



HIV/AIDS

ART BAŞLAMA KRİTERLERİ VE UYGULANMASI

Uzm. Dr. Şebnem Eren

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

AMAÇ



YAŞAMI UZATMAK
SAĞLIKLI VE KALİTELİ
BİR YAŞAM SAĞLAMAK

TEDAVİYE NE ZAMAN BAŞLANMALIDIR



- KLİNİK DEĞERLENDİRME
- CD4 SAYISI
- VİRAL YÜK

CD4 SAYISI

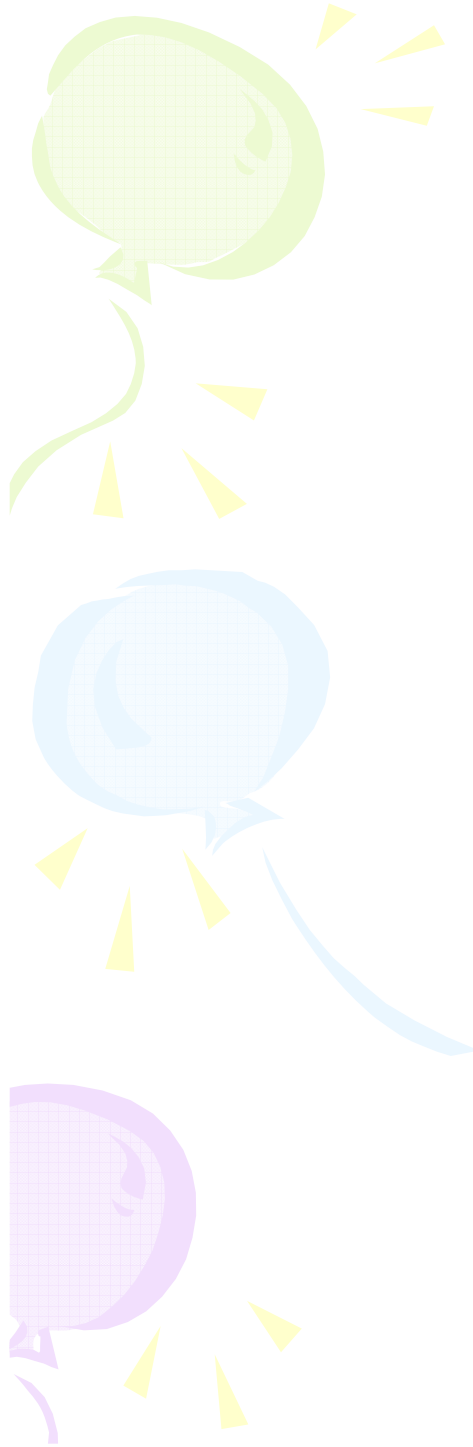


+

VİRAL YÜK



AIDS RISKİ



CD4 SAYISI ↓



+

VİRAL YÜK ↑



ACIL TEDAVİ ?



ERKEN VE GÜÇLÜ VUR

İnfeksiyonun erken döneminde
tedavi başlanmalı

CD4 < 500 hüç/mm

VY > 10.000 kop/mL



**GÜÇLÜ VUR
ANCAK GEREKTİĞİ ZAMAN**

PRATİK ?

DHHS 2005 - Kılavuzu: Tedavi Ne Zaman Başlamalı



Klinik Kategori	CD4+ Hücre sayısı	Plazma HIV-1 RNA	Önerilen
AIDS-tanımlayan hastalık veya ağır semptomatik hasta	Her hangi bir değer	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik, AIDS	< 200	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik	200-350	Her hangi bir değer	Tedavi ile ilişkili bütün olasılıkları değerlendirerek tedaviye karar veriniz
Asemptomatik	> 350	> 100 000	?
Asemptomatik	> 350	< 100 000	Tedaviyi erteleyin

CDC B ve C kategorisi



- AIDS tanımlayıcı infeksiyonlar ve maligniteler acil tedavi endikasyonudur
- Maksimal baskılayıcı tedavi (HAART) tek tedavi seçeneğidir
- Ağızda lezyon varlığında tedavi önerilmeli
- Tedavi ile sağkalım artar, hastalık ilerlemesi azalır

DHHS 2005 - Kılavuzu: Tedavi Ne Zaman Başlamalı



Klinik Kategori	CD4+ Hücre sayısı	Plazma HIV-1 RNA	Önerilen
AIDS-tanımlayan hastalık veya ağır semptomatik hasta	Her hangi bir değer	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik, AIDS	< 200	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik	200-350	Her hangi bir değer	Tedavi ile ilişkili bütün olasılıkları değerlendirerek tedaviye karar veriniz
Asemptomatik	> 350	> 100 000	?
Asemptomatik	> 350	< 100 000	Tedaviyi erteleyin

En uygun tedavi başlama zamanı? CD4 200-350



- DHHS ⇒ Tartışmalı olduğu halde viral yükten bağımsız olarak bir çok uzman öneriyor (B II)
- GA ⇒ Viral yükten bağımsız olarak önerilebilir
- GB ⇒ Önerilir ancak doğru zamanlama ve bireysel faktörlere göre
- EACS ⇒ Viral yükten bağımsız olarak önerilir

DHHS:Department of Health and Human Service 2004
GA:German-Austrian Guidelines on ART of HIV Infection 2004
GB:British HIV Association(BHIVA) Guidelines 2003
EACS:European Guidelines 2003



AIDS'e İlerleme Risk Analizi

35 yaş	100 CD4/μ	200 CD4/μ	350 CD4/μ
Viral Yük 10.000	5,3	2,0	1,1
Viral Yük 100.000	10,6	4,1	2,3
55 Yaş			
Viral Yük 10.000	10,7	4,6	1.8
Viral Yük 100.000	20,5	9,2	3,6

Phillips A; CASCADE Collaboration. AIDS 2004;18(1):51-83.

CD4 200-350 AIDS'e İlerleme Risk Analizi



- ☯ ART başlandıktan sonra izlenmiş
- ☯ Tedavi başlama kararında CD4 hücre sayısı VY'ten daha önemli prognoz göstergesidir
- ☯ Progresyon riski yüksek
 - ☯ VY'ü 100.000 kop/mL olanlar
 - ☯ Yaşlı hastalar
 - ☯ IV ilaç kullanımı ile infekte olanlar
 - ☯ AIDS tanısı almış olanlar

Egger M.ark.Lancet 2002.360 (9327):119-29.



CD4 200-350 arasında

- ☯ Risk farklılıkları çok az veriye ve az zamana dayanmakta
- ☯ Tedavi başlama önerisi yapmak zor
- ☯ Bireysel faktörler önemli
 - ☯ Hasta istekli mi?
 - ☯ Tedaviye hazır mı?
 - ☯ İlaçlarını alabilecek mi?
- ☯ Tedavi kararı **alınmalı** veya **beklenmeli**

DHHS 2005 - Kılavuzu: Tedavi Ne Zaman Başlamalı



Klinik Kategori	CD4+ Hücre sayısı	Plazma HIV-1 RNA	Önerilen
AIDS-tanımlayan hastalık veya ağır semptomatik hasta	Her hangi bir değer	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik, AIDS	< 200	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik	200-350	Her hangi bir değer	Tedavi ile ilişkili bütün olasılıkları değerlendirerek tedaviye karar veriniz
Asemptomatik	> 350	> 100 000	?
Asemptomatik	> 350	< 100 000	Tedaviyi erteleyin

En Uygun Tedavi Başlama Zamanı? CD4 > 350



- 👁️ DHHS ⇒ VY > 100.000 kop/mL öneriyor
VY < 100.000 kop/mL önermiyor
- 👁️ GA ⇒ VY = 50.000-100.000 kop/mL öneriyor
VY = 50.000 tereddütlü
- 👁️ GB ⇒ Ertelenmeli
- 👁️ EACS ⇒ VY > 100.000 kop/mL öneriyor
VY 50.000-100.000 kop/mL düşünülmeli
VY < 50.000 kop/mL önermiyor

DHHS: Department of Health and Human Service 2004
GA: German-Austrian Guidelines on ART of HIV Infection 2004
GB: British HIV Association (BHIVA) Guidelines 2003
EACS: European Guidelines 2003



CD4 > 350 Beklemeyi Önerenler

- CD4'ü düşük olanlarda tedavi ile immün yapılanma oluşuyor
- İlaç yan etkileri, uyum güçlüğü ile tedavi yararı karşılaştırılmakta
- VY > 100.000 ise 3 ayda bir izlem
- VY < 100.000 ise mutlaka ertelenmeli (D II)

CD4 > 350 Başlamayı Önerenler



- İmmunolojik bozulma ve progresyon riski açısından başlanmalı

CASCADE çalışması

- Bireysel riskler progresyon açısından %0-50 arasında değişmekte

- 55 Yaş

- CD4 50hüc/ μ
- Viral yük 300.000 kopya/mL

} AIDS Riski %44.8

- 25 yaş

- CD4 500hüc/ μ
- Viral yük 3.000 kopya/mL

} AIDS Riski %0.3

Tedavi Ertelemenin Faydaları



- Yaşam kalitesinin düşmesi ve ilaç yan etkileri önlenir
- Tedavi seçenekleri korunur
- Direnç gelişimi gecikir
- Hasta tedavi koşullarını daha iyi anlar
- Yeni ilaçlar için zaman kazanılır
 - Daha etkin,
 - Daha az toksik,
 - Denenmiş

Tedavi Ertelemenin Zararları



- Tedavi ile düzelebilecek immün fonksiyonların geri dönüşümsüz bozulması
- AIDS'e ilerleme olasılığında artış
- Tedavisiz dönemde HIV geçiş riskinde artış

Asemptomatik Hastalarda Tedavi: SONUÇ

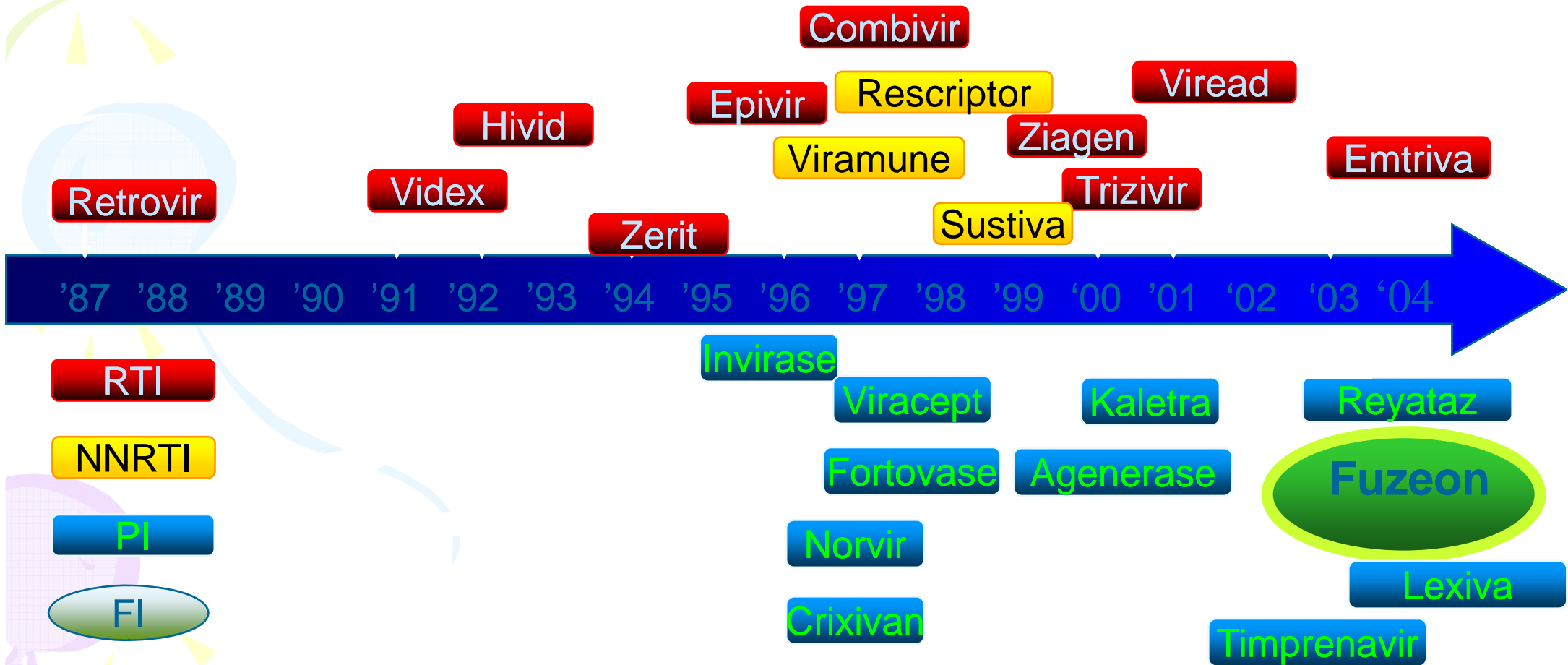


- $CD4 < 200 \text{ h}/\mu\text{l} \Rightarrow$ hemen tedavi planla
- $CD4 > 200 \text{ h}/\mu\text{l} \Rightarrow$ zaman var; bireysel öykü
- $CD4$ 'ün zaman içinde \downarrow hızı önemli
 - $CD4$ 'te azalma $80-100/\text{yıl} \Rightarrow$ tedaviye hemen başla
- $CD4 > 350 \text{ h}/\mu\text{l} \Rightarrow$ bekle, üç ayda bir izle
- $CD4 > 350 \text{ h}/\mu\text{l} + VY > 100.000 \text{ kop/ml} \Rightarrow$
daha sık (iki ayda bir) $CD4$ kontrolü
- $CD4 > 350 \text{ h}/\mu\text{l}$ tedavi başlanması:
 - VY çok yüksek
 - $CD4$ düşüşü hızlı
 - Hastanın tedavi isteği

Kullanıma Giren Antiretroviraller

1987 - 1995.... 4 antiretroviral

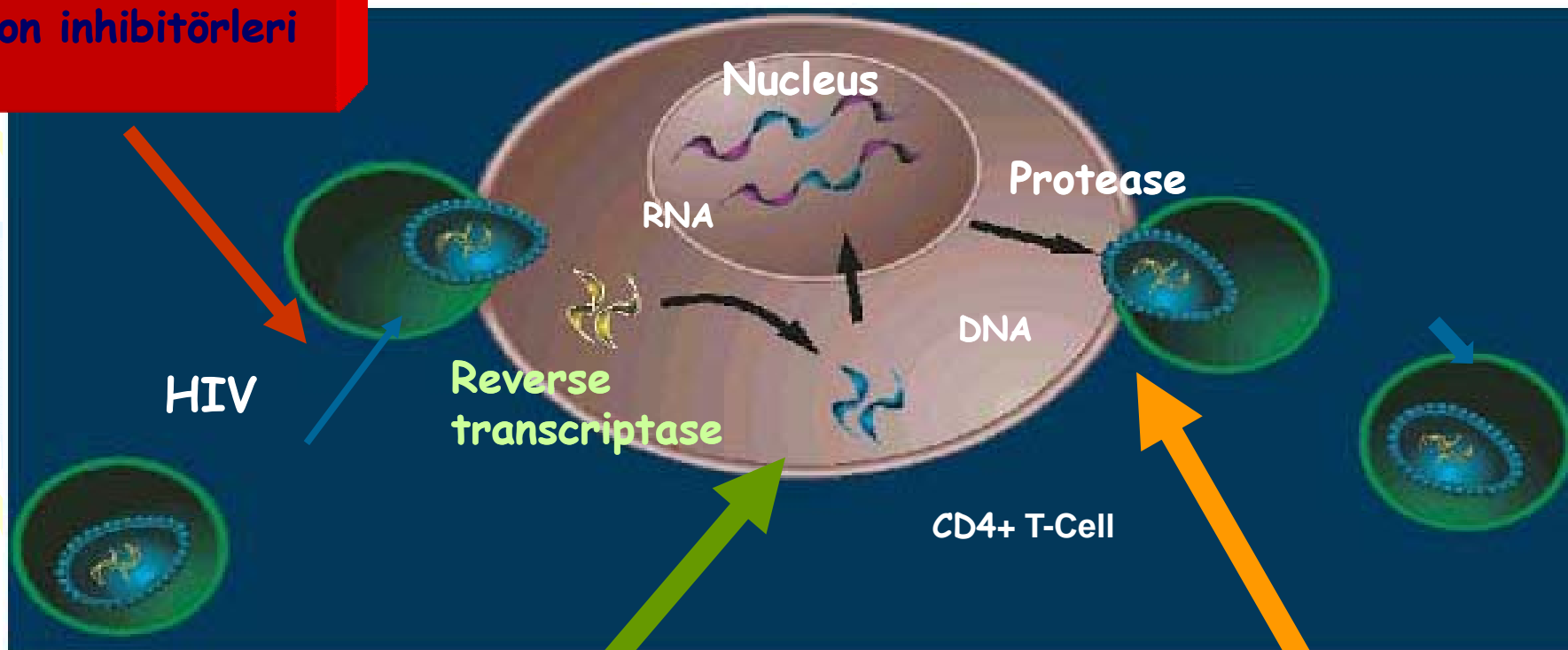
1995 - 20 yeni ürün



Tedavinin Hedefleri



Fusion inhibitörleri



HIV

Reverse transcriptase

CD4+ T-Cell

Reverse transcriptase inhibitors:
NRTI (nucleosides, nucleotides)
NNRTI

Protease inhibitors

Antiretroviral İlaçlar ve Grupları

- Zidovudin Retrovir*
- Lamivudin Epivir*
- Didanosin Videx*
- Stavudin Zerit*
- Zalcitabin Hivid*
- Abacavir Ziagen
- Tenofovir Viread
- Emtricitabin Emtriva
- ZDV+LMV Combivir*
- ZDV+LMV+AB=Trizivir

- Nevirapin Viramun*
- Efavirenz Sustiva
- Delavirdin Rescriptor

- Enfuvirtide Fuzeon

- Ritonavir Norvir*
- İndinavir Crixivan*
- Saquinavir Fortovase
- Saquinavir İnvirase
- Nelfinavir Viracept
- Amprenavir Agenerase
- Fosamprenavir Lexiva
- Atazanavir Reyataz
- Lopinavir/ritonavir Kaletra*
- Timprenavir

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNE KARAR VERİRKEN



EŞLİK EDEN DURUMLAR
DM
Hepatitis

GÜNLÜK YAŞAM
Doz sıklığı
İlaç adeti

BAŞLANGIÇ REJİMİ

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

TOKSİSİTE
Erken dönem
Geç dönem

Kombinasyon Tedavisi



☯ NNRTI Bazlı

(1 NNRTI+ 2 NRTI)

☯ PI Bazlı

(1-2 PI +2 NRTI)

☯ Üçlü NRTI



İlk Tercih Şemalar

NNRTI Bazlı	Efavirenz	Lamivudin veya Emtricitabin (A II)	Zidovudin veya Tenofovir	2-3 adet
PI Bazlı	Lopin/rit	Lamivudin veya Emtricitabin (A II)	Zidovudin	8-9 adet

Alternatif şemalar-NNRTI Bazlı



Efavirenz	Lamivudin veya Emtricitabin	Abacavir veya Didanosin veya Stavudin	(B II) 2-4 adet
Nevirapin	Lamivudin veya Emtricitabin	Zidovudin veya Stavudin veya Didanosin veya Abacavir veya Tenofovir	(B II) 3-6 adet

NNRTI Bazlı Şemalar



Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin

Avantajları

- Tedavi almamış hastalarda ilk seçenek
- Düşük ilaç sayısı
- PI lerinin sonraki tedavi için saklanmasını sağlar
- PI lerinde sık görülen yan etkiler yoktur

Dezavantajları

- Tek mutasyonla direnç gelişebilir
- Tüm üyeler arasında çapraz direnç oluşabilir
- Yan etkileri arasında; hepatotoksisite ve döküntü vardır

NNRTI Bazlı Şemalar



- ☹️ **Nevirapin** CD4+ T hücre sayısı
>250 hücre/mm³ kadınlarda ve
>400 hücre/mm³ erkeklerde **önerilmez**

Hepatotoksisite

- ☹️ Semptomatik ciddi ve hatta ölümcül
- ☹️ Ciltte döküntü
- ☹️ Ateş, grip benzeri tablo
- ☹️ Genellikle ilk 18 hafta içinde gelişir
- ☹️ Çeşitli hipersensitivite reaksiyonları

- ☹️ **Efavirenz** 1.trimesterde teratojen, nöropsikiyatrik
- ☹️ **Delavirdin** en az etkilidir; başlangıç tedavisinde önerilmez (D II)

Alternatif Şemalar - PI Bazlı



- **Atazanavir** + (lamivudin / emtricitabine) + (zidovudin / stavudin / abacavir / didanozin) + tenofovir + ritonavir-100
- **Fosamprenavir** + (lamivudin / emtricitabine) + (zidovudin / stavudin / abacavir / didanozin / tenofovir)
- **Fosamprenavir/ritonavir** + (lamivudin / emtricitabine) + (zidovudin / stavudin / abacavir / didanozin / tenofovir)
- **Indinavir/ritonavir** + (lamivudin / emtricitabine) + (zidovudin/stavudin/abacavir / didanozin / tenofovir)
- **Lopinavir/ritonavir** + (lamivudin / emtricitabine) + (stavudin/abacavir/didanozin / tenofovir)
- **Nelfinavir** + (lamivudin / emtricitabine) + (zidovudin / stavudin / abacavir / didanozin / tenofovir)
- **Fosamprenavir/ritonavir** + (lamivudin / emtricitabine) + (zidovudin / stavudin / abacavir / didanozin / tenofovir)

PI Bazlı Şemalar



Avantajları

- NNRTI larının sonraki tedavi için saklanması sağlar
- Sağ kalım verilerinin de olduğu en uzun süreli prospektif çalışma verileri

Dezavantajları

- Metabolik yan etkiler
 - Yağ dağılımında bozulma
 - Dislipidemi
 - İnsülin direnci
- Kc enzimleri ile etkileşim
 - ⇒ İlaç etkileşimleri
- Doz aralığı, yemekle etkileşim, ilaç yükü

PI Bazlı Şemalar



- Lopinavir/ritonavir ilk tercih (A II)
- Atazanavir (B II)
 - Tek doz kullanılır
 - Hiperlipidemi yapmaz
 - İndirekt hiperbilirubinemi yapar
- Fosamprenavir/ritonavir (B II)
 - Tek doz kullanılır
- Ritonavir/indinavir (B II)
 - Böbrek taşı oluşturur
- Nelfinavir (C II)
 - Gebelerde güvenle kullanılır
 - Diare haricinde iyi tolere edilir
- Ritonavir/saquinavir (B II)

Üçlü NRTI Bazlı Şemalar (C II)



Zidovudin+Lamivudin+Abacavir=TRİZİVİR

Avantajları

- Düşük ilaç sayısı
- İlaç-ilaç etkileşimi az
- PI ve NNRTI lerinde sık görülen yan etkiler yoktur

Dezavantajları

- Virolojik aktivitesi düşüktür
- Çalışmalarda erken virolojik başarısızlık bildirilmiştir

PI veya NNRTI lı şema yan etki, ilaç etkileşimi ve karmaşık doz şeması nedeniyle tercih edilmezse

Önerilmemesi Gereken Şemalar



☯ Monoterapi (E II)

- ☯ Sadece gebe kadında (VY<1000 kop/mL) perinatal HIV geçişini önlemek için kullanılabilir

☯ NRTI (E II)

- ☯ Hızlı direnç gelişir
- ☯ Sadece virolojik hedeflere ulaşıldı ise devam önerilir

☯ Üçlü NRTI olarak

- ☯ Abacavir+Tenofovir+Lamivudin/emtricitabin (E II)

Özel Hasta Gruplarında ART



- Akut HIV infeksiyonu
(Akut Retroviral Sendrom)
- Hamileler
- TBC-HIV koinfeksiyonu

Akut HIV İnfeksiyonu-**FAYDA**



- Akut hastalığın şiddetini azaltır
- Başlangıçtaki virüs yükünü azaltarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir
- Viral replikasyonu baskıladığı için oluşacak mutasyonları da azaltır
- İmmun fonksiyonu korur
- Virüs geçiş riskini azaltır

Akut HIV İnfeksiyonu-ZARAR



- ☯ Klinik faydasını bilmeden ART ye
- ☯ İlaç yan etkilerine
- ☯ ART direnci gelişmesine
- ☯ Sürekli tedavi gereksinmesine
- ☯ Yan etkilerin yaşam kalitesini düşürmesine

maruz kalmak

Gebelikte HIV İnfeksiyonu



- HIV infekte gebe kadının tedavisi, gebe olmayan HIV infekte kadın gibi düzenlenir
- Ayrıca 3 fazda uygulanacak zidovudin tedavisi önerilir
 - Amaç perinatal HIV geçişini önlemek
 - Gebeliğin 14. Haftasında başlanır, gebelik süresince
 - Doğum sırasında IV
 - Doğumdan sonra bebeğe ilk 6 hafta uygulanır
 - Perinatal geçiş riski %66 azaltılmıştır

Gebelikte HIV İnfeksiyonu



	ÖNERİLEN	ALTERNATİF	ÖNERİLMİYEN
NRTI	ZİDOVUDİN LAMİVUDİN	DİDANOZİN EMTRİCİTABİN STAVUDİN ABACAVİR	ZALCİTABİN
NNRTI	NEVİRAPİN		EFAVİRENZ DELAVİRDİN
PI	NELFİNAVİR SAQUİNAVİR	İNDİNAVİR LOPİN/RİTON RİTONAVİR	AMPRENAVİR FOSAMPRENAVİR ATAZANAVİR

Gebelikte HIV İnfeksiyonu



- Özellikle ilk trimester de Efavirenz içeren kombinasyonlar kullanılmamalı
- Didanozin ve Stavudin çok gerekmedikçe kullanılmamalı (laktik asidoz, kc steatozu ve/veya pankreatit riski)
- Nevirapin CD4 hücre sayısı >250 olan kadınlarda hepatotoksisite yapabilir
- Amprenavirin oral sıvı formu yüksek düzeyde propilen glikol içermekte

TBC/HIV Ko-İnfeksiyonu



- HIV enfeksiyonu aktif tbc gelişme riskini ↑
- Tbc enfeksiyonu HIV progresyonunu ↑
- Tbc lu hastalarda ART kullanımında
 - Tedavilerin sırasına karar vermek
 - İlaç etkileşimleri (özellikle rifamisinlerle)
 - Hepatotoksisite riskinde artış
 - İmmun rekonstitüsyon gelişmesi (Paradoksal Reaksiyon)

TBC/HIV Ko-İnfeksiyonu



- ART alan hastalarda tbc tedavisi ⇒
ART yi tekrar değerlendir
- ART almıyorsa, $CD4 < 50$ değilse
 - Tbc tedavisine başla (A II),
 - ART'yi 4-8 hafta ertele (B III)
- Tbc tedavisi (A I)
 - INH+RIF+PZA+EMB/SM 2 ay
 - INH+RIF 4-7 ay

TBC/HIV Ko-İnfeksiyonu



- 👁️ **Hepatotoksisite açısından**
 - 👁️ Klinik ve laboratuvar ile takip edilmeli
- 👁️ **Rifamisinlerle ilaç etkileşimleri**
 - 👁️ PI ve NNRTI lerle etkileşirler (düzeyleri düşer)
 - 👁️ Rifamisin mutlaka şemaya eklenmeli
 - 👁️ Ritonavir veya efavirenz tam dozda kullanılabilir
 - 👁️ Rifabutin doz ayarlanarak kullanılabilir
- 👁️ **Paradoksal Reaksiyon**
 - 👁️ Ateş, yeni LAP, akc infiltrasyonunda artma, yaygın plevral efuzyon
 - 👁️ Ağır değilse ART+antiTBC tedavisine devam +NSAA
 - 👁️ Ağır ise yüksek doz prednison (1mg/k 1-2 hf)



TEŞEKKÜRLER