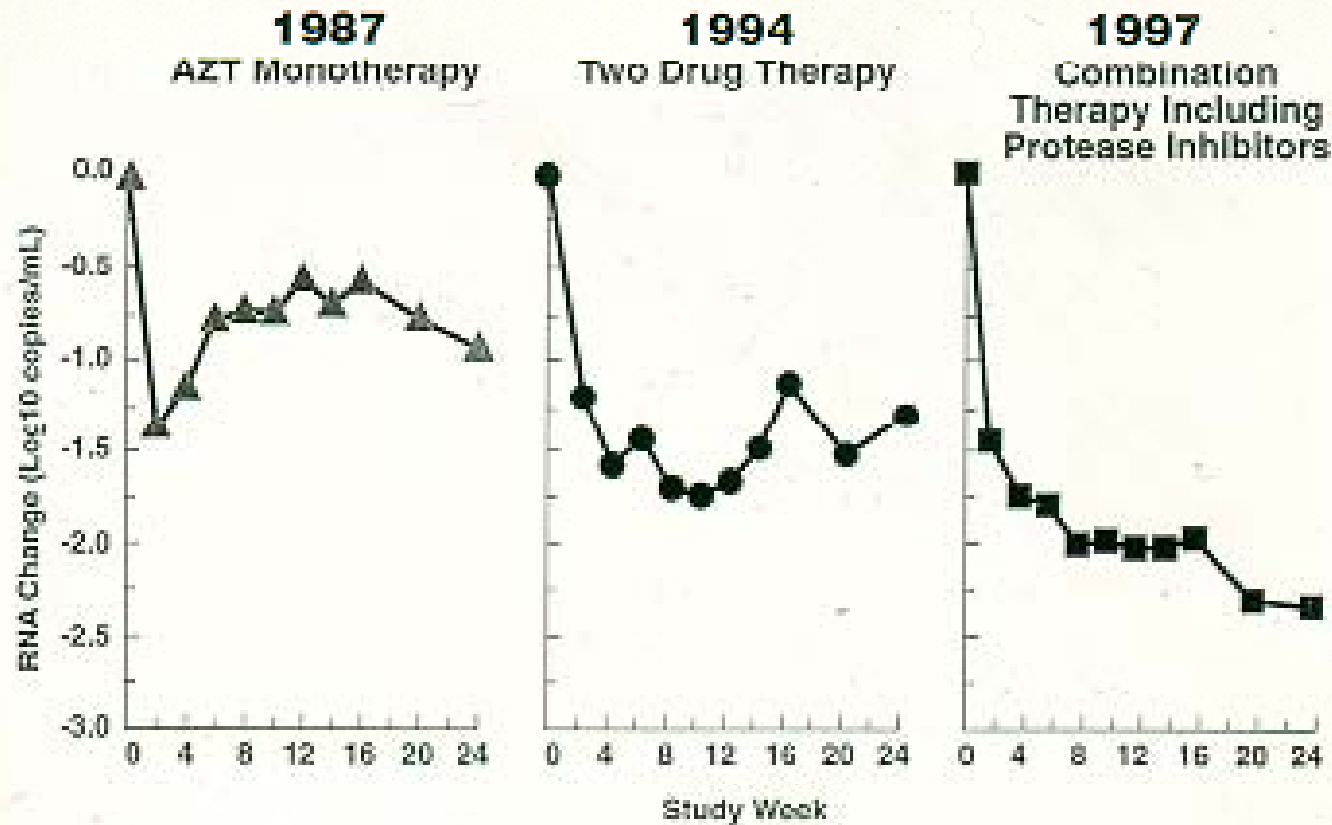


HIV/AIDS
ART Alan Hastanın Takibi
ve
Tedavi Deęiřtirme

Dr. Önder Ergönül

Tedavinin Evrimi

Evolution of Treatment Strategies for HIV Disease



Tedavide Başarı Nedir?

Kombine tedavi sonrasında,
HIV-1 RNA titresinin **50 kopya/ml** altına düşmesi

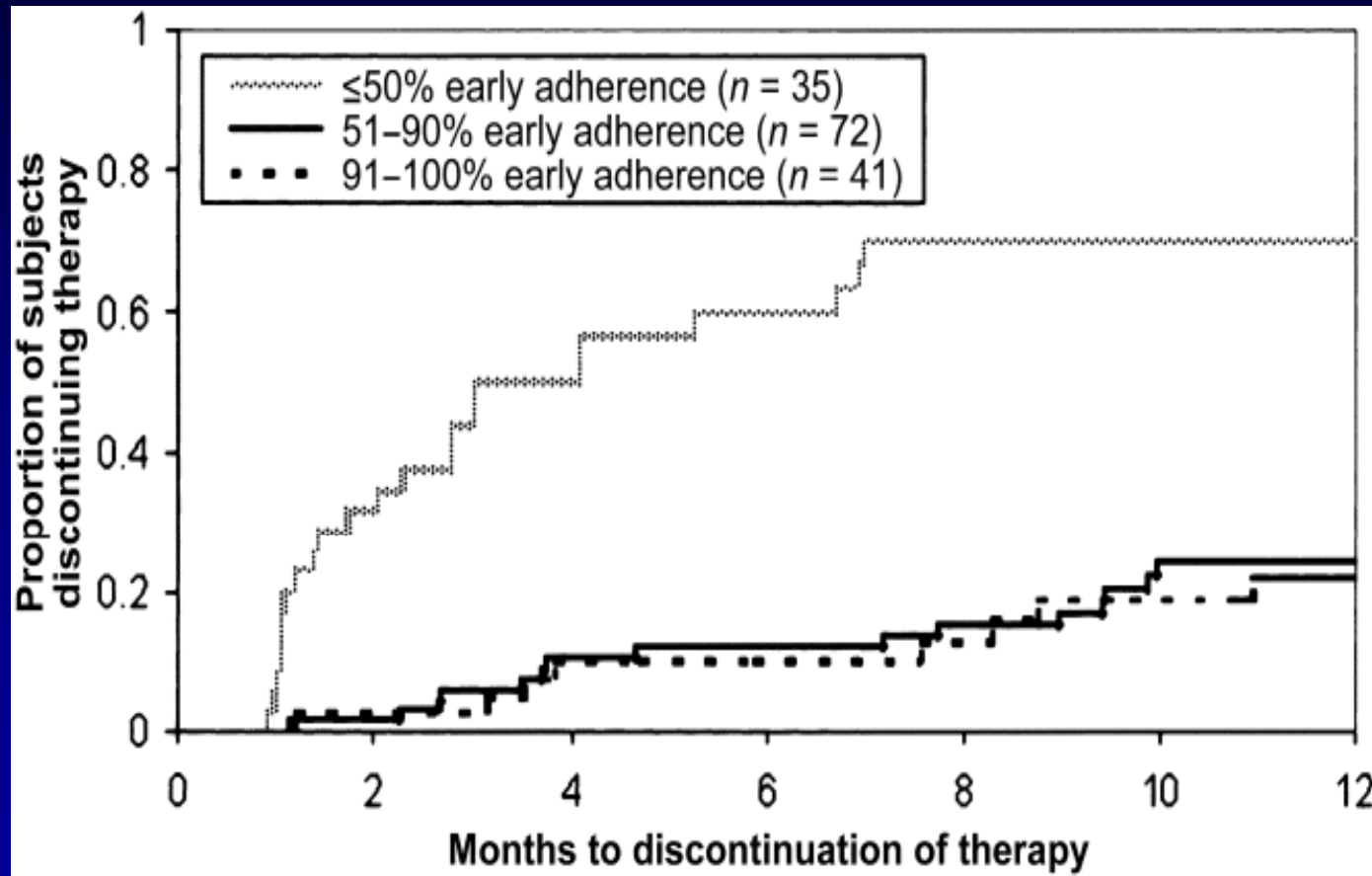
- Viral baskılanmanın süresi
- Direnç gelişiminin engellenmesi
- İmmünolojik yarar
- Klinik yarar

Başarısızlığın Nedenleri

- Uyum
- Bazal veya çapraz direnç
- Daha önce verilen ART
 - Ardışık monoterapiler
 - Uygunsuz kombinasyonlar
- Yan etkiler, toksisite
- İlaç düzeyleri ve etkileşimleri
- Dokuya geçiş
- Hekimlerin deneyimi
- Bilinmeyen nedenler

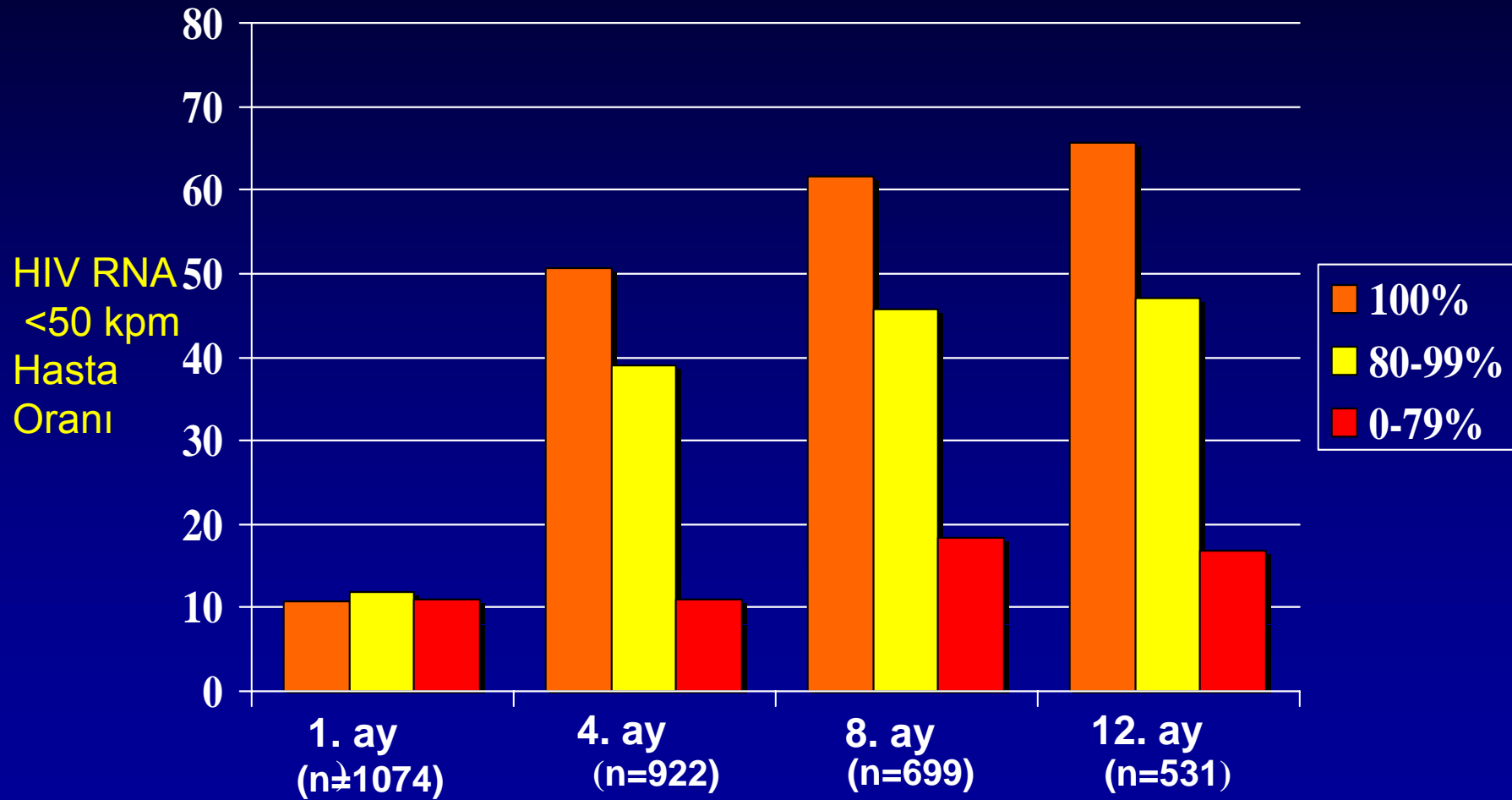
Hasta Uyumu (Adherence)

Erken Uyumsuzluk Tedavi Devamsızlığının Göstergesidir



Moss, et al. CID 2004

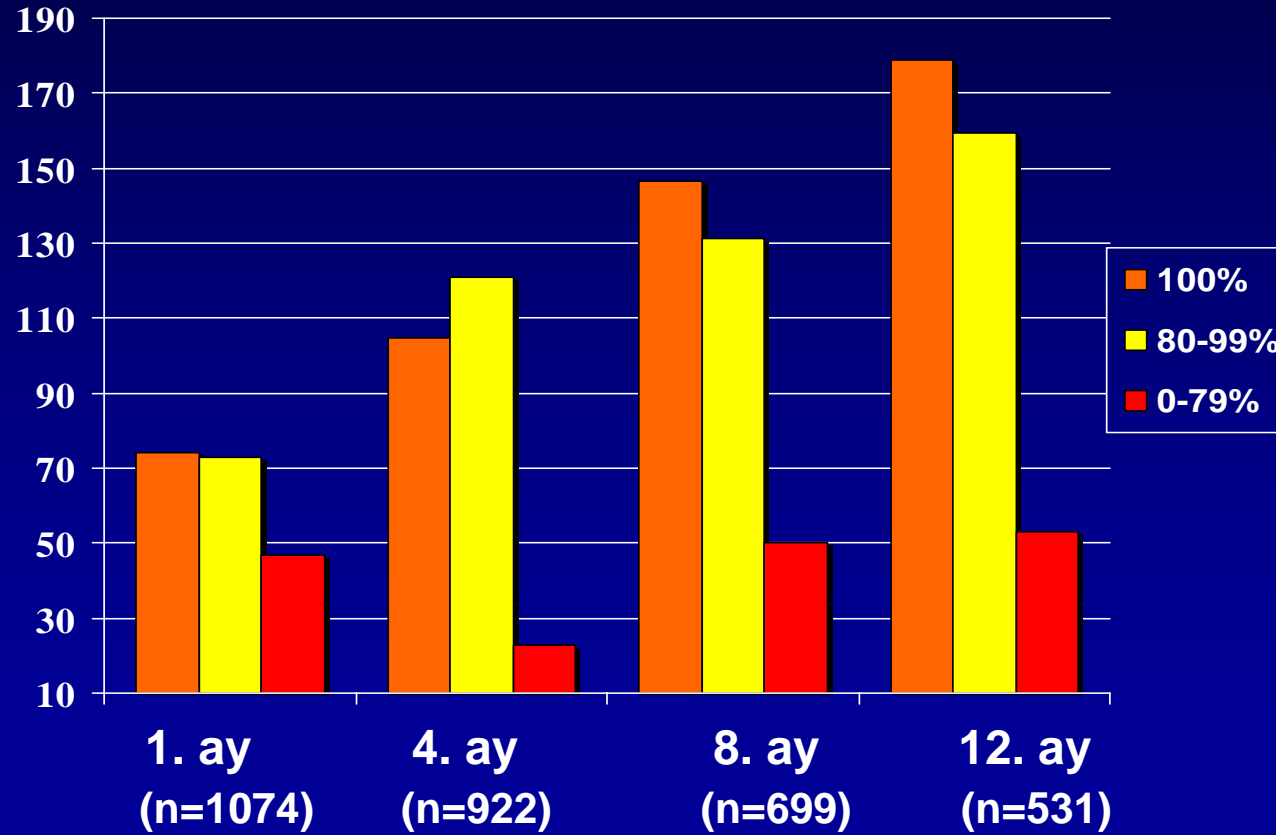
Uyum ve Virolojik Sonuç



Mannheimer, et al. CID 2002

Uyum ve İmmunolojik Sonuç

CD4
(hücre/mm³)
sayısında
değişim



Mannheimer, et al. CID 2002

Uyum

HIV viral süpresyonu azaltır
Direnç oranını düşürür
Sağkalımı artırır

Ancak;

Uyumun ölçülmesi zordur ve henüz standart tanımı yoktur!

Uyumsuzluğun Nedenleri

İlaç temininde güçlük

Ümitsizlik

- Kadercilik, ne yapsam boş

Güvensizlik

- İlaçlara
- Hekime
- Topluma
- Çevreye (aile ve yakınlarına)

Tedavi protokolünün kompleks olması

Çok sayıda ilaç kullanmak

Yan etki gelişimi

vs.

Direnç Sorunu

Bazal Direnç

CDC Sonuçları

Weinstock, JID 2004;189:2174

- 1082 yeni hasta, 1997-2001
- % 8

Bennett, CROI 2005

- 595 yeni hasta, 2003-2004
- 15%

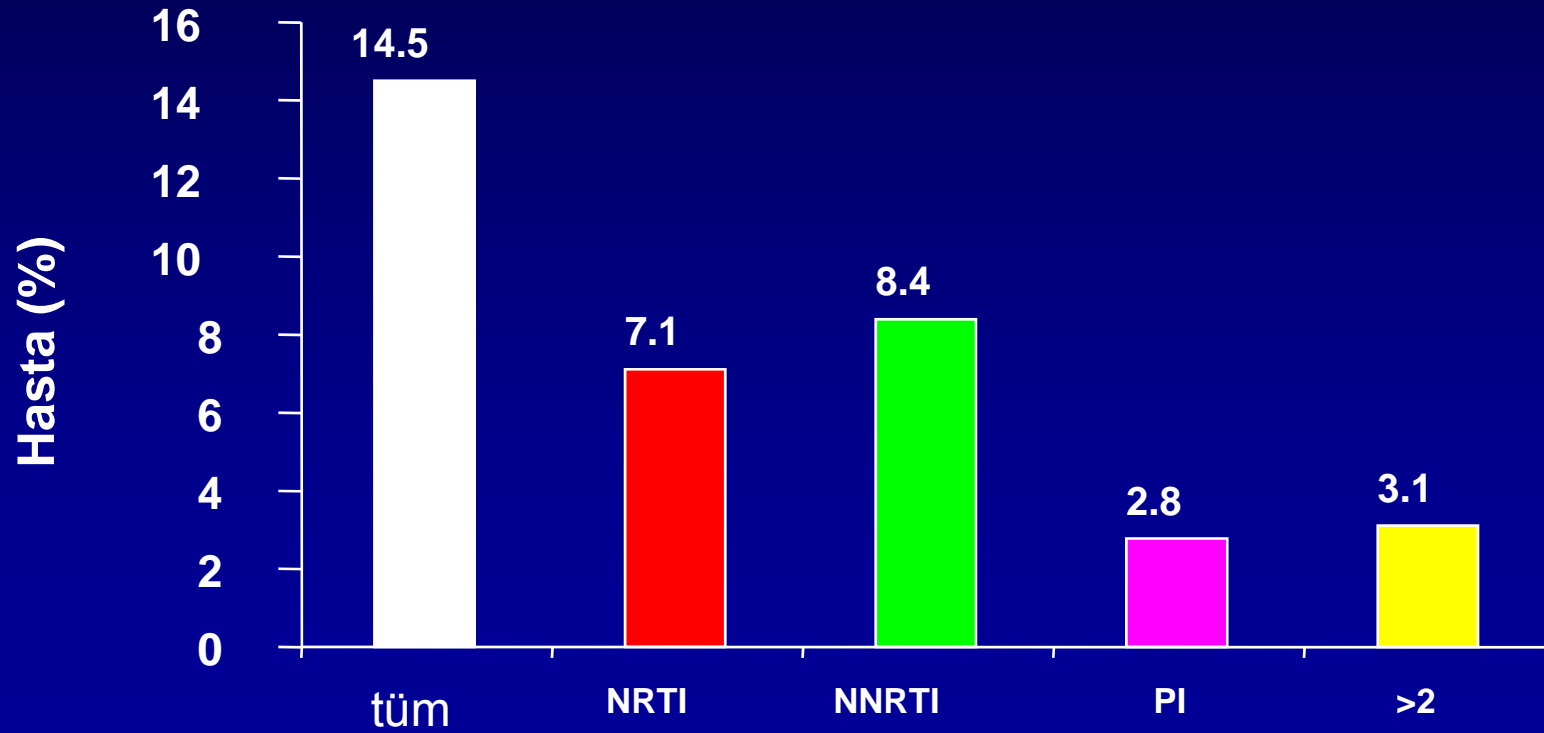
Direnç Gelişme Oranı (4-6 Yıl)

4306 hasta; mutasyon analizi

İlaç	%	Direnç
PI/r	6%	7%
PI	33%	15%
3 NRTİ	4%	37%
NNRTİ	57%	21%

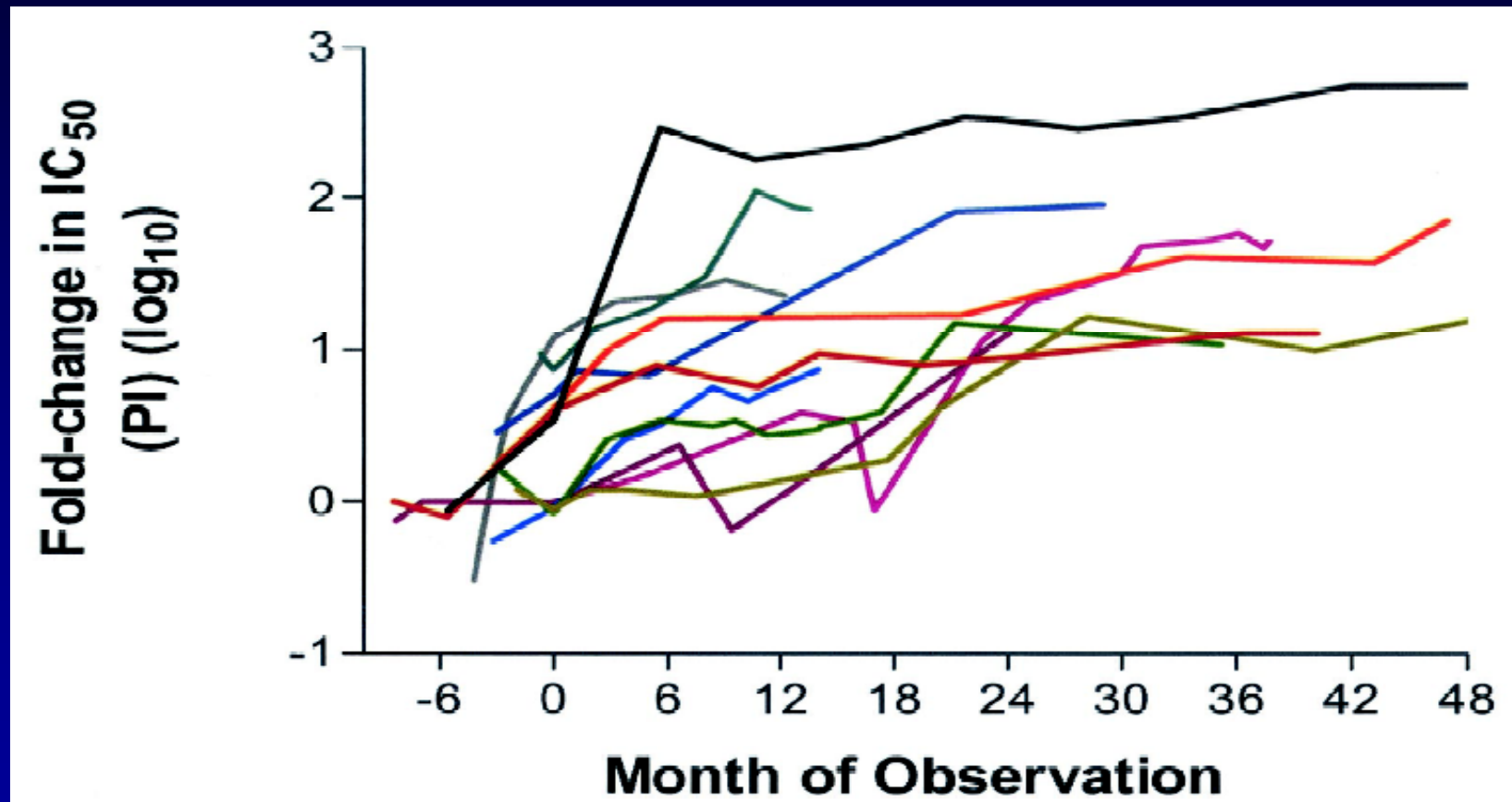
Direnç Gelişme Oranları

787 yeni hasta, ABD, 2003-2004



Bennett D, et al. 12th CROI, Boston 2005

PI Direnci Gelişimi



Barbour, et al. J Virol 2002;76:11104

Direnç Testi Ne Zaman Yapılmalı?

Önerilir

- Virolojik başarısızlık
- Suboptimal virolojik supresyon
- Akut HIV enfeksiyonu

Düşünülür

- Kronik HIV enfeksiyonlarında ART başlamadan önce

Genellikle Önerilmez

- ART kesildikten sonra
- Viral yük <1000 kopya/ml

Yan Etkiler

ART Toksisitesi

1. Yaşamı tehdit eden acil durumlar
2. Akut veya kısa dönem
ilk birkaç ayda görülür
Hasta uyumunu etkiler
3. Kronik veya uzun dönem
Herhangibir zamanda
Uzun dönemde beklenir
Hasta uyumunu etkiler

Yaşamı tehdit eden acil durumlar

Hipersensitivite

Pankreatit

Laktik asidoz

HIV ilişkili kas güçsüzlüğü

Diyabetik ketoasidoz

Fulminan hepatit

Stevens-Johnson sendromu

İntiharla sonlanan depresyon

NRTİ Yan Etkiler

Grup yan etkisi: Laktik asidoz
Lipoatrofi

Anemi ve lökopeni

Pankreatit

Nöropati

Hipersensitivite

Nefrotoksisite

GIS semptomları

AZT

ddI

ddI, stavudin (d4T)

abakavir

tenofovir DF (TDF)

AZT, ddI

NNRTİ Yan Etkileri

Grup yan etkisi: Hepatit ve döküntü

SSS

Stevens-Johnson, TEN

Hepatik nekroz

Efavirenz

Nevirapin

Nevirapin

Nevirapin ile ilişkili döküntü



1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi Arřivi

PI Yan Etkileri

Grup yan etkileri:

İnsülin direnci
Hiperglisemi ve DM
Dislipidemi
Yağ birikmesi
Karaciğer toksisitesi
GİS semptomları

Nefrolitiazis

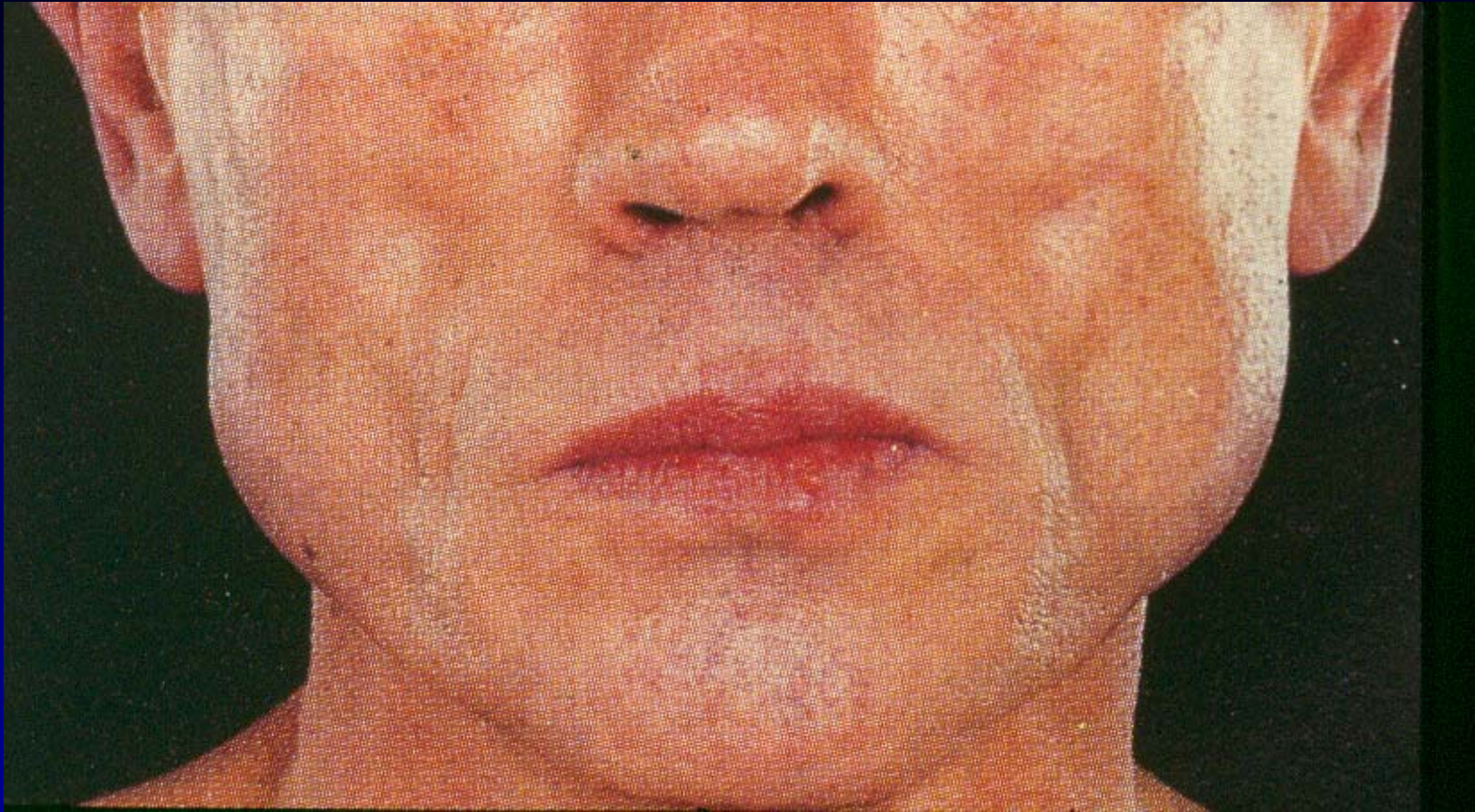
indinavir

Kserozis, alopesi

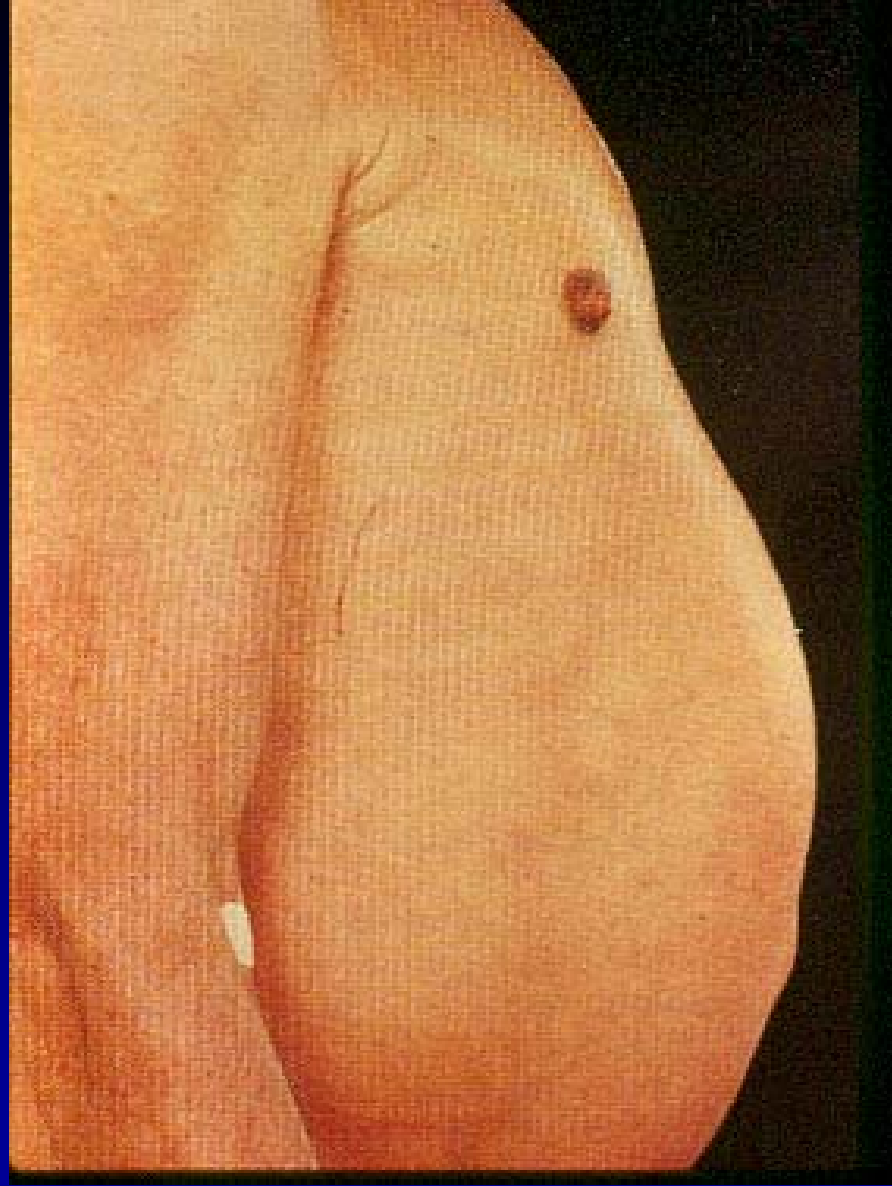
indinavir

İndirekt hiperbilirübinemi

indinavir, atazanavir



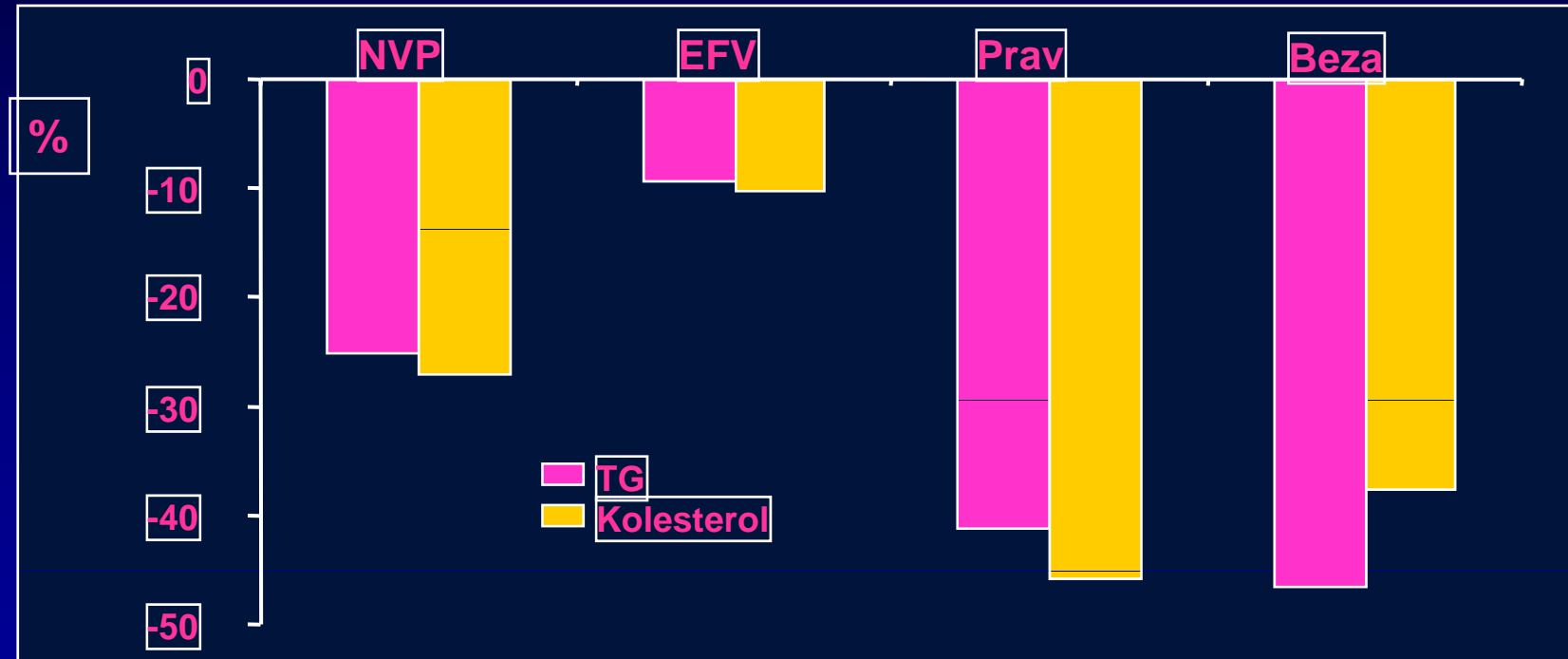
NRTI ve PI: Lipodistrofi



Pİ: Yağ dağılımında anormallikler

Dislipidemi & HIV - Deęiřtirme vs Lipid Rx

- 142 NNRTI-yeni hasta, PI-temelli ART >12 ay
- NNRTİ ile değişim veya statin eklenmesi řeklinde randomize edildi



Lipid dūřurūcū ajan eklenmesi NNRTİ ile deęiřtirmekten daha yararlı

Uzun dönemde yan etkiler

Kardiovasküler

Metabolik

Kemik

Demans

Kanser

Bilinmiyor ya da henüz saptanmamış

İlaç Etkileşmeleri

Polifarmasi

$$\text{Potansiyel etkileşim sayısı} = \frac{n!}{2!(n-2)!}$$

İlaç sayısı	Potansiyel etkileşim
1	0
2	1
3	3
4	6
5	10

HIV İlaç Etkileşmeleri

Temel İlkeler

Farmakokinetik- kan düzeylerinde \uparrow veya \downarrow

- Absorbsiyon \rightarrow Atazanavir ve Pİ
- Metabolizma \rightarrow Simvastatin ve Pİ
- Atılma \rightarrow Tenofovir

Farmakodinamik- Antagonistik, sinerjistik veya aditif

Zidovudin ve Stavudin

Zidovudin ve Valgansiklovir

Enzim İnhibisyonu ve İndüksiyonu

İlaç	Enzim inhibisyonu	Enzim İndüksiyonu
Atazanavir	++	—
Delavirdine	++	—
Efavirenz	+	+++
Fosamprenavir	+	++
Indinavir	++	—
Lopinavir/ritonavir	++++	++
Tipranavir/ritonavir	++++	+++
Nelfinavir	++	+
Nevirapine	—	++
Ritonavir	++++	++
Saquinavir	—	—

Alternatif var mı?

AİDS'e yararlı ilaçlar

Maitake (*Grifola frondosa*)

Zeytinyağı ekstreleri

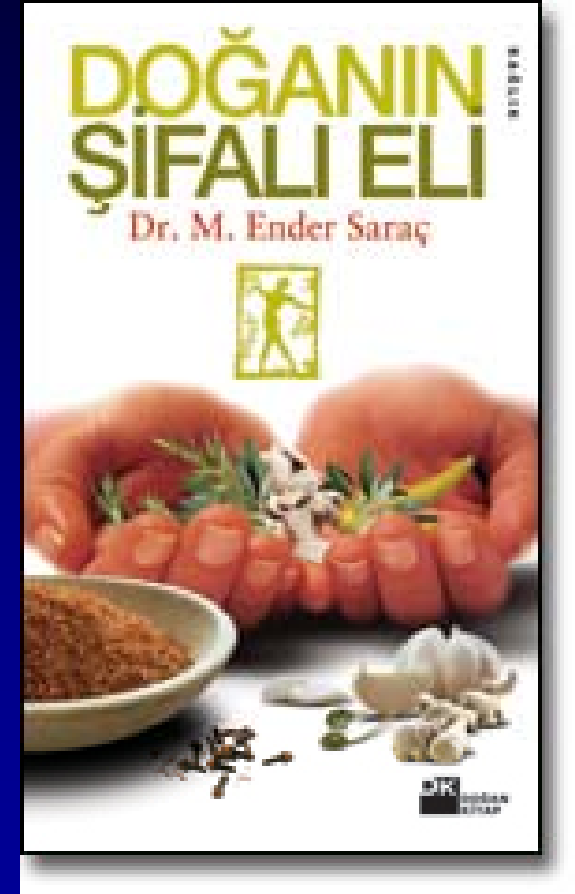
Dr. M. Ender Saraç

Doğan Kitap

İstanbul, 2005, 25.baskı

"Doğa Ana" ya adanmış

Armenicum ?



Hematotoksisite

AZT

Amfoterisin B

Sidofovir

TMP-SMZ

Dapson

Flusitozin

Gansiklovir

İF

Linezolid

Primetamin

Ribavirin

Sulfadiazin

Periferal Nöropati

DDC

D4T

DDI

İzoniyaizid

Linezolid

Pankreatit

DDI

D4T

TMP-SMZ

Pentamidin

RTV

3TC

Nefrotoksisite

RTV

İndinavir

Tenofovir

Sidofovir

Aminoglikozit

Asiklovir

Amfoterisin

Adefovir

Foskarnet

Hepatotoksisite

Efavirenz

Nevirapin

NRTİ

PI

Delavirdin

Azitromisin

İzoniyaizit

Vorikonazol

Klaritromisin

Rifampin

Flukonazol

Rifabutin

Antimikrobiyaller

Anti-TB; Rifampin kullanımından kaçınılmalıdır

- virolojik başarısızlığa neden olur
- direnç gelişimine neden olur

Antifungaller (azoller) ve Makrolidler;

- CYP3A4 ü inhibe ederler ve
- NNRTİ ve Pİ düzeylerini artırırılar

Kurtarma (Salvage)

Ne Zaman Deęiřtirmeli?

Virolojik başarısızlık

- Yetersiz virolojik yanıt:
HIV RNA >400 kpm 24 hafta veya >50 kpm 48 hafta
- virolojik rebound (süpresyon sonrası reküren viremi)
- "Blip" olmaması

İmmunolojik başarısızlık

- CD4 sayısının 1 yıl içinde 25-50 adet üzerinde artmaması
- Bazal düzeyin altına düşme

Klinik başarısızlık

- HIV'e bağlı gelişmelerin artması

Kurtarma (salvage)

2000-03

Planlı tedaviye ara
Mega HAART
Recycle
PI

2004-05

2 aktif ilaç
T-20 + 2. ajan
Tipranavir
Deneysel ilaçlar
TMC 114 vs.

İlk Kurtarma Tedavisinden Öğrendiklerimiz

Daha iyi yanıt için:

- HIV RNA düzeyinin düşmesi
- Yeni ilaçların eklenmesi (NNRTI gibi)
- 2 PI kullanımı
- Ritonavir ile PI kullanımı

PI ardışık tedavisi (SQV, NFV, APV, FPV,
ATV, TPV, TMC 114)

3 "yeni" ilaç kullanımı

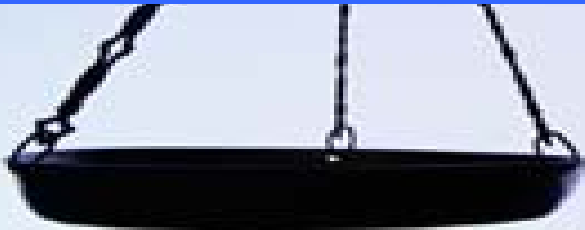
Deđiřtirmek/Beklemek

Deđiřtirme

- Yeni AIDS tanımı
- Düşük CD4 sayısı
- Semptomlar
- Geçirilmiş AIDS
- 2 veya daha fazla aktif ajan

Bekleme

- İyi klinik seyir
- AIDS tanımı yok
- Yüksek CD4 sayısı
- Sınırlı tedavi seçenekleri
 - Dirençli virus
 - Toksisite



Nasıl beklemeli?

Virolojik baskılamamanın sürdürülmesi

NRTİ, dirençli enfeksiyonlara karşı rezidual etkin

CD4 hücre sayısının korunması

PI? T-20?

NNRTİ durdurulması

Toksisitenin kontrolü

ART Altında Beklenen Yaşam Süresinin Belirleyenleri

- Mortalite hızı/yıl: %2.1-4.8%
- Simulasyon modellerine göre: 13-25 yrs
- Hekimlerin tahmin ettikleri süre: 10 yıl
- Sağkalımın belirleyenleri:
 - ART'a yanıt
 - Yaş: İlişki lineer değil
 - CD4 sayısı, viral yük
 - Hemoglobin
 - KC enzimleri (AST, ALT)
 - Diğer komorbid özellikler



MUTLU YILLAR