consider	Defer	Defer	Consider
PHI	(Consider)	Consider	?	Consider	?

# When to start ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
AIDS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 <350	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 350-500	Yes	Consider	Yes	Defer	Consider
CD4 > 500	Yes	Consider	Defer	Defer	Consider
PHI	(Consider)	Consider	?	Consider	?

# When to start ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
AIDS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 <350	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 350-500	Yes	Consider	Yes	Defer	Consider
CD4 > 500	Yes	Consider	Deter	Deter	Consider
PHI	(Consider)	Consider	?	Consider	?

# When to start ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
AIDS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 <350	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 350-500	Yes	Consider	Yes	Defer	Consider
CD4 > 500	Yes	Consider	Defer	Defer	Consider
PHI	(Consider)	Consider	?	Consider	?

# When to start ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
AIDS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 <350	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD4 350-500	Yes	Consider	Yes	Defer	Consider
CD4 > 500	Yes	Consider	Defer	Defer	Consider
PHI	(Consider)	Consider	?	Consider	?

# Why the differences?

- Different methods of finding literature?
  - e.g. BHIVA: “systematic review”; EACS “review relevant literature”
- Different methods of assessing literature?
  - e.g. BHIVA: “GRADE”; DHHS: “evidence synthesis”
- Different methods of “voting”?
  - e.g. DHHS: vote on every recommendation; EACS: modified until consensus is reached
- Different size of panel?
  - e.g. DHHS: >30 ; WHO: >100
- Financial disclosure?
  - e.g. DHHS “declared annually”; WHO: none allowed



## Hierarchy of evidence

Randomized controlled trial

Cohort study

Case-control study

Cross-sectional study

Case series/case note review

'Expert' opinion

**BEST QUALITY  
EVIDENCE**



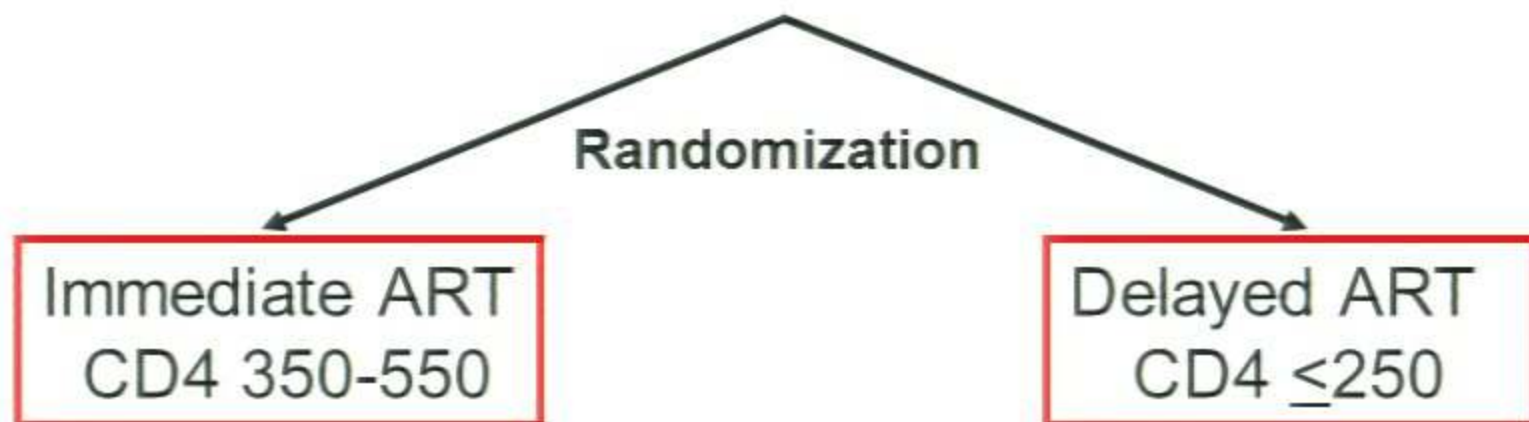
**WORST QUALITY  
EVIDENCE**

# Evidence for starting ART above 350?

- Randomised Controlled Trials?
  - None.....?
  - HPTN 052?
  - SMART sub-study?
- Cohort Studies?
  - Which do you believe?
- Other.....
  - Transmission
  - Retention in care

# HPTN 052 Study Design

Stable, healthy, serodiscordant couples, sexually active  
CD4 count: 350 to 550 cells/mm<sup>3</sup>



## Primary Transmission Endpoint

Virologically-linked transmission events

## Primary Clinical Endpoint

WHO stage 4 clinical events, pulmonary tuberculosis, severe bacterial infection and/or death

# HPTN 052

- Clinical outcome data:
  - 40 versus 65 clinical events (HR 0.59;  $p=0.001$ )
  - Driven by extrapulmonary tuberculosis
    - 3 versus 17 ( $p=0.002$ )
    - Most diagnosed in one clinical site
  - No difference in pulmonary TB
  
- >350 versus <250 .....

# HPTN 052 Study Design

Stable, healthy, serodiscordant couples, sexually active  
CD4 count: 350 to 550 cells/mm<sup>3</sup>



## Primary Transmission Endpoint

Virologically-linked transmission events

## Primary Clinical Endpoint

WHO stage 4 clinical events, pulmonary tuberculosis, severe bacterial infection and/or death

# HPTN 052

- Clinical outcome data:
  - 40 versus 65 clinical events (HR 0.59; p=0.001)
  - Driven by extrapulmonary tuberculosis
    - 3 versus 17 (p=0.002)
    - Most diagnosed in one clinical site
  - No difference in pulmonary TB
  
- >350 versus <250 .....

## Summary of findings from cohorts (deferred vs. immediate)

	Comparison	Death	AIDS/death
NA-ACCORD <sup>1</sup>	<500 vs. >500	1.94 (1.37, 2.79)	n/a
	<b>&lt;350 vs. 351-500</b>	<b>1.69 (1.26, 2.26)</b>	<b>n/a</b>
When to Start <sup>2</sup>	351-450 vs. 451-550	0.93 (0.60, 1.44)	0.99 (0.76, 1.29)
	<b>251-350 vs. 351-450</b>	<b>1.13 (0.80, 1.60)</b>	<b>1.28 (1.04, 1.57)</b>
CASCADE <sup>3</sup>	<500 vs. 500-799	0.98 (0.47, 2.04)	0.91 (0.56, 1.49)
	<b>&lt;350 vs. 350-499</b>	<b>1.96 (1.25, 3.03)</b>	<b>1.33 (0.88, 2.04)</b>
HIV-CAUSAL <sup>4</sup>	<b>&lt;350 vs. 351-500</b>	<b>1.01 (0.84, 1.22)</b>	<b>1.38 (1.23, 1.56)</b>

1. Kitahata M. *NEJM* 2009;**360**:1-12; 2. When to Start Consortium. *Lancet* 2009;**373**:1352-63; 3. CASCADE Collaboration. *Arch Int Med* 2011;**171**:1560-9; 4. HIV-CAUSAL Collaboration. *Ann Int Med* 2011;**154**:509-15.

## Summary of findings from cohorts (deferred vs. immediate)

	Comparison	Death	AIDS/death
NA-ACCORD <sup>1</sup>	<500 vs. >500	1.94 (1.37, 2.79)	n/a
	<b>&lt;350 vs. 351-500</b>	<b>1.69 (1.26, 2.26)</b>	<b>n/a</b>
When to Start <sup>2</sup>	351-450 vs. 451-550	0.93 (0.60, 1.44)	0.99 (0.76, 1.29)
	<b>251-350 vs. 351-450</b>	<b>1.13 (0.80, 1.60)</b>	<b>1.28 (1.04, 1.57)</b>
CASCADE <sup>3</sup>	<500 vs. 500-799	0.98 (0.47, 2.04)	0.91 (0.56, 1.49)
	<b>&lt;350 vs. 350-499</b>	<b>1.96 (1.25, 3.03)</b>	<b>1.33 (0.88, 2.04)</b>
HIV-CAUSAL <sup>4</sup>	<b>&lt;350 vs. 351-500</b>	<b>1.01 (0.84, 1.22)</b>	<b>1.38 (1.23, 1.56)</b>

1. Kitahata M. *NEJM* 2009;**360**:1-12; 2. When to Start Consortium. *Lancet* 2009;**373**:1352-63; 3. CASCADE Collaboration. *Arch Int Med* 2011;**171**:1560-9; 4. HIV-CAUSAL Collaboration. *Ann Int Med* 2011;**154**:509-15.



## Summary of findings from cohorts (deferred vs. immediate)

	Comparison	Death	AIDS/death
NA-ACCORD <sup>1</sup>	<500 vs. >500	1.94 (1.37, 2.79)	n/a
	<b>&lt;350 vs. 351-500</b>	<b>1.69 (1.26, 2.26)</b>	n/a
When to Start <sup>2</sup>	351-450 vs. 451-550	0.93 (0.60, 1.44)	0.99 (0.76, 1.29)
	<b>251-350 vs. 351-450</b>	<b>1.13 (0.80, 1.60)</b>	<b>1.28 (1.04, 1.57)</b>
CASCADE <sup>3</sup>	<500 vs. 500-799	0.98 (0.47, 2.04)	0.91 (0.56, 1.49)
	<b>&lt;350 vs. 350-499</b>	<b>1.96 (1.25, 3.03)</b>	<b>1.33 (0.88, 2.04)</b>
HIV-CAUSAL <sup>4</sup>	<b>&lt;350 vs. 351-500</b>	<b>1.01 (0.84, 1.22)</b>	<b>1.38 (1.23, 1.56)</b>

1. Kitahata M. *NEJM* 2009;**360**:1-12; 2. When to Start Consortium. *Lancet* 2009;**373**:1352-63; 3. CASCADE Collaboration. *Arch Int Med* 2011;**171**:1560-9; 4. HIV-CAUSAL Collaboration. *Ann Int Med* 2011;**154**:509-15.

# Treatment during primary infection?

- Unique opportunity to alter natural history?
- Cohort evidence of long-term suppression after ART stopping (“Visconti cohort”)<sup>1</sup>
- RCT suggested some CD4/viral load benefit, but only “post hoc” and only if started within 3 months (SPARTAC)<sup>2</sup>
- ? Benefit on transmission (at time when most infectious)<sup>3</sup>
- ? Only if symptomatic / CNS involvement<sup>4</sup>
- Choice of ART (if resistance test not available; ? Boosted PI)

1: Saez-Cirion, PLoS Pathogens 2013; 2: Fidler, NEJM 2013; 3: Pao, Curr Opin HIV AIDS 2009;

4: EACS and BHIVA 2013 Guidelines

# When to start ART?

## Reasons for starting earlier

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
HBV	Yes	Yes (350-500)	Yes	Yes (350-500)	Yes
HCV	Yes	Yes (350-500)	No	Yes (if > 500, but no HCV Rx)	Yes
Age	No	No	No	No	>50
Symptoms	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Co-morbidity	-Renal -"Non-HIV morbidity" -high VL -CD4 drop	-Renal -Cognitive -Malignancy -High CVD risk (>20%) -Autoimmune disease	-MTB -Liver disease -Post pregnancy	-AIDS -Malignancy	-Renal -CVD -malignancy -high VL -CD4 drop

# When to start ART?

## Reasons for starting earlier

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
HBV	Yes	Yes (350-500)	Yes	Yes (350-500)	Yes
HCV	Yes	Yes (350-500)	No	Yes (if > 500, but no HCV Rx)	Yes
Age	No	No	No	No	No
Symptoms	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Co-morbidity	-Renal -"Non-HIV morbidity" -high VL -CD4 drop	-Renal -Cognitive -Malignancy -High CVD risk (>20%) -Autoimmune disease	-MTB -Liver disease -Post pregnancy	-AIDS -Malignancy	-Renal -CVD -malignancy -high VL -CD4 drop

# When to start ART?

## Reasons for starting earlier

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
HBV	Yes	Yes (350-500)	Yes	Yes (350-500)	Yes
HCV	Yes	Yes (350-500)	No	Yes (if > 500, but no HCV Rx)	Yes
Age	No	No	No	No	>50
Symptoms	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Co-morbidity	-Renal -"Non-HIV morbidity" -high VL -CD4 drop	-Renal -Cognitive -Malignancy -High CVD risk (>20%) -Autoimmune disease	-MTB -Liver disease -Post pregnancy	-AIDS -Malignancy	-Renal -CVD -malignancy -high VL -CD4 drop

# When to start ART?

## Reasons for starting earlier

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
HBV	Yes	Yes (350-500)	Yes	Yes (350-500)	Yes
HCV	Yes	Yes (350-500)	No	Yes (if > 500, but no HCV Rx)	Yes

Symptoms	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Co-morbidity	-Renal -"Non-HIV morbidity" -high VL -CD4 drop	-Renal -Cognitive -Malignancy -High CVD risk (>20%) -Autoimmune disease	-MTB -Liver disease -Post pregnancy	-AIDS -Malignancy	-Renal -CVD -malignancy -high VL -CD4 drop

# When to start ART?

## Reasons for starting earlier

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
HBV	Yes	Yes (350-500)	Yes	Yes (350-500)	Yes
HCV	Yes	Yes (350-500)	No	Yes (if > 500, but no HCV Rx)	Yes
Age	No	No	No	No	>50
Symptoms	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Co-morbidity	-Renal -"Non-HIV morbidity" -high VL -CD4 drop	-Renal -Cognitive -Malignancy -High CVD risk (>20%) -Autoimmune disease	-MTB -Liver disease -Post pregnancy	-AIDS -Malignancy	-Renal -CVD -malignancy -high VL -CD4 drop

# Treatment as Prevention

- DHHS Yes
  - EACS Yes
  - WHO Yes
  - BHIVA Yes
  - Turkey Yes
- 
- Recommend (DHHS, WHO, Turkey)
  - Discuss (EACS, BHIVA)
  - Serodiscordant couples or if at risk of onward transmission?



# Evidence for reduction in transmission

- RCT (HPTN 052): 96%
- Observational data:
  - PARTNER Study: no transmissions
- Ecological data:
  - San Francisco, Vancouver, Sub-Saharan Africa
  - But UK: MSM epidemic is increasing.....

# PARTNER Study: Rate of HIV transmission according to sexual behaviour reported by the negative partner

Rate of within couple transmission  
(per 100 CYFU)

0 1 2 3 4

**HT** ♀ Vaginal sex with ejaculation (CYFU=192)



**HT** ♂ Vaginal sex (CYFU=272)



Receptive anal sex with ejaculation  
(CYFU=93)



**MSM** Receptive anal sex without ejaculation  
(CYFU=157)



Insertive anal sex (CYFU=262)



● estimated rate    - - 95% confidence interval

# So where does that leave us?

## When should we start?

- Need for a “proper” RCT
  - START? (but >500 vs <350)
- Need for consensus of how to interpret data, and how to make recommendations
- ? Need for one set of guidelines

# Other pros and cons to early ART

- Pros
  - Better CD4 response at higher CD4
  - Poorer CD4 response if older
  - Association of nadir CD4 with morbidity
  - Association of viraemia with morbidity
- Cons
  - Some will be “controllers”/“non-progressors”
  - Increased risk of toxicity (?resistance)
  - ?Adherence is starting when no clinical need
  - Cost

## “Practical approach” to when to start

- Discuss treatment as prevention with all
- Ensure patient is “ready” to start
- Start **before** CD4 falls below 350
- Offer to those in primary infection
- Make the diagnosis
  - Over 50% of new HIV diagnoses made with CD4<350

# What to start with?

## Nucleoside backbone

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1</sup>	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1,2</sup>	TDF/FTC or 3TC	TDF/FTC	TDF/FTC
Alternative		DDI/3TC AZT/3TC TDF/3TC	AZT/3TC ABC/3TC	ABC/3TC <sup>1,2</sup>	AZT/3TC ABC/3TC
Not recommended	AZT ddI/d4T ddI/TDF		D4T		

# What to start with?

## Nucleoside backbone

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1</sup>	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1,2</sup>	TDF/FTC or 3TC	TDF/FTC	TDF/FTC
Alternative		DDI/3TC AZT/3TC TDF/3TC	AZT/3TC ABC/3TC	ABC/3TC <sup>1,2</sup>	AZT/3TC ABC/3TC
Not recommended	AZT ddI/d4T ddI/TDF		D4T		

# What to start with?

## Nucleoside backbone

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1</sup>	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1,2</sup>	TDF/FTC or 3TC	TDF/FTC	TDF/FTC
Alternative		DDI/3TC AZT/3TC TDF/3TC	AZT/3TC ABC/3TC	ABC/3TC <sup>1,2</sup>	AZT/3TC ABC/3TC
Not recommended	AZT ddI/d4T ddI/TDF		D4T		



# What to start with?

## Nucleoside backbone

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1</sup>	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1,2</sup>	TDF/FTC or 3TC	TDF/FTC	TDF/FTC
Alternative		DDI/3TC AZT/3TC TDF/3TC	AZT/3TC ABC/3TC	ABC/3TC <sup>1,2</sup>	AZT/3TC ABC/3TC
Not recommended	AZT ddI/d4T ddI/TDF		D4T		

1: Only if B\*5701 negative; 2: caution if high CVD risk; 3: not if VL.> 100k

# What to start with?

## Nucleoside backbone

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1</sup>	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1,2</sup>	TDF/FTC or 3TC	TDF/FTC	TDF/FTC
Alternative		DDI/3TC AZT/3TC TDF/3TC	AZT/3TC ABC/3TC	ABC/3TC <sup>1,2</sup>	AZT/3TC ABC/3TC
Not recommended	AZT aa1/a41 ddI/TDF		D4T		

# What to start with?

## Nucleoside backbone

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1</sup>	TDF/FTC ABC/3TC <sup>1,2</sup>	TDF/FTC or 3TC	TDF/FTC	TDF/FTC
Alternative		DDI/3TC AZT/3TC TDF/3TC	AZT/3TC ABC/3TC	ABC/3TC <sup>1,2</sup>	AZT/3TC ABC/3TC
Not recommended	AZT ddi/d4I ddi/TDF		D4T		

# What to start with?: “3<sup>rd</sup> Agent”

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	Efavirenz Rilpivirine <sup>2</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild Dolutegravir	Efavirenz Rilpivirine <sup>1</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir	Efavirenz	Efavirenz Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild	Efavirenz Kaletra Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir
Alternative	Kaletra	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Kaletra Maraviroc Stribild	Nevirapine	Rilpivirine <sup>1</sup> Nevirapine Fosamp/r Kaletra	
Not recommended	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Maraviroc				

# What to start with?: “3<sup>rd</sup> Agent”

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz
	Rilpivirine	Rilpivirine		Atazanavir/r	Kaletra
	Atazanavir/r	Atazanavir/r		Darunavir/r	Atazanavir/r
	Darunavir/r	Darunavir/r		Raltegravir	Darunavir/r
	Raltegravir	Raltegravir		Stribild	Raltegravir
	Stribild				
	Dolutegravir				
Alternative	Kaletra	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Kaletra Maraviroc Stribild	Nevirapine	Rilpivirine <sup>1</sup> Nevirapine Fosamp/r Kaletra	
Not recommended	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Maraviroc				

# What to start with?: “3<sup>rd</sup> Agent”

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	Efavirenz Rilpivirine <sup>2</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild Dolutegravir	Efavirenz Rilpivirine <sup>1</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir	Efavirenz	Efavirenz Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild	Efavirenz Kaletra Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir
Alternative	Kaletra	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Kaletra Maraviroc Stribild	Nevirapine	Rilpivirine <sup>1</sup> Nevirapine Fosamp/r Kaletra	
Not recommended	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Maraviroc				

# What to start with?: “3<sup>rd</sup> Agent”

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	Efavirenz Rilpivirine <sup>2</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild Dolutegravir	Efavirenz Rilpivirine <sup>1</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir	Efavirenz	Efavirenz Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild	Efavirenz Kaletra Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir
Alternative	Kaletra	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Kaletra Maraviroc Stribild	Nevirapine	Rilpivirine <sup>1</sup> Nevirapine Fosamp/r Kaletra	
Not recommended	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Maraviroc				

# What to start with?: “3<sup>rd</sup> Agent”

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	Efavirenz Rilpivirine <sup>2</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild Dolutegravir	Efavirenz Rilpivirine <sup>1</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir	Efavirenz	Efavirenz Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild	Efavirenz Kaletra Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir
Alternative	Kaletra	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Kaletra Maraviroc Stribild	Nevirapine	Rilpivirine <sup>1</sup> nevirapine Fosamp/r Kaletra	
Not recommended	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Maraviroc				

1: Only if viral load <100,000; 2: Only if CD4 > 200



# What to start with?: “3<sup>rd</sup> Agent”

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	Efavirenz Rilpivirine <sup>2</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild Dolutegravir	Efavirenz Rilpivirine <sup>1</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir	Efavirenz	Efavirenz Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir Stribild	Efavirenz Kaletra Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir
Alternative	Kaletra	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Kaletra Maraviroc Stribild	Nevirapine	Rilpivirine <sup>1</sup> Nevirapine Fosamp/r Kaletra	
Not recommended	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Maraviroc				

# What to start with?: “3<sup>rd</sup> Agent”

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Preferred	Efavirenz Rilpivirine <sup>2</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir <b>Stribild</b> Dolutegravir	Efavirenz Rilpivirine <sup>1</sup> Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir	Efavirenz	Efavirenz Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir <b>Stribild</b>	Efavirenz Kaletra Atazanavir/r Darunavir/r Raltegravir
Alternative	Kaletra	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Kaletra Maraviroc <b>Stribild</b>	Nevirapine	Rilpivirine <sup>1</sup> Nevirapine Fosamp/r Kaletra	
Not recommended	Nevirapine Fosamp/r Saquinavir/r Maraviroc				

# What to start with?

- TDF/FTC +
- Efavirenz (or rilpivirine)
- Darunavir/r or Ritonavir/r
- Integrase Inhibitor
  
- Kaletra and AZT less recommended

# When to switch ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Viral load	>200	>50	>1000	>400	>400
Toxicity	Yes	Yes	Yes	Yes	Await!
Simplification	Yes	Yes	No	No	Await!
Co-morbidity	Yes	Yes	No	No	Await!
Other	-DDIs -blips 50-200 are fine -pregnancy -cost	-DDIs -Pregnancy	-Clinical Failure -CD4<100 or baseline -DDIs	-repeated blips	

# When to switch ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Viral load	>200	>50	>1000	>400	1000
Toxicity	Yes	Yes	Yes	Yes	Await!
Simplification	Yes	Yes	No	No	Await!
Co-morbidity	Yes	Yes	No	No	Await!
Other	-DDIs -blips 50-200 are fine -pregnancy -cost	-DDIs -Pregnancy	-Clinical Failure -CD4<100 or baseline -DDIs	-repeated blips	

# When to switch ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Viral load	>200	>50	>1000	>400	>400
Toxicity	yes	yes	yes	yes	Await!
Simplification	Yes	Yes	No	No	Await!
Co-morbidity	Yes	Yes	No	No	Await!
Other	-DDIs -blips 50-200 are fine -pregnancy -cost	-DDIs -Pregnancy	-Clinical Failure -CD4<100 or baseline -DDIs	-repeated blips	

# When to switch ART?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Viral load	>200	>50	>1000	>400	>400
Toxicity	Yes	Yes	Yes	Yes	Await!
Simplification	Yes	Yes	No	No	Await!
Co-morbidity	Yes	Yes	No	No	Await!
Other	<ul style="list-style-type: none"> <li>-DDIs</li> <li>-blips 50-200 are fine</li> <li>-cost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-DDIs</li> <li>-Pregnancy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Clinical Failure</li> <li>-CD4&lt;100 or baseline</li> <li>-DDIs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-repeated blips</li> </ul>	

# What to switch to in failure?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Suggested regimen	r/PI At least 1 other drug	r/PI 2 other drugs	r/Ataz Kaletra AZT/3TC	r/PI 2 other drugs	
Consider	r/PI and raltegravir	Consider 3TC/FTC	TDF/3TC or FTC r/darunavir	New class if PI resistance	
	Critical to review past ART history	Defer if <2 active drugs	Depends on availability	Extensive resistance refer on ...	
	Within class if toxicity		AZT/TDF if HBV		



# What to switch to in failure?

	DHHS	EACS	WHO	BHIVA	Turkey
Suggested regimen	r/PI At least 1 other drug	r/PI 2 other drugs	r/Ataz Kaletra AZT/3TC	r/PI 2 other drugs	
Consider	r/PI and raltegravir	Consider 3TC/FTC	TDF/3TC or FTC r/darunavir	New class if PI resistance	
	Critical to review past ART history	Defer if <2 active drugs	Depends on availability	Extensive resistance refer on ...	
	Within class if toxicity		AZT/TDF if HBV		

# Other issues within guidelines

- Women and efavirenz
  - No longer contraindicated (BHIVA, WHO)
  - Still contraindicated (EACS; avoided DHHS)
- Choice of ART with co-morbidities
  - HBV and HCV
  - Renal dysfunction
  - Age-related issues
- PI monotherapy (EACS)
- Continue ART after pregnancy (WHO)
- Discussion of dual therapies (DHHS, BHIVA)

# DHHS May 2014: what else is new?

- Monitoring:
  - No need to monitor viral load if high CD4 and not on ART
  - Reduced need for CD4 monitoring if on ART
    - Annual if CD4 300-500
    - Discontinue if >500
- (Dropping of many treatment options with new drug availability)

# Summary

- Availability of newer, safer, easier options resulting in similarity in *what* to start with
- Lack of consistency of *when* to start
- Clear recognition of potential role of treatment as prevention
- A major need remains testing as well as treatment
  
- *Turkish ART guidelines remarkably similar to British !!!*

# Key Guideline References

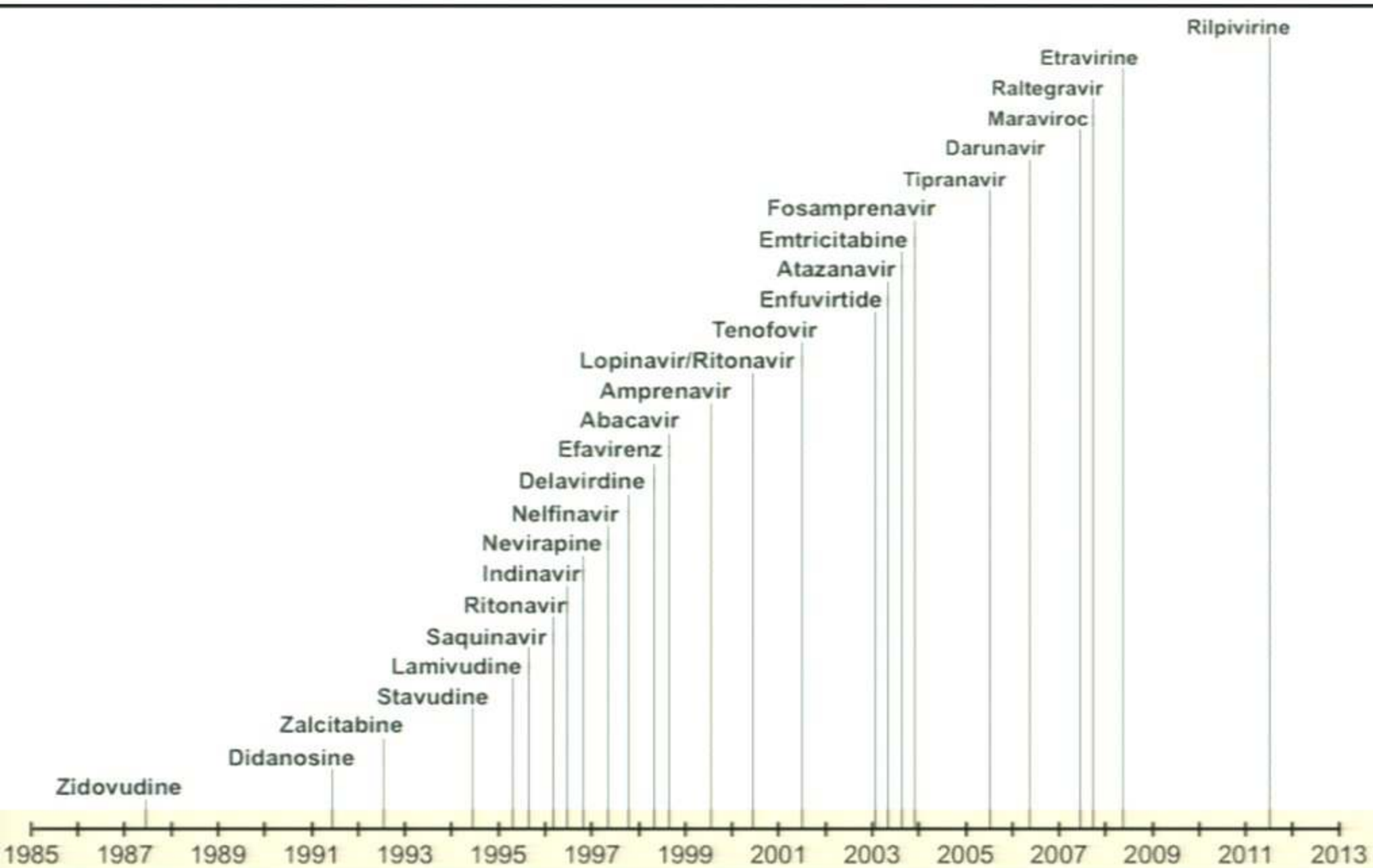
- DHHS Guidelines:
  - <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- EACS Guidelines
  - [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf)
- WHO Guidelines
  - [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1)
- BHIVA Guidelines
  - [http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029\\_2.pdf](http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf)
- Turkey Guidelines
  - Courtesy of Tuba Zengin Elbir, Gilead, Turkey

# Antiretroviral Tedavi Kullanımı Sirasında Gelişen Yan Etki Yönetimi

Dr. M. Arzu Yetkin  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

# Günümüzde ART'de kullanılan ilaçlar

- Nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
- Non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)
- Integraz inhibitörleri
- Proteaz inhibitörleri
- CCR5 inhibitörleri
- Füzyon inhibitörleri





---

# The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease

*Steven G Deeks, Sharon R Lewin, Diane V Havlir*

- Antiretroviral tedavide son 30 yılda meydana gelen gelişmelerle, HIV'e bağlı gelişen akkiz immün yetmezlik hastalığı tedavi edilebilen kronik hastalık haline gelmiştir.



# Yaşam beklentisi...

- HIV tedavisinin geliştirilmediği yıllarda AIDS tanısı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi 20 ay,
- Serokonversiyon geliştikten sonra ortalama 9-10 yıl sonra AIDS ve ölüm gözleniyor
- 20 yaşında tanı konulan bir hastada
  - 1996-1999 yılları arasında 30.0 yıl,
  - 2006-2008 yılları arasında 45.8 yıl,
  - HIV (-) hastanın beklenen yaşam süresinden ortalama 13 yıl kısa

## Ama...

- ART immün sistemi tamamen iyileştirmemektedir
  - Kronik inflamasyon
  - İmmün yetmezlik komplikasyonları
- Uzun yıllar sürecek ARV ilaçlarının oluşturabileceği toksik etki

# Sonucunda...

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Kanserler
- Metabolik bozukluklar
- Organ hasarları



# Yan etki görülme oranları

- Swiss Kohort çalışmasında (1160 hasta)
  - %47 klinik
  - %27 labaratuvar

Fellay J, Lancet, 2001;358:1322

- 358 hasta
  - %22 hastada tedaviye uyumsuzluk
    - YE; %3.6-%30

# Yan etki görülme oranları

- İtalyan Kohort Çalışması (727 hasta)
  - 45 hafta sonunda
    - %36.2 hasta tedaviyi bırakmış
      - %21.1 ilaç toksisitesi
      - %5.1 ilaç direnci
    - ARV tedavinin 1. yılı sonunda
      - İlaç toksisitesi nedeniyle tedaviyi bırakma olasılığı %25.5
      - İlaç direnci nedeniyle tedaviyi bırakma olasılığı %7.6

# Yan etkilerin gruplanması

- Erken dönem gözlenen yan etkiler
- Geç dönem gözlenen yan etkiler
- İlaç grubu spesifik
  - İlaç spesifik
- Doku/organ sisteminin etkilenmesine bağlı yan etkiler



# Yan etkilerin gruplanması

- Erken dönem gözlenen yan etkiler
- Geç dönem gözlenen yan etkiler
- İlaç grubu spesifik
  - İlaç spesifik
- Doku/organ sisteminin etkilenmesine bağlı yan etkiler

# Erken dönem yan etkiler

- İlk 12 haftada
- Hafif ve orta şiddettedirler
- Tedavi değişikliğine ihtiyaç duymadan düzelmektedirler.

# Erken dönem yan etkiler

Yan etki	İlaç/ilaç grubu	Başlangıcı
SSS YE	Efavirenz	İlk birkaç dozdan sonra
GI YE	PI, bazı NRTI, enfuvirtin	Erken dönemde
Hiperpigmentasyon	Emtristabin	İlk birkaç ay
Hipersensitivite Reak.	Abakavir	İlk 6 hafta
Enjeksiyon bölgesi reak	Enfuvirtin	Enjeksiyon sonrası
Döküntü	NNRTI, PI	Birkaç gün-4 hafta

# Erken dönem yan etkiler

- GI Yan etkiler
  - Bulantı-kusma
  - İshal
    - PI

Atazanavir  
ve  
darunavirin  
GIS yan etki  
oluşturma  
potansiyelle-  
ri düşük

**Table 4**  
Adverse events in Artemis study (De Ortiz et al., 2008).

Adverse event (grade 2-4 with $\geq 2\%$ incidence)	TDF/FTC DRV/r QD (N = 343)	TDF/FTC QD LPV/r QD or BID (N = 346)
All gastrointestinal	23 (7%)	47 (14%)
Diarrhea	14 (4%)	34 (10%)
Nausea	6 (2%)	10 (3%)

**Table 5**  
Adverse events in Castle study (Molina et al., 2008).

Adverse event (grade 2-4 with $\geq 2\%$ incidence)	TDF/FTC ATV/r QD (N = 441)	TDF/FTC QD LPV/r BID (N = 437)
Jaundice/scleral icterus	16 (4%)	0
Diarrhea	10 (2%)	50 (11%)
Nausea	17 (4%)	33 (8%)

# GIS yan etki yönetimi

- Bulantı-kusma
  - Hasta eğitimi
  - Yiyeceklerle beraber alınması
  - Antiemetik/antiasit ilaç
  - Tedavi değişikliği
- İshal
  - Yiyeceklerde lif oranını artırmak
  - Antidiyareikler
  - Tedavi değişikliği



# Deri döküntüsü

- NNRTI (%10-%17)
  - Eritematöz, makülopapüler ve yaygın
    - Nevirapin (%6.5), efavirenz (%4), etravirin (%17),
- PI
  - fosamprenavir ve darunavir
- NRTI
  - tenofovir, abakavir

# Abakavire bağlı hipersensitivite reaksiyonu

- %8 oranında gözlenmektedir
- HLA-B\*5701 pozitif
- Gastrointestinal bulgular
  - Ateş, halsizlik, letarji
  - Bulantı, ishal, karın ağrısı
- Solunum bulguları
- Deri döküntüsü
- KC ve böbrek yetmezliği



# Nevirapine bağlı hipersensitivite reaksiyonu

- %5 oranında gözlenmektedir
- Düşük CD4 sayısı koruyucu
  - Kadınlarda <250 hücre/mm<sup>3</sup>
  - Erkeklerde < 400 hücre/mm<sup>3</sup>
- Fulminan KC yetmezliği
- Deri döküntüsü
  - Toksik epidermal nekrolizis
  - Ateş, eozinofili



# Döküntü yönetimi

- Antihistaminikler
- Kortikosteroid
- Tedavinin kesilmesi/tedavi değişikliği



# Efavirenze bağlı SSS etkileri

- Efavirenz kullanan hastaların %50
  - Sersemlik hissi (%28.1)
  - Uykusuzluk (%16.8)
  - Konsantrasyon güçlüğü (%8.3)
  - Anormal rüyalar (%6.2)
  - Halüsinasyon
- Tedavinin ilk 1-2 gününde başlar, 2-4 hafta içerisinde sonlanır



Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected patients

# Efavirenze bağlı SSS etkileri

- Uzun dönemli etkileri
  - Ciddi depresyon
  - İntihar eğilimi
  - Agresif davranışlar
  - Paranooya hali



# SSS yan etkilerini azaltmak için öneriler

- Yatmadan önce kafeinli içecek veya şekerli gıdaların alınmaması
- Yatmadan önce gerilim veya korku filmi gibi filmlerin izlenmemesi
- Yoga gibi relaksasyon tekniklerinin uygulanması
- Antihistaminik, anksiyete önleyici ilaçlar,antidepresan
- Tedavi değişikliği



# Geç dönem yan etkiler

Yan etki	İlaç/ilaç grubu	Başlangıcı
Kanama bozuklukları	PI	Birkaç gün-ay
Kemik bozuklukları	PI, NRTI	Hemen
Kİ süpresyonu	ZDV	İlk birkaç hafta-ay
Hepatotoksisite (KCFT yüksek, hepatit)	PI, NRTI, NNRTI	Hafta/ay veya ay/yıl
Hepatotoksisite (hepatik nekroz)	NVP	İlk haftalar
Bilirubin yüksekliği	IND, ATV	

# Geç dönem yan etkiler

Yan etki	İlaç/ilaç grubu	Başlangıcı
Hiperglisemi	PI	Hafta /ay
Dislipidemi	ATV hariç PI, EFV, d4T	Hafta /ay
Laktik asidoz	NRTI (özellikle d4T)	Aylar içinde
Lipodistrofi	ATV hariç PI, NRTI	10-18 ay
Nefrotoksisite	IDV, tenofovir	Herhangi bir zaman
Parestezi	RTV	
Pankreatit	ddI, d4T	Hafta /ay

# Geç dönem yan etkiler

- Dislipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler
- Metabolik yan etkiler
- Kemik metabolizması üzerine olan yan etkiler
- İlaç gruplarına bağlı ortaya çıkan yan etkiler

# Geç dönem yan etkiler

- Dislipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler
- Metabolik yan etkiler
- Kemik metabolizması üzerine olan yan etkiler
- İlaç gruplarına bağlı ortaya çıkan yan etkiler



# Dislipidemi

- Trigliserit seviyesinde yükselme
- Total ve LDL kolesterol seviyelerinde artma
- HDL-kolesterol seviyesinde düşme



# Dislipidemi-HIV

- HIV bağlı immün aktivasyon → Sitokin fırtınası
  - HDL-C seviyelerinde azalma
- İleri HIV enfeksiyonunda
  - TG seviyesinde yükselme

# Dislipidemi-ART

- VLDL seviyesinde yükselme
  - PI
    - Ritonovire bağlı en fazla
    - Atazanavire ve darunavire bağlı en düşük
  - NNRTI
    - Efavirenz, nevirapin
- TG seviyesinde yükselme
- Mitokondriyal DNA polimeraz bozukluğu
  - PI
  - NRTI
    - Stavudin, zidovudin

# Dislipidemi-PI

Table 2. Summary of safety.

Incidence, n (%)	DRV/r (N=343)	LPV/r (N=346)
Grade 2–4 laboratory abnormalities (incidence $\geq$ 2% of patients)		
Alanine aminotransferase	29 (8)	35 (10)
Aspartate aminotransferase	32 (9)	31 (9)
Hyperbilirubinemia	2 (<1)	11 (3)
Triglycerides	10 (3)***	38 (11)
<b>Total cholesterol</b>	<b>44 (13)**</b>	<b>78 (23)</b>
Low-density lipoprotein	44 (13)	36 (10)
Hyperglycemia	22 (6)	23 (7)
Pancreatic amylase	23 (7)	17 (5)
Neutrophil count	27 (8)	10 (3)

	Atazanavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir
Total bilirubin elevation ( $\geq$ 2.6xULN)	146/435 (34%)	1/431 (<1%)
Alanine aminotransferase increase ( $\geq$ 5.1xULN)	8/435 (2%)	6/431 (1%)
Aspartate aminotransferase increase ( $\geq$ 5.1xULN)	9/435 (2%)	2/430 (<1%)
Total cholesterol ( $\geq$ 240 mg/dL)	30/434 (7%)	77/428 (18%)
<b>Triglycerides (<math>\geq</math>751 mg/dL)</b>	<b>2/434 (&lt;1%)</b>	<b>15/428 (4%)</b>

Data are n/N (%). ULN=upper limit of normal.

Table 5: Selected grade 3–4 laboratory abnormalities in  $\geq$ 2% patients through week 48

ATZ/r ve  
DRV/r'in  
dislipidemi  
yapıcı  
etkileri  
LPV/r göre  
daha düşük

# Dislipidemi-ART

- Tenofovir lipid seviyeleri üzerine etkisi yok

Hill A. Clin Trials, 2009;10:1-12

- Stavudin TG yükseltici etkisi belirgin
- Raltegravir vs Efavirenz (STARTMRK çalışması)
  - EFV LDL ve HDL'yi Raltegravire göre daha fazla yükseltiyor, TG yükseltici etkisi belirgin

# Dislipidemi - ART

- Elvitegravir-combistat-emtristabin-truvada (Stribild) vs EFV+truvada veya ATZ/r+truvada; lipid düzeyleri üzerine etkileri benzer
- Elvitegravir-combistat vs ATZ/r;
  - T. Kolesterol düzeyi elvitegravir grubunda, TG düzeyi ATZ/r grubunda yüksek bulunmuştur

# Kardiyovasküler Hastalık Riski

- HIV (+) hastalarda KVH riski artmaktadır
  - HIV
  - ART
  - İmmün rekonstriksiyon



# KVH-ART ilişkisi

- ART alanlarda KVH riski artmaktadır
  - ART'nin ilk 4-6 yılı içerisinde MI geçirme riski %26 oranında artmaktadır (bağımsız risk faktörü)

D:A:D study group, N Engl J Med, 2003;349(21):1993-2003

- 6 yıllık ART alan hastalarda;
  - PI kullanımına bağlı MI gelişme riski 1.16 kat,
    - IDV (RR;1.12/yıl), LPV (RR;1.13/yıl)
    - LPV/r (OR:1.38/yıl), FVR/r (OR:1.55/yıl)
  - NNRTI kullanımına bağlı MI gelişme riski 1.05 kat artış olmaktadır.

D'Arminio A, AIDS, 2004;18(13):1811-7  
Lang S, 2009 CROI, Abst 43LB



# KVH-ART ilişkisi

- NRTI

- Abakavir ve didenozin kullanımına bağlı MI gelişme riski; 1.68 ve 1.41 kat fazladır
- TDF kullanımına bağlı risk artımı bildirilmemiştir

# KVH-ART ilişkisi

- ART alanlarda KVH riski artmaktadır
  - ART'nin ilk 4-6 yılı içerisinde MI geçirme riski %26 oranında artmaktadır (bağımsız risk faktörü)

D:A:D study group, N Engl J Med, 2003;349(21):1993-2003

- 6 yıllık ART alan hastalarda;
  - PI kullanımına bağlı MI gelişme riski 1.16 kat,
    - IDV (RR;1.12/yıl), LPV (RR;1.13/yıl)
    - LPV/r (OR:1.38/yıl), FVR/r (OR:1.55/yıl)
  - NNRTI kullanımına bağlı MI gelişme riski 1.05 kat artış olmaktadır.

D'Arminio A, AIDS, 2004;18(13):1811-7  
Lang S, 2009 CROI, Abst 43LB

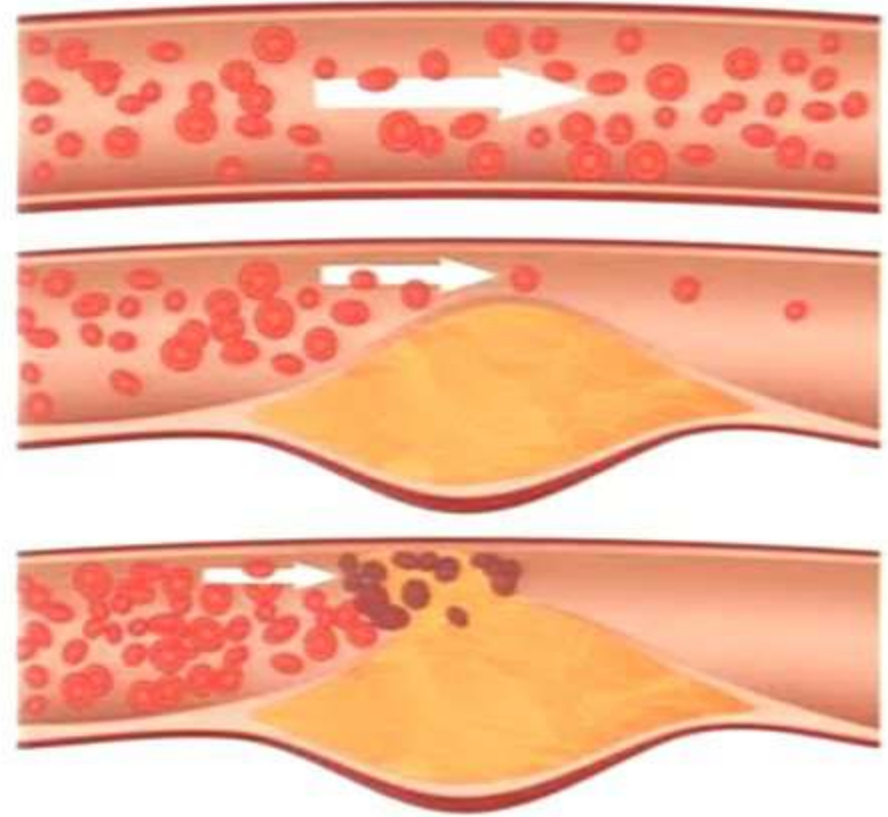
# KVH-ART ilişkisi

- NRTI

- Abakavir ve didenozin kullanımına bağlı MI gelişme riski; 1.68 ve 1.41 kat fazladır
- TDF kullanımına bağlı risk artımı bildirilmemiştir

# KVH-PI ilişkisi

- PI bağılı aterosklerotik lezyon gelişimi fazladır
  - Makrofajlarda, CD-36 bağımlı kolesterol ester birikimi
  - Dislipidemi
    - Hiperkolesteremi
    - Endotel hasarı



# KVH-PI ilişkisi

PI kullanımı KVH riskini artırmıyor

- Bozzette S, N Eng J Med, 2003;348:702-10.
- Klein D, J Acquir Immune Defic Syndr 2002;30:471-7.

PI kullanımı KVH riskini artırıyor

- The HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Lancet 2002;360:1747-8.
- Frankfurt HIV-cohort study. Eur J Med Res 2000;5:329-33.
- Barbaro G, Clin Ther 2003;25(9):2405-18

Uzun süreli PI kullanımı KVH riskini artırıyor

# KVH-PI ilişkisi

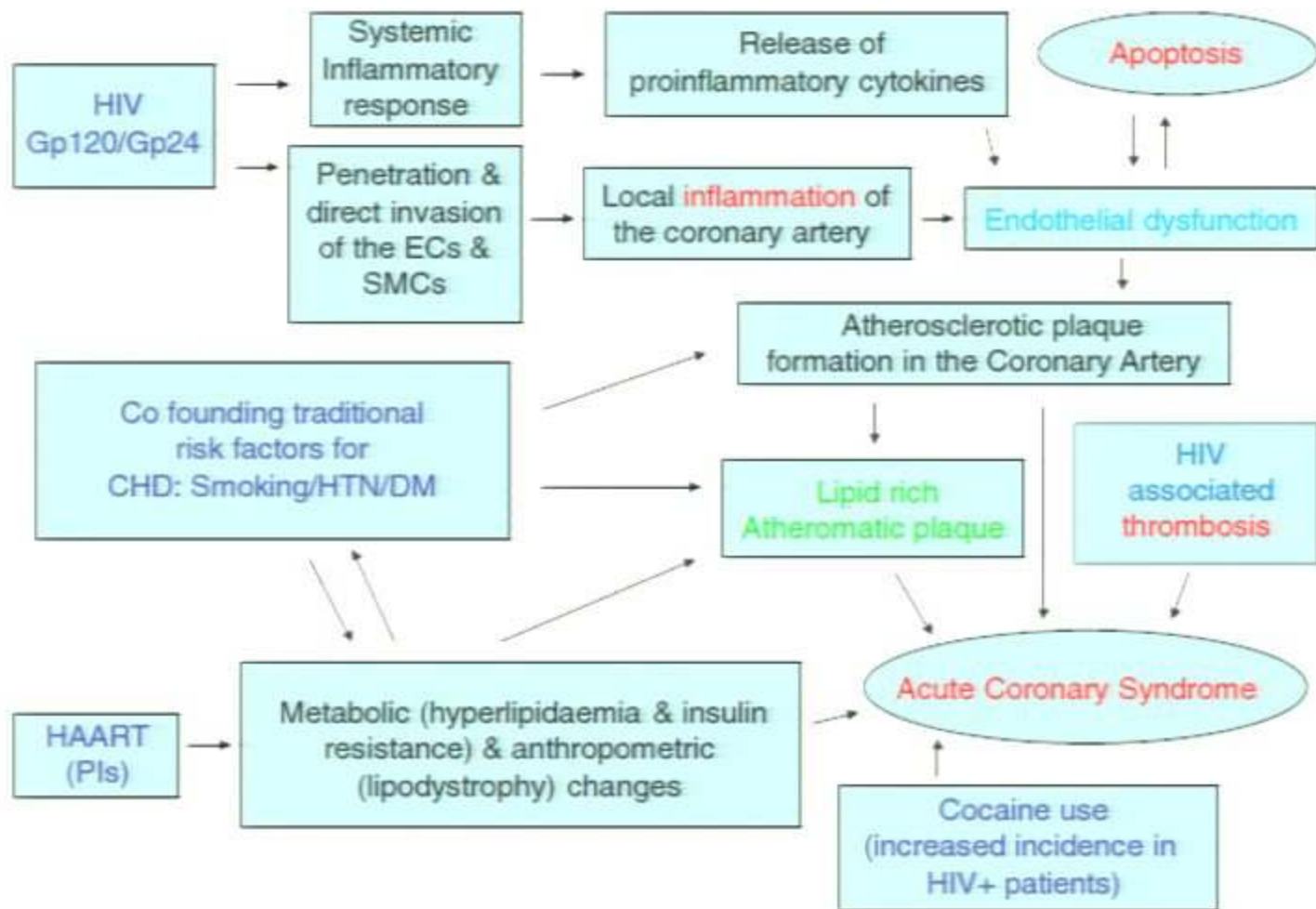
PI kullanımı KVH riskini artırmıyor

- Bozzette S, N Eng J Med, 2003;348:702-10.
- Klein D, J Acquir Immune Defic Syndr 2002;30:471-7.

PI kullanımı KVH riskini artırıyor

- The HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Lancet 2002;360:1747-8.
- Frankfurt HIV-cohort study. Eur J Med Res 2000;5:329-33.
- Barbaro G, Clin Ther 2003;25(9):2405-18

uzun süreli PI kullanımı KVH riskini artırır



# Ne yapmalıyız?

- ART başlamadan önce hastanın lipid panelini belirlenmelidir
- ART başladıktan sonra 3-6 ay ara ile tekrarlanmalıdır





# Framingham Coronary Heart Disease Risk Score

US

The Framingham Risk Score estimates risk of heart attack in 10 years.

Age

45

Sex

Male  Female

Smoker

Yes  No

Total Cholesterol

200

HDL Cholesterol

50

Systolic BP

120

Blood Pressure Being Treated with Medicines

Yes  No

0.4  
%

Risk of Heart Attack or  
Death In Next 10 Years

Assess CVD risk in next 10 years<sup>(i)</sup>

Advise on diet and lifestyle in all persons  
Consider ART modification if 10-year CVD risk  $\geq 20\%$ <sup>(ii)</sup>

Smoking (see page 29)

Identify key modifiable risk factors<sup>(iii)</sup>

Blood Pressure

Coagulation

Glucose

Lipids

Drug treatment if: SBP  $\geq 140$  or DBP  $\geq 90$  mmHg (especially if 10-year CVD risk  $\geq 20\%$ )

Drug treatment if: established CVD or age  $\geq 50$  and 10-year CVD risk  $\geq 20\%$

Confirm DM and treat with drugs

Drug treatment<sup>(iv)</sup> if: established CVD or type 2 diabetes or 10-year CVD risk  $\geq 20\%$

Target	
If diabetic or prior CVD or CKD + proteinuria	Others
SBP < 130	< 140
DBP < 80	< 90

Target - N/A

Target  
HbA1C < 6.5-7.0%

	Target <sup>(v)</sup>	
	Optimal	Standard
TC	$\leq 4$ (155)	$\leq 5$ (190)
LDL	$\leq 2$ (80)	$\leq 3$ (115)

Consider treating with acetylsalicylic acid 75-150 mg<sup>(vi)</sup>

Treatment (see page 35)

Treatment (see page 36)

Treatment (see page 31-33)

- Yaşam tarzı değiştirilmesi
  - Diyet, egzersiz
- Statin/fibrat kullanımı
  - Simvastatin, lovastatin ile PI kullanımı kontrendike
  - Atorvastatin, rosuvastatin PI ile beraber dikkatli kullanılmalı
  - Pravastatin
- PI tedaviden uzaklaştırmak
  - Atazanavir



# Geç dönem yan etkiler

- Dislipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler
- Metabolik yan etkiler
- Kemik metabolizması üzerine olan yan etkiler
- İlaç gruplarına bağlı ortaya çıkan yan etkiler

# Geç dönem yan etkiler

- Dislipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler
- **Metabolik yan etkiler**
- Kemik metabolizması üzerine olan yan etkiler
- İlaç gruplarına bağlı ortaya çıkan yan etkiler

- Lipodistrofi
- Dislipidemi
- DM, insülin direnci
- Laktik asidoz
- Kemik bozuklukları



METABOLİK  
SENDROM

# Lipodistrofi patogenezi

- Kişiyeye ait faktörler
  - Kadın cinsiyet, yaşın ileri olması
- HIV enfeksiyonu
  - HIV RNA, CD4 hücre sayısı
- ART
  - PI

# Lipodistrofi patogenezi

- Lipoatrofi
  - Mitokondriyal disfonksiyon
    - NRTI
      - Timidin analogları; stavudin, zidovudin
- Yağ asitlerinin metabolizmasında bozukluk



# Lipodistrofi patogenezi

- Adiponektin
  - Adipositlerden salgılanan hormon
  - İnsüline duyarlılığı artırıyor
    - TG seviyesinde düşme
    - Glikoneogenezi azaltıyor
  - Subkütan yağ dokusundan salgılanıyor, visseral yağ dokusundan salgılanmaz
  - Adiponektin eksikliği

# Lipodistrofi patogenezi

- Büyüme hormonu
  - Salınımında azalma
  - GHRH ve arjinin stimulasyonuna yanıtızsızlık
- Leptin düzeyinde azalma
- İmmün rekonstriksiyon
  - Rezidü inflamasyon
  - İmmün aktivasyon

# Lipodistrofi için risk faktörleri

- PI kullanımı
  - %2-%84 arasında gözlenebilmektedir
    - PI içeren ART X PI içermeyen ART
      - %64 X %3
  - Atazanavirin etkisi en düşük, ritonavirin etkisi en yüksek
  - Etki PI kullanımının devamı ile birlikte artıyor
    - 6 aylık PI kullanımına bağlı; %3.2
    - 30 aylık PI kullanımına bağlı; %75
- NRTI kullanımı
  - Stavudin

# Lipodistrofi

- Periferal lipoatrofi
  - Yüz, ekstremiteler, kalçalar
    - Tedavinin ilk yılında başlar ve ART aldığı sürece kümülatif etki olur



# Lipodistrofi

- Lipohipertrofi
  - Subkutan yağ birikmesi
    - Lipomatosis
    - Dorsoservikal bölge/bufalo hörgücü
    - Retroauriküler bölge
    - Gövde ve/veya göğüsler



# Lipohipertrofi

- Visseral yağ birikmesi
  - Hepatik
  - Kardiyak
  - İntratorasik bölge
  - Subkütan doku
  - İntermüsküler ve intramyosellüler kompartmanlar
- Patofizyolojisi??
  - Hafif mitokondriyal disfonksiyon
  - İnflamasyonun aktive ettiği kortizol
  - PI ve NNRTI

# Lipodistrofiyi değerlendirirken...

- Hafif
  - Detaylı inceleme sonrasında fark edildiğinde
- Orta
  - Klinisyen tarafından hasta öyküsü alınırken fark edilen
- Belirgin
  - Dışarıdan bakan birisi tarafından fark edildiğinde

# Lipodistrofiyi objektif değerlendirmek için....

- DEXA

- Ekstremitelerde %20 yağ kaybı (hasta tarafından farkedilmeyebilir)
- Vücut yağ dağılımındaki değişiklikleri tam göstermeyebilir

- BMI

- Vücut yağ oranında %20 oranında artma

- BT, MRI



# Lipodistrofiyi düzeltmek için...

- Stavudin veya zidovudin tedavisi kullanılıyorsa TNF veya ABC geçilmesi
- Fasiyal lipoatrofi için polilaktik asit enjeksiyonu
- Yağ birikmesi; diyet ve egzersiz
- Liposuction
- Göğüs rekonstrüksiyonu
- Tesamorelin (GHRF analogu)



# ART-İnsülin direnci ve disglisemi (Pre-diyabet ve DM)

- NRTI
  - Timidin analogları (stavudin, zidovudin, didanozin)
- NNRTI
  - Efavirenz

# ART-İnsülin direnci ve disglisemi (Pre-diyabet ve DM)

- ART alanlarda tip 2 DM saptanma oranı > HIV negatif kontrollere göre (X2)
- ART
  - PI
    - Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını azaltıyor
    - Aile öyküsü olanlarda, lipodistrofi gelişenlerde, beraberinde HCV varlığında

# Ne yapmalıyız?

- ART başlanmadan önce
- ART başlanmasından sonra 3, 6 ay ara ile AKŞ bakılmasını önerilmektedir.



# DM geliştiğinde...

- Yaşam tarzı değişikliği
- Anti-diyabet ilaçlar
  - Metformin
  - Sulfonilüre, insülin

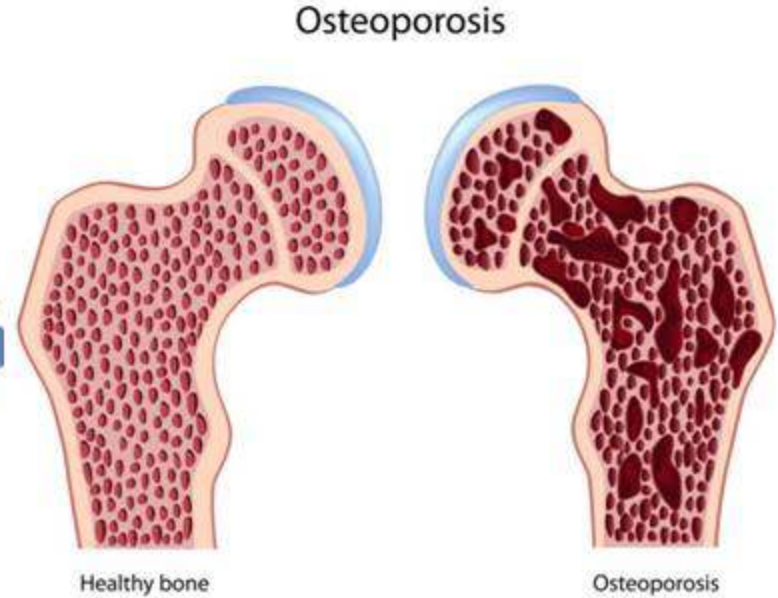


# Geç dönem yan etkiler

- Dislipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler
- Metabolik yan etkiler
- Kemik metabolizması üzerine olan yan etkiler
- İlaç gruplarına bağlı ortaya çıkan yan etkiler

# HIV -Osteoporoz

- Sigara kullanma
- Alkol tüketimi
- Opiat kullanımı
- Fiziksel aktivite azlığı
- Düşük vücut ağırlığı
- Hipogonadizm
- Vit. D eksikliği
- Kronik immün aktivasyon
- ART yan etkisi



# HIV-Kemik metabolizmasına etkileri

- HIV pozitiflerde %3-33 oranında osteoporoz gözleniyor
  - HIV viral proteinlerinden gp120 ve pro-inflamatuvar sitokinler kemikte osteoklastik aktiviteyi artırıyorlar sonucunda osteodisplastik disfonksiyon ve apoptozisde artma oluyor.
  - Kemikte deminerilizasyon (osteopeni/osteoporoz) ve osteonekroz



# ART-Kemik metabolizmasına etkileri

- ART başlanması kemik mineral dansitesinde %2-%6 oranında azalma yapıyor
- ART kullanan X ART kullanmayan
  - ART kullananlarda BMD azalma oranı 2.5 kat daha fazla
- ART
  - Tenofovir
  - Efavirenz
  - PI

# Ne yapmalıyız?

- Ca ve vit D düzeyi bakılması
- Ca (1000-1500mg/gün) ve vit D alımının (800-1000IU/gün) artırılması
- Günde en az 30 dakika kasları kuvvetlendirici egzersiz yapılması
- Sigarayı bırakmak
- Alkol tüketimini azaltmak
- Farmakolojik tedavi

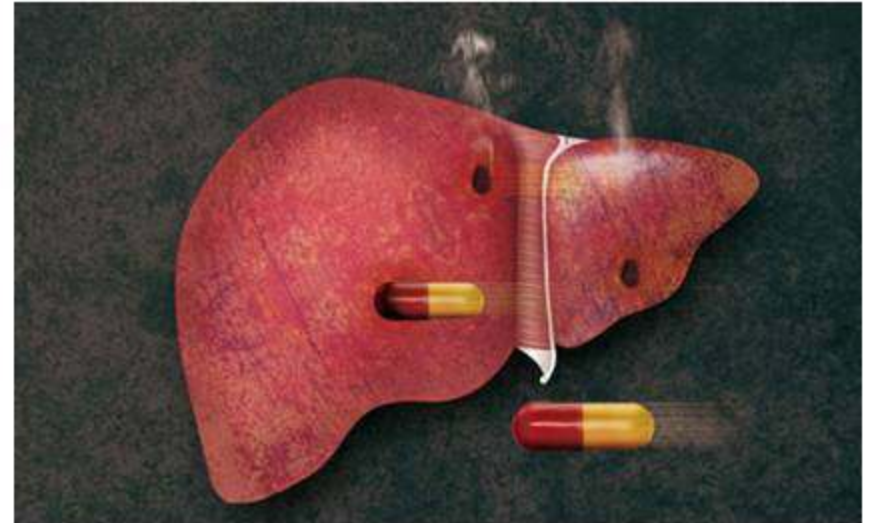


# ART-Hepatotoksisite

- Bütün grup ART bağı KCFT yüksekliği olabilir
- Altta yatan başka bir KC hastalığının olması
  - HBV, HCV
- Alkol kullanımı
- Hepatotoksik başka bir ilaç kullanımı

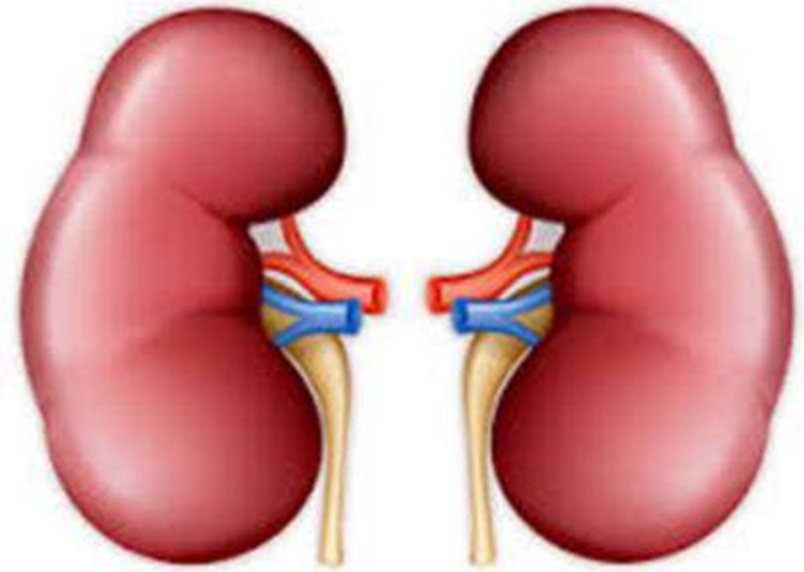
# ART-Hepatotoksisite

- PI
  - Yüksek doz ritonavir
- NNRTI
  - Nevirapin
    - Döküntü ile beraber
- NRTI
  - Zidovudin, stavudin, didenozin



# Böbrek yan etkileri

- HIV bağılı böbrek tutulumu olmaktadır
  - 8/1000 hasta yılı
- ART ile beraber böbrek tutulumu %60 oranında azalmaktadır
- ART böbrek fonksiyon bozukluğu
  - İndinavir
  - tenofovir



# ART-Böbrek yan etkileri

- İndinavir
  - Nefrolithiasis (%12.4)
  - Kristalüri
  - İntertisyel nefrit-papiller nekroz



# ART-Böbrek yan etkileri

- Tenofovir
  - Prevalansı; %0.85
  - Genellikle tenofovir tedavisi başladıktan 5-11 ay içerisinde geliyor
    - Renal tübüler disfonksiyon; glikozüri, fosfatüri, hipofosfatemi, hipourisemi
    - Serum kreatinin seviyesinde yükselme
    - proteinüri



# Tenofovire bağlı b6brenk hasarı

- Proksimal t6b6bler bozukluk; b6brenk fonksiyon bozukluğu olmadan
- Proksimal t6b6bler bozukluk; b6brenk fonksiyon bozukluğu ile beraber
  - Akut b6brenk yetmezliği
  - Kronik b6brenk hastalığı
  - GFR azalma



# Tenofovire bağlı akut böbrek yetmezliği

- Herhangi bir zamanda gelişebilir
  - Genellikle oligürik seyretmez
  - Oligüri-diyaliz
  - İlaç kesilmesi ile beraber üre-kreatinin değerlerinde düzelme
  - Nadiren kronik böbrek yetmezliği

# Tenofovire bağlı b6bbrek hasarının insidans ve prevalansı

- Tübüler fonksiyon bozukluğu
  - Tenofovir kullanan hastalarda %17-22 vs %6-12 HIV naif veya ART tedavi alan HIV (+)
- Hipofosfatemi
  - ART (tenofovir içeren) %9.8
  - ART (tenofovir içermeyen) %6.7
  - Tedavi almayan %2.6

# Tenofovire bağlı böbrek hasarının insidans ve prevalansı

- Akut böbrek hasarı
  - Tenofovir kullanan hastalarda kontrol grubuna göre risk artış oranı: %0.7 (%95 CI, %0.2-%1.2)
- Kreatinin artışı
  - Tenofovir içeren ART kullanımına bağlı kreatininin normalin üst sınırının 1.5 kat artış oranı: %2.5 (?)
  - Acute Kidney Injury Network
    - 48 saat içerisinde serum kreatinin değerinde 0.3 mg/dL artması
    - Serum kreatinin değerinin normal sınırlar içerisinde olup da artması böbrek hasarı göstergesi olabilir

# Tenofovire bağlı böbrek hasarının insidans ve prevalansı

- Akut böbrek hasarı
  - Tenofovir kullanan hastalarda kontrol grubuna göre risk artış oranı: %0.7 (%95 CI, %0.2-%1.2)
- Kreatinin artışı
  - Tenofovir içeren ART kullanımına bağlı kreatininin normalin üst sınırının 1.5 kat artış oranı: %2.5 (?)
  - Acute Kidney Injury Network
    - 48 saat içerisinde serum kreatinin değerinde 0.3 mg/dL artması
    - Serum kreatinin değerinin normal sınırlar içerisinde olup da artması böbrek hasarı göstergesi olabilir

# Tenofovire bağlı böbrek hasarının insidans ve prevalansı

- Akut böbrek hasarı
  - Tenofovir kullanan hastalarda kontrol grubuna göre risk artış oranı: %0.7 (%95 CI, %0.2-%1.2)
- Kreatinin artışı
  - Tenofovir içeren ART kullanımına bağlı kreatininin normalin üst sınırının 1.5 kat artış oranı: %2.5 (?)
  - Acute Kidney Injury Network
    - 48 saat içerisinde serum kreatinin değerinde 0.3 mg/dL artması
    - Serum kreatinin değerinin normal sınırlar içerisinde olup da artması böbrek hasarı göstergesi olabilir

# Ne yapmalıyız?

- 3-6 ayda bir
  - Serum kreatinin, elektrolit ve fosfor düzeyi
  - İdrar tetkiki
- Kreatinin klerensinde düşme olduğunda tenofovir doz ayarı
- İndinavir ile birlikte günde en az 1,5 litre sıvı alımı



# Laktik asidoz-NRTI

- NRTI kullananların %8-%21 – %1-%2 laktik asidoz
- Stavudin, zidovudin, didenozin
- Abakavir, lamivudin ve tenofovire bağlı daha az oranda gözleniyor
- Stavudin ve didenozin beraber kullanıldığında risk artmaktadır
- Uzun süreli kullanıma bağlı risk artmaktadır

# NRTI-nöropati

- Stavudin (OR; 7,7) ve didenozin (OR;3,2) kullanımına bağlı
  - Periferel ağrı
  - Distezi
  - Nadiren motor tutulum



# NRTI-nöropati

- Stavudin (OR; 7,7) ve didenozin (OR;3,2) kullanımına bağlı
  - Periferel ağrı
  - Distezi
  - Nadiren motor tutulum

# İntegráz inh- YE

- Raltegravir
  - Olgu bildirimleri
    - DRESS sendromu
    - Nefrolithiasis
    - İskelet kası toksisitesi
      - myopati

# Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study

	Elvitegravir (n=354)	Raltegravir (n=358)
Diarrhoea	44 (12%)	26 (7%)
Upper-respiratory-tract infection	20 (6%)	17 (5%)
Bronchitis	17 (5%)	17 (5%)
Back pain	17 (5%)	13 (4%)
Depression	16 (5%)	15 (4%)
Sinusitis	14 (4%)	13 (4%)
Arthralgia	13 (4%)	8 (2%)
Nausea	13 (4%)	8 (2%)
Urinary-tract infection	10 (3%)	15 (4%)

Adverse events=grades 2–4, reported by at least 3% of patients treated with at least one dose of study drug up to week 48 (safety analysis set)

**Table 5: Adverse events**

## Sonuç olarak...

- Antiretroviral ilaç kombinasyonlarının etkinlikleri birbirlerine benzer orandadır
- Tedavi seçimini etkileyen en önemli faktörlerden birisi tedavinin kolay kullanılması, bir diğeri de yan etkilerinin az olmasıdır
- En başarılı sonuçlar hasta ilaçlarını kullanırsa elde edilir

## Sonuç olarak...

- Antiretroviral ilaç kombinasyonlarının etkinlikleri birbirlerine benzer orandadır
- Tedavi seçimini etkileyen en önemli faktörlerden birisi tedavinin kolay kullanılması, bir diğeri de yan etkilerinin az olmasıdır
- En başarılı sonuçlar hasta ilaçlarını kullanırsa elde edilir

# ART planlarken...

- Erken dönem önemli yan etkileri olmayan
- Geç dönemde gelişebilecek olası yan etkilerden hastayı koruyabileceğimiz veya minimumda tutabileceğimiz bir tedavi



# HIV ile beraber sık görülen komorbid durumlar

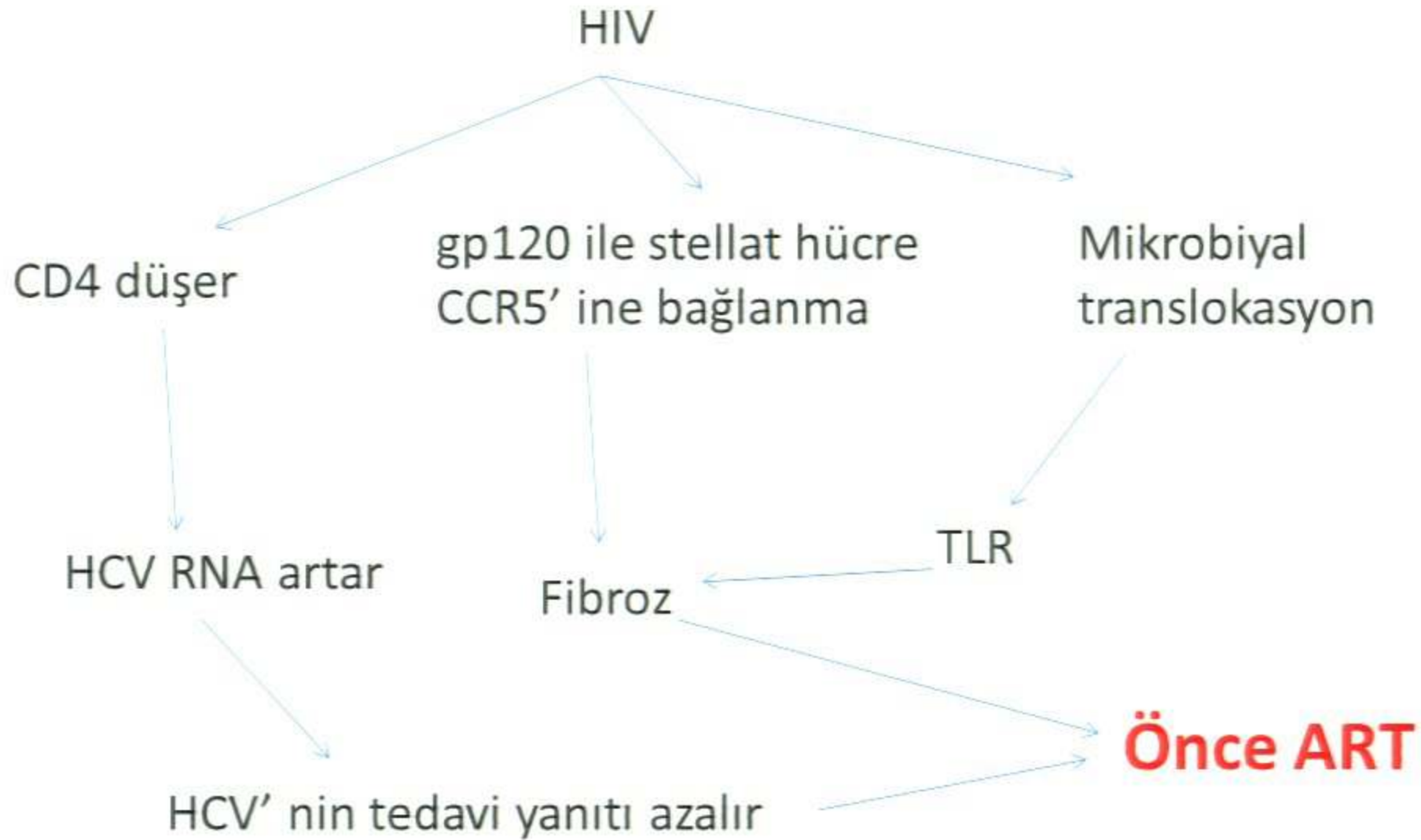
- HCV ve HBV' ye bağlı kronik hepatit
- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Tuberkuloz
- Lipodistrofi
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Maligniteler

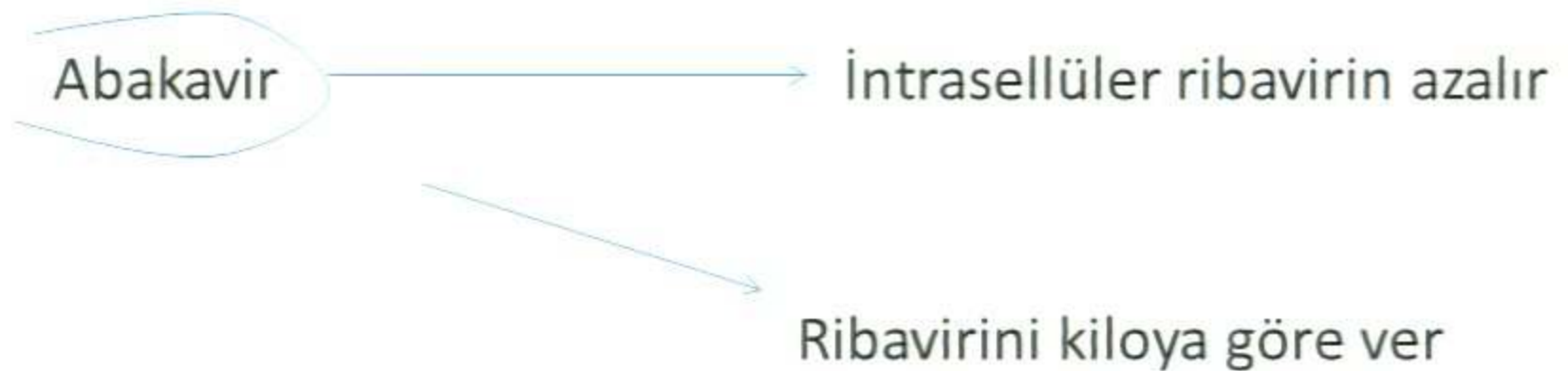
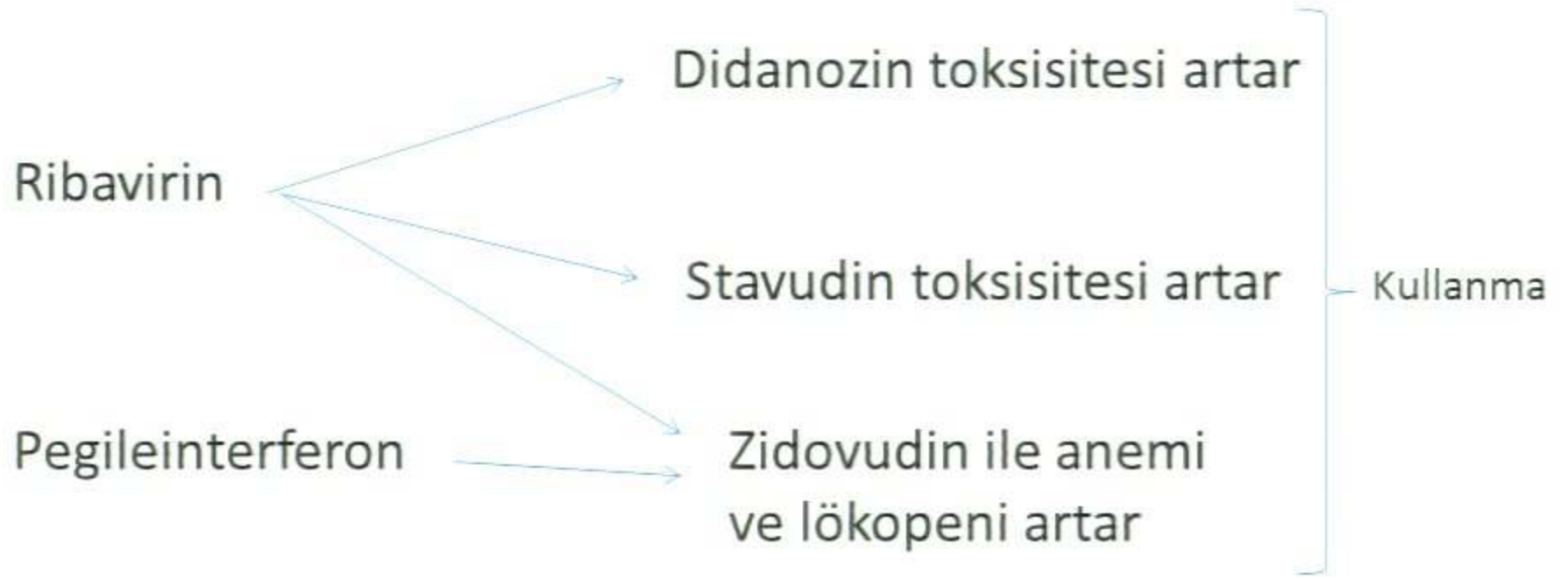


# HIV ile beraber sık görülen komorbid durumlar

- HCV ve HBV' ye bağlı kronik hepatit
- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Tuberkuloz
- Lipodistrofi
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Maligniteler

# HIV/HCV-koinfeksiyonu





Telaprevir ve boceprevir

- Toksik
- İlaç etkileşimi var
- günde 3 defa alımı zor
- Pegileinterferon-RBV gerektirir

HIV/HCV-koinfekte hasta (genotip 1,4)

- Naiv
- Önceden başarısız tedavi

F2-F3 fibroz

-F4 fibroz  
(HCC ve dekompanseasyon sık)

HCV ilişkili  
komplikasyon

Hastanın tedavi isteği

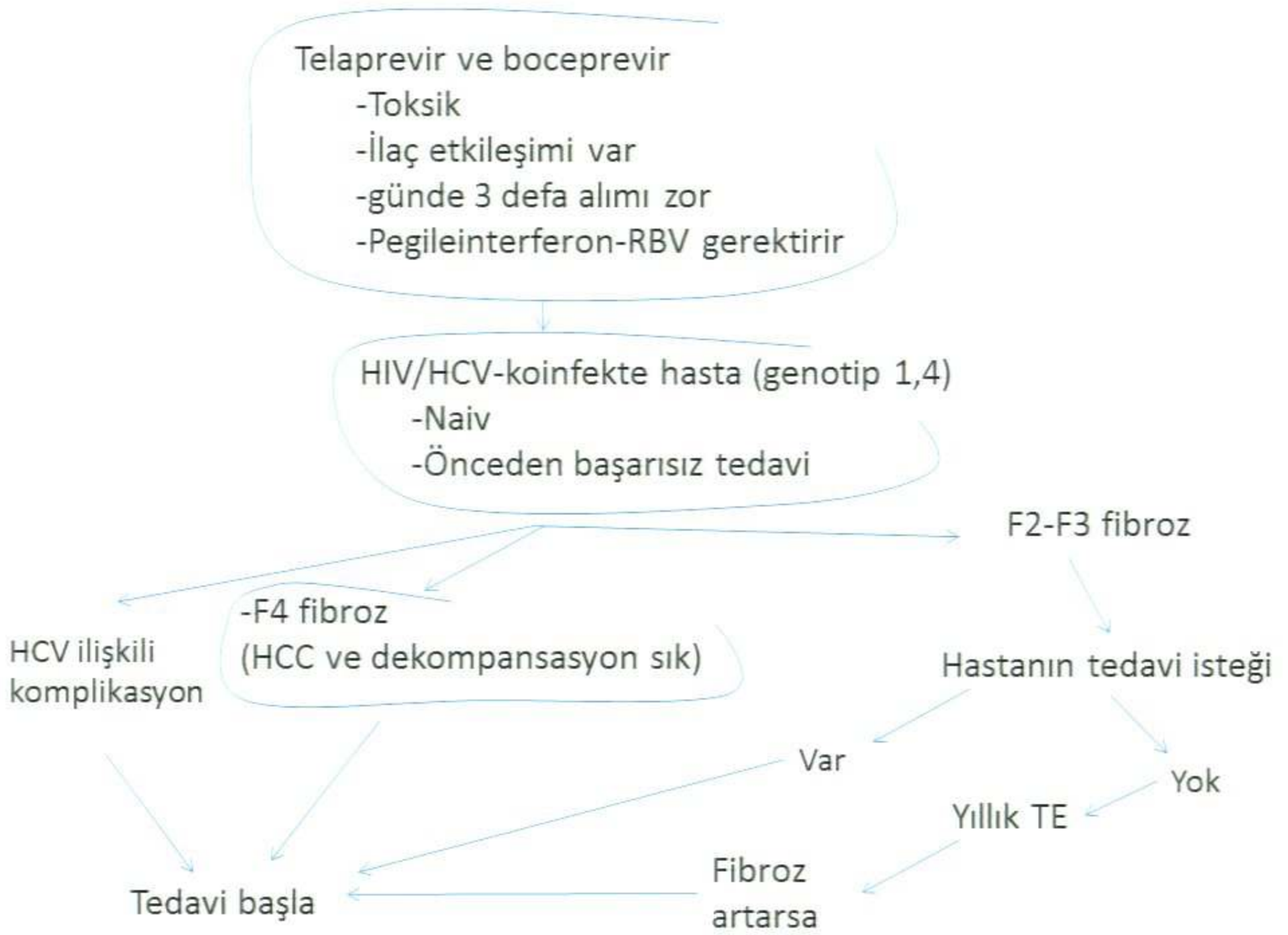
Var

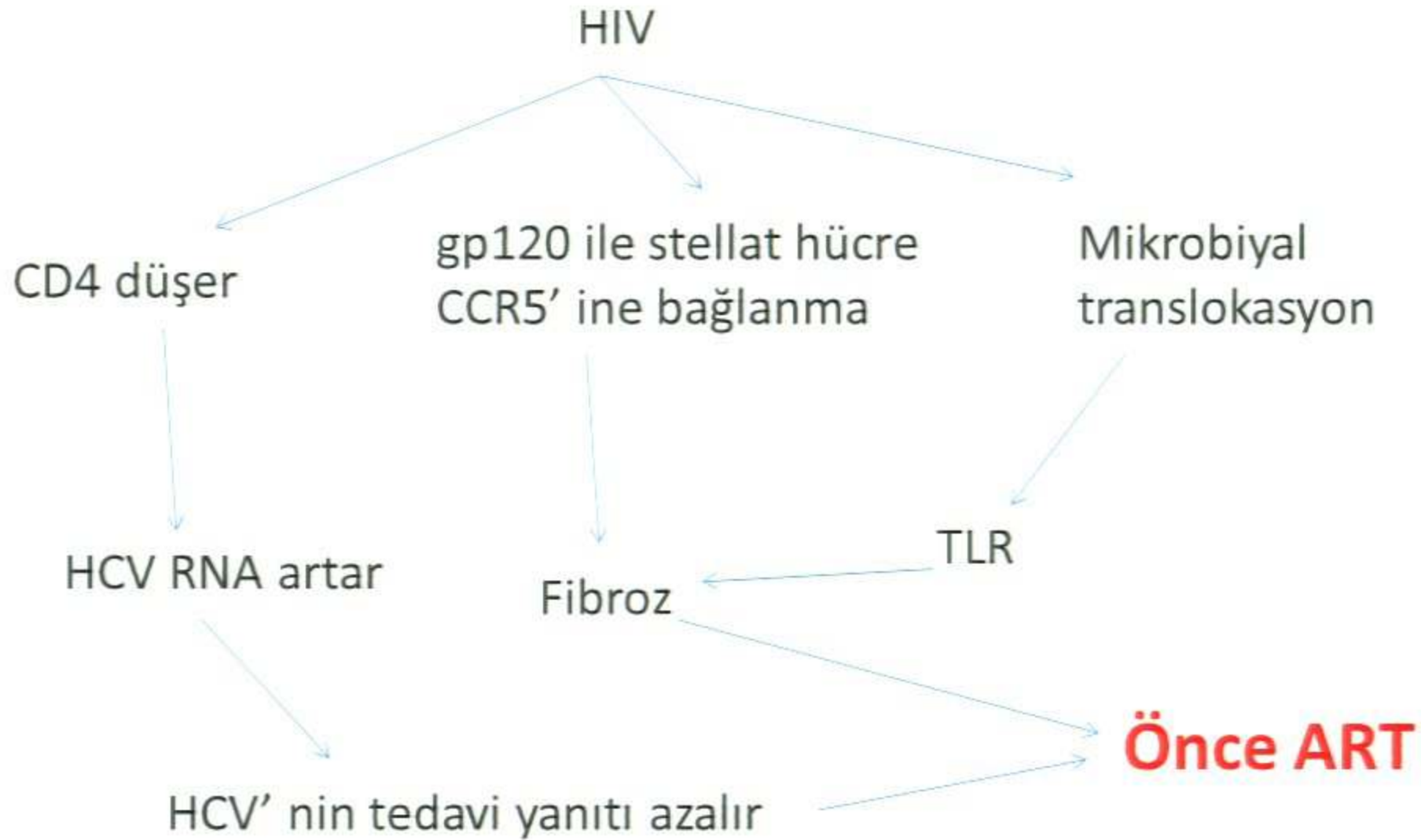
Yok

Yıllık TE

Tedavi başla

Fibroz  
artarsa





Telaprevir ve boceprevir

- Toksik
- İlaç etkileşimi var
- günde 3 defa alımı zor
- Pegileinterferon-RBV gerektirir

HIV/HCV-koinfekte hasta (genotip 1,4)

- Naiv
- Önceden başarısız tedavi

F2-F3 fibroz

-F4 fibroz  
(HCC ve dekompanseasyon sık)

HCV ilişkili  
komplikasyon

Hastanın tedavi isteği

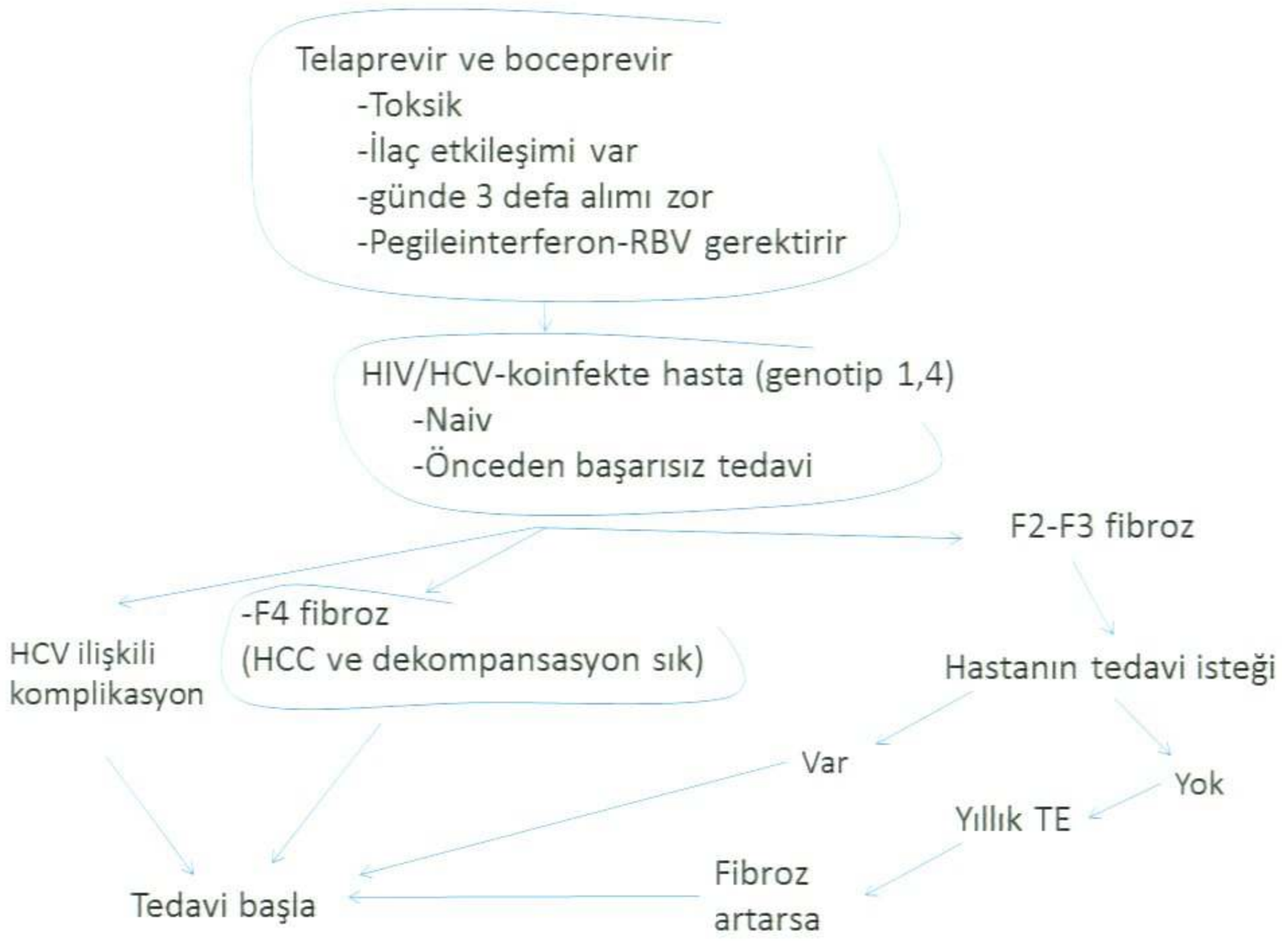
Var

Yok

Yıllık TE

Tedavi başla

Fibroz  
artarsa



HIV/HCV-koinfekte  
hasta (genotip 1)

Pegileinterferon-RBV-telaprevir

Pegileinterferon-RBV-boceprevir

-RVR  
-Siroz yok  
-Naiv

-RVR  
-Siroz yok  
-Naiv

Evet

Hayır

24 hafta

48 hafta

Evet

Hayır

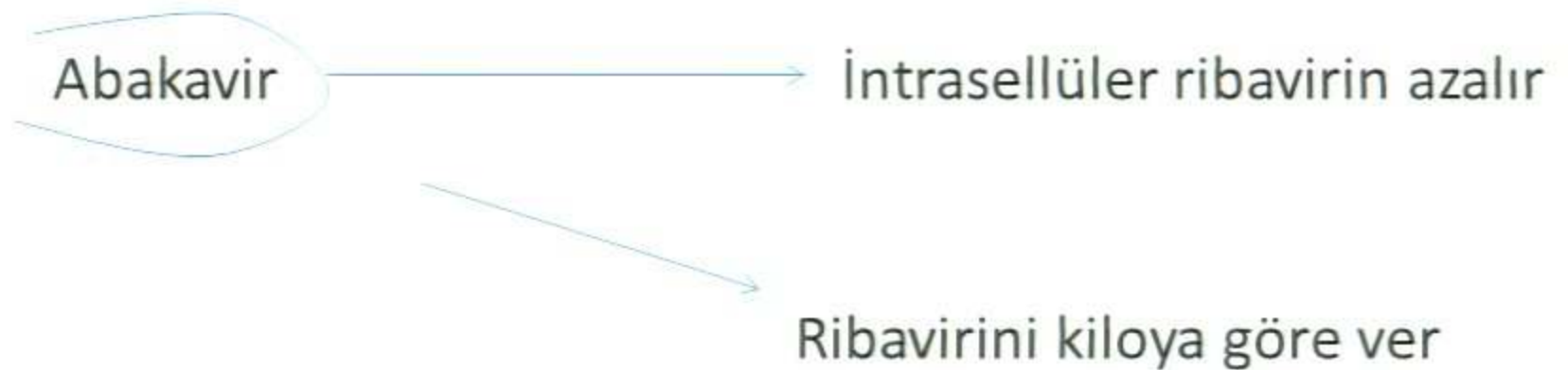
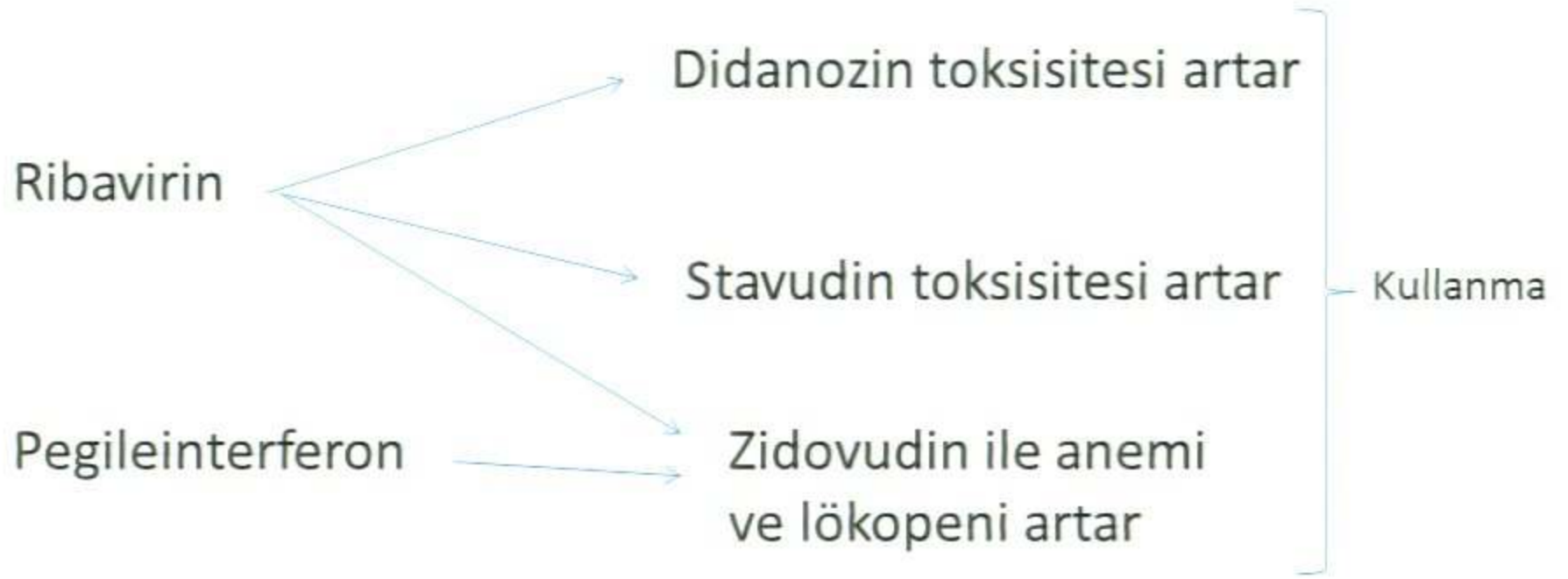
28 hafta

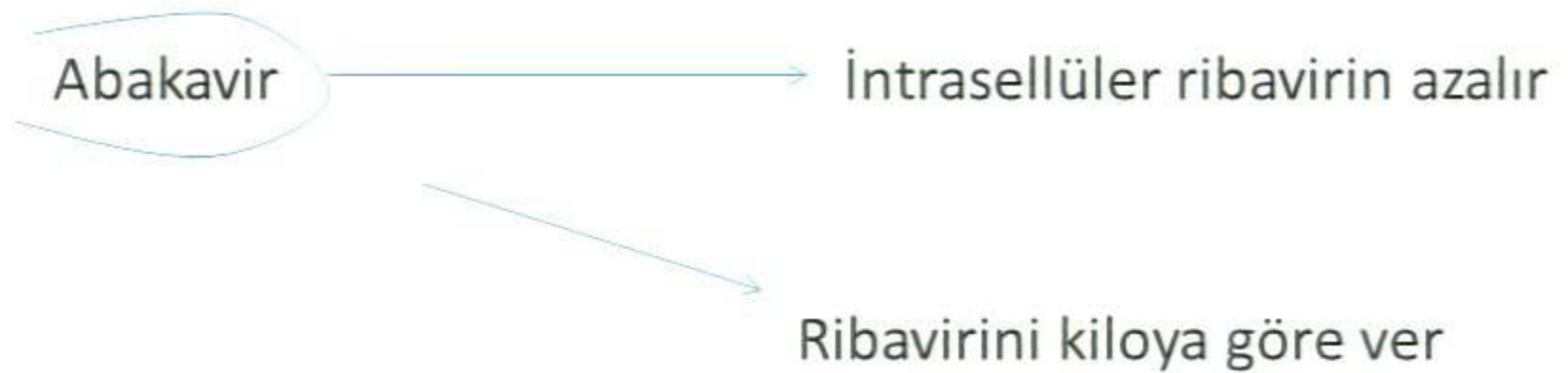
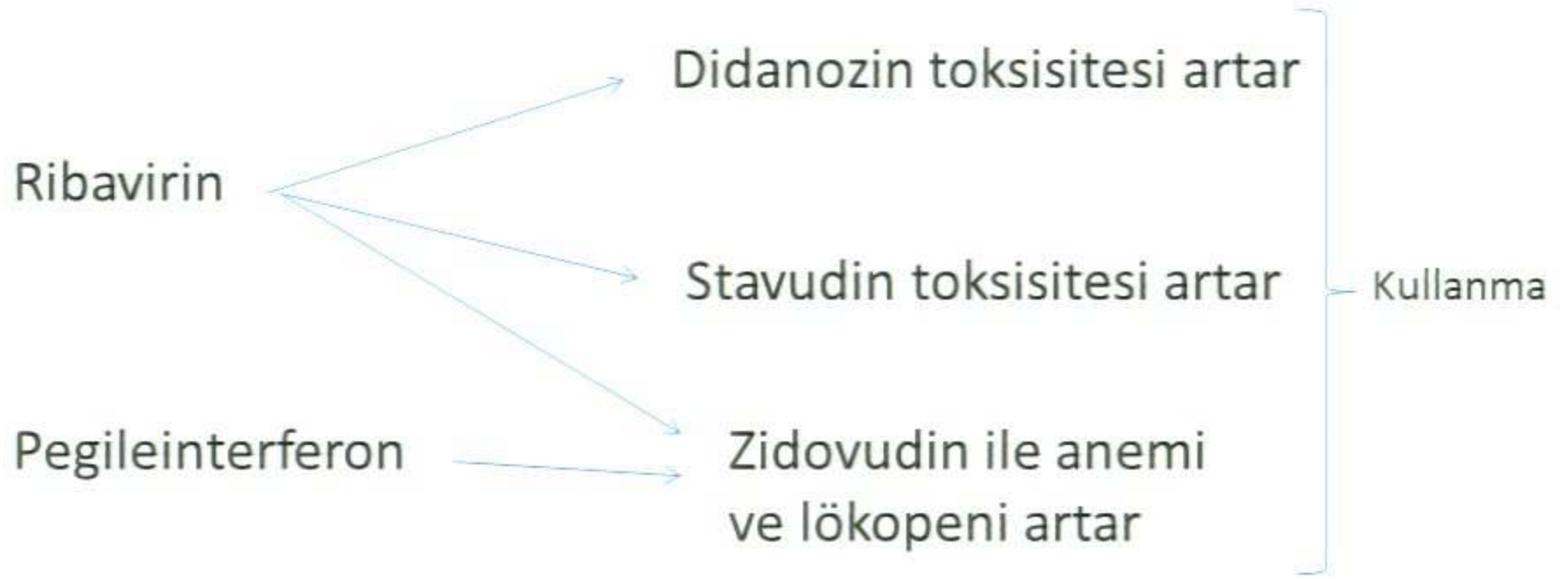
48 hafta



## HCV/HIV-koinfeksiyonu (genotip 2,3)

- Pegileinterferon-RBV HCV infeksiyonu ve HCV/HIV-koinfeksiyonunda aynı derece etkin
- Naiv, siroz yok ve RVR varsa 24 hafta, aksi halde 48 hafta ver





Pegileinterferon

+

Ribavirin

+

Tenofovir/emtrisitabin

+

Darunavir/r

veya

Atanazavir/r

veya

Efavirenz

veya

Raltegravir







Pegileinterferon

+

Ribavirin

+

Boceprevir

+

Tenofovir/emtricitabin

+

Raltegravir

Alternatifter

-Etravirin

-Rilpivirin

-Maravirok



Pegileinterferon

+

Ribavirin

+

Boceprevir

+

Tenofovir/emtricitabin

+

Raltegravir

Alternatifer

-Etravirin

-Rilpivirin

-Maravirok

Pegileinterferon

+

Ribavirin

+

Telaprevir

+

Tenofovir/emtrisitabin

+

-Raltegravir

veya

-Atazanavir/r

veya

-efavirenz

(telaprevir artırılarak)

Alternatifler

-Etravirin

-Rilpivirin

-Maravirok

Pegileinterferon

+

Ribavirin

+

Telaprevir

+

Tenofovir/emtrisitabin

+

-Raltegravir

veya

-Atazanavir/r

veya

-efavirenz

(telaprevir artırılarak)

Alternatifler

-Etravirin

-Rilpivirin

-Maravirok

# HIV/HBV-koinfeksiyonu

# HIV/HBV-koinfeksiyonu

HIV/HBV-koinfeksiyonu

HCC↑

KC kaynaklı ölüm

Son dönem KC hastalığı↑

HIV

gp120 stellat hücrede  
CCR5' e bağlanır

Kollajen yapımı artar  
Sitokin artar

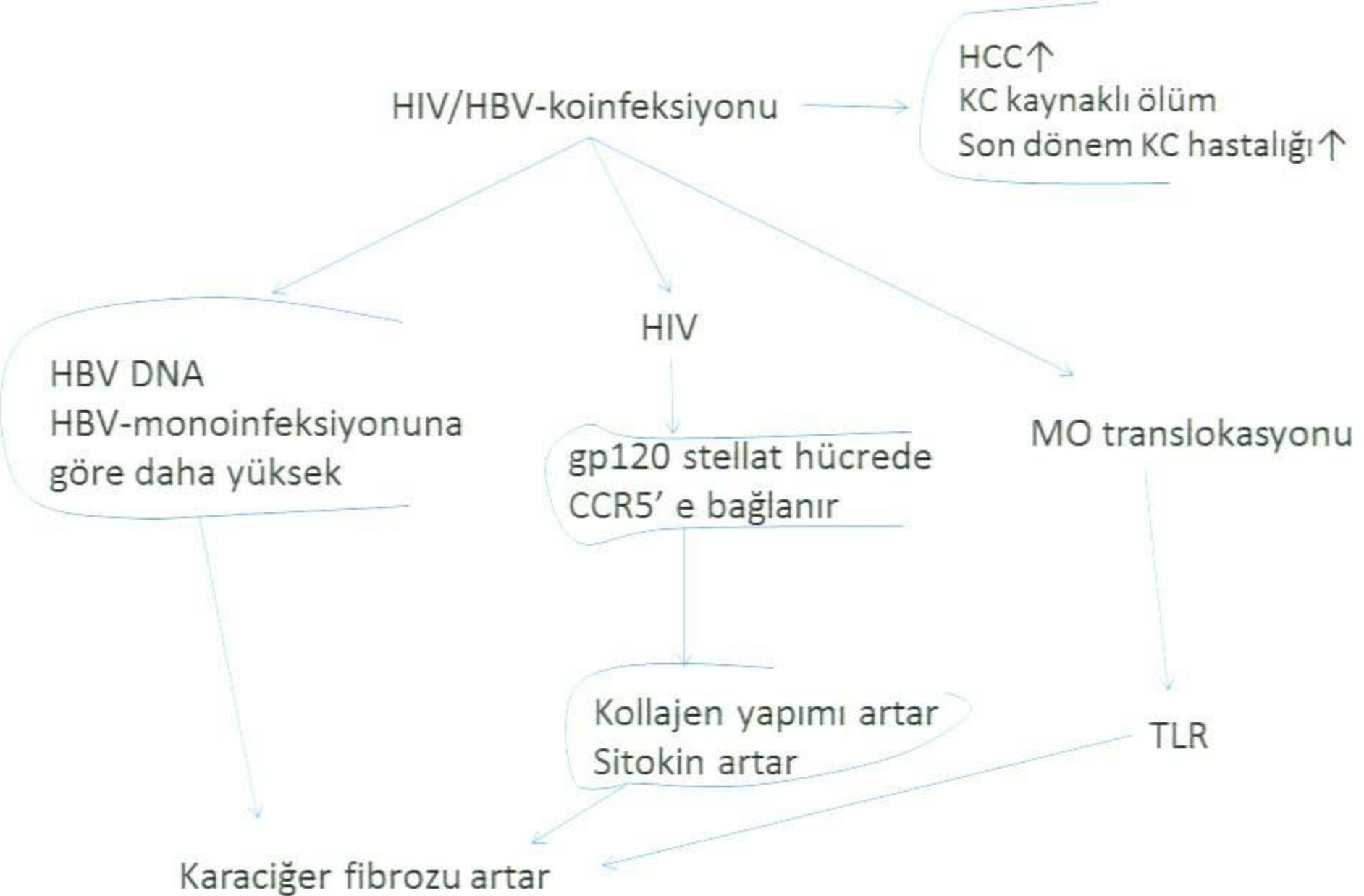
MO translokasyonu

TLR

HBV DNA

HBV-monoinfeksiyonuna  
göre daha yüksek

Karaciğer fibrozu artar



## HBV-aktif ilaçlar

-Pegileinterferon  
-Adefovir

Sadece HBV' de etkili

-Telbivudin

HBV' de etkili  
HIV' etkisi şüpheli

-Lamivudin

-Tenofovir

-Entekavir

-Emtrisitabin

Hem HIV hemde HBV' de etkili

CD4  $\geq$  500 hücre/ $\mu$ L

HBV DNA

<2000 IU/ml

$\geq$ 2000IU/ml

Ve

Veya

Ishak fibroz skoru <2 veya  
fibroScan < 6kPa

Ishak fibroz skoru  $\geq$ 2 veya  
fibroScan  $\geq$  9 kPa

-6 ayda bir  
-HBV DNA  
- ALT  
-CD4 hücre sayısı,  
-Yılda bir  
-karaciğer fibrozu

ART (Tenofovir ve  
emtricitabinide içermeli)



CD4  $\geq$  500/ $\mu$ L

Kronik HBV infeksiyonu  
için tedavi gerekiyor

Hasta ART almak istiyor

Hasta ART almak istemiyor

Tenofovir  
+  
Emtricitabin  
veya  
Lamivudin

Bu  
ilaçlarıda  
içeren ART

-Fibroz az  
-HBV DNA  $< 2 \times 10^6$   
-ALT sürekli yüksek

Evet

Hayır

Pegile interferon  
(3. ayda hbv dna  $> 2000$  IU/ml  
ise tedaviyi kes)

Adefovir

CD4 < 500 hücre/ $\mu$ L



Dirençli olmayan HBV



Tenofovir  
+  
Emtricitabin veya  
Lamivudin



Bu ilaçları  
içeren ART

CD4 < 500 hücre/ $\mu$ L

HIV' de **emtricitabin/**  
**lamivudin** direnci

**Tenofovire** bağı  
renal toksisite

HIV' de **tenofovir** ve  
**emtricitabin/lamivudin**  
direnci

HIV' de **tenofovir**  
direnci

**Tenofovir**  
+  
**lamivudin** veya  
**emtricitabine** devam edilir

Tenofovirin kesilmesi  
**Entekavir** eklenmesi

Lamivudin veya emtricitabin  
kesilerek **tenofovire** devam edilir

# HIV-Karaciğer yetmezliği

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Serum albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Asit	Yok	Diüretik cevaplı	Diüretik cevapsız
Ensefalopati	yok	Medikal tedaviye cevaplı	Medikal tedaviye yanıtssız

- 5-6 puan: Klas A
- 7-9 puan: Klas B
- 10-15 puan: Klas C

	Hafif KC yetmezliği	Orta derece KC yetmezliği	Ağır KC yetmezliği
Abakavir (2x300mg)	n	K	K
Didanozin	K	K	K
Stavudin	K	K	K
Zidovudin	n	n	Dozu %50 azalt veya Doz intervalini 2 kat artır
-Lamivudin -Emtrisitabin -Tenofovir	↔	↔	↔
Nevirapin	n	K	K
Efavirenz	n!	n!	n!
Delavirdin	n!	n!	n!
Enfuvirtid	n	n	n
Raltegravir	n	n	n
Maravirok	n	n	n

	Hafif KC yetmezliği	Orta derece KC yetmezliği	Ağır KC yetmezliği
Atanazavir (1x400 veya 1x300+ritonavir))	n	1x300(ritonavirsiz)	K
Darunavir	n	n	K
Lopinavir/ritonavir	n!	n!	n!
İndinavir (3x800)	3x600	3x600	-
Tipranavir	n!	K	K
Saquinavir	n!	n!	K
Nelfinavir	n	K	K
Fosemprenavir (naiv: PI-naive	2x700	2x700	2x350
2x1400mg veya 2x700mg + ritonavir	PI-kullanmış hasta	2x700mg	2x300mg
100mg; PI deneyimli :	+	+	+
2x700mg + 100mg ritonavir))	ritonavir 100mg	ritonavir 100mg	ritonavir 100mg

## **HIV-maligniteter**

**-Kaposi**

**-NHL**

**-Serviks Ca**



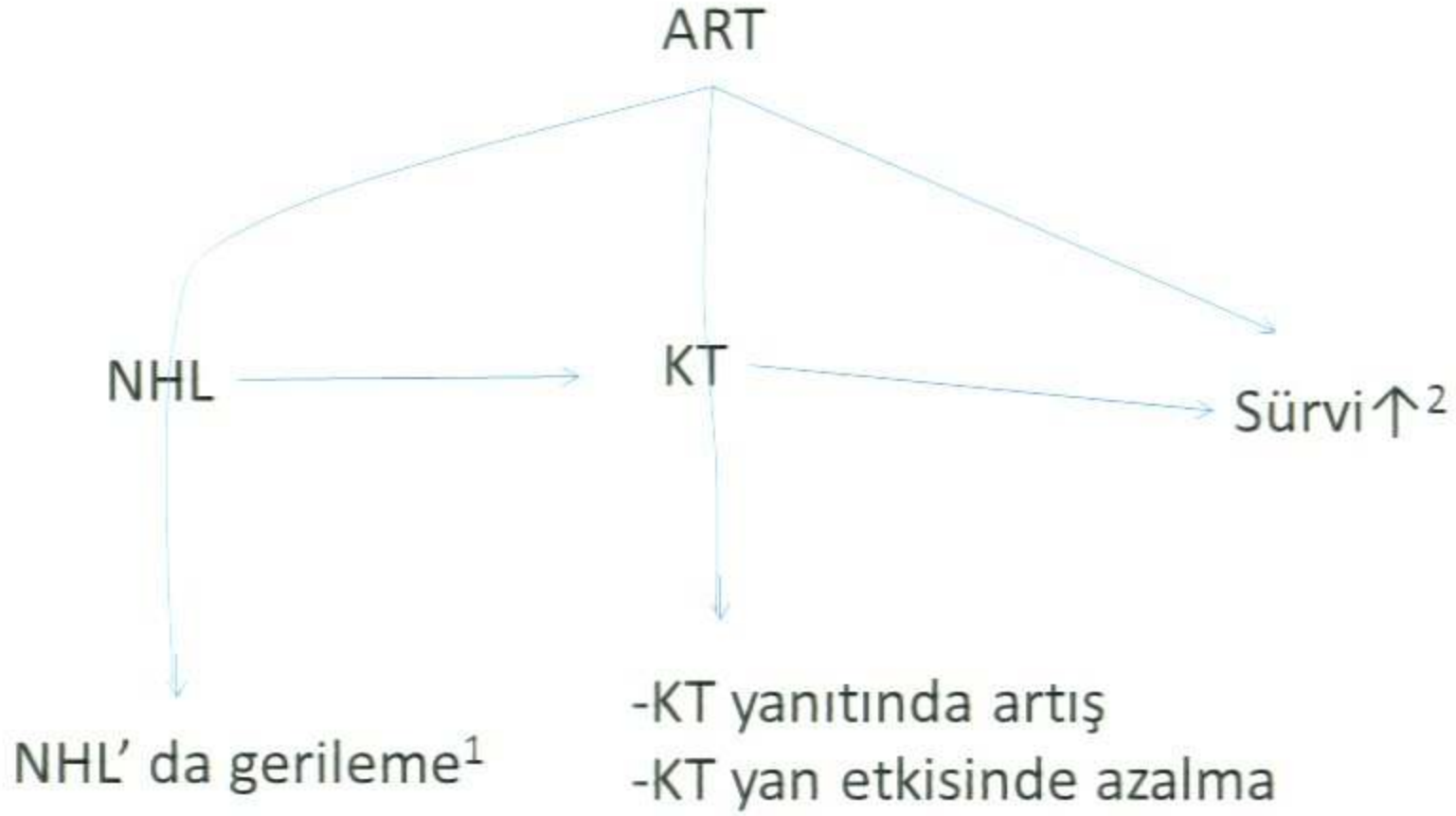


Cattelan AM, et al. Int J Oncol 2005; 27: 779-85



<sup>1</sup>:Sgadari C, et al. Nat Med 2002; 8: 225-32.

<sup>2</sup>:Cattamanchi A, et al. J Med Virol 2011; 83: 1696-703.



<sup>1</sup>:Amengual JE, et al. Blood 2008; 112: 4359-60.

<sup>2</sup>:Antinori A, et al. AIDS 2001; 15: 1483-91

ART

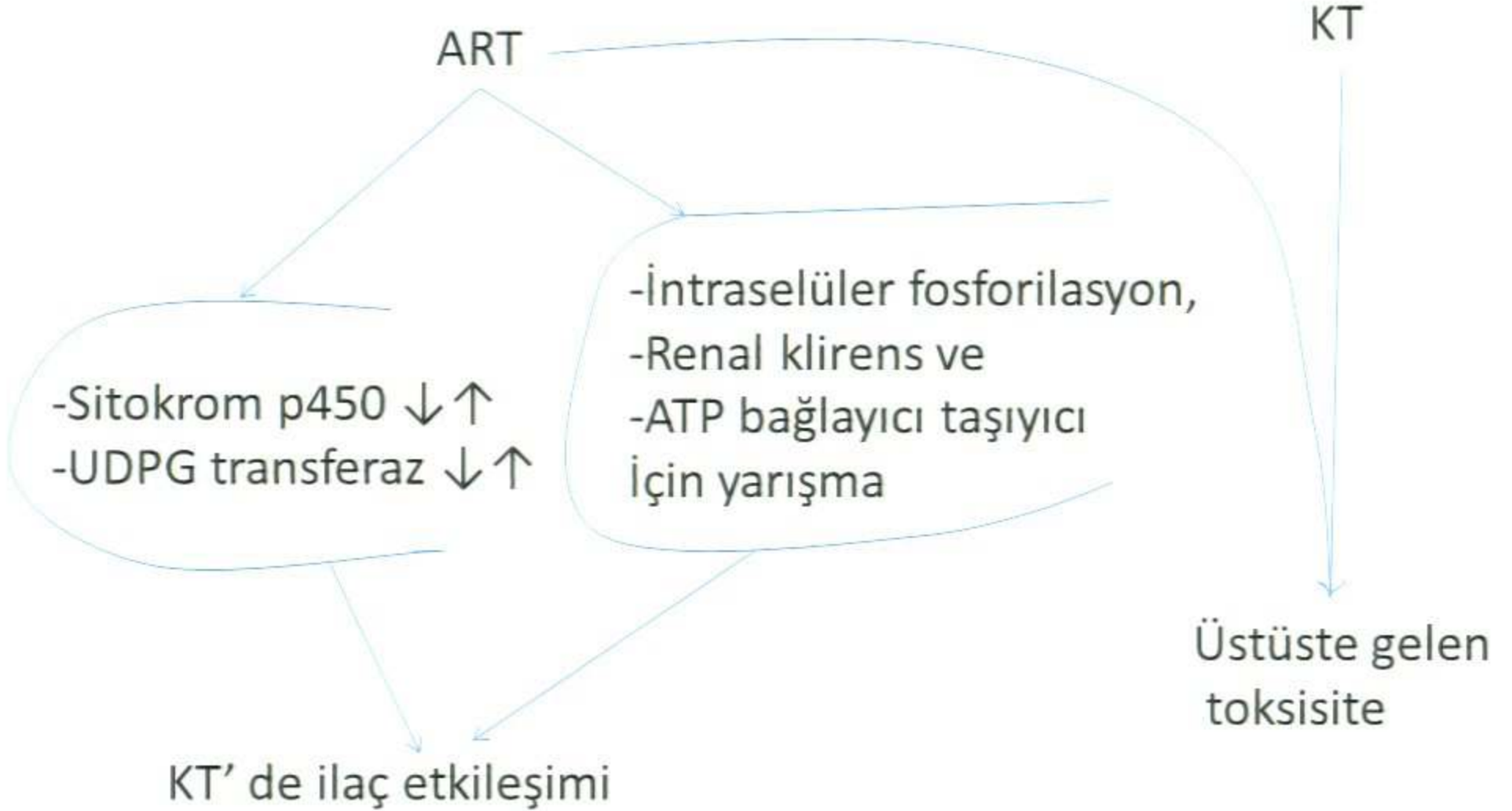
KT

-Sitokrom p450 ↓↑  
-UDPG transferaz ↓↑

-İntraselüler fosforilasyon,  
-Renal klirens ve  
-ATP bağlayıcı taşıyıcı  
için yarışma

KT' de ilaç etkileşimi

Üstüste gelen  
toksikite



İrinotekan



Metabolik ürünler

UDPG transferaz



Atanazavir

KT

Zidovudin

Miyelotoksik

Stavudin  
Didanozin

Nörotoksik etki

Vinka alkaloidi

PI

PI

NNRTİ

Doxorubicin düzeylerinde değişim



NHL



KT



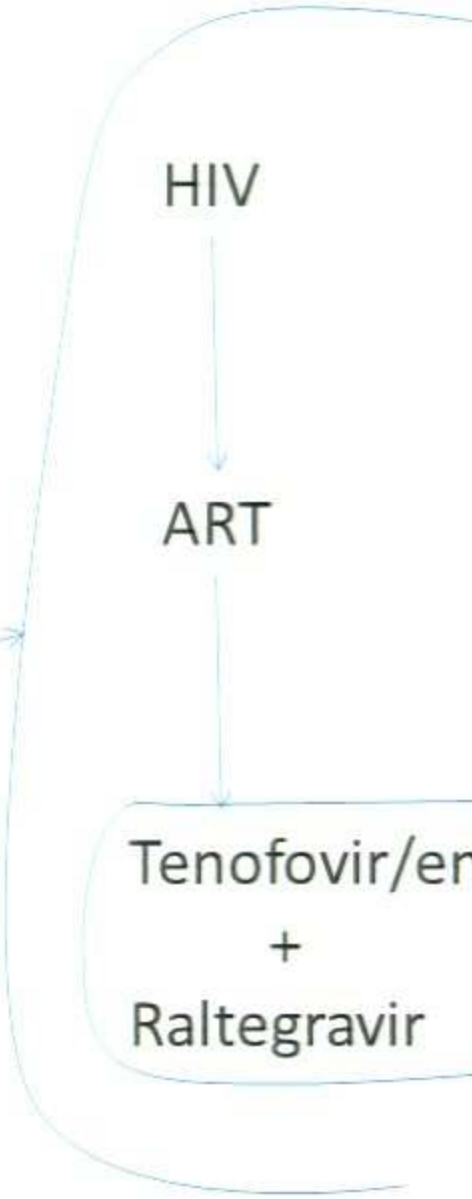
HIV



ART



Tenofovir/emtricitabin  
+  
Raltegravir



ART

Serviks Ca  
insidansı azalmaz

ART

Preinvaziv  
servikal displazi  
geriler

Preinvaziv  
servikal displazi  
gerilemez

HIV pozitif servikal Ca' lı hastaya ART başla



# HIV-Nörokognitif bozukluk

MSS penetrasyon  
skoru yüksek ilaç<sup>1</sup>

MSS penetrasyon  
skoru yüksek ilaç<sup>2</sup>

BOS HIV RNA düzeyi düşer

NK bozukluk düzelir

<sup>1</sup>:Letendre S, et al. Arch Neurol 2008; 65: 65-70.

<sup>2</sup>:Simioni S, et al. AIDS 2010; 24: 1243-50.

BOS ilaç düzeyi ile BOS HIV RNA düşüşü ilgisiz (Eggers C, et al. AIDS 2003; 17: 1897-906)

	4	3	2	1
<b>NRTİ</b>	Azidotimidin	Abakavir Emtrisitabin	Didanozin Lamivudin Stavudin	Tenofovir
<b>NNRTİ</b>	Nevirapin	Efavirenz Delavirdin	Etravirin	
<b>PI</b>	İndinavir/r	Darunavir/r Fosempranavir/r Lopinavir/r İndinavir	Atanazavir/r Atanazavir Fosempranavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r
<b>Giriş inhibitörleri</b>		Maraviroc		T20
<b>İntegraz inhibitörleri</b>		Raltegravir		

## HIV ile ilişkili NK bozukluk

Hasta henüz ART almıyor

Hasta ART alırken  
NK bozukluğu var

Genel rehberlere göre tedaviye başla,  
MSS' de aktif ilaçları da kullanmayı düşün

Plazma ve BOS' ta HIV direnç testi yap,  
MSS' de aktif ilaçları tedaviye dahil et

4 haftadan sonra BOS ve diğer incelemelerle  
hastayı tekrar değerlendir

# HIV-Kardiyovasküler hastalıklar



**HIV**



KVH ARTAR

**ART**



KVH ARTAR

Abakavir

Abakavir

AMI ↑

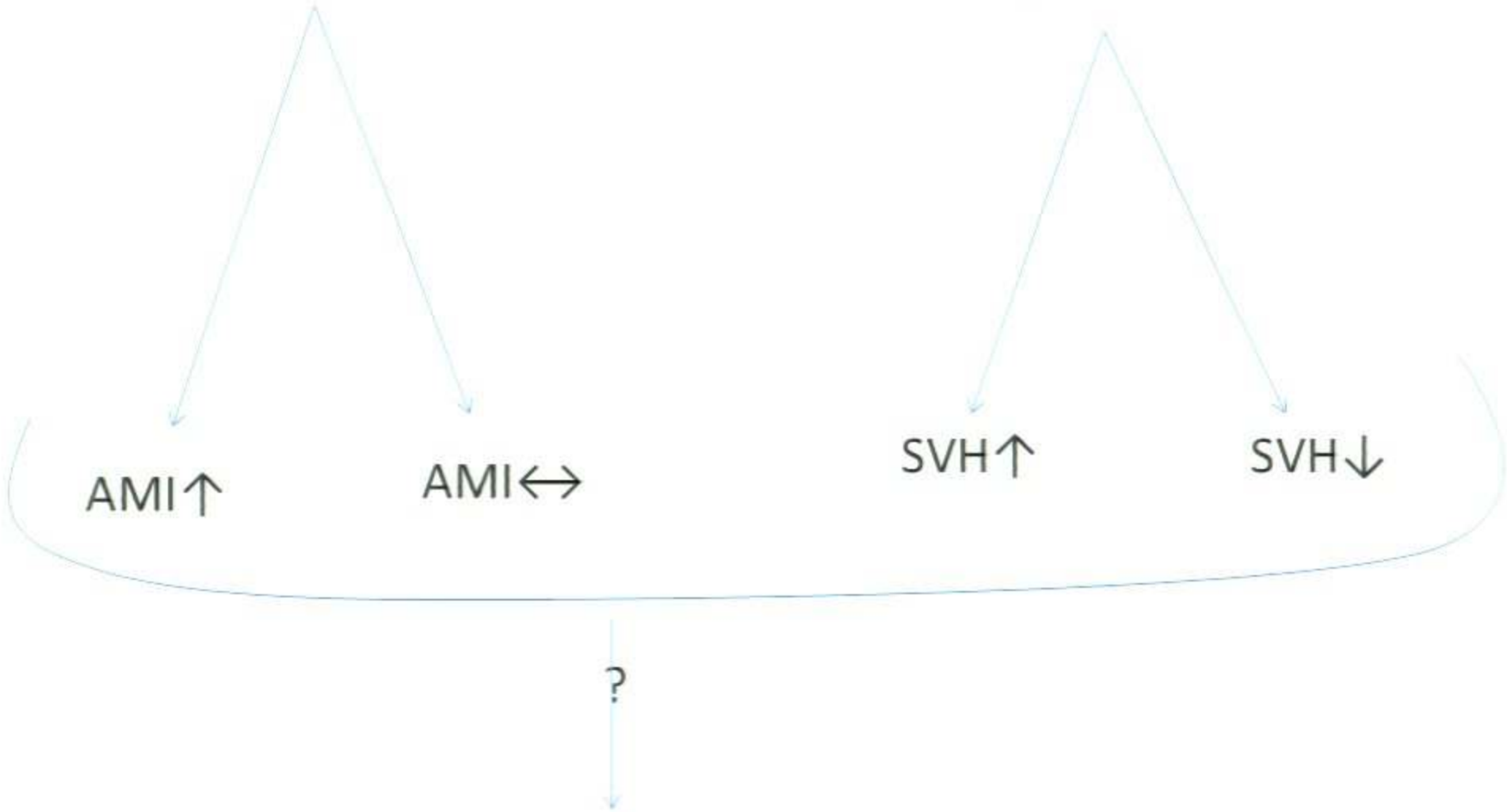
AMI ↔

SVH ↑

SVH ↓

?

KVH riski olana abakavir verme





-İndinavir  
-Lopinavir/r  
-Fosempranavir/r

AMI riski artar

SVH artmaz

KVH riski olana verme

Atanazavir/r

Darunavir/r

KVH artmaz

Yeterli veri yok

KVH riski olana verilebilir

MERIT



Maraviroc ile KVH  
riski artmaz

MOTIVATE



Maraviroc



609 hasta yılında  
11 koroner olay

Maraviroc



Postural hipotansiyon



KVH riskli olana maraviroc verme

Tenofovir/emtrisitabin

+

- Efavirenz
- Nevirapin
- Raltegravir
- Darunavir/r
- Atanazavir/r

- Zidovudin
- Stavudin
- Abakavir

- Maraviroc
- Darunavir ve atanazavir dışı PI

# HIV-Tuberkuloz

<b>CD4-pozitif T lenfosit sayısı (/<math>\mu</math>L)</b>	<b>ART' ye başlama zamanı</b>	<b>Grade</b>
<100	2 haftaya kadar	1B
100-350	2 aya kadar	1B
>350	6 ay sonraya kadar	1B

Rifampisin



Sitokrom  
indüksiyonu



**PI ↓**



PI



Sitokrom  
inhibisyonu



**Rifampisin ↑**



PI ve rifampisin birlikte verilmez

Rifabutın dozu azaltılarak PI ile kullanılabilir

**Rifampisin**



Sitokrom  
indüksiyonu



**Efavirenz ↓**



Kilo > 60 kg ise  
efavirenz 800mg

**Efavirenz**



Sitokrom  
indüksiyonu



**Rifabutin ↓**



Rifabutin 450 mg

**Nevirapin**

**ART**



- Hepatotoksisite
- Raş
- Viral başarısızlık

**\*Etravirin ve rilpivirin rifampisinle verilmez**

Rifampisin



UGT1A1↑



Raltegravir↓



- ilaç düzey takibi
- Raltegravir 2x800 mg/gün

Elvitegravir



Rifampisinle  
verme

**Rifabutin** haftada  
3 defa 150 mg



Rifampisin



Sitokrom  
indüksiyonu



**PI↓**



PI



Sitokrom  
inhibisyonu



**Rifampisin↑**



PI ve rifampisin birlikte verilmez

Rifabutın dozu azaltılarak PI ile kullanılabilir

## Rifampisin içeren antitüberkuloz tedavi



Tenofovir

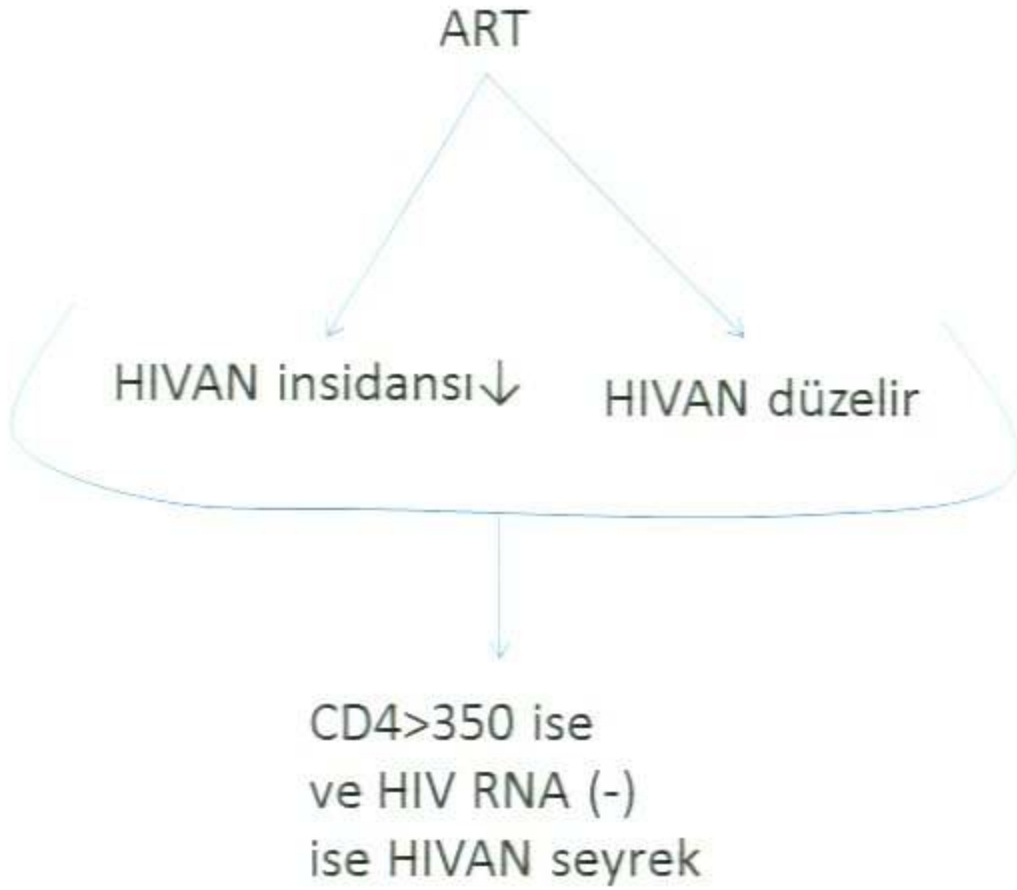
+

Emtrisitabin

+

Efavirenz veya 2x800 mg raltegravir

# HIV-Nefropati



# Nefrotoksik antiretroviral ilaçlar

- Tenofovir
- Atazanavir
- Lopinavir
- İndinavir



GFR<60 ise verme

		GFR (ml/dk)				
		>50	30-49	10-29	<10	Hemodiyaliz
<b>Zidovudin</b>		2x300mg	2x300mg	2x300mg	<b>3x100mg</b>	<b>3x100mg</b>
<b>Tenofovir</b>		1x300mg	48 saatte bir 300mg	1-4 günde bir 300mg (önerilmez)	7 günde bir 300 mg (önerilmez)	7 günde bir 300 mg (diyaliz sonrası)
<b>Lamivudin</b>		1x300mg	1x150mg	1x100mg	1x(25-50mg)	1x(25-50mg) (diyaliz sonrası)
<b>Emtrisitabin</b>		1x200mg	48 saatte bir 200mg	72 saatte bir 200mg	96 saatte bir 200mg	96 saatte bir 200mg
<b>Stavudin</b>	≥60kg	2x30mg	2x15mg	1x15mg	1x15mg	1x15mg (diyaliz sonrası)
	<60kg	2x40	2x20mg	1x20mg	1x20mg	1x20mg (diyaliz sonrası)
<b>Didanozin</b>	≥60kg	1X400mg	1X200mg	1X150mg	1x100mg	
	<60kg	1x250mg	1x125mg	1x100mg	1x75mg	

- Proteaz inhibitörü
- Raltegravir
- Maravirok
- Efavirenz
- Etravirin
- Nevirapin

KBY' de doz ayarı  
gerekmez

Sitokrom P34A inhibitörü ile verilirse  
GFR <80 olanda dozu azalt

# **HIV-Lipodistrofi ve metabolik bozukluklar**