



# 6. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL PLATFORMU



"Antimikrobiyal Direnç ve Akılcı Antimikrobiyal Tedavi"

www.ekmud.org.tr  
www.ekmud2017.org

4-8 Nisan 2017 Regnum Carya Kongre Merkezi ANTALYA

## HIV-AIDS YÖNETİMİ KURSU

Oturum-1 Olgularla ART Yönetimi

# - Naif Hastada ART -

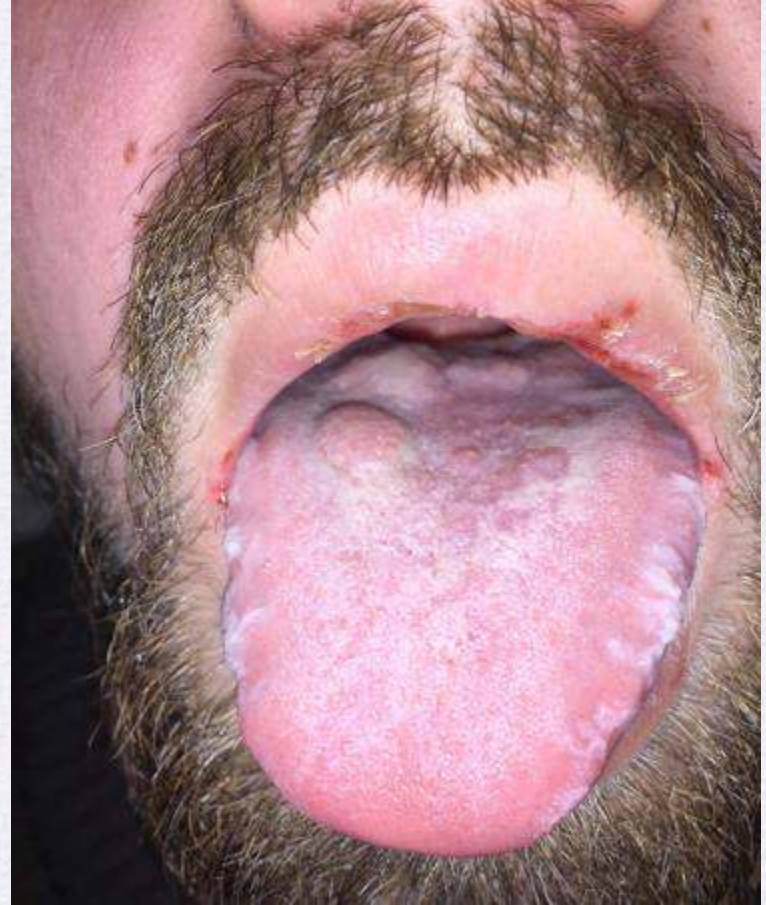
**Doç. Dr. Uluhan Sili**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

**5.4.2017**

# Tanınız nedir?



# Tedavi sonrası



# Olgu-1

- 26 yaş, erkek, MSM
- Dermatoloji dil ve penis lezyonlarını sifilis ile uyumlu bulmuş → anti-HIV istemiş
- HIV-RNA= 225,805 kopya/mL
- CD4= 1200 hc/ $\mu$ L (%30)
- Kronik HBV ve HCV negatif
- Direnç testi ve HLA-B\*57.01 sonucu bekleniyor

# Bu hastaya ne önerirsiniz?

- A. CD4 sayısı yüksek ve asemptomatik olduğundan takip öneririm
- B. Direnç ve HLA-B\*57.01 sonucunu bekler, sonuca göre ART öneririm
- C. Hemen o gün genetik bariyeri yüksek bir ART rejimi başlarım
- D. Türkiye'de aktarılmış ilaç direnci çok ciddi problem olmadığından herhangi bir ART rejimini başlayabilirim
- E. HLA-B\*57.01 pozitifliği Türkiye'de çok ender olduğundan sonucu beklemeden ART başlarım

# Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

Huldrych F. Günthard, MD; Michael S. Saag, MD; Constance A. Benson, MD; Carlos del Rio, MD; Joseph J. Eron, MD;  
Joel E. Gallant, MD, MPH; Jennifer F. Hoy, MBBS, FRACP; Michael J. Mugavero, MD, MHSc; Paul E. Sax, MD;  
Melanie A. Thompson, MD; Rajesh T. Gandhi, MD; Raphael J. Landovitz, MD; Davey M. Smith, MD;  
Donna M. Jacobsen, BS; Paul A. Volberding, MD

**JAMA** July 12, 2016 Volume 316, Number 2

# Ne zaman ART başlamalı?

- Tüm HIV ile enfekte viremik bireyler, CD4 sayıları dikkate alınmadan anti-retroviral tedaviye (ART) **en kısa sürede** başlamalıdır
  - hastalığın **ilerlemesini** ve **yayılımını önler**
- Yeni ilaçlar etkili, güvenli, yan etkileri az, alması kolay
  - direnç oluşmadan ömür boyu viral baskılama mümkün

# Ne zaman ART başlamalı?

- CD4 sayıları dikkate alınmadan tüm HIV ile enfekte viremik hastalara ART önerilir (A1a)
  - hastaya tedavi **hedefi** anlatılmalıdır
  - hasta tedavi başlamaya **istekli** olmalıdır
  - tanı konduğunda ve tedavi başlamadan önce **genotipik direnç testi** yapılmalıdır
    - aktarılmış ilaç direnci: NNRTI>>NRTI>PI&InSTI
    - RT ve proteaz için genotipik direnç analizi (A1a)
    - InSTI için şu aşamada tedavi öncesi genotipik direnç analizi istisnalar hariç önerilmemekte (B111)



# Ne zaman ART başlamalı?

- Akut HIV enfeksiyonu geçiren hastalara olabilecek **en kısa** sürede ART önerilir (BIII)
  - latent HIV deposunu kısıtlar, hafıza T hücrelerin yıkımını önler
  - akut enfeksiyonun ilk birkaç haftasında yararı en yüksek; ilk 6 ayında faydalı
  - tanı ile aynı gün tedavinin başlanmasının yararı araştırılmakta
- Erken başlanan ART'ın bir süre sonra planlı kesilmesi, araştırma kapsamı hariç önerilmez (A1a)
- HIV ile enfekte, viral yükü saptanamayan ancak CD4 sayısı düşmekte olan hastalara da ART başlanması önerilir (BIII)
  - “elite controllers” ART olmadan viral yükün saptanamaz oluşu ve yüksek CD4 sayısı: ART başlanması?

# Özel Durumlar

- Hamilelik
- HBV ko-enfeksiyonu
- HCV ko-enfeksiyonu
- Kemik hastalığı
- Böbrek hastalığı
- Maliyet
- Fırsatçı enfeksiyonlar
  - FE → 2 hafta → ART
  - kriptokok menenjitisi → 5 hafta → ART
  - IRIS

# Bu hastaya ne önerirsiniz?

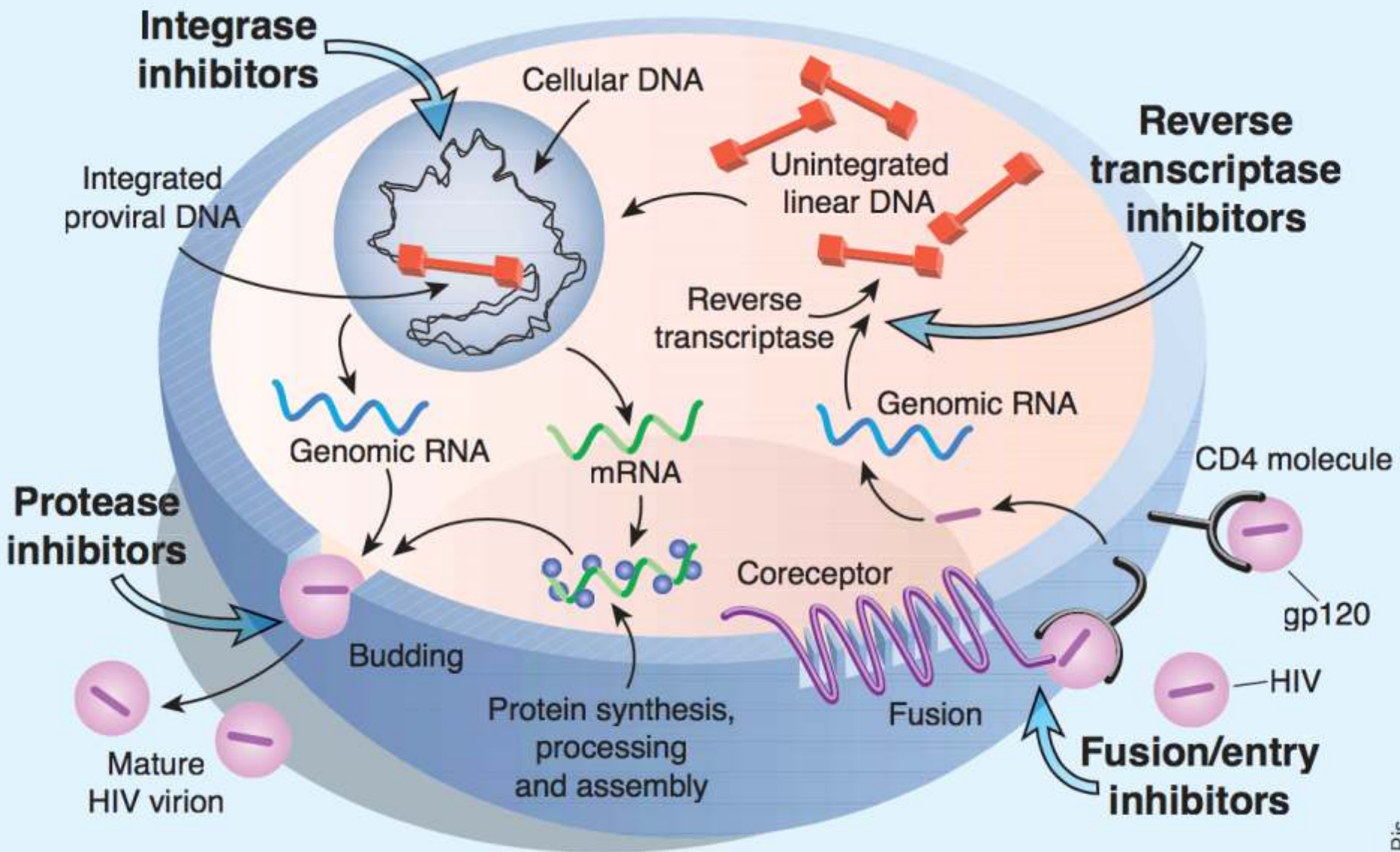
- A. CD4 sayısı yüksek ve asemptomatik olduğundan takip öneririm  
... *tüm viremik hastalara en kısa sürede ART öneriliyor*
- B. Direnç ve HLA sonucunu bekler, sonuca göre ART başlarım  
... *1 ay gibi bir sürede sonucu alabilecekseniz neden olmasın?*
- C. Hemen o gün genetik bariyeri yüksek bir ART rejimi başlarım  
... *akla uygun ama hangisi?*
- D. Türkiye’de aktarılmış ilaç direnci çok ciddi problem olmadığından herhangi bir ART rejimini başlayabilirim  
... *başarısızlık şansı olabilir mi?*
- E. HLA-B\*57.01 pozitifliği Türkiye’de çok ender olduğundan sonucu beklemeden ART başlarım  
...*ya pozitifse?*

# Başlangıç ART

- Bu hastanın başlangıç ART'ı olarak aşağıdakilerden hangisini seçersiniz?
  - A. TDF/FTC + EFV
  - B. ABC/3TC/DTG
  - C. TDF/FTC + DTG
  - D. TDF/FTC + RAL
  - E. TDF/FTC/EVG/k
  - F. TDF/FTC + DRV/r
  - G. Diğer
- *genç hasta, ko-morbidite yok, ko-medikasyon yok, kronik HBV yok, direnç ve HLA-B\*57.01 sonuçları henüz belli değil*

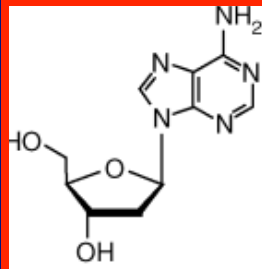
# Tedavi Hedefi

- HIV tedavisinde primer hedef viral **baskılamayı** sağlayıp immunolojik **derlenmeyi** başarmak (veya immünolojik **yıkılmayı** önlemek)
- Virolojik hedef → viral yükü **saptama eşiğinin altına** indirip orada tutmak
- **≥2** ARV ilaç sınıfından **≥2**, tercihen **3 aktif** ilaçla bu yapılmalı
- Başlangıç baskılanması başarılmaz veya kaybedilirse **≥2** aktif ilacın olduğu yeni bir ART kombinasyonuna geçmek gerekir

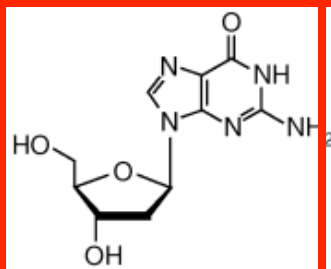


Katie Ris

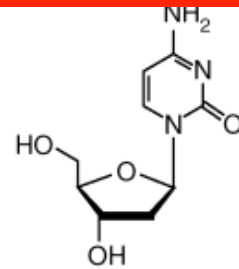
# Nükleoz(t)id *Reverse Transcriptase* İnhibitörleri (NRTI)



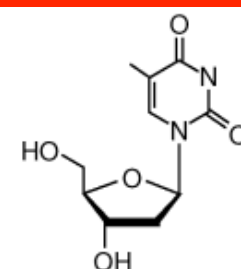
Adenosine



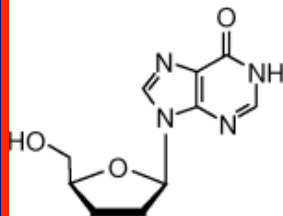
Guanosine



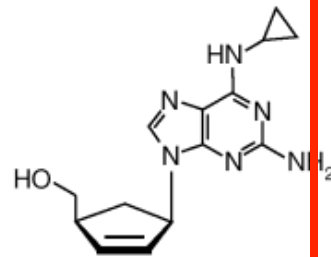
Cytosine



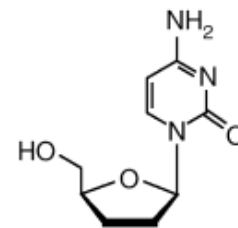
Thymidine



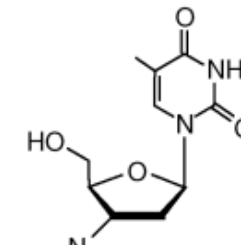
Didanosine



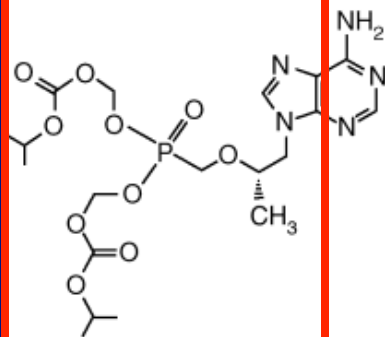
Abacavir



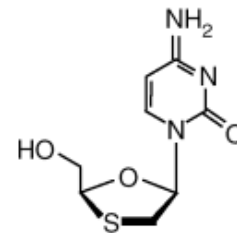
Zalcitabine



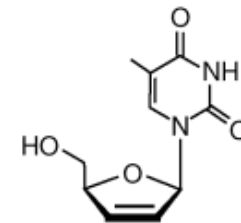
Zidovudine



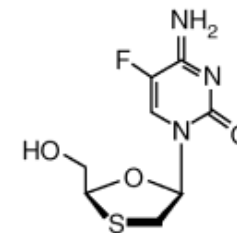
Tenofovir disoproxil



Lamivudine



Stavudine



Emtricitabine

**Table 3. Recommended Initial Antiretroviral Therapy Regimens<sup>a</sup>**

Regimen	Rating
Dolutegravir/abacavir/lamivudine	A1a
Dolutegravir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine <sup>b</sup>	A1a
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine <sup>b</sup>	A1a
Raltegravir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine <sup>b</sup>	A111

<sup>a</sup> Regimens are listed in alphabetic order by integrase strand transfer inhibitor component. Components separated with a slash (/) indicate that they are available as coformulations.

<sup>b</sup> In settings in which tenofovir alafenamide/emtricitabine is not available, tenofovir disoproxil fumarate (with emtricitabine or lamivudine) remains an effective and generally well-tolerated option. Given the limited long-term experience with tenofovir alafenamide, some clinicians may prefer to continue using tenofovir disoproxil fumarate pending broader experience with tenofovir alafenamide in clinical practice.



**Table 4. Advantages and Disadvantages of Currently Available Integrase Strand Transfer Inhibitors**

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
Year of US Food and Drug Administration approval	2013	2012	2007
Advantages	<p>Superior to efavirenz and ritonavir-boosted darunavir in comparative clinical trials<sup>36,37</sup></p> <p>Once-daily dosing</p> <p>Coformulated with abacavir/lamivudine as part of a complete initial regimen</p> <p>Dolutegravir (not coformulated) pill size is small</p> <p>Lowest risk of resistance with virologic failure<sup>36,37,40,43</sup></p> <p>Relatively few drug interactions</p> <p>Can be taken with or without food</p> <p>Superior to raltegravir in treatment-experienced patients</p>	<p>Superior to ritonavir-boosted atazanavir in comparative clinical trial in HIV-infected women<sup>38</sup></p> <p>Once-daily dosing</p> <p>Coformulated with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine or tenofovir alafenamide/emtricitabine as a complete regimen</p>	<p>Superior to ritonavir-boosted atazanavir and ritonavir-boosted darunavir in comparative clinical trial<sup>39</sup></p> <p>Longest safety record</p> <p>Fewest drug interactions</p> <p>Can be taken with or without food</p>
Disadvantages	<p>Only available coformulation is with abacavir/lamivudine</p> <p>Raises serum creatinine owing to inhibition of tubular secretion of creatinine</p> <p>Higher rates of insomnia and headache than comparators in some studies<sup>36,37</sup></p> <p>Largest tablet among coformulated single-pill regimens</p>	<p>Requires pharmacokinetic boosting with cobicistat or ritonavir for once-daily dosing</p> <p>Most drug interactions</p> <p>Cobicistat raises serum creatinine owing to inhibition of tubular secretion of creatinine</p> <p>Should be taken with food</p>	<p>Currently must be taken twice daily (formulation consisting of 2 pills given once daily in development)</p> <p>Not coformulated as part of a complete regimen</p>

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
genetik bariyer	yüksek	düşük	düşük
ilaç-ilaç etkileşimi	olabiliyor (metformin)	epey (kobistat)	en az
pozoloji	günde 1 kez	günde 1 kez	2×1
besin gereksinimi	aç/tok	tok	aç/tok
tek tablet hali	var	var	yok

# WHAT'S NEW IN HIV TREATMENT

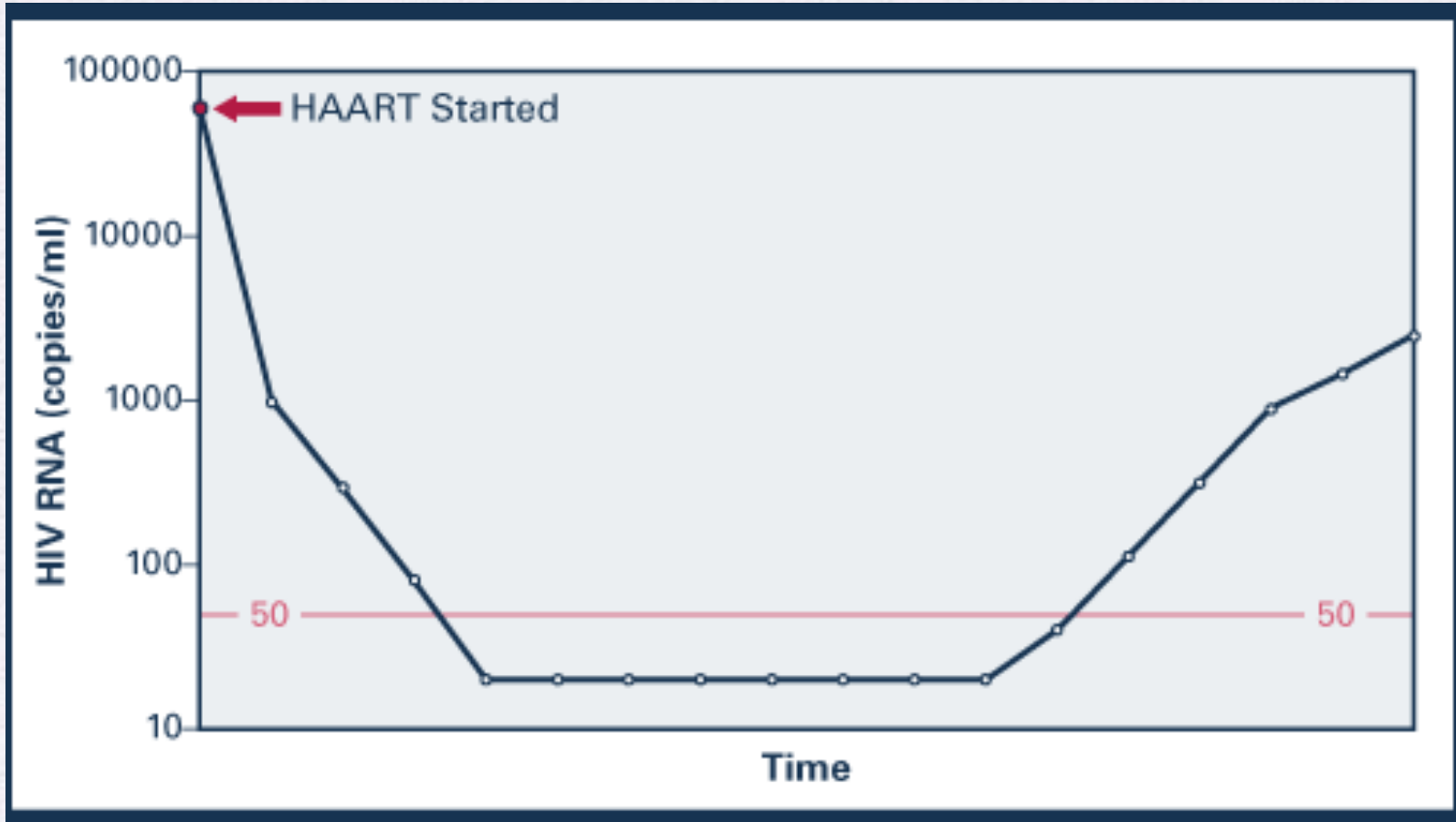
NOVEMBER 2015



WHAT TO USE IN FIRST-LINE THERAPY IN ADULTS	ARV REGIMEN <sup>1,2</sup>
Preferred Option	TDF+XTC <sup>3</sup> +EFV <sub>600</sub>
Alternative Options	AZT+3TC+EFV <sub>600</sub>
	AZT+3TC+NVP
	TDF+XTC <sup>3</sup> +NVP
	TDF+XTC <sup>3</sup> +DTG <sup>4</sup> <b>NEW</b>
	TDF+XTC <sup>3</sup> +EFV <sub>400</sub> <sup>4</sup> <b>NEW</b>

- 1 FDCs are the preferred approach
- 2 Countries should discontinue d4T use in first-line regimens due to well-recognized metabolic toxicities.
- 3 XTC=3TC or FTC
- 4 Safety data for pregnant women and people living with HIV and active TB pending.

# Baskılama → Kaçış



EACS v8.1 Ekim 2016, ART ≥6. ay, **>50 k/mL** (<1 ayda **teyit** edilmiş)

virolojik başarısızlık → DHHS Temmuz 2016, 6. ayda teyit edilmiş viral yükün **>200 k/mL** oluşu

IAS-USA Temmuz 2016, 6. ayda teyit edilmiş viral yükün **>200 k/mL** oluşu

# Aktarılmış İlaç Direnci

## Transmitted Drug Resistance (TDR)

	Sayan M <i>et al.</i> 2013 Jpn J Infect Dis	Korten V <i>et al.</i> 2014 Glasgow (poster)	Sayan M <i>et al.</i> 2015 AIDS Res Hum Retroviruses	Kuşkucu MA <i>et al.</i> 2015 ESCV (poster)	
<b>n</b>	117	273	1306	590	
	2009-2012	2011	2010-2015	2004-2010	2011-2015
<b>NRTI</b>	4.2%	6.9%	8.1%	5.92%	5.23%
<b>NNRTI</b>	1.7%	0%	3.3%	3.55%	4.04%
<b>PI</b>	1.7%	1.7%	2.3%	0.6%	1.6%
<b>toplam</b>	7.6%	8.6%	10.1%	10%	

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

Sayan M<sup>1,2</sup>, Sargin F<sup>3</sup>, Inan D<sup>4</sup>, Sevgi DY<sup>5</sup>, Celikbas AK<sup>6</sup>, Yasar K<sup>7</sup>, Kaptan F<sup>8</sup>, Kutlu S<sup>9</sup>, Fisgin NT<sup>10</sup>, Inci A<sup>11</sup>, Ceran N<sup>12</sup>, Karaoglan I<sup>13</sup>, Cagatay A<sup>14</sup>, Celen MK<sup>15</sup>, Koruk ST<sup>16</sup>, Ceylan B<sup>17</sup>, Yildirmak T<sup>18</sup>, Akalin H<sup>19</sup>, Korten V<sup>20</sup>, Willke A<sup>21</sup>.

**Table 2.** Primary drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients in Turkey (between 2010 – 2015, n=1306).

Drug class	Drug resistance mutation *	n	%
<b>NRTI</b>	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
<b>NNRTI</b>	L100I, K101E/P, K103N/S, V179F, Y188H/L/M, Y181I/C, G190A/E/S	44	3.3
<b>PI</b>	M46L, I50V, I54V, Q58E, L76V, V82A/C/L/T, N83D, I84V, L90M	30	2.3
<b>Total</b>		133	10.1

Abbreviations; NRTI; nucleoside RT inhibitors, NNRTI; non-nucleoside RT inhibitors, PI; protease inhibitors, TAM; thymidine analogue - associated mutation

\*The number of "n" consisted with each mutation detected patient

\*Subtype of HIV-1 is not a variable in identification of drug resistance mutation.

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

M. Sayan<sup>1,2</sup>, A. Gündüz<sup>3</sup>, G. Ersöz<sup>4</sup>, A. İnan<sup>5</sup>, A. Deveci<sup>6</sup>, G. Özgür<sup>7</sup>, F. Sargın<sup>8</sup>, G. Karagöz<sup>9</sup>, A. İnci<sup>10</sup>, D. İnan<sup>11</sup>, A. Ülçay<sup>12</sup>, İ. Karaoğlan<sup>13</sup>, S. Kaya<sup>14</sup>, S.S. Kutlu<sup>15</sup>, K. Süer<sup>16</sup>, A. Çağatay<sup>17</sup>, H. Akalın<sup>18</sup>

HIV Clinical Trials

2016

VOL. 17

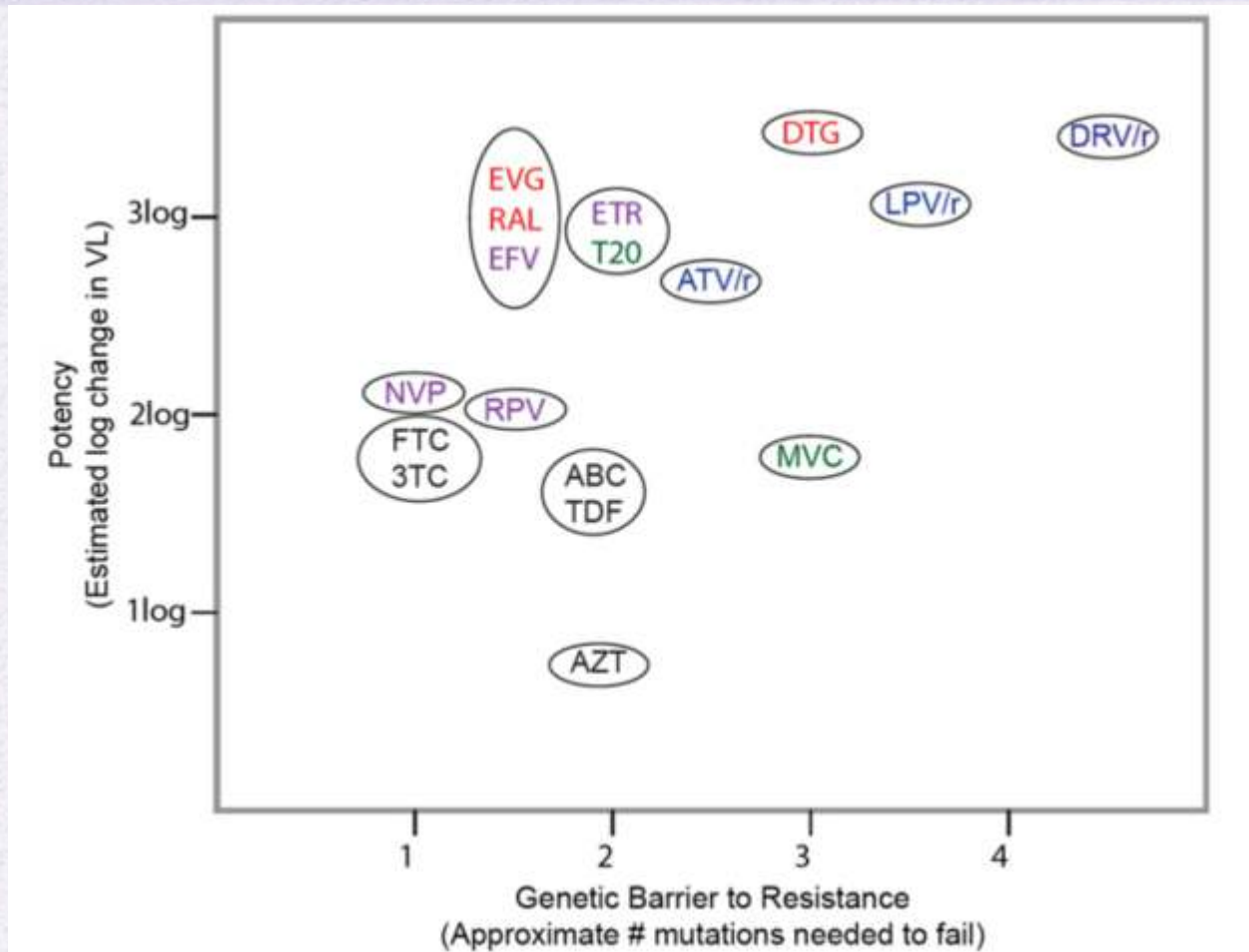
NO. 3

109

**Table 2** Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) resistance analysis in Turkish patients infected with HIV-1

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	

# Antiretroviral İlaçların Etkinliği (potency) ve Genetik Bariyeri



HIV-1 drug resistance and resistance testing



Dana S. Clutter, MD<sup>a,\*</sup>, Michael R. Jordan, MD, MPH<sup>b,c</sup>, Silvia Bertagnolio, MD<sup>d</sup>, Robert W. Shafer, MD<sup>a</sup>

# HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA HLA-B\*57.01 ALLELİ SIKLIĞI

Bölgeler	Olgu sayısı (n)	HLA-B5701 pozitif (n)	Sıklık (%)
Karadeniz	36	2	%5,7
Doğu Anadolu	16	0	0
İç Anadolu	12	0	0
Marmara	4	0	0
Akdeniz	4	0	0
Ege	3	1	%33*
Güneydoğu Anadolu	1	0	0
≥ iki bölge kökenli	45	1	%2,2
Balkanlar	13	0	0
Uzak Doğu	4	0	0
Ukrayna	2	0	0
Bilinmeyen	31	0	0
<b>Toplam</b>	<b>171</b>	<b>4</b>	<b>%2,34</b>



# Başlangıç ART

- Bu hastanın başlangıç ART'ı olarak aşağıdakilerden hangisini seçersiniz?
  - A. TDF/FTC + EFV ...WHO rehberi dışında ilk tercih değil
  - B. ABC/3TC/DTG ...genetik bariyeri yüksek, tek tablet, HLA-B\*57.01 sonucu?
  - C. TDF/FTC + DTG ...genetik bariyeri yüksek
  - D. TDF/FTC + RAL ...genetik bariyeri düşük
  - E. TDF/FTC/EVG/k ...genetik bariyeri düşük, tek tablet
  - F. TDF/FTC + DRV/r ...genetik bariyeri yüksek
  - G. Diğer
- genç hasta, ko-morbidite yok, ko-medikasyon yok, kronik HBV yok, direnç ve HLA-B\*57.01 sonuçları henüz belli değil

# Viral Y¼k Takibi

- ART başladıktan sonra HIV-RNA d¼zeyi **4 – 6 haftalık** aralıklarla saptanamaz d¼zeye gelene kadar takip edilmeli (A1a)
- Viral baskılanma sağlandıktan sonra **her 3 ayda** bir bakılmalı (AIII)
- 1 sene boyunca baskının s¼rd¼ę¼n¼ g¼rd¼kten sonra **6 ayda** bir bakılmalı (AIII)
- Yukarıdaki maddeler **ilaç uyumu** olan, klinięi **stabil** hastalar için önerilen uygulama

## 7. Conclusion

PDR prevalence of 9% in majority virus, doubling of prevalence when minority variants are taken into account

Mutations belonging to NNRTI drug class predominate, mainly K103N/S

No impact of PDR on virologic suppression in the short-term

Optimal adherence independent predictor of virologic suppression

Interventions to optimise adherence such as use of fixed dose combination ART may be key to successful ART programmes

Further studies on long-term outcomes are needed to confirm findings



Further studies on long-term outcomes are needed to confirm findings

# Hastayı bakım ağına bağlama ve ART'a uyum

- “Engagement in Care and ART Adherence”
- erken tanı → hızla bakım ağına bağlama → bakım ağına tutma → ART'a kesintisiz ulaşım ve ilaç uyumu
  - Bakım ağına kalan ve ART alan hastaların %96'sında plazma HIV-RNA yükü saptanamaz düzeyde
- “routine opt-out screening”: hasta reddetmediği sürece HIV testi yapmak
  - birinci basamakta, acil birimlerde ve tüm gebelere
- uyumun viral yük takibi ile yapılması önerilmez
  - viral kaçış öncesinde uyum problemini saptamaya çalış
- uyuşturucu problemi varsa çözülmeli
- rutin depresyon taraması yapılmalı

# OLGU-2

- 39 yaş, erkek, MSM
- Bir haftadır devam eden ateş, genel durum bozukluğu, ciddi halsizlik, 10 gün içinde > 10 kg kayıp → HIV pozitifliği
  - son 1 ay içerisinde pekçok partner ile riskli, korunmasız cinsel ilişki
  - 3 ay önce bakılan anti HIV (-)
- 38.5°C ateş, oral kandidiyaz
- ishal varmış, gerilemiş
- ÖG ve SG
  - özellik yok
- Alışkanlık
  - sigara: 30 paket-yıl
  - alkol: >14 U/ hf
  - uyuşturucu: esrar
- FM
  - GD orta, vitalleri stabil, koopere-oriente
  - Ancak bitkin ve aşırı terliyor, zor yürüyor

- Seroloji

- HBsAg ( - )
- anti-HBs ( + )
- anti-HBc IgG ( - )
- anti-HCV ( - )
- sifilis antikoru ( + )
- anti-toksoplasma IgG ( + )
- anti- CMV IgG ( + )
- Quantiferon ( - )

- Biyokimya

- ALT: **127** U/L
- AST: **104** U/L
- Böbrek fonksiyonu normal

- Hemogram

- WBC **2910**/ $\mu$ L
  - Ly %21 (**610**/ $\mu$ L)
- Hb 16 gram/dL
- Plt **114,000**/ $\mu$ L

- CD4 yüzdesi ve sayısı
  - CD4 **504** hc/ $\mu$ L (**%7**)
- HIV-RNA
  - **8,238,028** kopya/mL
- Tedavi öncesi direnç ve HLA-B\*57.01 testi gönderildi

# Primary HIV Infection (PHI)

EACS Guidelines 8.1

## Starting treatment<sup>(v-vi)</sup>

Treatment of PHI is recommended for all HIV-positive persons. Several circumstances indicate immediate treatment initiation.

### Circumstances where immediate treatment initiation should be advised

Acute infection
Severe or prolonged symptoms
Neurological disease
Age $\geq$ 50 years
CD4 count $<$ 350 cells/ $\mu$ L



# Primary HIV Infection (PHI)

## EACS Guidelines 8.1

### Treatment selection

- The HIV-positive person should preferably be recruited into a clinical trial or studies investigating HIV curative strategies.
- Any use of pre-exposure or post-exposure prophylaxis should be established and taken into account.
- A drug resistance test is recommended in all cases as soon as possible after diagnosis. A genotypic (rather than phenotypic) test is recommended due to increased sensitivity and wide availability.
- Where there are indications for immediate treatment (see table), therapy may have to start before the results of resistance testing become available. Whilst evidence is evolving, current guidance remains that in such cases preference should be given to starting a PI/r or PI/c in order to increase the barrier to resistance of the overall regimen. An INSTI should also be included in order to induce rapid viral load suppression. A combination of TDF or TAF, FTC, and either boosted DRV, or an INSTI should therefore be considered, and the regimen adjusted, if needed, once the resistance test becomes available and viral load suppression is achieved. Where such a regimen is not available, national epidemiological data on prevalence and patterns of transmitted drug resistance (where available and sufficiently representative) may assist with the treatment selection process.

- Akut retroviral sendrom kliniđi ile uyumlu olarak deđerlendirilen hastaya anti-retroviral tedavi bařlandı
- **Viral y¼k¼ g¼z ¼n¼nde bulundurularak başlangıç tedavisi:**
  - **(TDF/FTC 1 × 1) + (LPV/r 2 × 2) + (RAL 2 × 1) olarak d¼zenlendi**

# Takip

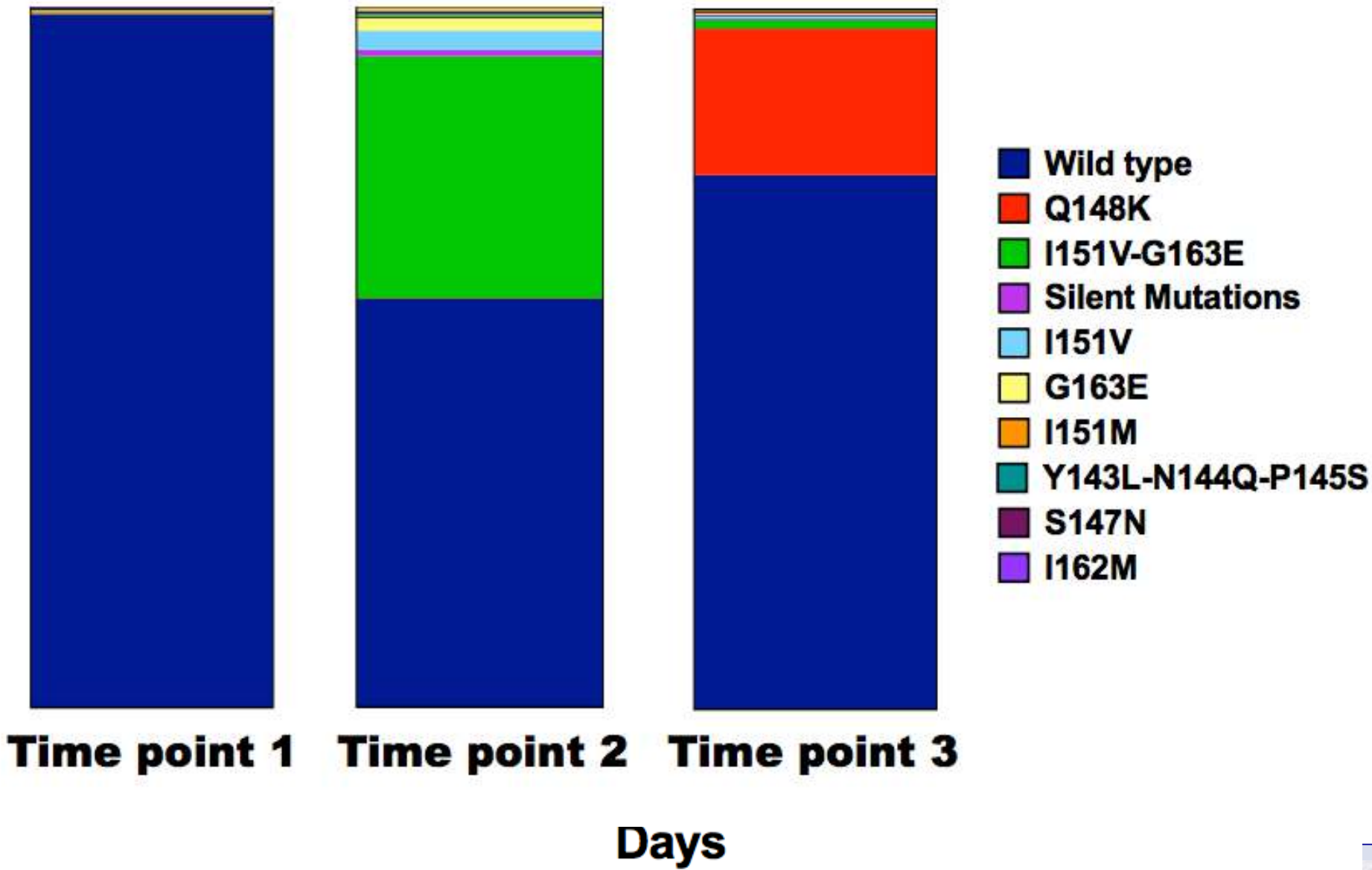
ART zamanı	başlangıç	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	7. ay
HIV RNA (kopya/mL)	8,238,028	3053	559	1176	141	<20



- İlaçlarını düzenli alıyor, ishali yok; ilaçlarını alkol ile alıyor!
- Mianserin ve paroksetin kullanımı olmuş, ilaç etkileşimi: ritonavir belirtilen ilaçların etkisini artırıyor
- Gerekli uyarılarda bulunuldu, takibi planlandı

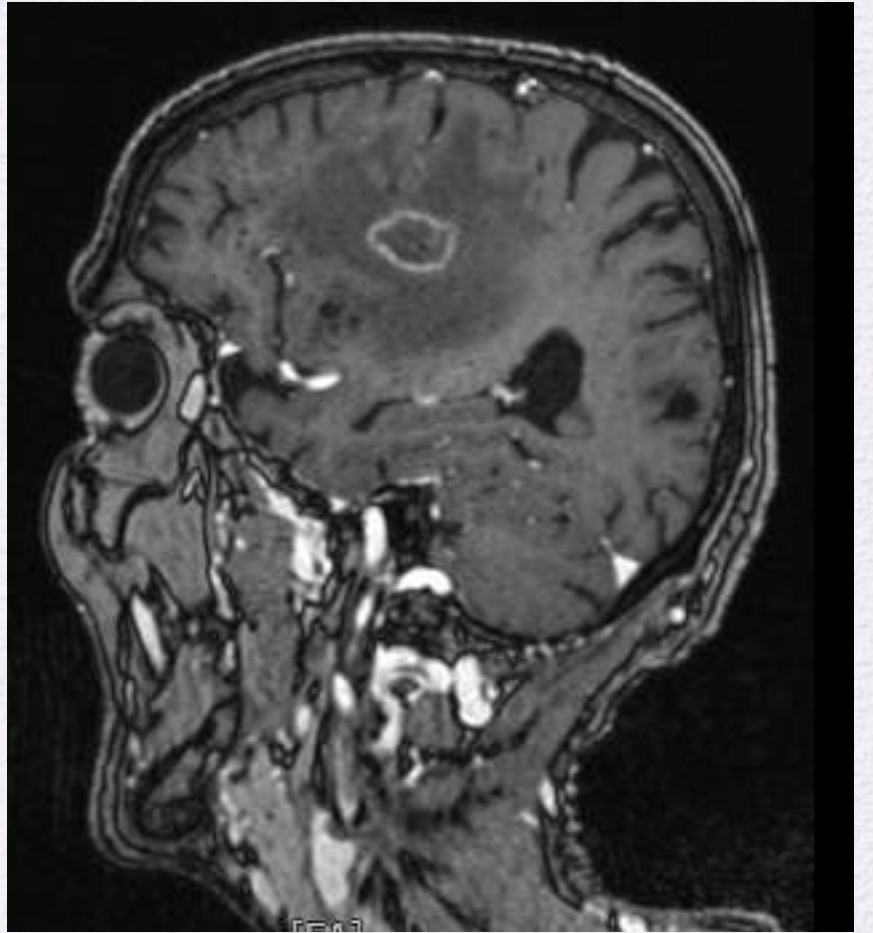
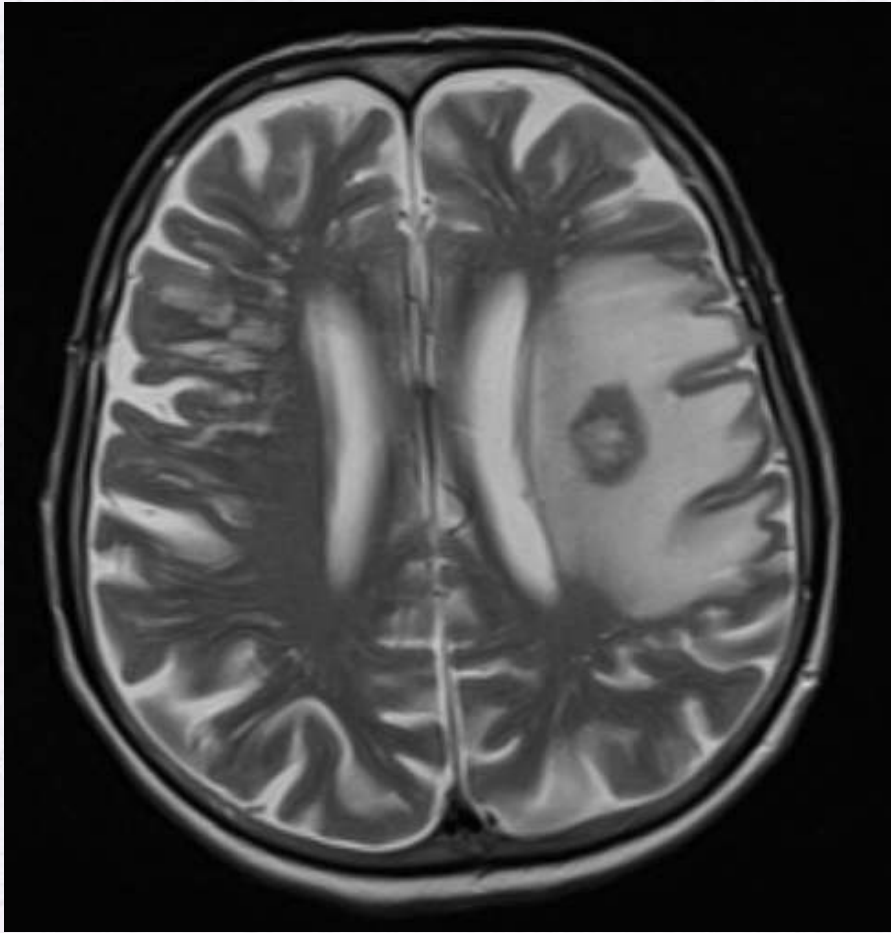
**Dr. Aysun Tekin'in katkısı**

**Initiated TDF/FTC/DTG  
Genotype (clinical assay)**



# OLGU-3

- 84 yaş, erkek
- Emekli pazarcı, evli, çocuklu, MSM
- Dış merkezde HIV-1 tanısı konuyor
  - karın ağrısı, yemek yiyememe, kilo kaybı
- Konuřma güçlüęü ve yürüyememe řikayetleri geliřiyor



- 1 sene önce koroner arter stenti yerleştirilmiş
- İlaçları
  - Asetil salisilik asit 1×300 mg po
  - Klopidoğrel 1×75 mg po
  - Pantoprazol 1×40 mg po
  - Atorvastatin 1×40 mg po

- Seroloji

- HBsAg (+) HBeAg (+)
- HBV-DNA  $>17 \times 10^7$  IU/mL
- delta antikor (-)
- Anti-HCV (+) HCV-RNA (-)
- Anti-toksoplazma (+)
- Anti-CMV-IgG (+)
- Sifilis antikor (+)

- Biyokimya

- ALT 29 U/L
- AST 44 U/L
- Kreatinin 1.05 mg/dL
  - $eGFR_{MDRD} = 71.5$  mL/dk
- Dislipidemi ilaçla kontrol altında
- Açlık KŞ normal



- Hemogram
  - WBC **1310**/ $\mu$ L
    - Ly %22.3 (**292**/ $\mu$ L)
  - Hb **9**gr/dL
  - Plt **76,000**/ $\mu$ L
- CD4= %38 (**112** hc/ $\mu$ L)
- HIV-RNA= **230,646** kopya/mL
- Tedavi öncesi direnç ve HLA-B\*57.01 testi gönderildi

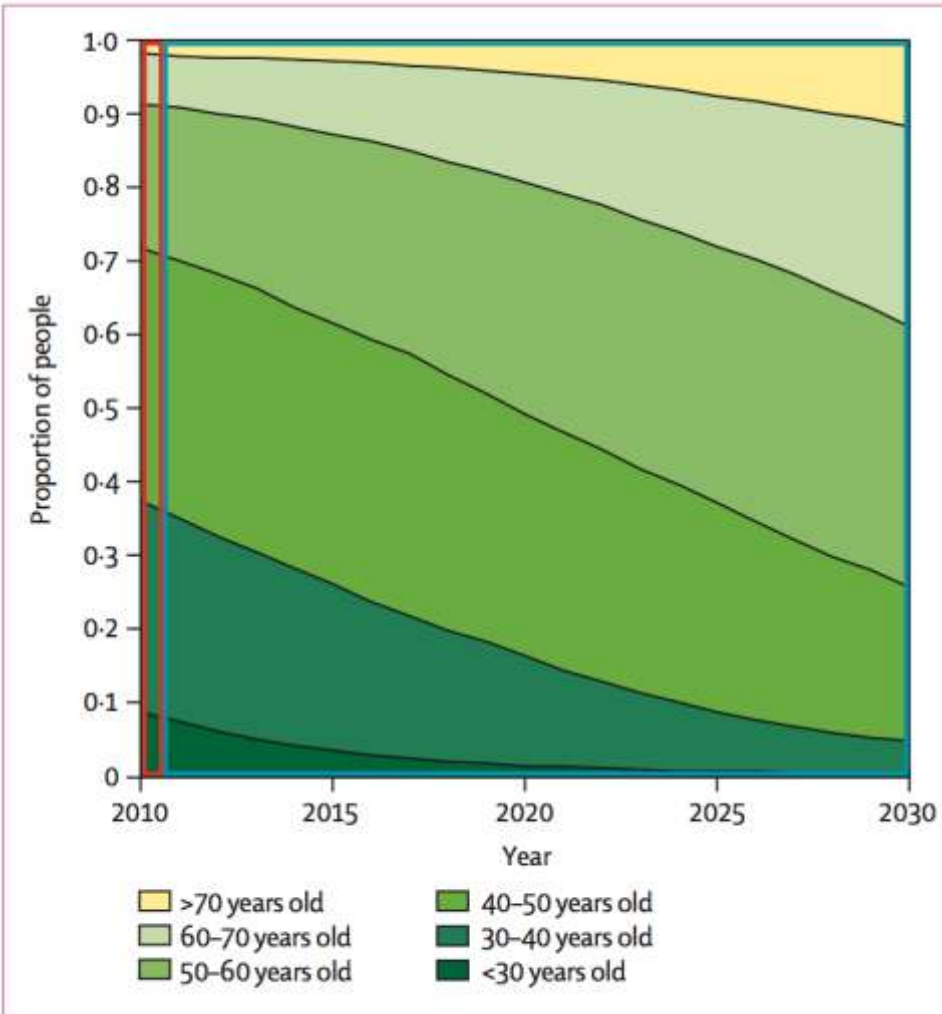
# Başlangıç ART

- Bu hastanın başlangıç ART'ı olarak aşağıdakilerden hangisini seçersiniz?

- A. TDF/FTC + EFV
- B. ABC/3TC/DTG
- C. TDF/FTC + DTG
- D. TDF/FTC + RAL
- E. TDF/FTC/EVG/k
- F. TDF/FTC + DRV/r
- G. Diğer

- Geriatrik HIV/AIDS
- CDC C3; WHO evre4
  - serebral toksoplazmoz
- Ko-morbidite
  - KDH, KBH, KHepBE var
  - DM yok
  - osteoporoz?
- Ko-medikasyon
  - ASA
  - klopidogrel
  - pantoprazol
  - atorvastatin

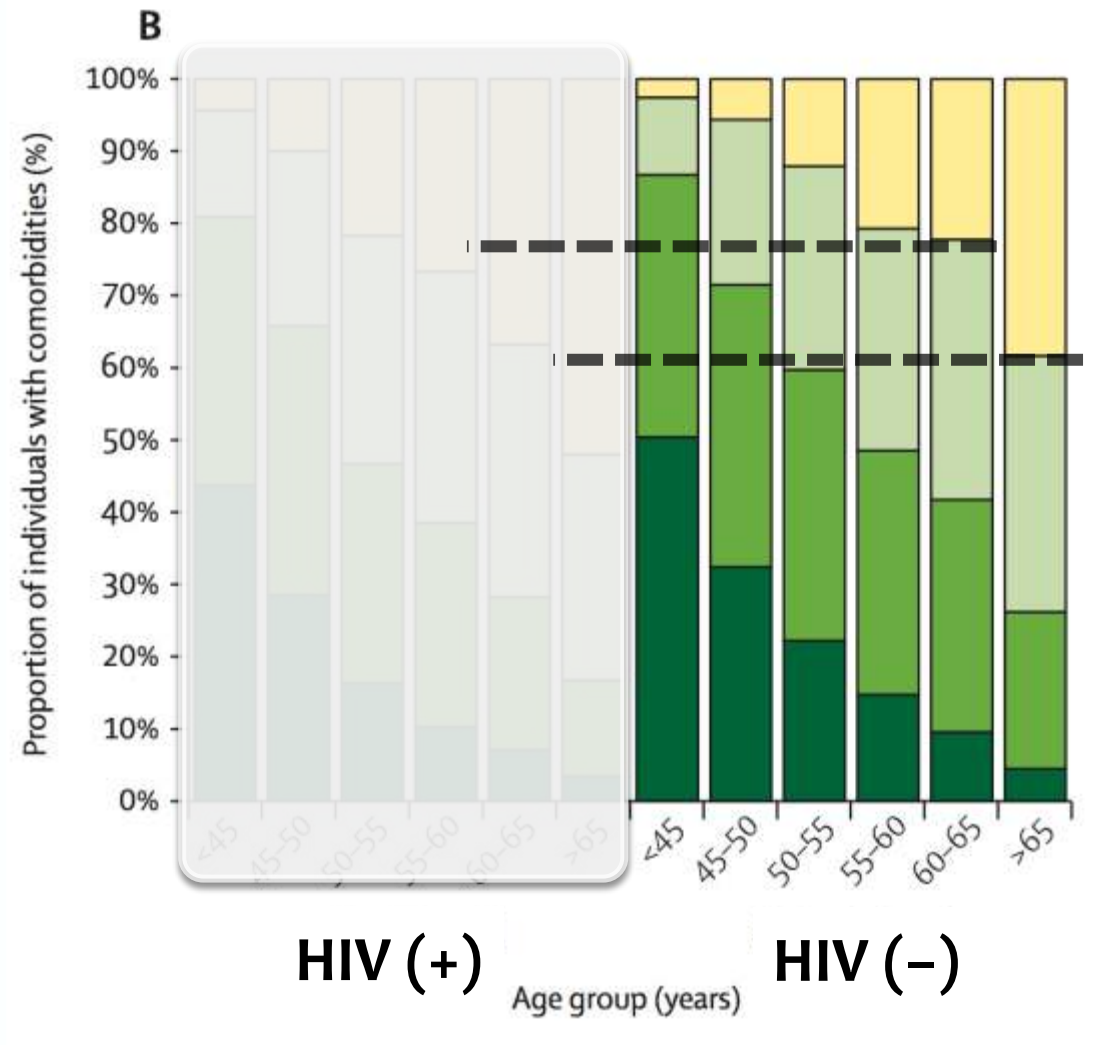
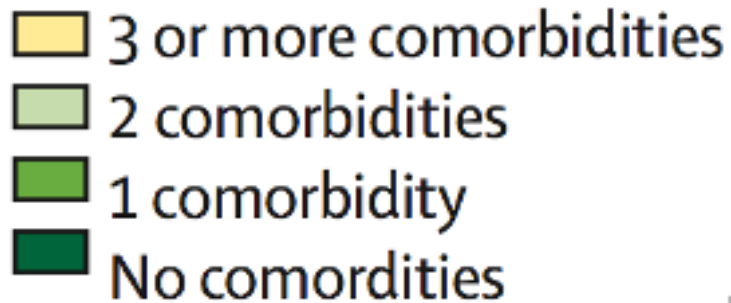
# HIV'li Hasta Popülasyonu İçerisinde İleri Yaştaki Hasta Oranı Artmakta



- Geriatrik:  $\geq 65$  yaş
- İleri yaş:  $\geq 50$  yaş
- $\geq 50$  yaştaki hasta oranı:
  - %28 (2010)  $\rightarrow$  **%73** (2030)
    - Smit M et al. 2015  
ATHENA kohortu
- Öngörü (DHHS)
  - gittikçe artan oranlarda 60 – 80 yaşında HIV hastalarımız olacak ve bu grup için farmakokinetik çalışmalar çok sınırlı

Figure 2: Projected age distribution of HIV-infected patients

# Yaş ve HIV enfeksiyonu ile ko-morbiditeler artar



Smit M et al. 2015  
ATHENA kohortu

Figure 3: Predicted comorbidities

# DHHS rehberi (14.7.2016)

- İleri yaştaki HIV hastası için öneriler (28.1.2016)
- AIDS-dışı komplikasyonların artması ve immün yanıtın genel olarak azalması nedeniyle **50 ve üzeri yaştaki** hastalara ART önerin
- Yaşlı hastalarda ART'a bağlı yan etkiler daha sık görülebilir
  - kemik
  - böbrek
  - metabolik (yağ, şeker)
  - kardiyovasküler
  - karaciğer

# DHHS rehberi (14.7.2016)

- İlaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli
  - çoğul ilaç kullanımı
  - doz ayarlaması
  - uyum sorunları
- Renal ve hepatik yetmezlik
  - farmakokinetik değişiklikler
  - ilaç toksisitesine yatkınlık
- Ko-morbiditelerin yönetimi ilgili uzmanlarla beraber yapılmalı
- HIV'in sekonder bulaşını önlemek için önerilerde bulunmalı

# HIV Drug Interactions

- Bu hastanın başlangıç ART'ı olarak aşağıdakilerden hangisini seçersiniz?
  - A. TDF/FTC/EFV...*TDF+ASA=nefrotoks; EFV → ator ↓, klopidogrel ↔*
  - B. ABC/3TC/DTG... *etkileşim yok ancak KDH var, HLA-B\*57.01?*
  - C. TDF/FTC + DTG...*TDF+ASA=nefrotoks*
  - D. TDF/FTC + RAL...*TDF+ASA=nefrotoks*
  - E. TDF/FTC/EFV/k...*nefrotoks site, ator ↓, klopidogrel ↔*
  - F. TDF/FTC + DRV/r...*TDF+ASA=nefrotoks; DRV/r → ator ↓, klopidogrel ↔*
  - G. Diğer...*DRV/r+RAL, 3TC+LPV/r, 3TC+DTG... HIV >10<sup>5</sup> k/mL, CD4 <200/μL*
- Ko-morbiditeler: KDH, KBH, KHepBE var
- Ko-medikasyon: Asetil salisilik asit, klopidogrel, pantoprazol, atorvastatin

# Gelecek

- Uzun-salınımlı ART
  - nanoformülasyonlu NNRTI (uz. sal. rilpivirin) + (4 – 8) hf bir i.m. enjekte edilen InsTI (kabotegravir)  
→ 32 hf süre ile virolojik baskılama
  - “implantable sustained-release platforms, nanoparticles, viral vector delivery, monoclonal antibodies, and longer-acting oral therapy”
- Geniş ölçekli nötralize edici antikolarlar
- Kür





# 6. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL PLATFORMU



"Antimikrobiyal Direnç ve Akılcı Antimikrobiyal Tedavi"

www.ekmud.org.tr  
www.ekmud2017.org

4-8 Nisan 2017 Regnum Carya Kongre Merkezi ANTALYA

# İlginiz için Teşekkürler!

**Doç. Dr. Uluhan Sili**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

**uluhan@hotmail.com**