

# Tedavi başarısının izlemi ve direnç yönetimi

*EKMUD- İznik Enfeksiyon Akademisi*



**DOÇ. DR. ULUHAN SİLİ**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

4 MART 2018

11:45 – 12:30



**Tıp Fakültesi**

# ANTİRETROVİRAL TEDAVİ (ART) HEDEFİ

- ▶ HIV tedavisinde primer hedef azami ve kalıcı viral **baskılamayı** sağlayıp immunolojik derlenmeyi başarmak
- ▶ Virolojik hedef → viral yükü saptama eşiğinin altına indirip orada tutmak
  - ▶ alt saptama eşiği (lower limit of detection)= 20 – 75 kopya/mL
- ▶ **≥2** ARV ilaç sınıfından **≥2**, **tercihen 3 tam aktif** ilaçla bu yapılmalı
- ▶ Başlangıç baskılanması başarılmaz veya kaybedilirse **≥2 aktif ilacın** olduğu yeni bir ART kombinasyonuna geçmek gerekir
- ▶ Genellikle kararları **doğrulanmış** (confirmed) viral yük değerleri üzerine alıyoruz

**Soru 1:** ART başlanan hastada viral yüke ilk ne zaman bakılmalıdır?

- A. 1 hafta sonra
- B. 2 hafta sonra
- C. 4 hafta sonra
- D. 8 hafta sonra
- E. 12 hafta sonra

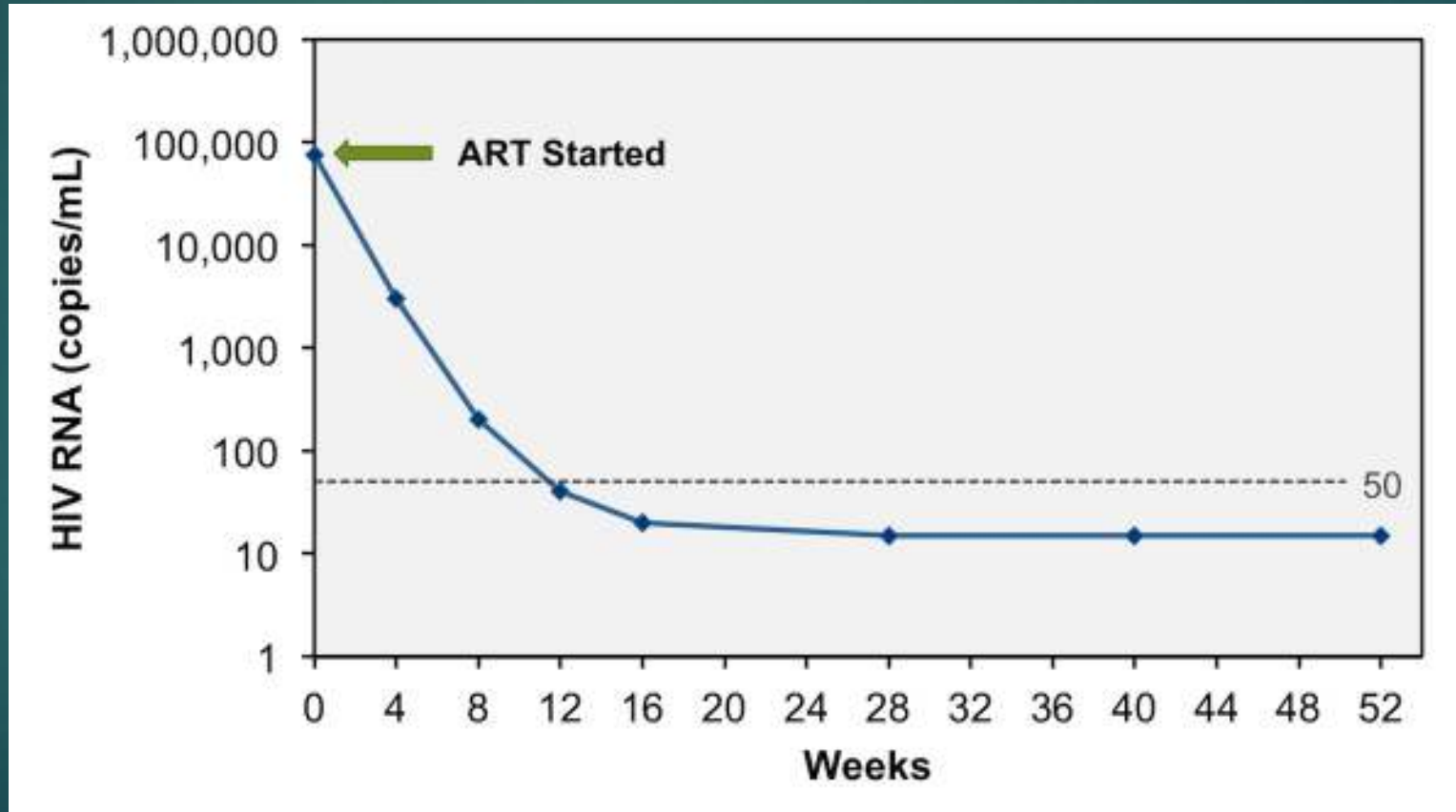
# VİRAL YÜK (PLAZMA HIV-1 RNA) İZLEMİ

KLİNİK SENARYO	VİRAL YÜK İZLEMİ
ART başladıktan sonra	İlki 2 – 4 hafta sonra ( $\leq 8$ hf) Sonrakiler: viral baskılamayı başarana kadar 4 – 8 haftada bir
ART değişikliği ilaç toksisitesi baskılanmış hastada ART basitleştirme	Yeni ART'nin etkinliğini teyit etmek için 4 – 8 hafta sonra
ART değişikliği virolojik başarısızlık nedeniyle	İlki 2 – 4 hafta sonra ( $\leq 8$ hf) Sonrakiler: viral baskılamayı başarana kadar 4 – 8 haftada bir Viral baskılama başarılmazsa $\leq 3$ ayda bir
ART'nin ilk 2 yılında	3 – 4 ayda bir
Viral baskılama olan hastada ART'nin $\geq 2$ . yılında	6 ayda bir

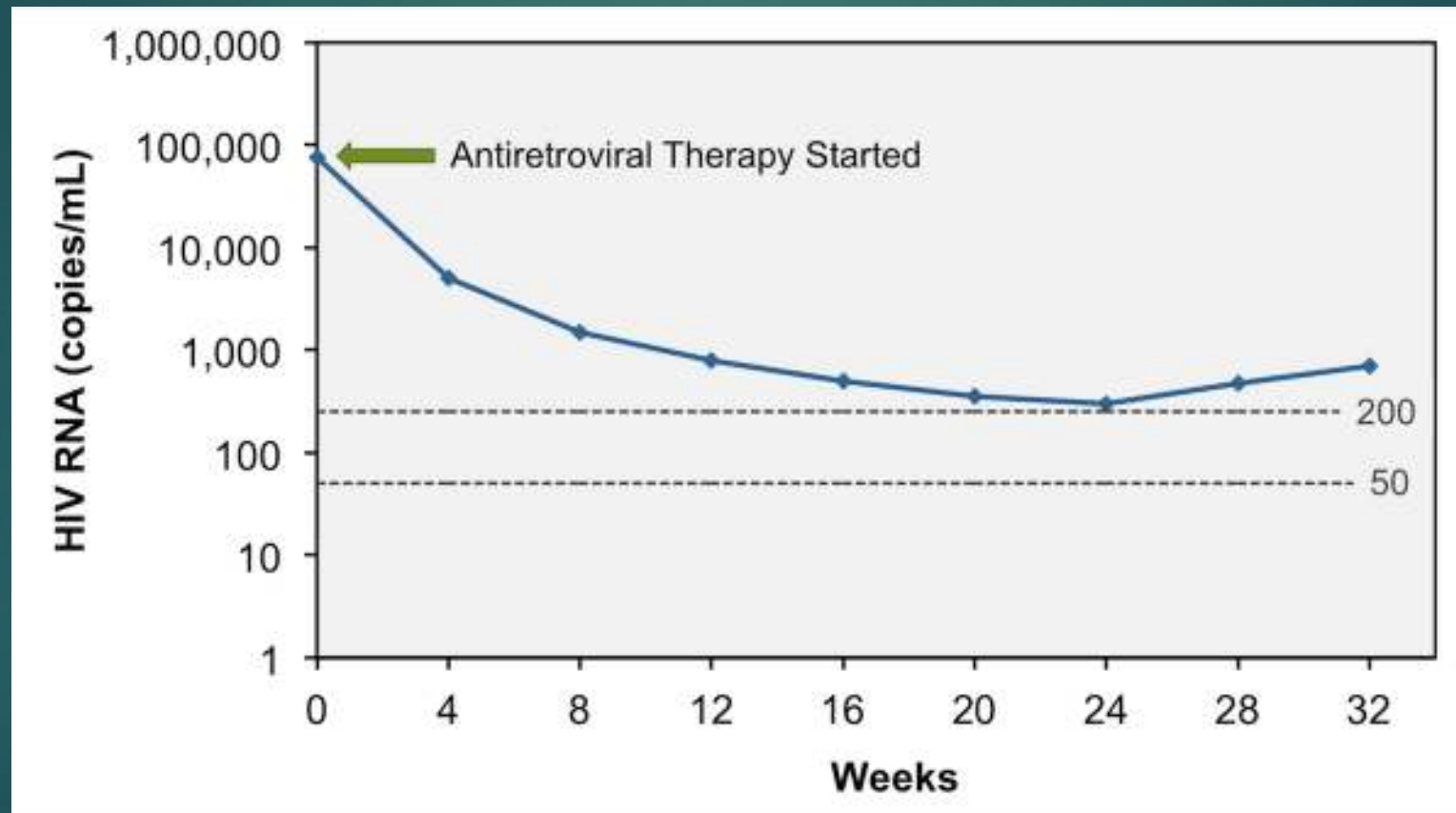
**Soru 2:** EACS rehberine göre virolojik başarısızlık sınırı (kopya/mL) nedir?

- A. 20
- B. 50
- C. 75
- D. 100
- E. 200

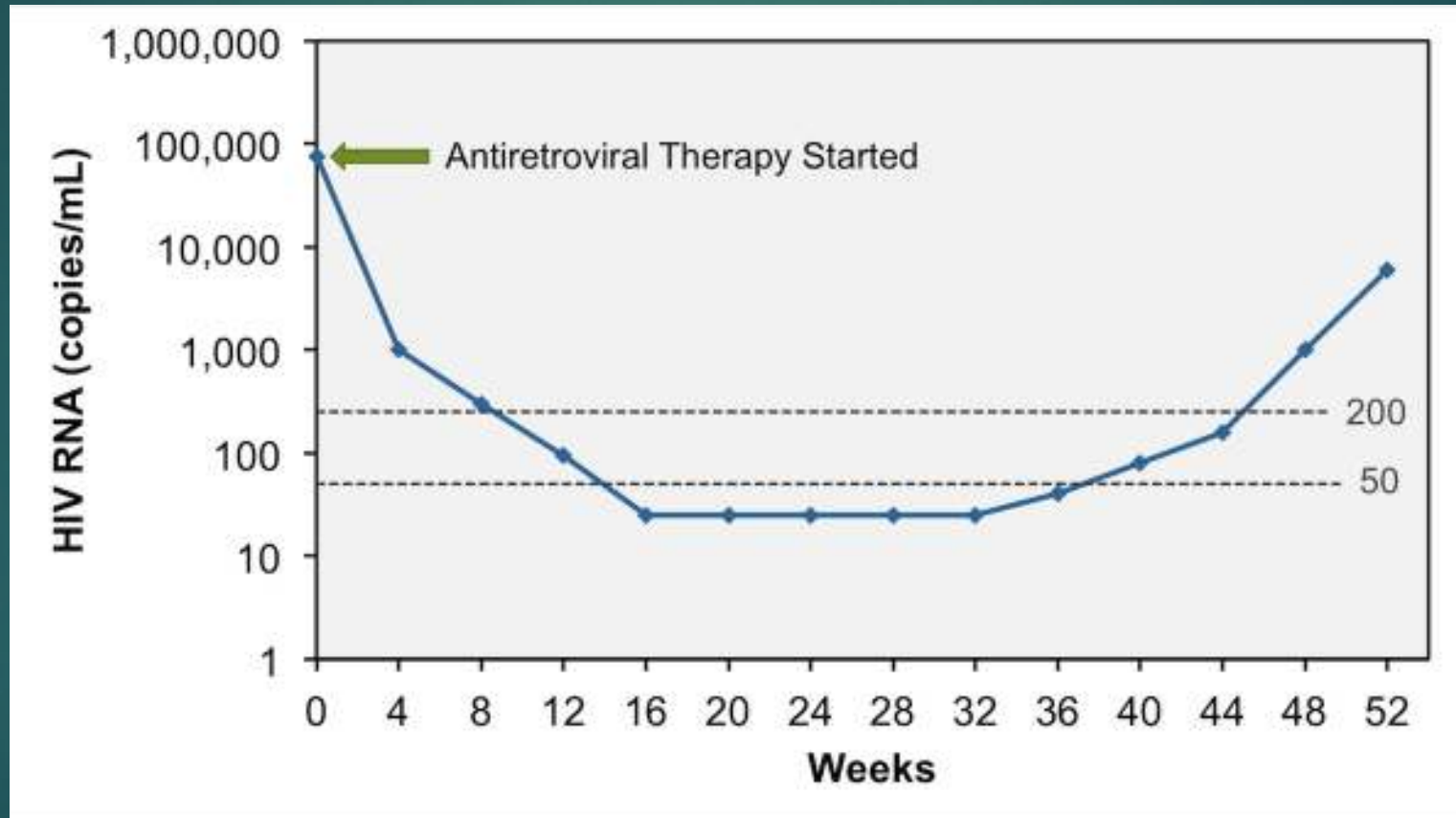
# Virolojik baskılama (suppression)



# Eksik virologik yanıt (Incomplete virologic response)

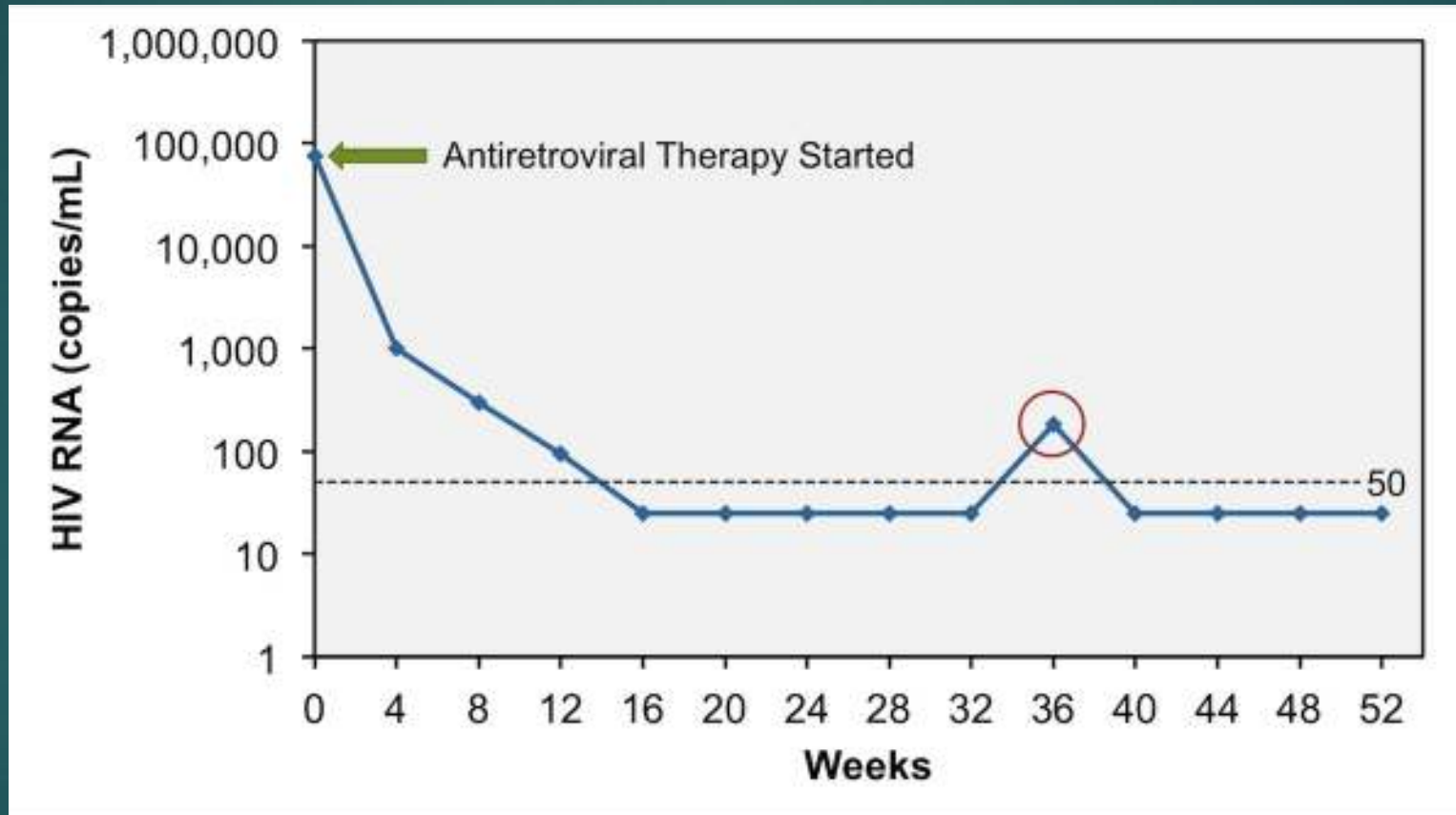


# Virolojik kaçış (rebound)

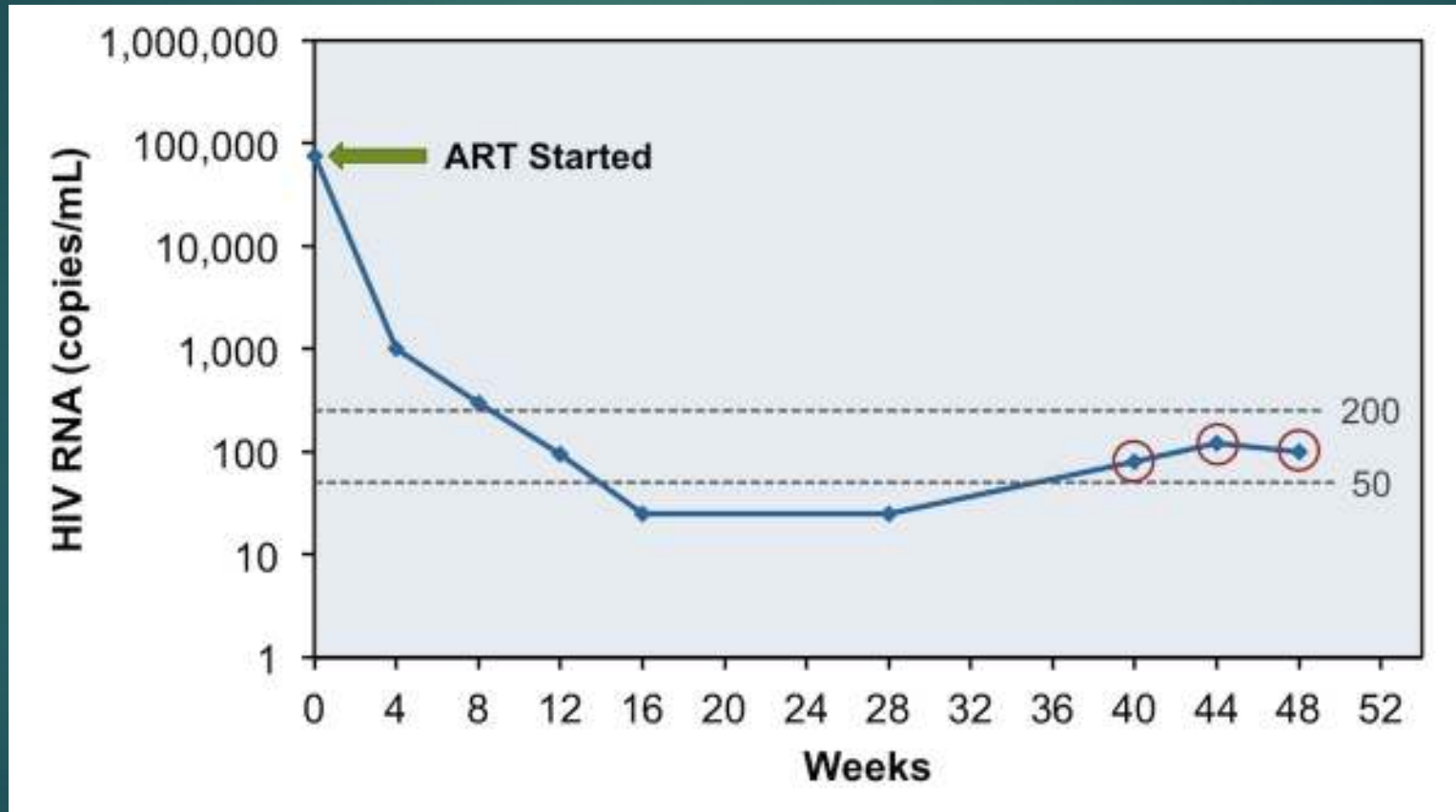




# Virolojik sıçrama (blip)



# Düşük düzey viremi (low-level viremia)



# Virolojik başarısızlık

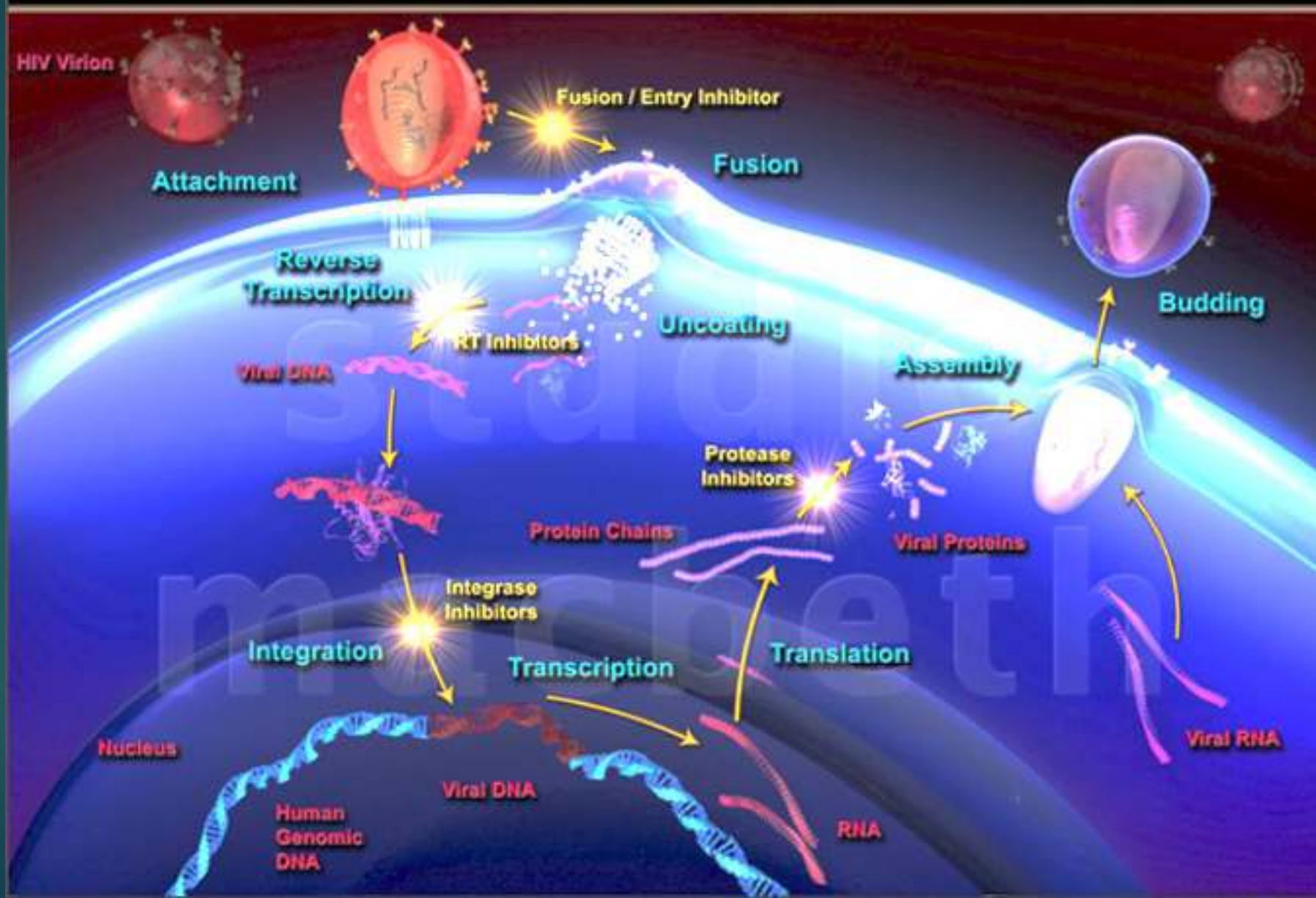
## DHHS rehberi, 10-2017

Virolojik başarısızlık	HIV-RNA'yı <200 kopya/mL altına indirememeye ya da tutamama
> Alt eşik - <200 k/mL	<i>Low level viremia</i> Direnç gelişimi tartışmalı
≥ 200 - < 1000 k/mL	
≥ 1000 k/mL	

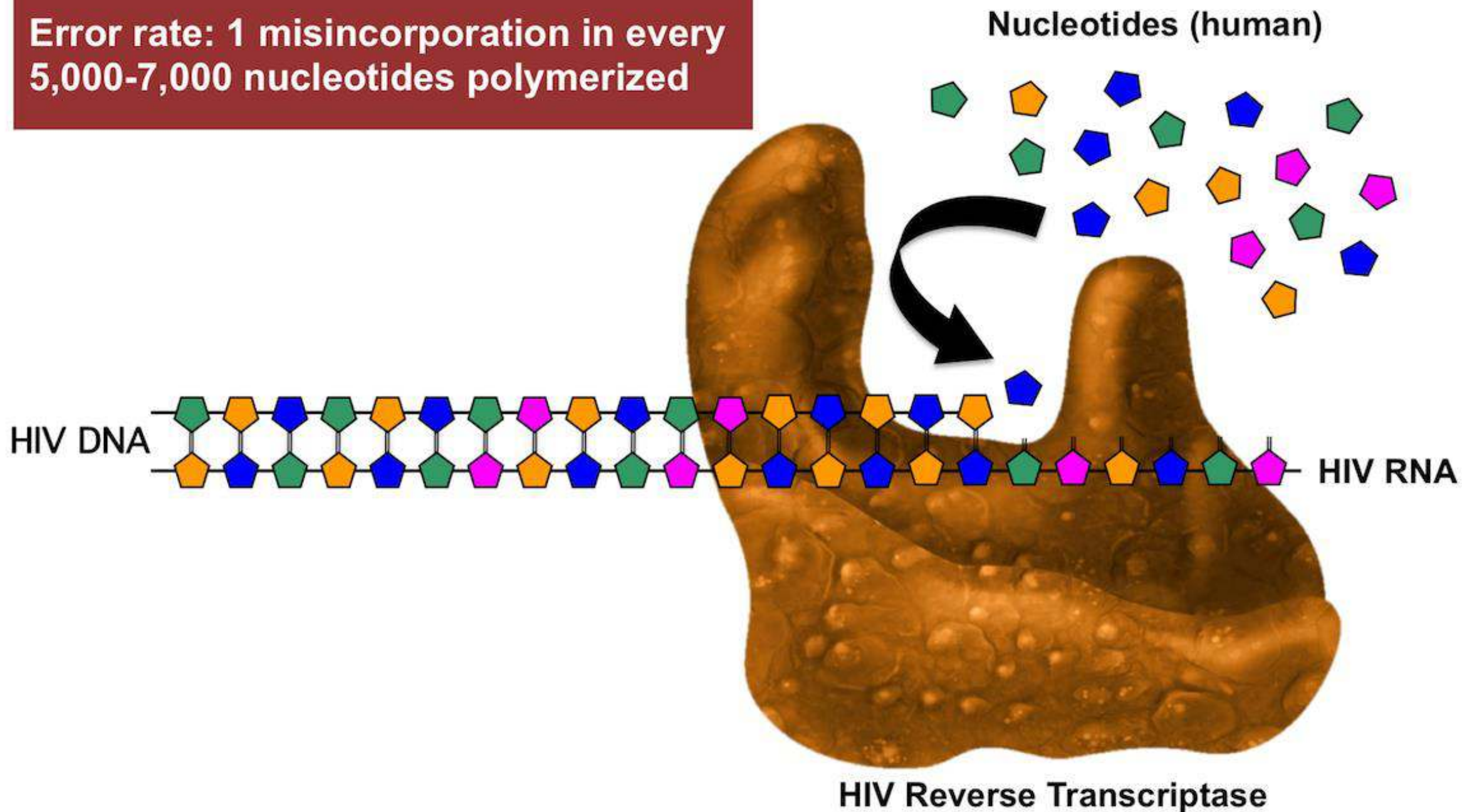
## EACS rehberi v.9, 10-2017

Virolojik başarısızlık	Saptanamaz viral yükü olan hastada doğrulanmış >50 k/mL HIV-RNA düzeyi
>50 - <500 k/mL	Uyuma bak, 1-2 ay sonra kontrol et, direnç analizi olmuyorsa ART'yi değiştirmeyi düşün
>500 k/mL (doğrulanmış)	Direnç testi isteyip ART'yi en kısa sürede değiştir; hedef 6 ay içerisinde <50 k/mL

# HIV Life Cycle and existing drug targets

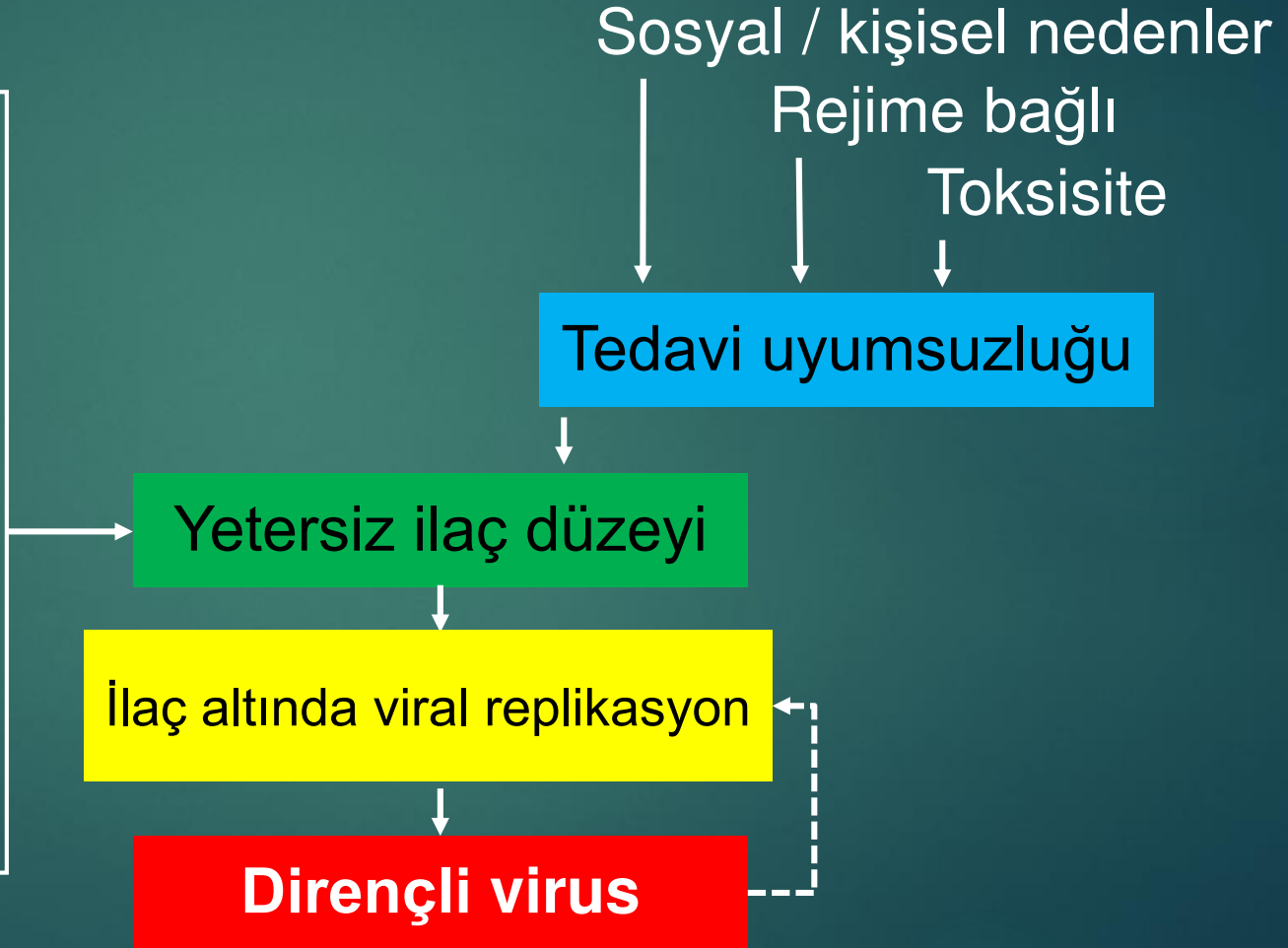


**Error rate: 1 misincorporation in every 5,000-7,000 nucleotides polymerized**



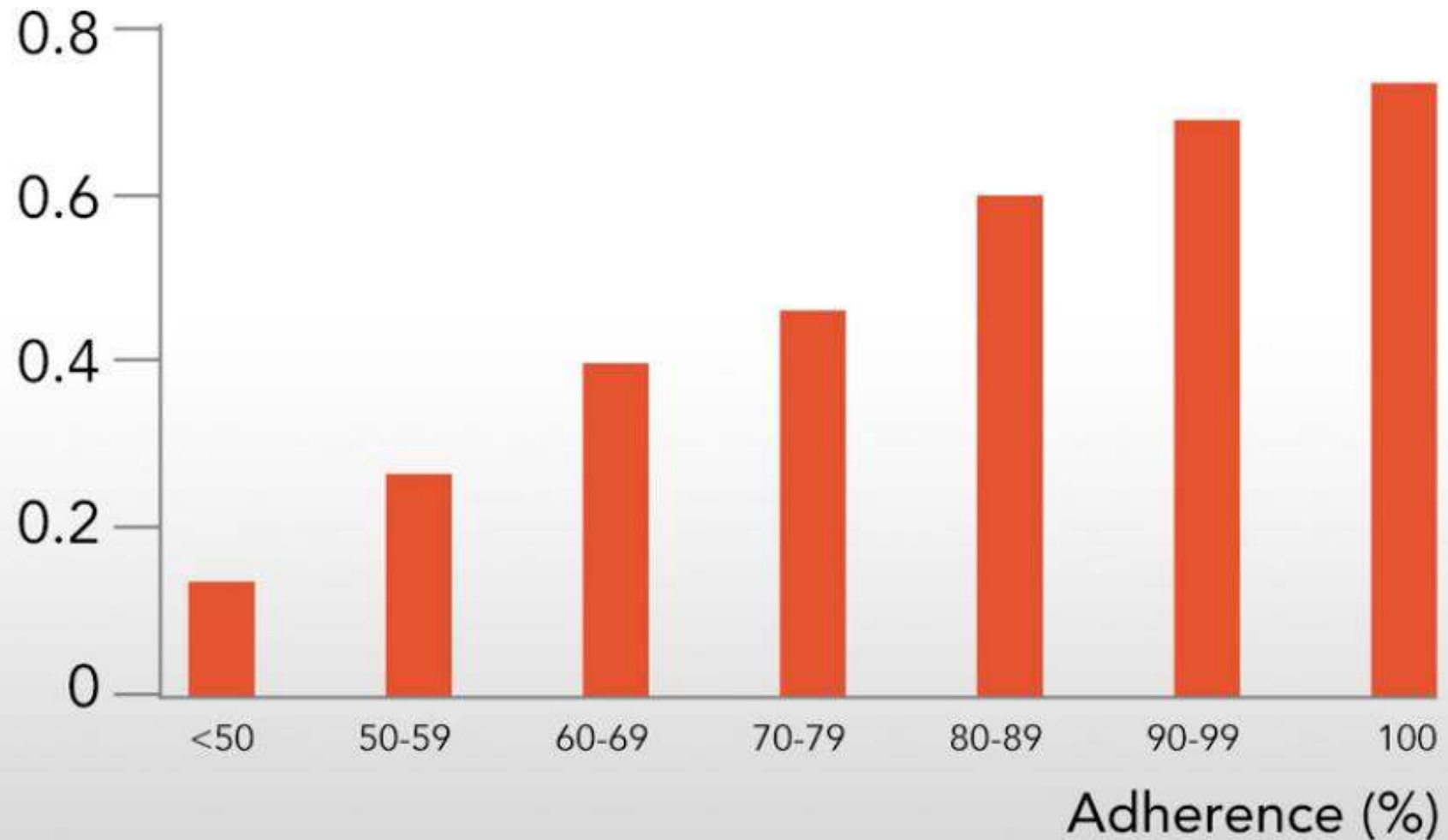
# ART başarısızlık nedenleri

Zayıf etkinlik  
Yanlış doz  
Konak genetiği  
Zayıf emilim  
İlaç PK  
İlaç etkileşimleri  
Dirençli virus bulaşı



## ADHERENCE TO HAART AND VIRAL SUPPRESSION

Proportion of patients with HIV-1 RNA <400 copies/ml

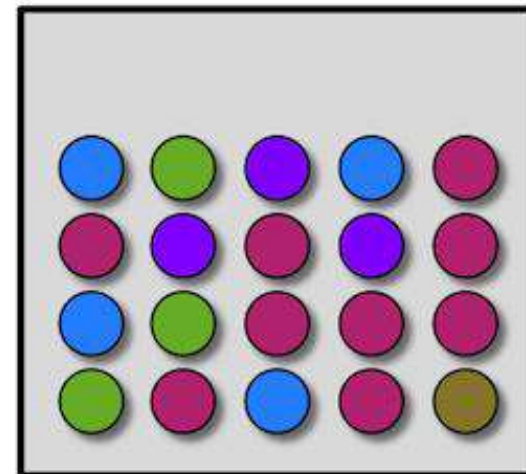
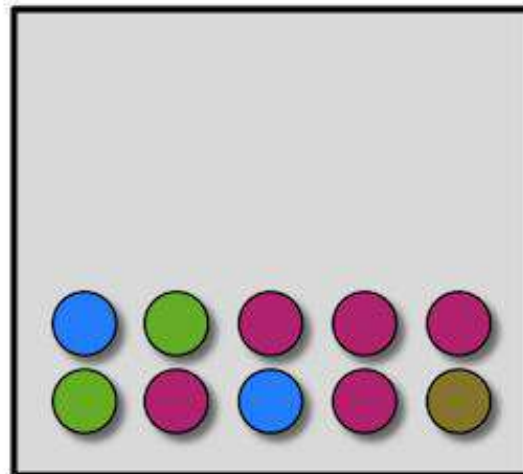
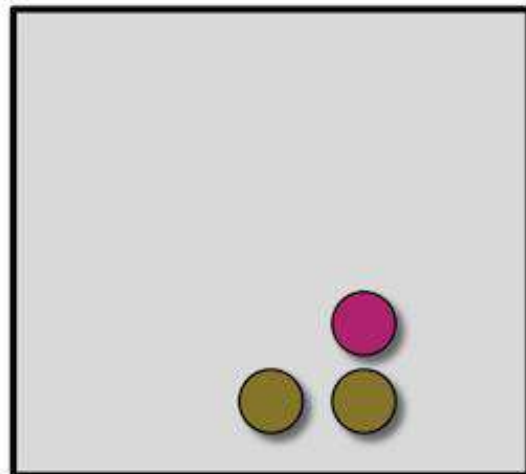
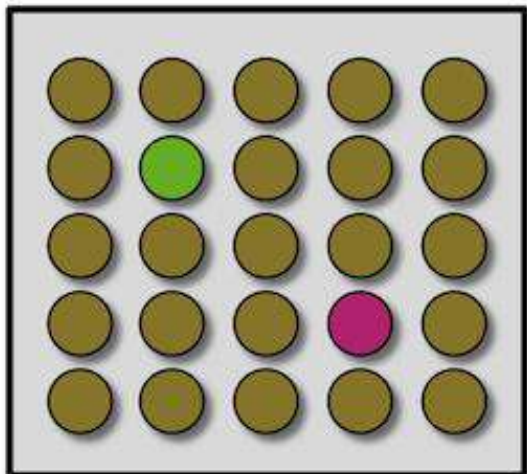


# Antiretroviral Therapy

Pre-Treatment

Initial Response

Adherence Problems



● ● ● ● Wild Type HIV

● ● ● ● Resistant HIV



# Stanford University- HIV Drug Resistance Database Genotypic Sensitivity Score (GSS)

Toplam Puan	Direnç Yorumu	Klinik Anlamı	GSS
0 - 9	Duyarlı (susceptible)	Yabani tiple karşılaştırıldığında ilaç duyarlılığı aynı	1
10 - 14	Olası düşük düzey direnç (potential low-level resistance)	Büyük olasılıkla duyarlı ancak önceden ilaç maruziyeti var	0.75
15 - 29	Düşük düzey direnç (low-level resistance)	Azalmış in vitro ilaç duyarlılığı ve/veya olası suboptimal virolojik yanıt	0.50
30 - 59	Orta düzey direnç (intermediate resistance)	Sadece yüksek genetik bariyerliyse (PI/r) veya az seçenek varsa bu ilacı kullan	0.25
≥60	Yüksek düzey direnç (high-level resistance)	En yüksek in vitro direnç ve/veya bu ilaca hastalarda virolojik yanıt yok	0

# VİROLOJİK BAŞARISIZLIĞIN YÖNETİMİ

- ▶ Nedenleri irdeleyip gidermeye çalışmak
- ▶  $\geq 2$ , tercihen 3 tam aktif ilacın olduğu yeni ART'ye geçmek
  - ▶ hastanın ART öyküsü
  - ▶ güncel ve önceki direnç testi sonuçları
  - ▶ yeni etki mekanizması
- ▶ Bazı ilaçlar tam aktif olmasalar da kurtarma rejiminde kullanılabilirler
  - ▶ NRTI ve PI
  - ▶ kullanılmaması gerekenler: enfuvirtid (T20), NNRTI (EFV, NVP, RPV), INSTI (RAL, EVG)

# VİROLOJİK BAŞARISIZLIĞIN YÖNETİMİ

- ▶ Direnç testi
  - ▶ hala ART'yi almakta iken ya da kesilmişse 4 hf içerisinde istenmiş olmalı
  - ▶ >1000 k/mL'de çalışma olasılığı daha yüksek
    - ▶ 500 – 1000 k/mL arasında da istenmeli
  - ▶ rutinde NRTI, NNRTI ve PI direnci bakılıyor
    - ▶ INSTI direnci istenirse

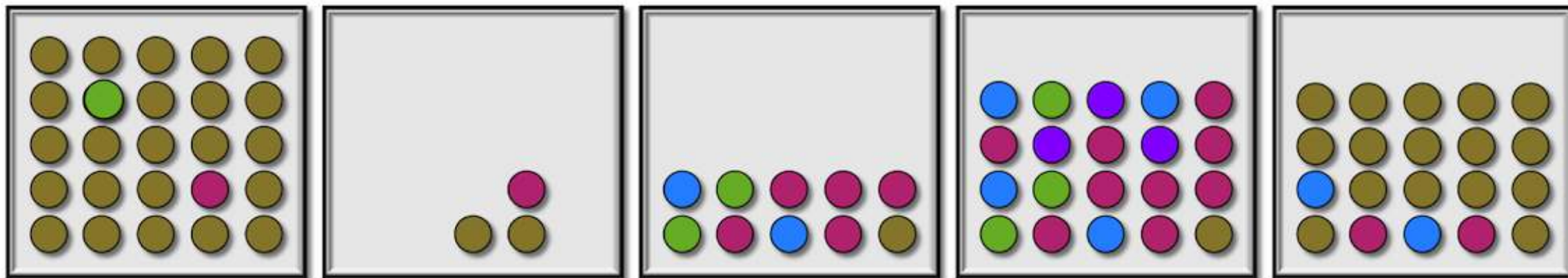
# Antiretroviral Therapy

**OFF**  
Antiretroviral Therapy

Pre-Treatment

Initial Response

Adherence Problems



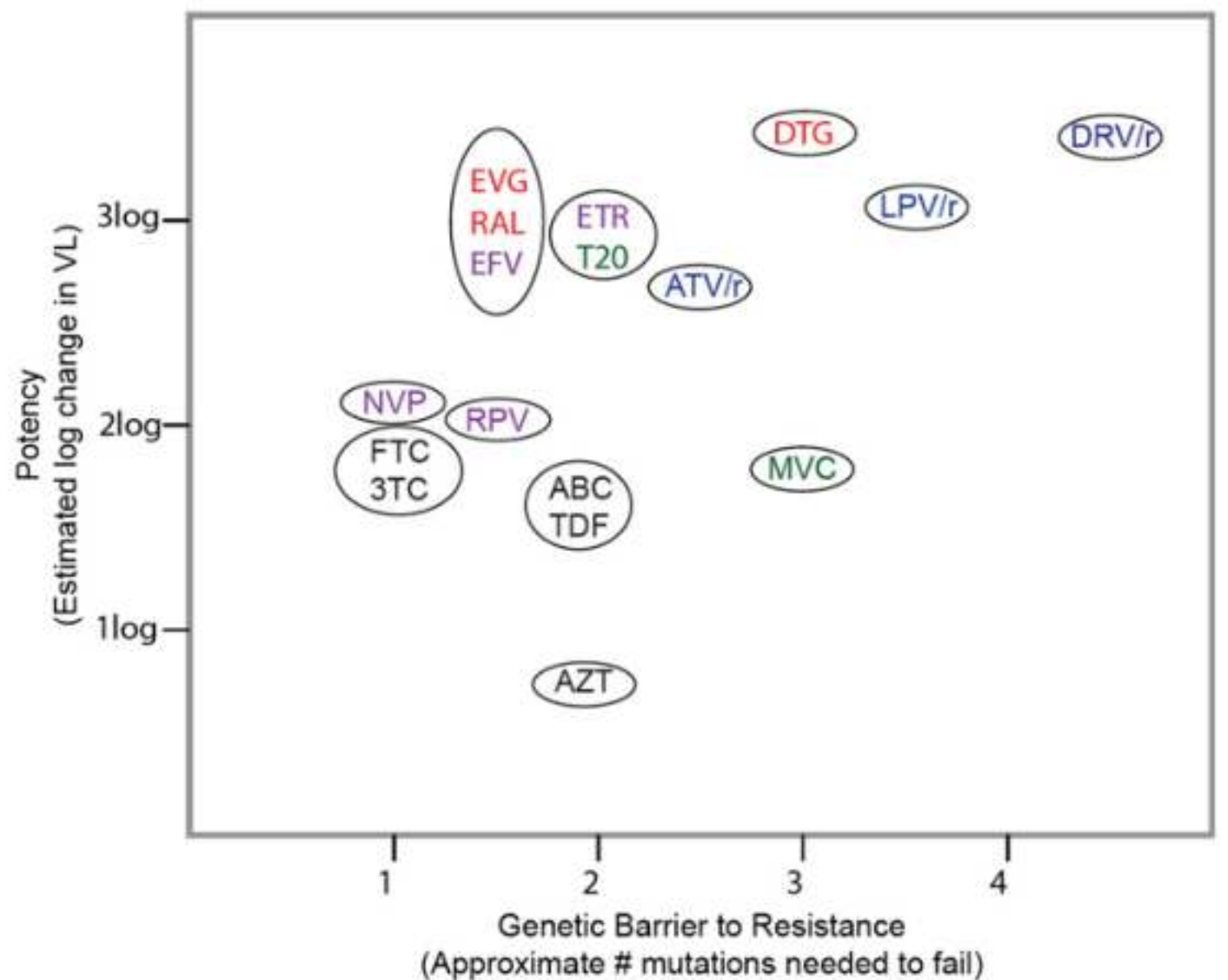
● ● ● ● Wild Type HIV

● ● ● ● Resistant HIV

**Soru 3:** 3TC/FTC içeren NRTI bazlı rejimlerde ilk hangi mutasyon gelişir?

- A. M41L
- B. K65N
- C. K70E
- D. M184V
- E. T215Y

# 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>

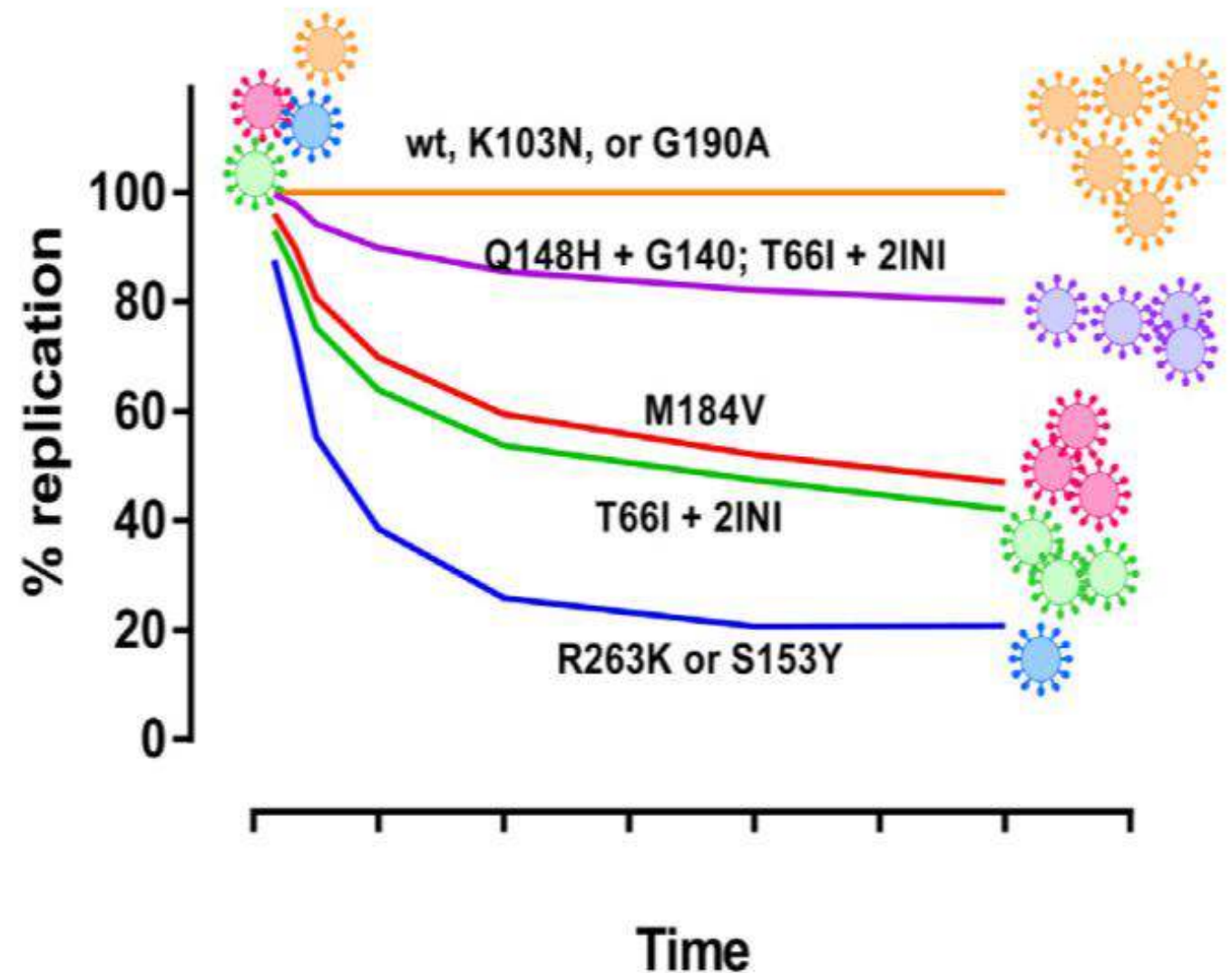
# Clinical benefit of dolutegravir in HIV-1 management related to the high genetic barrier to drug resistance

Bluma G. Brenner, Mark A. Wainberg\*

Virus Res. (2016)

McGill University AIDS Centre, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Viral fitness  
(seçilim değeri)



# ART ilaçlarının aktivitesi

- ▶ Tam aktif ilaç ne demek?
  - ▶ ARV ilacın aktivitesi azaltabilecek direnç olmaması demek
- ▶ Bazı ARV ilaçlar, aynı sınıftaki diğer ilaçlara göre dirence daha dayanıklıdır
  - ▶ etravirin, darunavir, dolutegravir
- ▶ Özel etki mekanizması olan ilaçlar
  - ▶ füzyon inhibitörü T20 (enfuvirtid), CCR5 antagonisti maraviroc, deneysel ARV ilaçları
- ▶ Aktif bir PI/ farmakolojik güçlendirici + (bir diğer aktif ilaç veya birkaç kısmi aktif ilaç) = viral baskılama
- ▶ Duyarlılığı azalmış virüsler için DTG, DRV/r ve LPV/r günde iki kez verilmelidir



# Virolojik başarısızlığa genel yaklaşım

- ▶ Yaklaşım bireyselleştirilmeli
  - ▶ ART geçmişi
  - ▶ ilaç direnci (güncel ve arşiv)
  - ▶ virolojik başarısızlık süresi
  - ▶ plazma viremi düzeyi
- ▶ İlk yapılacak virolojik başarısızlığı doğrulamak!
  - ▶ plazmayı hazırlamak için kullanılan tüplerde kalan rezidü hücresel materyale bağlı olarak yalancı yükseklik!!!
- ▶ Uyum sorgula ve gider
- ▶ İlaç-ilaç etkileşimlerini sorgula
- ▶ İlaç-besin etkileşimlerini sorgula

# HIV-RNA

> alt saptama eşiği - <200 kopya/mL

- ▶ Düşük düzey viremi
- ▶ Bu düzeylerde seyreden virüs yükü genelde ilaç değişikliği gerektirmez
- ▶ İlaç direnci gelişme olasılığı düşük
- ▶ Mevcut ART kombinasyonu ile devam et
  - ▶ ≤3 ayda bir viral yük bak
- ▶ Direnç testi bu düzeyde genelde çalışmaz
  - ▶ DNA genotiplendirme

# HIV-RNA

$\geq 200$  -  $< 1000$  kopya/mL

- ▶ Bu düzeylerde seyreden virüs yükü (özellikle 500 – 1000 kopya/mL arası) ilaç değişikliği gerektirir
  - ▶ ileride gelişecek direnci öngördürür
- ▶ Direnç testi istenmelidir

# HIV-RNA

$\geq 1000$  kopya/mL ve  
güncel/arşiv ilaç direnci yok

- ▶ Uyum sorunu (ilacını almıyor)
  - ▶ değerlendir
  - ▶ sıkıntılı alanları düzeltmeye çalış
    - ▶ tablet sayısını azalt
    - ▶ besin gereksinimini basitleştir
    - ▶ doz sıklığını azalt
- ▶ mevcut tedaviyi tolere edilebiliyor mu?
  - ▶ yan etki şiddeti ve süresi
  - ▶ hafif denilebilecek yan etkiler bile uyumu etkileyebilir

# HIV-RNA

$\geq 1000$  kopya/mL ve  
güncel/arşiv ilaç direnci yok

- ▶ intolerans varsa semptomatik tedavi verilebilir
  - ▶ antiemetikler, antidiyare ilaçlar
  - ▶ aynı sınıf içerisinde az yan etkili ilaca veya başka sınıfa geçilebilir
- ▶ besin gereksinimi var mı? hasta bu gereksinime uyuyor mu?
- ▶ yakın dönemde GIS yakınmaları olmuş mu?
  - ▶ kusama veya diyare → kısa süreli malabsorpsiyona neden olabilir

# HIV-RNA

$\geq 1000$  kopya/mL ve  
güncel/arşiv ilaç direnci yok

- ▶ etkileşim yapabilecek başka ilaç veya besin takviyesi almış mı?
- ▶ direnç testinin zamanlaması doğru mu?
- ▶ bütün bu etmenleri değerlendirdikten sonra, eğer mevcut ART kombinasyonu iyi tolere ediliyor, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri de yoksa aynı rejimle devam edilebilir.
  - ▶ 2 – 4 hafta sonra viral yük tekrarlanmalı
  - ▶ eğer  $>500$  kopya/mL ise direnç testini tekrarla

# HIV-RNA

$\geq 1000$  kopya/mL ve  
ilaç direnci saptandı

- ▶ Önceki ve güncel direnç sonucuna göre en kısa sürede baskılayıcı bir ART kombinasyonuna geçilmeli

# NNRTI + NRTI rejimi başarısızlığında

- ▶ NNRTI'ya direnç gelişmiştir
  - ▶ Efavirenz
    - ▶ K103N → diğer mutasyonlar eklenir
    - ▶ Etravirin ve rilpivirin duyarlı kalabilir
  - ▶ Çapraz direnç
  - ▶ «Viral fitness etkilenmez»
- ▶ NRTI direnci de gelişir
  - ▶ +/- M184V/I olabilir
    - ▶ virolojik başarısızlıkta en sık görülen mutasyon
    - ▶ 3TC/FTC'ye yüksek düzey direnç; TDF/AZT'ye artmış duyarlılık
    - ▶ «viral fitness» etkilenir
- ▶ PI/r (LPV/r) + 2 (≥1 aktif) NRTI
- ▶ PI/r (LPV/r) + INSTI (RAL)
- ▶ INSTI + 2 NRTI
  - ▶ INSTI (RAL, EVG) + 2 aktif NRTI
  - ▶ eğer 2 aktif NRTI sağlanamıyorsa DTG + ≥1 aktif NRTI



# PI/r + NRTI rejimi başarısızlığında

- ▶ Ya direnç gelişmemiştir ya da 3TC/FTC direnci ile sınırlıdır
- ▶ DRV ve LPV
  - ▶  $\geq 3$  mutasyon gerekir
- ▶ uyum sorunu, ilaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimi neden olmuştur
- ▶ uyum sorununu giderip aynı rejimle devam etmek yeni ART kombinasyonuna geçmek kadar etkili
- ▶ eğer tolerans veya ilaç etkileşimi sorunları varsa
  - ▶ başka PI/r + 2 ( $\geq 1$  aktif) NRTI
  - ▶ INSTI + 2 aktif NRTI
    - ▶ eğer 2 aktif NRTI sağlanamıyorsa DTG +  $\geq 1$  aktif NRTI olmalı
  - ▶ PI/r + INSTI

# INSTI + NRTI rejimi başarısızlığında

- ▶ RAL/EVG + 2 NRTI başarısızlığında  
→ 3TC/FTC ve olası INSTI direnci vardır
- ▶ RAL/EVG dirençli virüsler genelde DTG'ye duyarlı kalır
- ▶ DTG + 2 NRTI başarısızlığında DTG'ye fenotipik direnç görülme olasılığı düşüktür
- ▶ INSTI direnci yoksa
  - ▶ PI/r + 2 ( $\geq 1$  aktif) NRTI
  - ▶ PI/r + INSTI
  - ▶ DTG + 2 ( $\geq 1$  aktif) NRTI
- ▶ RAL/EVG direnci var ancak DTG duyarlı ise
  - ▶ PI/r + 2 ( $\geq 1$  aktif) NRTI
  - ▶ DTG (2x50mg po) + 2 aktif NRTIs
  - ▶ DTG (2x50mg po) + PI/r

# ÖZET

- ▶ Virolojik başarısızlığın yönetimi ustalık ve tecrübe gerektirir
- ▶ Tedavi değişikliğine gitmeden önce virolojik başarısızlığın nedenleri iyi irdelenmeli ve sorunlar giderilmelidir
  - ▶ uyum
  - ▶ ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri
  - ▶ direnç testi
    - ▶ ilaç ve direnç öyküsü (arşiv)
- ▶ Tecrübesi olan merkezlerle iletişime geçilmeli

# Tedavi başarısının izlemi ve direnç yönetimi

*EKMUD- İznik Enfeksiyon Akademisi*



## İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER!

**DOÇ. DR. ULUHAN SİLİ**

uluhan@hotmail.com



**Tıp Fakültesi**