



Uyumsuz hastaların yönetimi

Dr. Meltem Arzu Yetkin
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Kln
Mikrobiyoloji

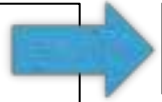
Antiretroviral tedavi (ART)

- Virolojik baskılanma ve immunolojik cevap
- HIV'e bağlı ilerleyici ölümcül hastalık
- kronik seyirli hastalıklar



HIV'de Tedavi Başarısı

Potent ilaçlar
(Uygun seçilmiş)



Tedavi ve bakıma ulaşmak



Davranış, kişisel,
sosyal ve kültürel
faktörler



Tedaviyi kabul etme ve uyum



Farmokinetik özellikler

- Absorbsiyon
- Metabolizma
- İlaç etkileşimi



Sistemik ve IC konsantrasyon



Virüs direnci ve
virulans



Viral replikasyonun inhibisyonu

Konakçı
immunolojisi



Klinik iyileşme
Hastalık ilerlemesinin durması
İmmün rekonstrüksiyon

Hedefe ulaşmak...

- Hastaların ART kullanması ile gerçekleşir
- Hasta uyumu



ART'ye uyum

- Viral süpresyon
- İlaç direnci gelişiminin önlenmesi
- Hastalığın klinik olarak ilerlemesinin durdurulması



NRTI + PI (r boosted olmayan rejim) kullanan hastalarda tedavi başarısı hastaların reçete edilen ilaçların %95'ni alması durumunda

Table 1. Poor medication adherence correlates with virologic failure: a study of 45 HIV-infected patients.

| Medication adherence, % of patients | Virologic failure, % of patients |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| <80 | 87 |
| 80–90 | 47 |
| >95 | 10 |

NOTE. Seventy-two percent of patients were treated with a single protease inhibitor (nelfinavir, 65%; indinavir, 26%; other inhibitors, 9%); 28% received a combination of saquinavir and ritonavir. Adapted from [6].

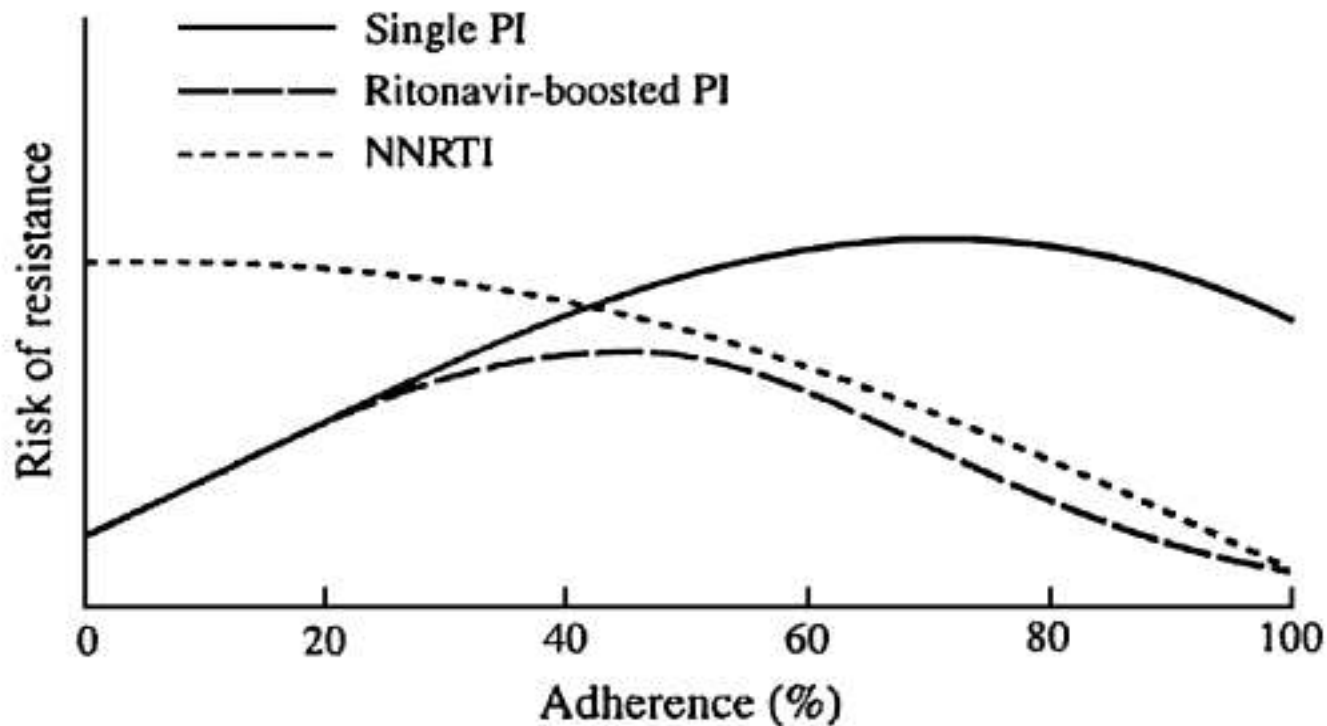


FIGURE 2. Relation between individual drug classes, levels of adherence, and risk of resistance mutations. NNRTI indicates nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.²⁹

ART kullanımı sırasında

- NRTI + r/PI

Veya

- NRTI + NNRTI
- uyum oranı <%70 olduğunda direnç gözlenmeğe başlamaktadır

Shuter J, J Acquir Immune Defic Sydr , 2007
Bangsberg DR, CID, 2006
Lima VD, J Acquir Immune Defic Sydr , 2010

ARV ilaçlara uyum

- r/güçlendirilmiş PI
 - Virolojik baskılanma için \geq %80 uyum
- NNRTI
 - Virolojik baskılama için %55-%95 uyum
- Integraz inh
 - Virolojik baskılama için %90 uyum (?)

Bütün bunlara sonucunda...

- Hasta uyumunun yüksek ve devamlı
- Yaşam kalitesini maksimum seviyeye çıkarmada
- Viral direnç gelişimini minimum seviyeye indirmek



Tedaviye uyum oranları...

- Sahra altı Afrika'da yapılan bir çalışmada %23 hastada yeterli seviyede uyum saptanmış

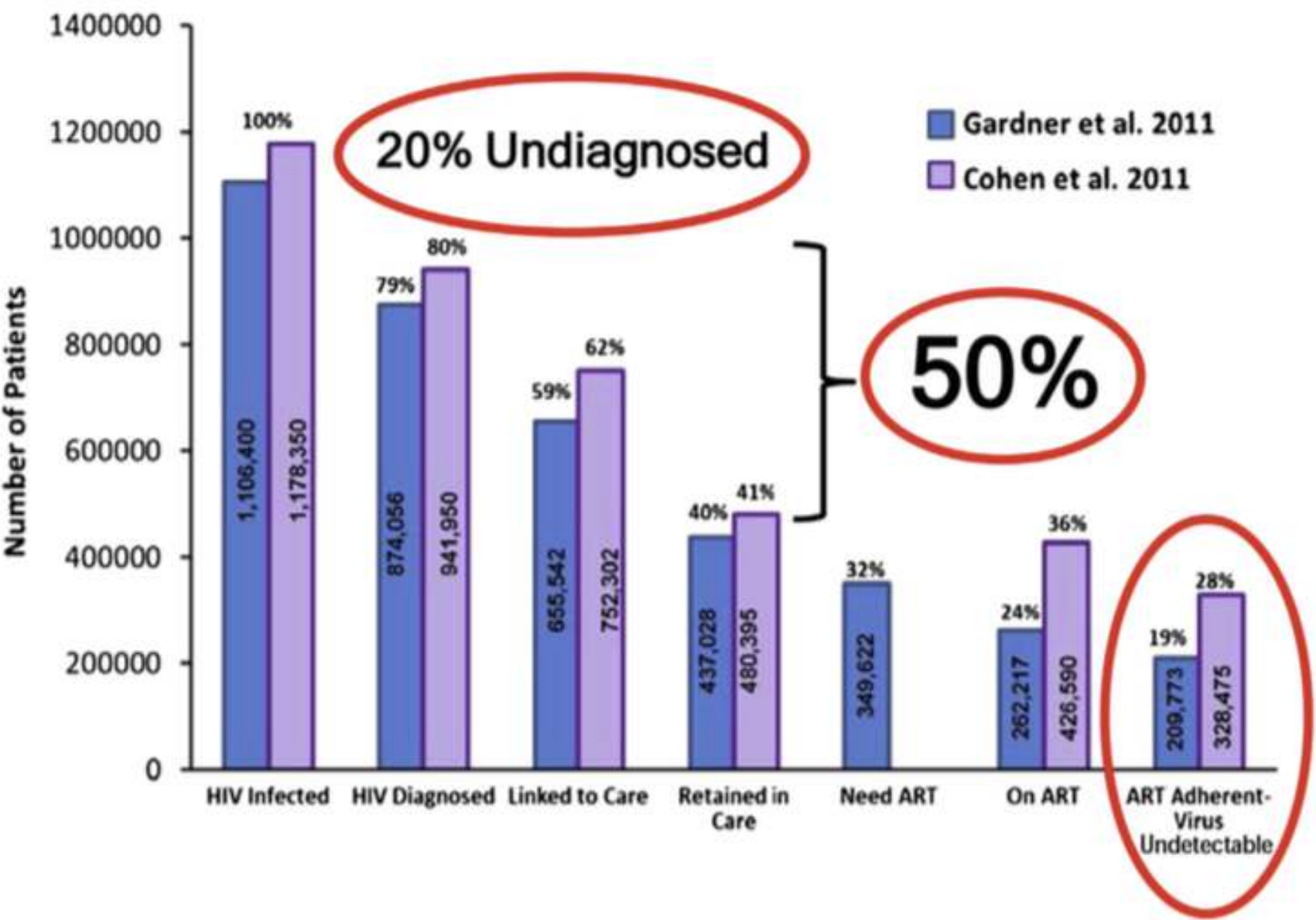
Mills EJ, JAMA, 2006

- Sahra altı Afrikada tedaviye uyum oranlarını inceleyen meta-analiz sonucu: %2-70

Mills EJ, Plos Med, 2006

HIV Treatment Cascade

A



ART'ye uyumsuzluk varlığında

Medicine®

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

OPEN

Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure *A Meta-Analysis*

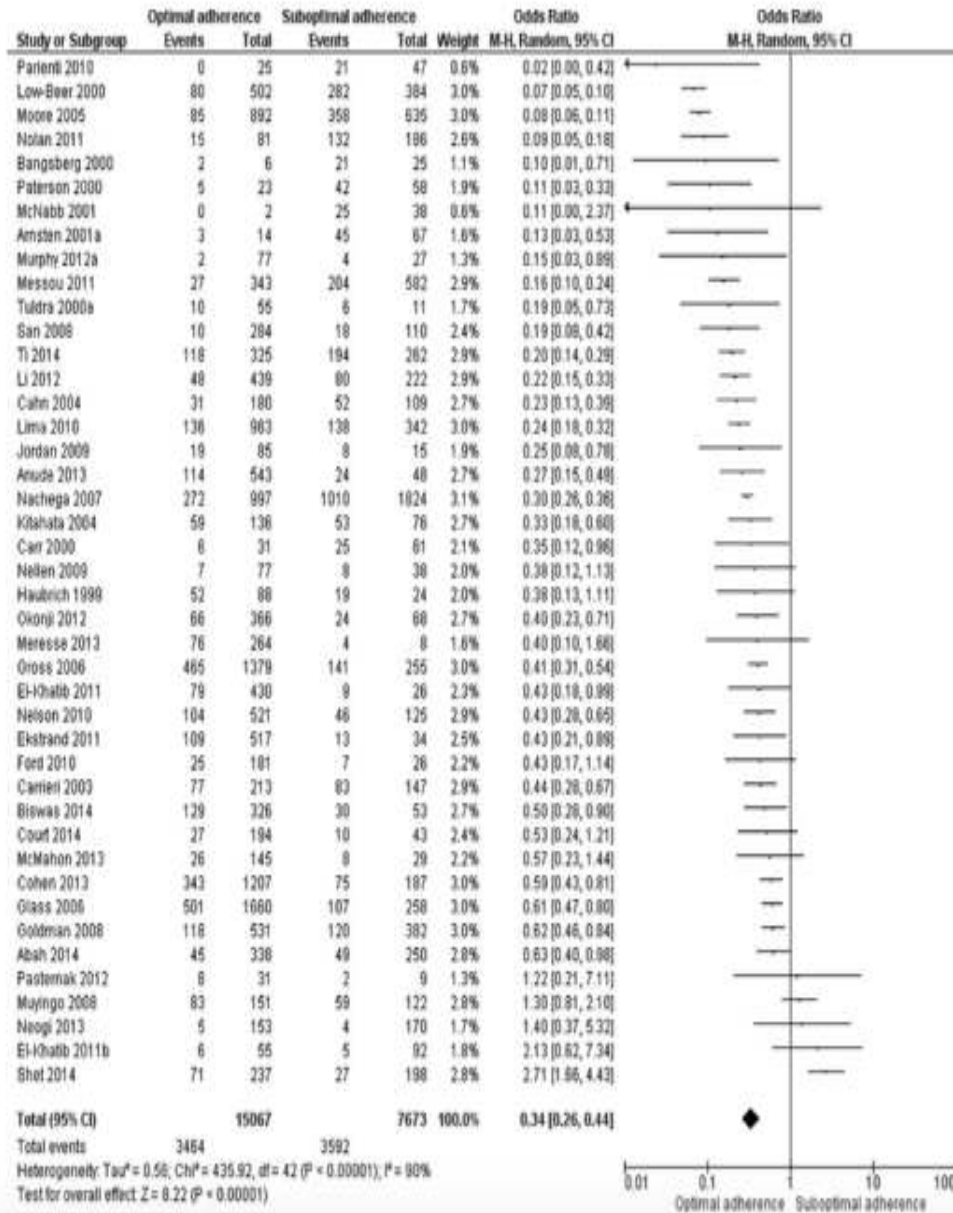
*Woldesellassie M. Bezahe, BPharm, MSc, Leanne Chalmers, PhD, Luke R. Bereznicki, PhD,
and Gregory M. Peterson, PhD*

Virolojik başarısızlık gelişmektedir

ART uyum-virolojik başarısızlığın araştırıldığı bu metaanalizde...

- 43 çalışma/27 905 hasta
- >26 ülkenin verileri
- Optimal uyum sınırı: ≥ 95 uyum
 - Hastaların %63.4
- 7056 (%31) hastada virolojik başarısızlık
 - Optimal uyum grubunda: %23
 - Suboptimal uyum gösterenlerde: %47

Virolojik başarısızlık görülme oranları: Optimal uyum grubunda suboptimal uyum gösterenlere oranla daha düşük oranda VB görülmektedir (0.34; %95 CI: 0.26-0.44)



Bu çalışmanın bir başka sonucu...

- Hastalar uyum oranları vs virolojik başarısızlık açısından gruplandırılmış
 - \geq %98-%100
 - \geq %95
 - %80-%90
- VB açısından fark saptanmamış
- Optimal sınır açısından %95 alınmalı mı???

Modest Nonadherence to Antiretroviral Therapy Promotes Residual HIV-1 Replication in the Absence of Virological Rebound in Plasma

Alexander O. Pasternak,^{1,3} Marijn de Bruin,⁵ Suzanne Jurriaans,² Margreet Bakker,^{1,3} Ben Berkhout,^{1,3} Jan M. Prins,⁴ and Vladimir V. Lukashov^{1,3}

¹Laboratory of Experimental Virology and ²Laboratory of Clinical Virology, Department of Medical Microbiology, ³Center for Infection and Immunity Amsterdam, and ⁴Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine, and AIDS, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam; and ⁵Department of Communication Science, Wageningen University, Wageningen, the Netherlands

Tedaviye uyumsuzluğun bir başka etkisi: Plazma HIV RNA seviyeleri yükselmeden hücre içerisindeki rezidü HIV çoğalmasına neden oluyor

Orta derece uyumun etkisi...

- Hollanda, ART alan 40 hasta, 46 ay
 - 3 grup
 - %100 uyum gösteren grup (optimal uyum grubu)
 - Zaman içerisinde uyumu artan grup
 - Zayıf uyum gösteren grup
 - Hiç bir grupta uyum oranı < %70
 - Hiç bir hastada viral rebound gözlenmemiş
 - Zayıf uyum gösteren grupta anlamlı oranda hücre içi viral RNA seviyesinde artış (p=.006)

Orta derece uyumun etkisi...

- Uyumun az olması serum viral RNA düzeyleri değişmeden hücre içi viral replikasyonun artmasına neden olabileceği

Tedavi başarısızlığı

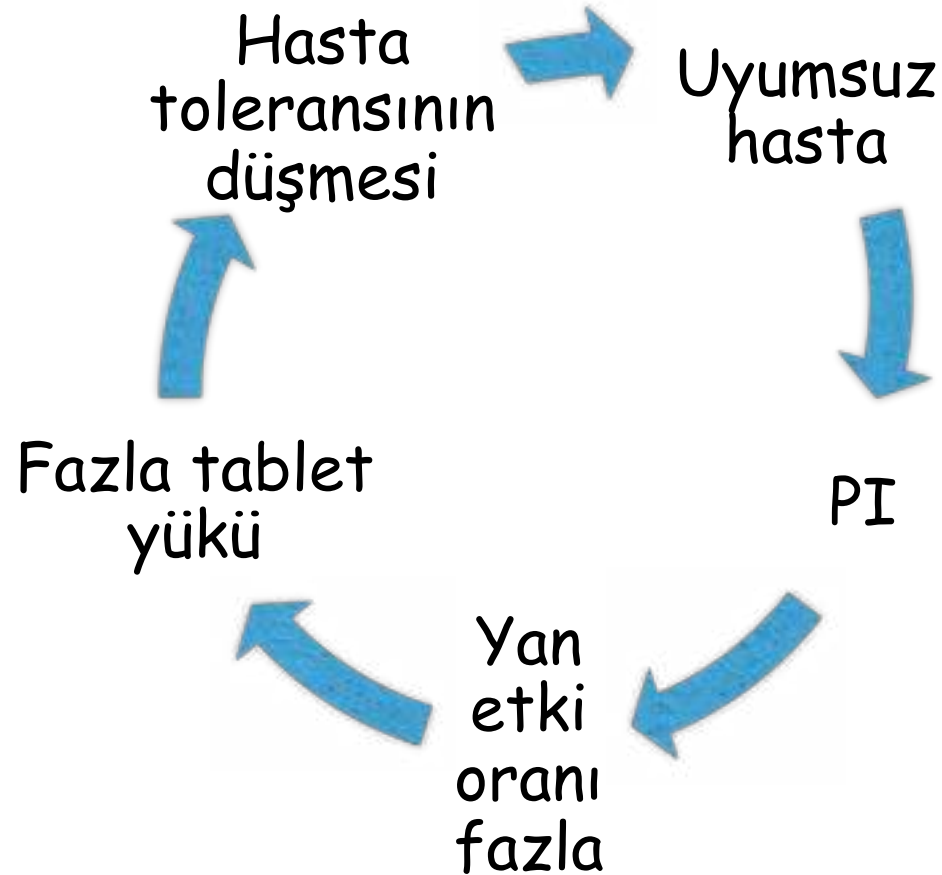
- Tedavi başlanan hastaların ortalama %20'sinde tedavi başarısızlığı
 - Gençlerde ve adölesanlarda

Solomon DA, Curr Opin , 2015

Tedavi başarısızlığı direnç ilişkisi

- Tedavi uyumsuzluğuna bağlı antiretroviral direnç gelişimi
- Viral breakthrough varlığında direnç gelişebilmektedir
- ARV ilaçların direnç gelişimini önleyici potansiyel
 - r güçlendirilmiş PI
 - ART'ye uyumsuz hastalar

Uyumsuzluk-direnç paradoksu



Tedavi uyumunu etkileyen faktörler

- Hastayla ilgili faktörler
- Kullanılan ARV ilaçlarla ilgili faktörler
- Hasta-doktor ilişkisi
- Sağlık sistemi ile ilgili faktörler



Chesney MA, Clin Infect Dis, 2000

Hastayla ilgili faktörler

- IV madde bağımlılığı
- Alkol kullanımı
- Yaş/genç yaş
- Cinsiyet/erkek
- Düşük eğitim düzeyi
- Anksiyete
- Depresyon
- Etnik köken
- Durumunda değişiklik olmaması

Kullanılan ARV rejim

- Dozlamın kompleks olması (günde 2 defadan fazla ilaç kullanılması)
- Alınan tablet sayısının fazla olması
- Yiyeceklerle etkileşimi
- İlaç yan etkisi gelişmesi
- İlaç-ilaç etkileşimi
- Seyahat sırasında ilaçlarını alamaması

Yapılan çeşitli çalışmalarda uyumsuzluk nedenlerinin oranları

| Neden | Hasta % |
|--|---------|
| Unutma/yoğunluk | 34-52 |
| Eviden uzakta olmak | 27-42 |
| Günlük rutinde değişiklik | 40 |
| Yan etki | 19-25 |
| Depresyon/hastalık | 9-23 |
| İlaç almada isteksizlik veya ilaç tatili | 4-19 |

Tedaviye uyumu ölçme yöntemleri

- Hastanın kendini raporlaması
 - Düşük maliyet
 - Kişinin kendi lisanında olan anket soruları ile anlamasının kolay olması
 - Veri toplaması kolay
 - Uyumsuzluğun nedenleri saptanabiliyor
 - Hastanın yaptıkları/yapmadıklarını doğru bir şekilde raporlaması esasına dayanıyor
 - Kısa süreli uyum hakkında bilgi
 - **Uyum oranları olandan daha yüksek saptanıyor**

Hastanın kendini raporlaması

- Hasta beyanı vs viral yük karşılaştırması
- Hasta beyanı vs tablet sayımı/elektronik ölçüm

YÜKSEK
SONUÇLAR

Kişinin uyumsuzluğunu beyan etmesinin prediktif değeri daha yüksektir

Tedaviye uyumu ölçme yöntemleri

- Hastanın eksik ilacını raporlaması
 - Kullanılan tabletlerin sayılması
 - Kullanılmamış tabletlerin geri getirilmesi
 - Kontrole gelirken hastalar ilaç blisterlerini unutuyorlar
 - Kasıtlı olarak ilaç blisterlerini atıyorlar
 - Başka insanlar ilaçları kullanıyor
 - Gerçek kullanım oranlarının üzerinde sonuç
 - Rutin kullanımı önerilmiyor

Tedaviye uyumu ölçme yöntemleri

- Hastanın ilaç kullanım verilerinin alınması
 - İlaç kullanım sayılarının genel sistemden çekilmesi + ilaç raporları + kişi beyanı + ilaç şirket verileri
 - İlaç kullanım oranları alınabiliyorsa

Tedaviye uyumu ölçme yöntemleri

- İlaçların serum konsantrasyonlarının ölçülmesi
 - Pahalı
 - Her yerde ölçülemiyor
 - Nükleosid analoglarının serum konsantrasyonları hücre içi aktif ilaç konsantrasyonunu göstermiyor
 - En son alınan doz hakkında bilgi veriyor
 - Kişiler sadece kontrol öncesi dozlarını alsalar bile konsantrasyon yüksek çıkıyor ve uyum oranını olandan daha yüksek çıkmasına neden oluyor

Tedaviye uyumu ölçme yöntemleri

- Elektronik takip
 - İlaç şişelerinin kapaklarına takibe olanak sağlayacak chip yerleştirilmesi
 - İlaç şişesinin ne zaman açıldığının, kapandığının kaydı
 - Tek açılışta tek doz alması prensibi
 - Aynı anda birden fazla ilaç alması gerektiğinde karışıklık
 - Viral yükü beraber takip
 - Genel kullanımda pahalı, çalışma amacıyla kullanılması

Tedaviye uyumu ölçme yöntemleri

- Kombine yöntemler
 - Kişinin kendini raporlaması + ilaçların tekrar repetasyon verileri

ART uyumu artırıcı çalışmalar

- ART değişiklikleri
 - Dozlamın azaltılması
 - Tablet sayısının azaltılması
 - Tedavinin tolere edilebilmesinin artırılması
 - Yan etki oranının azaltılması

ART yapılabilecekler

- Daha önce ART almamış ve başlanması düşünülen hastalara benzer etkinliği ve tolere edilebilme düzeyi olan ilaçlar arasında **günde tek doz** uygulanacak tedavilerin seçilmesi

Thompson , Ann Intern Med, 2012

ART yapılabilecekler

- Kompleks dozlamı olan ve zor tolere edilen ART almakta olan hastalara benzer etkinliği ve daha iyi tolere edilebilen **günde tek doz** uygulanacak tedavilere geğilmesi

Thompson , Ann Intern Med, 2012

Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Jean B. Nachega,^{1,2,3,4,a} Jean-Jacques Parienti,^{5,6,a} Olalekan A. Uthman,^{7,8,9} Robert Gross,¹⁰ David W. Dowdy,² Paul E. Sax,¹¹ Joel E. Gallant,¹² Michael J. Mugavero,¹³ Edward J. Mills,¹⁴ and Thomas P. Giordano¹⁵

¹Department of Epidemiology, Pittsburgh University Graduate School of Public Health, Pennsylvania; ²Departments of Epidemiology and International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland; ³Department of Medicine, and ⁴Centre for Infectious Diseases, Faculty of Medicine & Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁵Department of Biostatistics and Clinical Research, Côte de Nacre University, Côte de Nacre Teaching Hospital, ⁶Faculté de Médecine, Université de Caen Basse-Normandie, EA 4655 Risque Microbien, Caen, France; ⁷Division of Health Sciences, Warwick-Centre for Applied Health Research and Delivery (WCARHD), Warwick Medical School, The University of Warwick, Coventry, and ⁸Liverpool School of Tropical Medicine, International Health Group, United Kingdom; ⁹Centre for Evidence-based Health Care, Faculty of Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ¹⁰Perelman School of Medicine, and Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, University of Pennsylvania; ¹¹Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹²Southwest CARE Center, Santa Fe, New Mexico; ¹³University of Alabama at Birmingham; ¹⁴Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ontario, Canada; and ¹⁵Department of Medicine, Baylor College of Medicine, and The Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas

Bu meta-analizde

- 19 RKÇ ve 6312 hasta
 - Fazla tablet alımı vs az tablet alımı
 - Düşük uyum seviyesi
 - Virolojik baskılanma az
 - Tedaviye uyum oranı yüksekliği
 - Günde tek dozlam vs günde iki defa dozlam
 - İlk defa ART başlanacak grup
 - Virolojik başarısızlık nedeniyle tedavi değiştirilenlerde

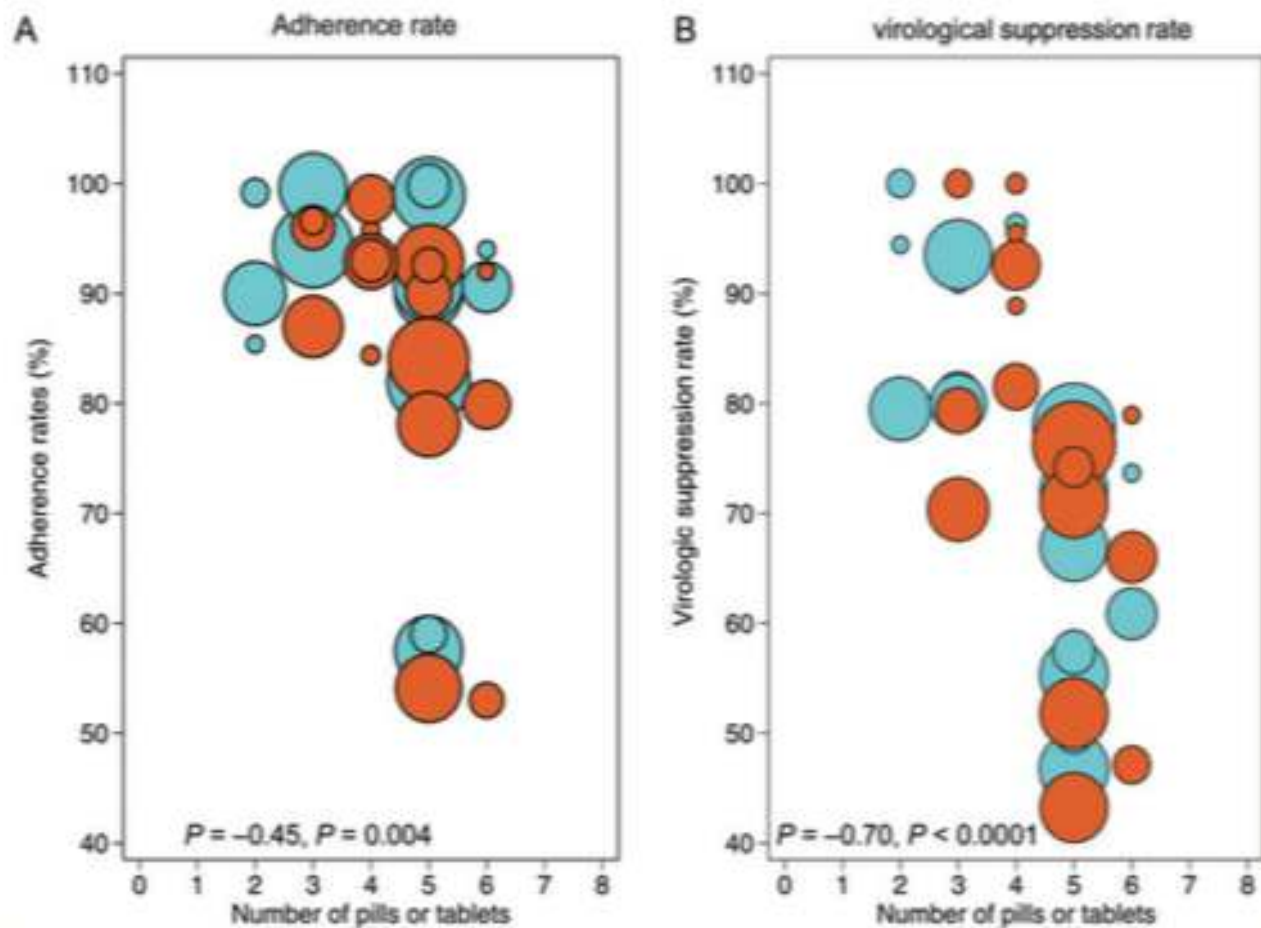


Figure 2. Antiretroviral therapy adherence rate, virological response, and pill burden. Area of circle is proportional to the sample size. Blue, once-daily regimens; orange, twice-daily regimens.

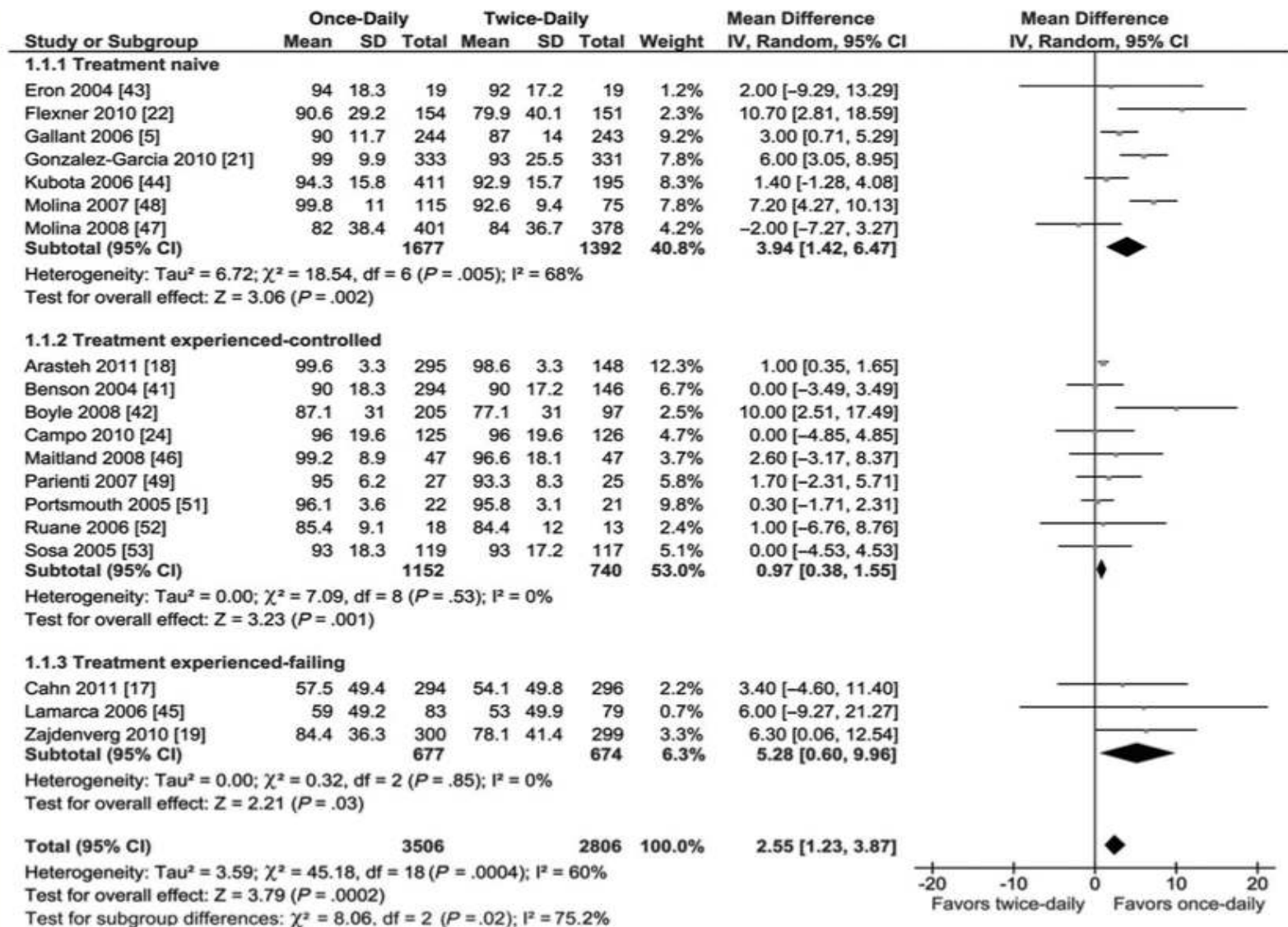


Figure 3. Forest plot of the effect of once-daily vs twice-daily antiretroviral regimens on the rate of adherence. Abbreviations: CI, confidence interval; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

ART yapılabilecekler

- Benzer etkinliği ve güvenilirliği olan ilaçlar arasında tablet yükünü azaltacak **tek tablet** uygulanacak tedavilerin seçilmesi

Thompson , Ann Intern Med, 2012

Tek tablet uygulamalar...

- Günlük alınan tablet sayısının azalması
- Günlük alınması gereken tüm ilaçların alınmasını sağlaması
- Değişik dozlamalarda alınması gereken ilaçların oluşturabileceği karışıklığını önlemesi
- Tek tablet ilaç kombinasyonlarının alınması uyumu artıracakėı düşünülmektedir

Uzun etkili parenteral ilaçlar seçenek olabilir mi?

- Doğum kontrolü veya antipsikotik
- LATTE-1 çalışması
- LATTE-2 çalışması
 - Rilpivirin + cabotegravir
 - Uzun etkili parenteral ilaç

Uyumu artırıcı faaliyetler

- Davranış değişikliğine yol açıcı faaliyetler
- Koognitif değişikliğe yol açıcı faaliyetler
- Duygusal değişikliğe yol açıcı faaliyetler
- Biyolojik değişikliğe yol açıcı faaliyetler
- Yapısal değişikliğe yol açıcı faaliyetler
- Kombinasyonları

Davranış değişikliğine yol açıcı faaliyetler

- ART uyumu artırmak amacıyla davranış değişiklikleri yapmak
 - Hatırlatıcı aletler
 - 7 günlük ilaç kutuları
 - Alarmlar, hatırlatıcılar
 - Cep telefonuna hatırlatıcı mesaj gelmesi
 - Doz zamanlarını hatırlatıcı ip uçları
 - İlaçları almayı özendirici prim verilmesi
 - Doğrudan gözlem altında tedavi

İlaç kutuları

- Ucuz ve kullanıcı dostu
- 245 hastada yapılan bir çalışmada
 - 1 yıl boyunca, 3-6 haftada/bir hastalar yaşadıkları yerlere gidilerek ilaç kutuları kontrol edilmiş
 - ART uyumu %4.1-%4.5 oranında artırıyor ($p<0.05$)
 - HIV RNA \leq 400 kopya/mL indirme oranını %14.2-%15.7 oranında artırmaktadır ($p<0.05$)



Cep telefonlarına hatırlatıcı mesaj

- Elektronik hatırlatma
- Ancak interaktif olup hasta tarafından cevap verildiğinde daha etkili



Published in final edited form as:

AIDS. 2011 March 27; 25(6): 825–834. doi:10.1097/QAD.0b013e32834380c1.

Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders

Cristian Pop-Eleches^{a,b,*}, Harsha Thirumurthy^{c,d,*}, James P. Habyarimana^{e,*}, Joshua G. Zivin^f, Markus P. Goldstein^g, Damien de Walque^g, Leslie MacKeen^h, Jessica Haberer^{i,o}, Sylvester Kimaiyo^j, John Sidle^{k,l}, Duncan Ngare^m, and David R. Bangsberg^{n,p}

431 Kenya'lı hastada, 48 hafta, RKÇ
Günlük veya haftalık SMS (%53) vs
almayanlar

ART uyum oranı: %90 vs %40 (p=0.03)

Tedavide 48 saatlik ara verme : %81 vs
%90 (p=0.03)

Son teknolojiden yararlanma...

- Laptop uygulamaları
- Akıllı telefon ve tablet uygulamaları
- Web tabanlı uygulamalar

Robbins RN, Curr HIV/AIDS Rep, 2014

Akıllı telefon uygulamaları

- Alkolmetre benzeri uygulama ile ART uyumun ölçülmesi
 - Kullanımı kolay,
 - ART uyumu anında değerlendiriyor
- Akıllı telefon uygulaması
 - Doktor randevu tarihini
 - İlaç içme zamanını
 - VY ve CD4 hücre takibi
 - Uyum ipuçları
 - Takip merkezi ile iletişim numaraları

Bilgisayar tabanlı uygulamalar

- eLifeSteps programı
 - Video
 - 30-90 süreli soru-cevap
 - ART uyumu artırıcı öneriler
 - Sorun-çözüm önerileri
 - Yayınlara ulaşma
 - YE tanımlama
 - Günlük ilaç alma önerileri
 - Vb..

Başka bir seçenek doğrudan gözlem altında tedavi (DGT)

- TB başarılı
- Yaşam boyu sürececek ART'de DGT başarılı olur mu?
 - 141 IV ilaç kullananlarda, RKÇ, 6 ay
 - DGART vs kendilerinin alması
 - HIV RNA düşmesi ve CD4 sayısı artması anlamlı
 - 65 metadon tedavisi altında, 12 ay
 - DGT altındayken 2 grup arasında VY ve CD4 sayısı arasında fark var
 - DGT sonlandıktan sonra 1 ay ve 3 ay sonra hiç bir fark yok

Koognitif değişikliğe yol açıcı faaliyetler

- ART uyumu artırmak için eğitim , yönlendirmeler yapmak
 - Kitle eğitim materyallerini kullanmak
 - Görsel, duysal veya yazılı basını kullanmak
 - Grup eğitimleri yapmak
 - Bireysel eğitim yapmak

Duygusal değişikliğe yol açıcı faaliyetler

- Duyusal destek vermek
 - Akran eğitimi
 - Gelecek konusunda yazmanın teşvik edilmesi
 - Danışmanlık hizmeti vermek

Prospective Randomized Two-Arm Controlled Study To Determine the Efficacy of a Specific Intervention To Improve Long-Term Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy

*Albert Tuldrà, *Carmina R. Fumaz, *Ma José Ferrer, †Ramon Bayés, *Albert Arnó, *Montserrat Balagué, *Anna Bonjoch, *Antoni Jou, *Eugènia Negredo, *Roger Paredes, *Lidia Ruiz, *Joan Romeu, *Guillem Sirera, *Cristina Tural, ‡David Burger, and *Bonaventura Clotet

**HIV Unit, "Fundació Lluita SIDA" and "IrsiCaixa" Retrovirology Laboratory, "Germans Trias i Pujol" University Hospital, Badalona; †Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Catalonia, Spain; and ‡University Hospital Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands*

ART eğitim ve danışmanlık hizmeti verilenler vs verilmeyenler

%95 uyumu yakalayanlar: %94 vs %69

<400 kopya/mL : %89 vs %66

Tuldra A, J Acquir Immune Defic Syndr, 2000

Meksikalı hastalarda yapılan çalışmalarda

- Kültürel olarak desteklenen eğitim desteği vs normal hasta desteği
 - Yüksek CD4 sayısı ve HIV bilgisi artması
 - Uyum doğrudan ölçülmemiş
- Kültürel olarak desteklenen eğitim ve depresyon tedavisi vs standart bakım
 - Depresyon skorunda azalma
 - Uyumun artması (elektronik kutu takibi)
 - CD4 sayısı iyileşmesi

Uyumu artırmada bir başka yöntem

- Telefonla arama
- Çok merkezli RKÇ
 - ART hatırlatıcı telefon görüşmesi yapılanlar vs yapılmayanlar
 - Uyumu artırıyor ve klinik iyileşmeye etkisi var
 - Telefon konuşması yapılanlarda virolojik başarısızlık %32 oranında az görülüyor

Biyolojik değişikliğe yol açıcı faaliyetler

- Fiziksel kapasiteyi artırmak
 - ART uyumlu yiyeceklerin alımını teşvik etmek
 - Vitamin veya diğer minor elementlerin alımını teşvik etmek

Yapısal değişikliğe yol açıcı faaliyetler

- ART ulaşımı kolaylaştırmak
 - ART toplum merkezlerinde bulunmasını sağlamak
 - Gelir getirici iş bulma konusunda teşvik etmek
 - Toplumsal duyarlılığı artırmak

Kombine faaliyetler

- Kişinin özelliklerini değerlendirerek davranış değişikliğine yol açacak stratejiler ve teşvik uygulamalarının birlikte kullanımı

