

Tedavi Yanıtının Takibi ve Periyodik Kontroller

Deniz Gökengin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

İzlemin amaçları

- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Yan etkilerin değerlendirilmesi
- Antiretroviral direncin değerlendirilmesi
- İlaç değişikliğine karar verilmesi
- İlaç etkileşimlerinin izlenmesi
- Fırsatçı hastalıkların önlenmesi ve tespiti
- Yandaş hastalıkların izlenmesi
- Hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve sürdürülmesi

Virolojik izlem

- Viral yük
 - Tedaviye yanıtın temel göstergesi¹
 - Klinik seyrin öngörülmesi²

1Hughes MD Ann Intern Med 1997

2 Marschner IC J Infect Dis 1998

Tanımlar

- Virolojik baskılanma
 - HIV RNA'nın saptanabilir düzeyin altında olması
- Virolojik başarısızlık
 - Viral replikasyonun baskılanamaması veya baskılanmasının sürdürülememesi (HIV RNA düzeyi >200 kopya/mL)
- Yetersiz virolojik yanıt
 - ART'ye başlandıktan 24 hafta sonra ardışık iki RNA testinde HIV RNA düzeyinin >200 kopya/mL olması
- Virolojik geri tepme
 - Virolojik baskılanma sağlandıktan sonra HIV RNA'nın saptanabilir düzeye (>200 kopya/mL) yükselmesi
- Virolojik sıçrama
 - Virolojik baskılanma olduktan sonra HIV RNA'nın saptanabilir düzeye yükselip tekrar saptanamaz düzeye geri dönmesi

Virolojik başarısızlığın belirlenmesi

- Düşük düzeyli viremi tartışmalı
 - Direnç mutasyonlarına yol açmıyor¹
 - Uzun vadede stabil²
 - Baskılanmaya yakın düşük düzeyli viremi sırasında mutasyon gelişebilir (Öz. 3TC ve EFV)³
 - İlerleyici viral geri tepme için kestirici olabilir^{4,5}
- Yeni testler çok daha düşük düzeyde RNA'yı saptayabiliyor⁶
- Virolojik başarısızlık sınırı⁷
 - <200 k/mL (daha güvenilir)
 - <50 k/mL (yalancı başarısızlık)
- Antiretrovirallere direnç^{8,9}
 - VY >200 k/mL
 - VY >500 k/mL

1. Hermankova M. JAMA 2001
2. Kieffer TL. J Infect Dis 2004
3. Taiwo B. Antiviral Therapy 2010
4. Eron JJ. Lancet Infect Dis 2013
5. Laprise C. Clin Infect Dis 2013
6. Lima V. J Acquir Immune Defic Synd 2009
7. Riabaud H. 16. CROI 2009
8. Aleman S AIDS 2002
9. Karlsson AC AIDS 2004

- Tedavi başlarken / değiştirirken*
 - Başlamadan önce
 - 2-4/8 hf içinde
 - VY negatifleşene dek 4-8 hf aralarla
- Virolojik baskılanma sağlanmış hastada toksisiteye bağlı değişiklik*
 - Değişiklikten sonraki 2-8 hf içinde
- Stabil ART rejimi kullananlarda*
 - 3-4 ayda bir* /3-6 ayda bir**
 - Klinik gereksinim varsa
 - Duruma göre 6 ayda bir olabilir

* DHHS Kılavuzu 2014

**EACS Kılavuzu 2014

Türkiye Kılavuzu

	Başlangıç	ART öncesi izlem	ART başlanma/değişirme	Yeni ART şeması 2-8 hafta sonra	Her 3-6 ayda	Her 6 ayda	Her 12 ayda	Tedavi başarısızlığı
Viral yük	+	3-6 ayda bir	+	+	+			+

* Viral yük 2-8 haftada saptanabilir düzeydeyse <200 kopya/ml düzeyine ulaşınca kadar 4- 8 haftada bir, daha sonra 3-6 ayda bir tekrarlanır

** >2-3 yıl süreyle tedavi uyumu iyi, viral yükü baskılanmış, klinik ve immünolojik durumu stabil olan hastalarda 6 ayda bir kontrol edilebilir.

İmmünolojik izlem

- CD4 T lenfositleri bağışık işlevin en önemli göstergesi
 - ART'ye başlama kararının verilmesi
 - Profilaksiye başlama kararının verilmesi
- Hastalığın ilerlemesi ve sağkalıma ilişkin en güçlü kestirici

- ART kullanmayanlarda
 - 3-6 ayda bir¹
- ART başlananlarda
 - ART başlandıktan sonra ilk 3 yıl içinde 50-150 hücre/mm³ artış beklenir²
 - Beklenen artış olmazsa?

1 DHHS Kılavuzu 2013

2 Kaufmann GR Arch Intern Med 2003

- **CD4 sayısındaki artışı olumsuz etkileyen faktörler**
 - Tedaviye ara verilmesi, virolojik yanıtın iyi olmaması, ileri yaş, CD4 T lenfositlerindeki artışı olumsuz etkileyen faktörler (İsviçre konhortu) [Kaufman GR. Arch Intern Med 2003]
 - Yaş [Viard JP. J Infect Dis 2001; Althoff KN AIDS 2010]
 - Tedaviye başlamadan önceki CD4 sayısı [Kaufmann GR AIDS 2000]
 - Alfa interferon kullanımı [Berglund O Clin Infect Dis 1991]
 - Rezidüel viral aktivite [Zhang L. N Engl J Med 1999]
 - HCV ile koenfeksiyon [Tsiara GC. J Viral Hepatit 2013; Greub G. Lancet 2000]
- **CD4 sayısında yanıtıcı yükselmeye neden olan faktörler**
 - Splenektomi [Zurlo JJ. Clin Infect Dis, 1995; Bernhard NF, J Human Virol 1999]
 - HTLV-1 enfeksiyonu [Casseb J. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2007]

- Washington, DC, Eylül 1998—Aralık 2011
- 25.463 VY ve CD4 eşleştirmesi gözden geçirilmiş
- Viral yükü sürekli baskı altında olan olgularda CD4 sayısının ≥ 200 hücre/mm³ kalabilme olasılığı araştırılmış

- Olguların %93'ünde viral baskılanma sırasında CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ düzeyinde devam etmiş
- %7 olguda toplam 84 kez CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³ düzeyine inmiş.
 - Bunların %39'unda düşüş HIV ile ilişkili bulunmamış
- CD4 T lenfosit sayısındaki düşme başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı ile ilişkili bulunmuş
 - 200-249 arasında %25
 - 250-299 arası %16
 - 300-349 arası %5
 - ≥ 350 %2
- Başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı ≥ 350 hücre/mm³ olduğunda sayının 4 yıl boyunca > 200 hücre/mm³ düzeyinde kalma olasılığı %97,5

- Antiretroviral tedavi kullanan ve viral yükü baskılanmış hastalarda
 - CD4 T lenfosit testi
 - klinik durum değişmedikçe
 - IFN, kortikosteroid, antineoplastik ilaç başlanmadıkça

yılda 1-2 kez yapılması önerilir

Türkiye Kılavuzu

	Başlangıç	ART öncesi izlem	ART başlanma/değişirme	Yeni ART şeması 2-8 hafta sonra	Her 3-6 ayda	Her 6 ayda	Her 12 ayda	Tedavi başarısızlığı
CD4 T hücresi	+	3-6 ayda bir	+	+	+	Viral yükü baskılanan, kontrol altındaki hastada 6-12 ayda bir +		+

Benchmarking HIV health care: from individual patient care to health care evaluation.

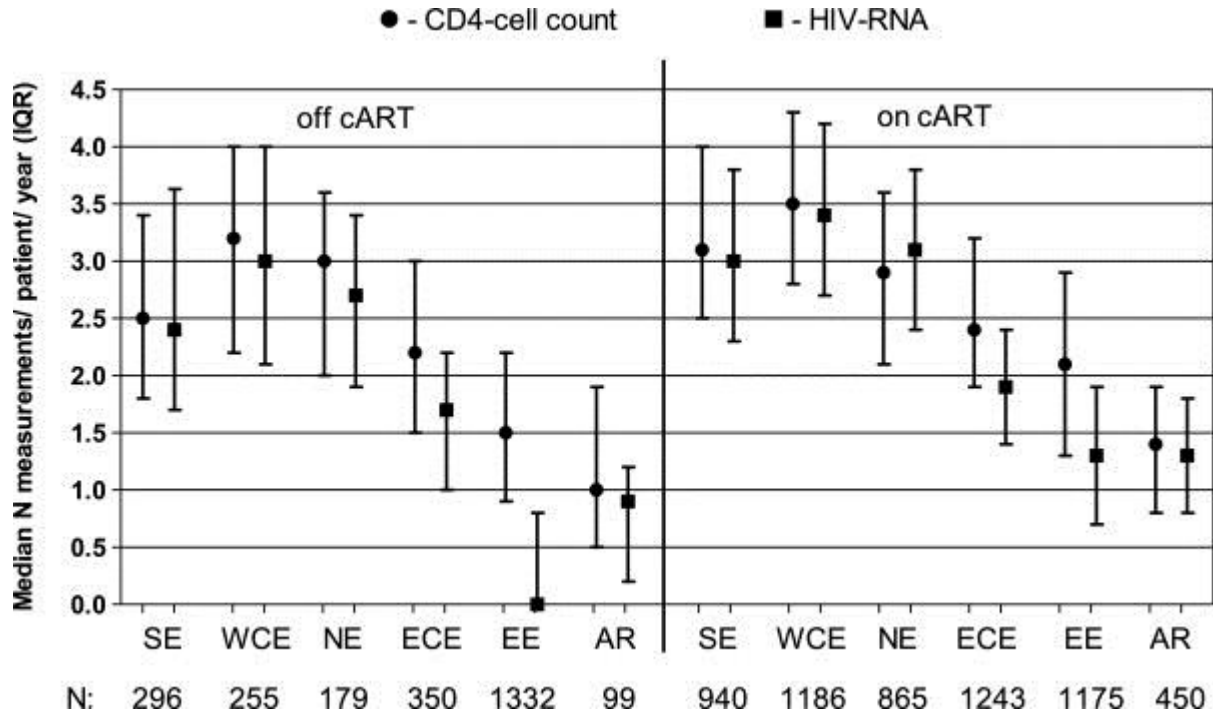
An example from the EuroSIDA study

Daria N Podlekareva, Joanne Reekie, Amanda Mocroft, Marcelo Losso, Aza G Rakhmanova, Elzbieta Bakowska, Igor A Karpov, Jeffrey V Lazarus, Jose Gatell, Jens D Lundgren ve Ole Kirk; EuroCoord EuroSIDA çalışması

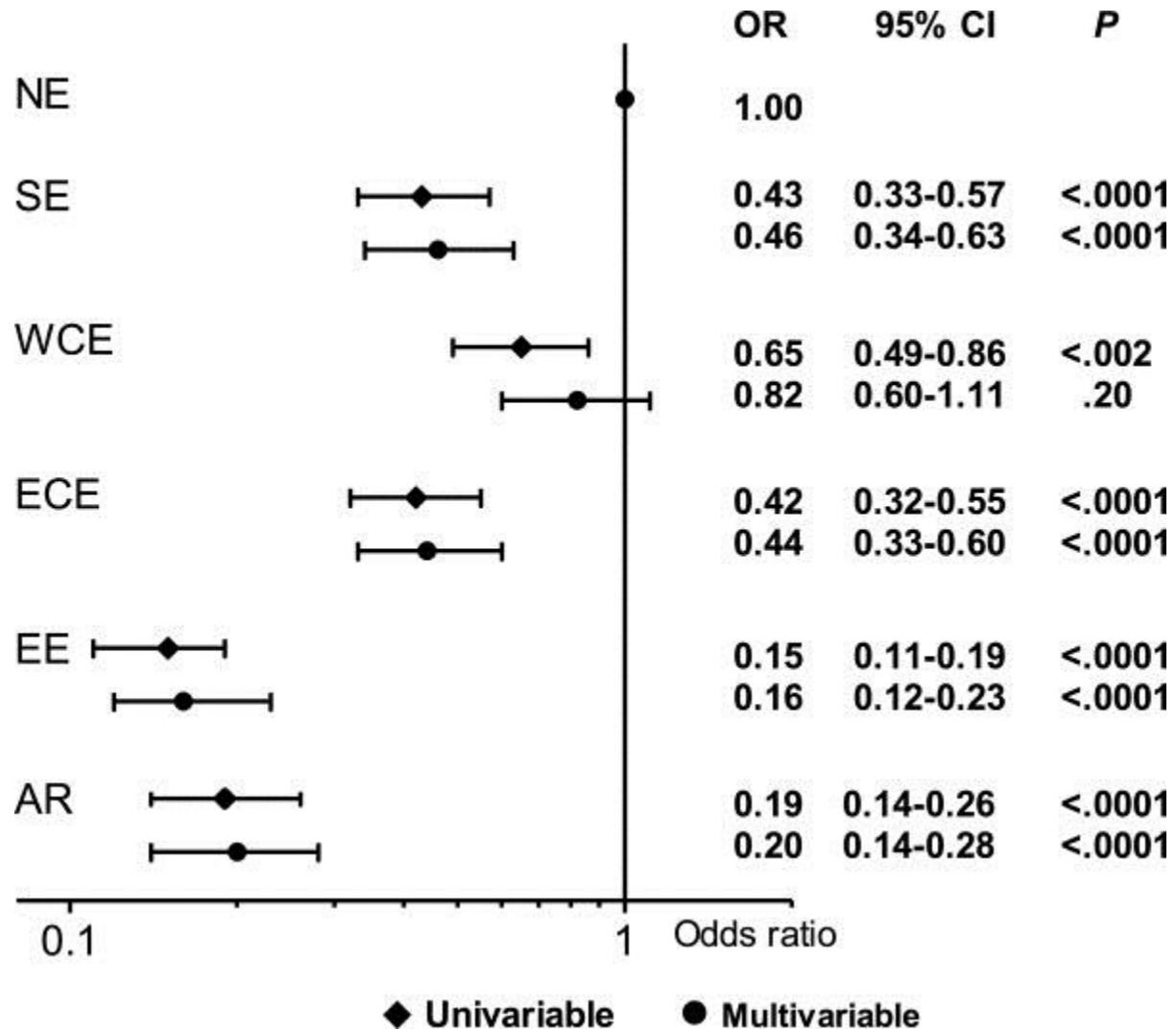
BMC Infectious Diseases 2012, 12:229 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/229>

35 ülkeden 103 kliniği ve 16,597 HIV pozitif olguyu kapsayan çalışma

Amaç: Mevcut HIV tedavi kılavuzlarında bulunan, bakım hizmetine ilişkin dört göstergenin performansını ve katılımcı ülkelerdeki kullanımını belirlemek ve standart geliştirmek



EuroSIDA çalışmasında ART alan ve almayan hastalarda CD4 hücresi sayısı ve HIV-RNA ölçümleri. SE, Southern Europe: Greece, Israel, Italy, Portugal, Spain; WCE, West Central Europe: Austria, Belgium, France, South Germany, Luxembourg, Switzerland; NE, Northern Europe: Denmark, Finland, North Germany, Ireland, the Netherlands, Norway, Sweden, the United Kingdom; ECE, East Central Europe: Bulgaria, Croatia, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, Serbia and Slovakia; EE, Eastern Europe: Belarus, Estonia, Latvia, Lithuania, the Russian Federation and the Ukraine; AR, Argentina. cART, karma antiretroviral tedavi.



ART kullanılan sürenin %90'ında HIV RNA'nın baskılanmış olması için odds oranları

● HIV enfeksiyonunda

- KS, NHL, HL, servikal CA, anal ca ve KC ca riskinde artma^{1,2}
- Kardiyovasküler hastalık riskinde yükselme^{3,4}
- Kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık riskinde artma^{5,6}
- Böbrek işlevlerinin bozulma riskinde artma⁷
- Karaciğerle ilişkili ölüm riskinde artma⁸
- Nörobilişsel bozukluk gelişme riskinde artma⁹

1Bedimo RG. J Acquir Immune Defic Synd 2009

2Silverberg MJ Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001

3 Freiberg MS JAMA Intern Med 2013

4Islam FM. HIV Med 2012

5Brown TT. AIDS 2006

6 Triant VA J Clin Endocrinol Metab. 2008

7 Bonjoch A. Antiviral Res 2010

8 Weber R. Arch Intern Med 2006

9 Heaton RK. Neurology 2010

- Çok merkezli bir çalışma (ABD)
- 3678 hasta
- ART başlandıktan sonra laboratuvar izlemi
- İlk test yapılana dek geçen zaman
 - Hematolojik testler—30 gün
 - Hepatik—31 gün
 - Renal—33 gün
 - Lipit testleri—350 gün
- 1. yılın sonunda
 - Olguların %80'inde >2 hematolojik,hepatik ve renal test yapılmış
 - Olguların sadece %40'ında ≥ 1 lipit testi yapılmış

Rutin izlem

- Tıbbi öykü
 - Eşzamanlı kullanılan ilaçlar
 - Yandaş hastalıklar
- Psikososyal
 - Yaşam tarzı
 - İş durumu
 - Psikolojik ve sosyal durumu
- Cinsel sağlık/Üreme sağlığı
 - Gebe kalma durumu/arzusu
- Koenfeksiyonlar
 - HAV, HBV, HCV taraması
 - CYBE taraması
 - Tüberküloz taraması
 - Diğerleri
- Virolojik
 - VY /direnç testi /R5 tropizm testi
- İmmünolojik
 - CD4 T lenfosit sayısı
 - HLA B5701
- Yandaş hastalıklar
 - BKE, tam kan sayımı
 - EKG, Framingham skoru, TA
 - Kan lipit ve glikoz değerleri
 - KCFT ve BFT (eGFR, T. idrar)
 - Kemik değerlendirme (FRAX)
 - Noro-bilişsel değerlendirme
 - Depresyon değerlendirme

Rutin izlem

- Psikososyal durum

- Yaşam tarzı 1-2 kez/yıl
- İş durumu gereğinde
- Sosyal durumu gereğinde
- Psikolojik hastalıklar gereğinde
- Eş ve çocuklar gereğinde

- Cinsel sağlık/üreme sağlığı

- Cinsel öykü 1-2 kez/yıl
- Eşin HIV durumu gereğinde
- Güvenli seks gereğinde
- Gebe kalma durumu/arzusu gereğinde

Rutin izlem

- Koenfeksiyonlar
 - CYBE yıllık/gereğinde
 - Viral hepatit yıllık/gereğinde
 - Tüberküloz temas varsa
- Hematolojik izlem
 - Tam kan sayımı 1-4 kez/yıl
- Beden kitle endeksi yıllık
- Kardiyovasküler izlem
 - Kan basıncı yıllık
 - Lipit düzeyleri yıllık
 - EKG yıllık
 - Framingham skoru >40 yaş erkekler ve >50 yaş kadınlar

Rutin izlem

- Kan şekeri 1-4 kez/yıl
 - Şeker düzeyi >100-125 mg ise GTT veya HbA1c
- Karaciğer hastalığı
 - Risk değerlendirme yıllık
 - ALT, AST, ALP, bilirübin 1-4 kez/yıl
 - Hepatotoksik ilaçlar kullanılıyorsa daha sık izlem
- Akciğer hastalığı
 - Grafi ve spirometri gerektiğinde
- Böbrek hastalığı
 - Risk değerlendirme yıllık
 - eGFR 1-4 kez/yıl
 - İdrar çubuğu analizi yıllık
 - eGFR <60 2 kez/yıl
 - proteinüri ≥ 1 ve/ya eGFR <60 İP/K veya İA/K hesapla

Rutin izlem

- Kemik hastalığı
 - Kemik profili (Ca, PO^4 , ALP) 1-2 kez/yıl
 - Risk değerlendirme 2 yılda bir
 - DEXA özel durumlarda
- D vitamini gereğinde
- Kanser
 - Mamografi 1-3 yılda bir
 - Servikal PAP 1-3 yılda bir
 - Anoskopi ve PAP 1-3 yılda bir
 - Ultrason ve AFP 6 ayda bir
 - Diğer tartışmalı

	Başlangıç	ART öncesi izlem	ART başlanma/ deęiřtirme	Yeni ART şeması 2-8 hafta sonra	Her 3-6 ayda	Her 6 ayda	Her 12 ayda	Tedavi başarısızlığı
CD4	+	3-6 ayda bir	+	+	+	Viral yükü baskılanan, kontrol altındaki hastada 6-12 ayda bir +		+
Viral yük	+	3-6 ayda bir	+	+	+			+
Direnç testleri	+		+					+
Tam kan sayımı, lenfosit yüzdesi	+	3-6 ayda bir	+	ZDV başlanan hasta	+			+
Temel biyokimya# testleri	+	6-12 ayda bir &	+	+	+			+
TİT, hesaplanmış kreatinin klerensi	+		+			TDF alan hasta	+	+
HBV serolojisi	+		Başlangıçta HBsAg (-) , Anti-HBs(-) ise tekrarlanır					
Cinsel yolla bulařan hastalıklar için tarama testleri	+				+ Riski yüksek hastada		+ Cinsel aktif hastada	
Gebelik testi	+		EFV başlanan hastada					

Temel biyokimya testleri: AKř, AST, ALT, bilirübin, serum üre, serum kreatinin, albümin, lipit paneli, kreatin kinaz

& Açlık kan şekeri ve kan lipitleri normale yılda bir tekrarlanabilir.

* Viral yük 2-8 haftada saptanabilir düzeydeyse <200 kopya/ml düzeyine ulaşıncaya kadar 4- 8 haftada bir, daha sonra 3-6 ayda bir tekrarlanır

** >2-3 yıl süreyle tedavi uyumu iyi, viral yükü baskılanmış, klinik ve immünolojik durumu stabil olan hastalarda 6 ayda bir kontrol edilebilir.

Rutin izlem

- Nörobilişsel yetmezlik 2 yılda bir
 - Sık bellek kaybı yaşıyor musunuz?
 - Mantık yürütme, etkinlik planlama veya problem çözme işlemlerinde eskiye göre daha yavaş mısınız?
 - Dikkatinizi toplamakta zorluk çekiyor musunuz?
- Depresyon 1-2 yılda bir
 - Son birkaç ayda kendinizi ümitsiz hissettiniz mi?
 - Genellikle hoşlandığınız etkinliklere karşı ilginizi yitirdiniz mi?

