

Kılavuzlarda Son Güncellemeler: **DHHS/EACS/BHIVA Kılavuzları**

Muzaffer Fincancı

SON GÜNCELLENEN KILAVUZLAR

ÖRGÜT	KILAVUZ	SON GÜNCELLEME TARİHİ
Department of Health and Human Services (DHHS)	Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents	13 Kasım 2014
Department of Health and Human Services (DHHS)	Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States	28 Mart 2014
European AIDS Clinical Society (EACS)	European treatment guidelines Version 7.1	Kasım 2014
British HIV Association (BHIVA)	Treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy (2012)	Kasım 2013
British HIV Association (BHIVA)	Management of HIV infection in pregnant women (2012)	Mayıs 2014
British HIV Association (BHIVA)	Management of hepatitis viruses in adults infected with HIV (2013)	Haziran 2014

ÖNEMLİ GÜNCELLEME KONULARI

	DHHS	EACS	BHIVA
CD4 sayısı takibi	+	-	-
ART başlama zamanı	+	-	-
Başlangıç tedavi rejimleri	+	+	+
Tedavi rejimi değişiklikleri	+	-	-
Suboptimal immünolojik yanıt	+	-	-
Hepatit/HIV koenfeksiyonu	-	-	+
HIV ve gebelik	+	-	+

CD4 SAYISI TAKİP SIKLIĐI

▶ DHHS:

- ART öncesi: 3-6 ayda bir
- ART başladıktan sonra: 3. ay
- ART'nin ilk 2 yılı içinde: 3-6 ayda bir
- ART'nin ilk 2 yılından sonra $CD4=300-500$ h/mm³ : 12 ayda bir
- ART'nin ilk 2 yılından sonra $CD4>500$ h/mm³ : İsteğe bağlı

▶ EACS:

- 3-6 ayda bir
- Stabil kiřiler için daha uzun aralıklar olabilir

ART BAŞLAMA ZAMANI: DHHS

- «..... risk olmadığını gösteren güvenilir bir CD4 düzeyi yoktur.»
- Başlangıç CD4 sayısı >500 h/mm³ olanlarda ART riskleri ve yararlarını kesin olarak değerlendirebilen bir randomize klinik çalışma henüz yok (NA-ACCORD X ART-CC X CASCADE)
- « Primer HIV enfeksiyonunda CD4 >500 h/mm³ iken tedavi başlananlarda CD4 > 900 h/mm³ hedefine ulaşma olasılığı daha fazla» (Le T et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy N Engl J Med. 2013 Jan 17;368(3):218-30)
- ART almayan hastalarda AIDS tanımlayan hastalıklar dışında kalan bir çok hastalık riski daha yüksek
- ART bulaş riskini azaltıyor
- Sonuç: CD4 sayısı >500 h/mm³ olanlar da dahil TÜM HASTALARA ART ÖNERİLİR (BIII)

ART BAŞLAMA ZAMANI-EACS: «CD4<350 h/mm³ olan her hastaya başlanmalı...»

Present condition/circumstance	Current CD4 count ^(I,III)	
	350-500	> 500
Asymptomatic HIV infection	C	C
To reduce transmission of HIV	C	C
Symptomatic HIV disease (CDC B or C conditions) incl. tuberculosis	R	R
Primary HIV infection	C	C
Pregnancy (before third trimester)	R	R
Conditions (likely or possibly) associated with HIV, other than CDC stage B or C disease:	R	R
• HIV-associated kidney disease	R	R
• HIV-associated neurocognitive impairment	R	R
• Hodgkin's lymphoma	R	R
• HPV-associated cancers	R	R
• Other non-AIDS-defining cancers requiring chemo- and/or radiotherapy	C	C
• Autoimmune disease – otherwise unexplained	C	C
• High risk for CVD (> 20% estimated 10-yr risk) or history of CVD	C	C
Chronic viral hepatitis:		
• HBV requiring anti-HBV treatment	R	R
• HBV not requiring anti-HBV treatment	R ^(IV)	C
• HCV for which anti-HCV treatment is being considered or given	R ^(V)	C
• HCV for which anti-HCV treatment not feasible	R	C

ART BAŞLAMA ZAMANI: BHIVA

- $CD4 \leq 350$ h/mm³ ise ART başlanmalı
- Daha yüksek CD4 sayılarında sadece özel durumlarda başlanabilir
- Özel durum yoksa $CD4 > 350$ h/mm³ olan hastalarda tedavi yararının zarardan fazla olduğuna dair yeterli kanıt yok
- START çalışmasının sonuçları beklenmeli (2016)

Başlangıç tedavi rejimleri: DHHS

Daha önce ART almamış hastalara viral yük ve CD4 sayısı göz önüne alınmadan **ÖNERİLEN** tedavi rejimleri

NNRTİ temelli rejimler:

- EFV/TDF/FTC

Pİ temelli rejimler:

- ATV/r + TDF/FTC
- DRV/r + TDF/FTC

İNZTİ temelli rejimler:

- DTG + ABC/3TC (sadece HLA-5701 negatif olanlar için)
- DTG + TDF/FTC
- EVG/cobi/TDF/FTC (sadece ART öncesi CrCl>70 ml/dk olanlar için)
- RAL + TDF/FTC

Başlangıç tedavi rejimleri: DHHS

Ek **ÖNERİ**: Sadece tedavi öncesi HIV-RNA < 100000 kopya/ml olan hastalar için

NNRTİ temelli rejimler:

- EFV + ABC/3TC (sadece HLA-5701 negatif olanlar için)
- RPV/TDF/FTC (sadece CD4 > 200 hücre/mm³ olanlar için)

PI temelli rejim:

- ATV/r + ABC/3TC (sadece HLA-5701 negatif olanlar için)

Başlangıç tedavi rejimleri: DHHS

Alternatif rejimler

Pİ temelli rejimler:

- DRV/r + ABC/3TC (sadece HLA-5701 negatif olanlar için)
- LPV/r + ABC/3TC (sadece HLA-5701 negatif olanlar için)
- LPV/r + TDF/FTC

İNZTİ temelli rejim:

- RAL + ABC/3TC (sadece HLA-5701 negatif olanlar için)

Başlangıçta ABC veya TDF kullanılmayan durumlarda diğer antiretroviral stratejiler

- ▶ **PI/r + NNRTİ**
 - LPV/r + EFV (ACTG 5142)
- ▶ **PI + İNZTİ**
 - DRV/r + RAL (NEAT/ANRS143, ACTG 5262, RADAR)
 - LPV/r + RAL (PROGRESS)
 - ATV + RAL (SPARTAN)
- ▶ **PI/r + CCR5 antagonisti**
 - DRV/r + MVC (MODERN)
- ▶ **PI/r + Bir NRTI**
 - LPV/r +3TC (GARDEL)



TDF veya ABC kontrendikasyonu dışında başlangıç tedavisinde önerilmiyorlar

DHHS: Artık başlangıç rejimlerinde önerilmeyen antiviretroviraller

- ◇ Zidovudin (ZDV)
- ◇ Nevirapin (NVP)
- ◇ Sakinavir/ritonavir (SQV/r)
- ◇ Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r)
- ◇ Atazanavir (ritonavir ile güçlendirilmemiş) (ATV)
- ◇ Maraviroc (MVC)

Başlangıç tedavinde önerilen rejimler:EACS

NNRTI	NRTI
EFV RPV (HIV-RNA<100000 kopya/ml ise)	ABC/3TC (sadece HLA B5701 negatiflerde) veya TDF/FTC
PI/r	
ATV/r DRV/r	ABC/3TC (sadece HLA B5701 negatiflerde) veya TDF/FTC
INZTI	
EVG+COBI	TDF/FTC
RAL DTG	ABC/3TC (sadece HLA B5701 negatiflerde) veya TDF/FTC

EACS

Başlangıç tedavisinde alternatif rejimlerde kullanılacak ilaçlar

- ▶ **PI/r**
 - LPV/r
- ▶ **NNTRI**
 - NVP
- ▶ **NRTI**
 - TDF/3TC
 - ZDV/3TC
- ▶ **CCR5 inhibitörü**
 - MVC (Avrupa'da naiv hasta için lisansı yok)

Alternatif kombinasyonlar

- ▶ **DRV/r + RAL** (Sadece CD4 sayısı >200 h/ μ L HIV- RNA < 100,000 kopya/mL ise)
- ▶ **LPV/r + 3TC** (Sadece bir randomize çalışma var)

BAŞLANGIÇ TEDAVİ REJİMLERİ: BHIVA 2013

	TERCİH EDİLEN	ALTERNATİF
NRTİ	TDF/FTC	ABC/3TC
Üçüncü ilaç	ATV/r DRV/r EFV RAL EVG/COBİ	FPV/r LPV/r NVP RPV

Virolojik başarısızlık: DHHS

- ▶ « Bazı yeni çalışmalara göre ART alan hastalarda düşük düzeyde viremi (HIV-RNA<200 kopya/ml) ilerleyici viral geri tepme habercisi olabilir»
- ▶ « Tedavi başarısızlığı olan hastalarda NRTİ dirençli ise yeni rejimde kullanılmaları gerekmez, güçlendirilmiş PI ile birlikte ikinci bir ilaç yeterli olabilir » (OPTIONS çalışması, 2013, Atlanta)
- ▶ « NNRTI+NRTI rejimi başarısız olursa PI/r + 2-3 NRTI (dirençli bile olsa) veya PI/r + INZTI başarılı olabilir (A1)»

Viral baskılanmaya rağmen suboptimal immünolojik yanıt (DHHS)

- Belli bir tedavi süresi sonunda viral baskılanma sağlanmasına rağmen yeterli CD4 hücre artışı sağlanamaması

HBV/HIV koenfeksiyonu: BHIVA

CD4 hücre sayısı (hücre/ μ l)	Tedavi gereken HBV enfeksiyonu	Tedavi gerekmeyen HBV enfeksiyonu
>500	ART başla (TDF ve FTC içeren)	ART öner (TDF ve FTC içeren)
\leq 500	ART başla (TDF ve FTC içeren)	ART başla (TDF ve FTC içeren)

HCV/HIV koenfeksiyonu: BHIVA

CD4 hücre sayısı (hücre/ μ l)	Derhal HCV tedavisi başlanması gereken hastalar	Derhal HCV tedavisi gerekmeyen hastalar
>500	HCV tedavisi başlanmadan önce ART öner	ART öner
\leq 500	HCV tedavisi başlanmadan önce ART başla. HIV ve viral hepatit uzmanı ile tartış.	ART başla

HCV/HIV koenfeksiyonunda ART:BHIVA

- HCV için boceprevir kullanılacak ise ilk ART seçeneđi RAL+TDF/FTC.
Farmakokinetik verilere göre alternatif ARV: ETV, RPV ve MVC
- Telaprevir kullanılacak ise ilk ART seçeneđi: RAL veya ATV/r
EFV kullanılırsa telaprevir dozu 1125 mg x 3'a yükseltilmeli
ETV, RPV ve MVC diğer alternatifler
- Boceprevir veya telaprevir kullanılmayacak ise tüm birinci seçenek önerileri geçerli
- ZDV, ddl ve d4T kontrendike (Peg IFN ile birlikte hepatotoksik)

Gebelerde tercih edilen ART başlangıç rejimleri: DHHS

2 NRTİ	ABC/3TC TDF/FTC veya 3TC ZDV/3TC
Pİ (Postpartum ilacı bırakmayı düşünenlerde öncelikli)	ATV/r LPV/r (günde 2 kez)
NNRTİ	EFV (8. gebelik haftasından sonra)

Efavirenz : BHIVA

- ▶ 23 çalışmayı içeren bir meta analizi
- ▶ Birinci trimesterde efavirenz kullanan 2026 gebe
- ▶ Toplam doğum defekti riski diğer ARV alanlara göre artmamış

Ford N, Mofenson L, Shubber Z *et al.* *Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis.* *AIDS* 2014; **28**: S123-S131.

Gebelerde alternatif ART başlangıç rejimleri: DHHS

Pi temelli	DRV/r + 2NRTİ SQV/r + 2NRTİ
NNRTİ temelli	NVP + 2NRTİ
İNZTİ temelli	RAL + 2NRTİ

Gebelerde başlangıçta ART : DHHS

Öneri için yeterli veri yok

- DTG
- EVG/COBI
- FPV/r
- MVC
- RPV

Önerilmiyor

- ABC/3TC/ZDV
- d4T
- ddl
- IDV/r
- NFV
- RTV
- ETR
- T20 (enfuvirtid)
- TPV

HIV ile enfekte kadınların postpartum takibi (DHHS)

- ART'ye devam edip etmeme kararı tercihen doğumdan önce hasta ile birlikte verilmeli
- ART için genel öneriler bu hastalar için de geçerli