

KLİMİK GÜZ OKULU 2012

YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK

31 EKİM - 3 KASIM 2012

PALOMA PASHA RESORT HOTE
ÖZDERE / İZMİR

YENİ ANTİVİRALLER

Prof. Dr. A. Çağrı Büke



Antiviral ilaçların tarihçesi

- Spesifik antiviral tedavi kavramı ilk defa 1946'da ortaya atıldı (Kabakulak ve çiçek virüsleri için)
- İlk denemeler sülfonamidler ile gerçekleştirildi

Sonuç;

- Virüsler antibiyotiklere duyarlı değil (dogma)
- Hücre içi parazitlere yönelik selektif toksisitenin elde edilmesi mümkün değil (20 yıl virologlar)

Antiviral ilaçların tarihçesi (2)

- 1957'de İnterferon'un keşfi (Isaacs ve Lindenmann)
- Ancak bugünkü etkinliği bilinmiyor
- Antiviral özelliği saptanan ilk ilaç "idoxuridin"
- 1959'da Dr Bill Prusoff anti-neoplastik ilaç çalışmaları sırasında idoxuridin'in özellikle HSV olmak üzere DNA virüslerine karşı spesifik inhibitör bir etki gösterdiğini saptıyor
- 1962'de Dr. Herbert Kaufman klinik etkinliğini gösteriyor

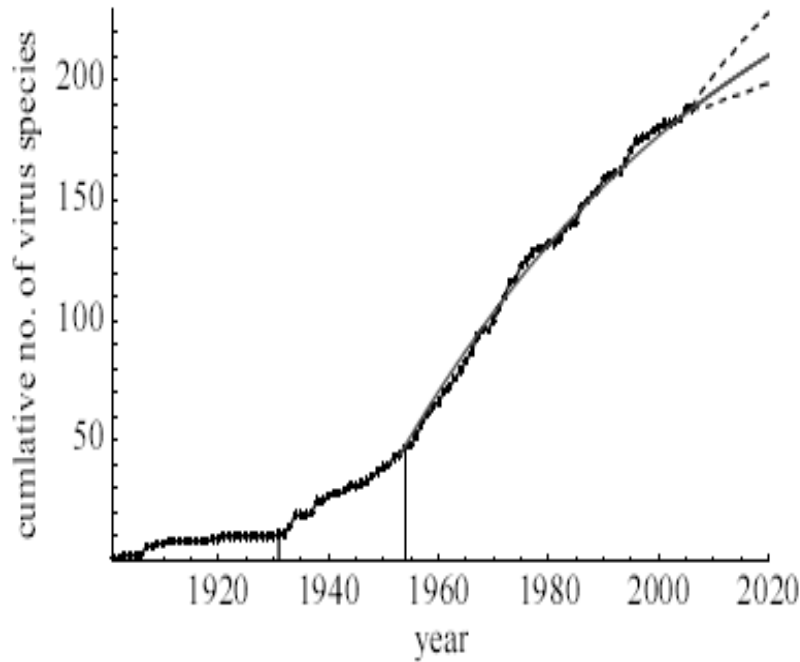


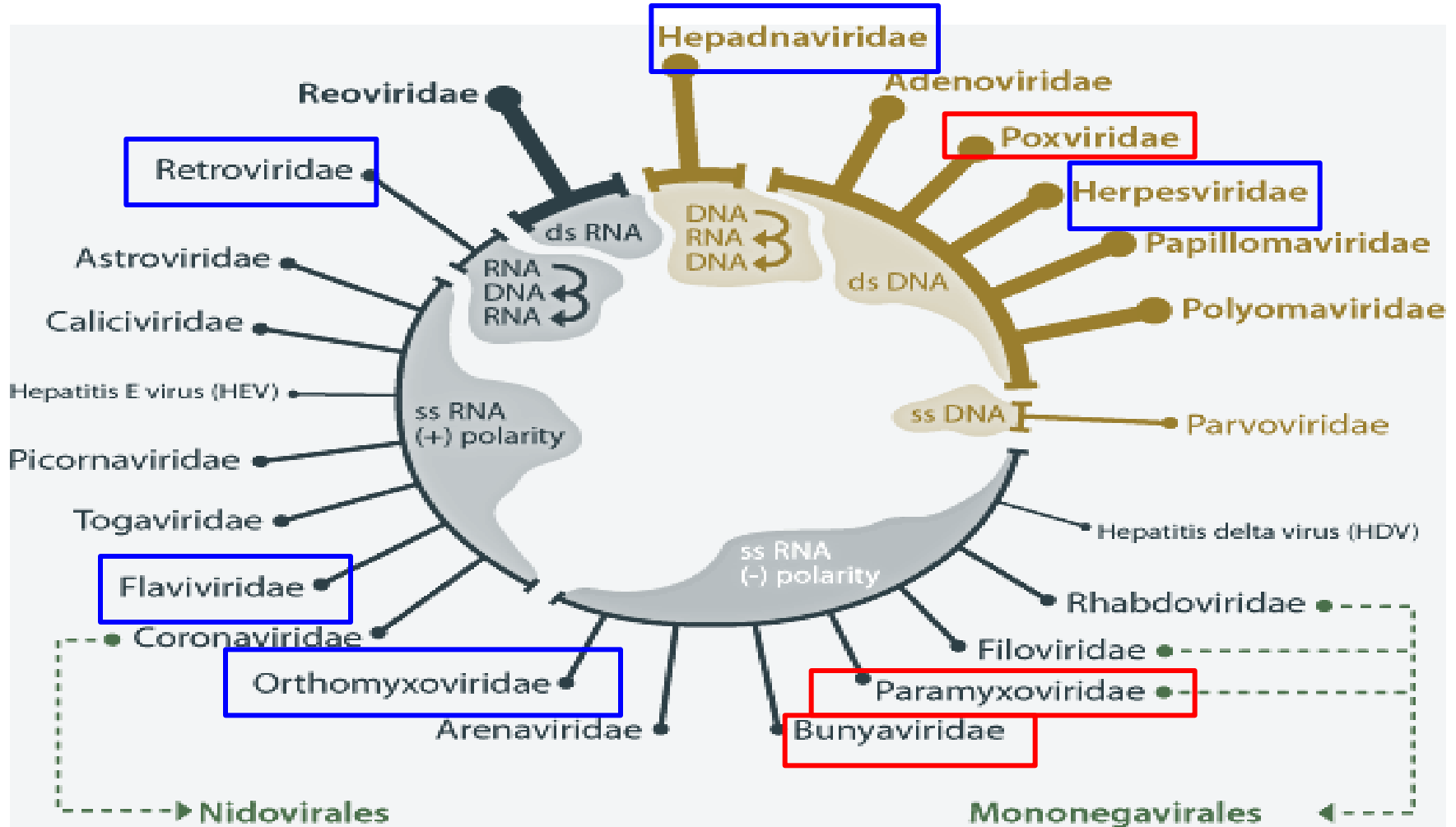
Figure 1. The discovery curve for human virus species.

**Woolhouse ME et al. *Proc. R. Soc.* 2008;
275: 2111-2115**

- Yılda ortalama 2'den fazla yeni virüs türü saptanmakta
- 2020'de > 200 virüs türü tahmin edilmektedir
- Çoğu virüslere bağlı gelişen hastalıklarda spesifik antiviral tedaviye gereksinim yoktur

Günümüzde klinikte antiviral ilaçlar 5 farklı virüs grubuna yönelik olarak kullanılmaktadır

Son yıllarda; Poxvirüs, RSV, Hemorajik ateş virüsler



Herpes tedavisinde kullanılan antiviraller

- | | | |
|---------------|------------------|-------------------------|
| • Asiklovir | • Pensiklovir | Ex-lovir %1 krem |
| • Brivudin | | Vectavir %1 krem |
| • Sidofovir | • Famsiklovir | Fomvir 250 mg tbl |
| • Fomivirsen | | Virmal 125, 250, |
| • Foscarnet | | 500, 750 mg tbl |
| • Gansiklovir | • Valasiklovir | Valtrex 500 mg, 1 g tbl |
| • Vidarabin | • Valgansiklovir | Valcyte 450 mg tbl |

Pensiklovir

- Asiklik guanin analogudur
- Kimyasal olarak asiklovire benzer
- Gastrointestinal yoldan emilim zayıftır
- Topikal olarak kullanılır
 - Mukokütanöz herpes
 - Rekürren herpes labialis

%1 krem 2 saat ara ile uygulanır

- İyileşme hızlıdır
- Ağrı hızla azalır

Famsiklovir

- Pensiklovirin diaçil 6-deoksi analogudur
- Oral yoldan hızla emilir
- Biyoyararlanım %77'lere ulaşır
- Famsiklovir pensiklovire metabolize olur
- Pensiklovir plazma konsantrasyonu 1 saatte tepe noktasına ulaşır
- Böbreklerden pensiklovir ve deoksi öncü madde olarak atılır

Famsiklovir (2)

- HSV-1
- HSV-2
- VZV

-
- EBV

- Etkisini pensiklovir ile gösterir
- Pensiklovir trifosfat viral DNA polimerazı için substrat rolünü oynar
- Herpes DNA sentezini baskılar

Famsiklovir endikasyonları

- Herpes zoster tedavisi

250 mg tbl 8 saat ara ile 7 gün

500 mg tbl 8 saat ara ile 7 gün post herpetik nöralji

- Rekürren genital herpes tedavisi
- Rekürren herpes labialis tedavisi

Famsiklovir yan etkileri

- En ciddi yan etkiler;
 - Baş ağrısı ve kusma
- Nadiren;
 - Akut böbrek yetmezliği



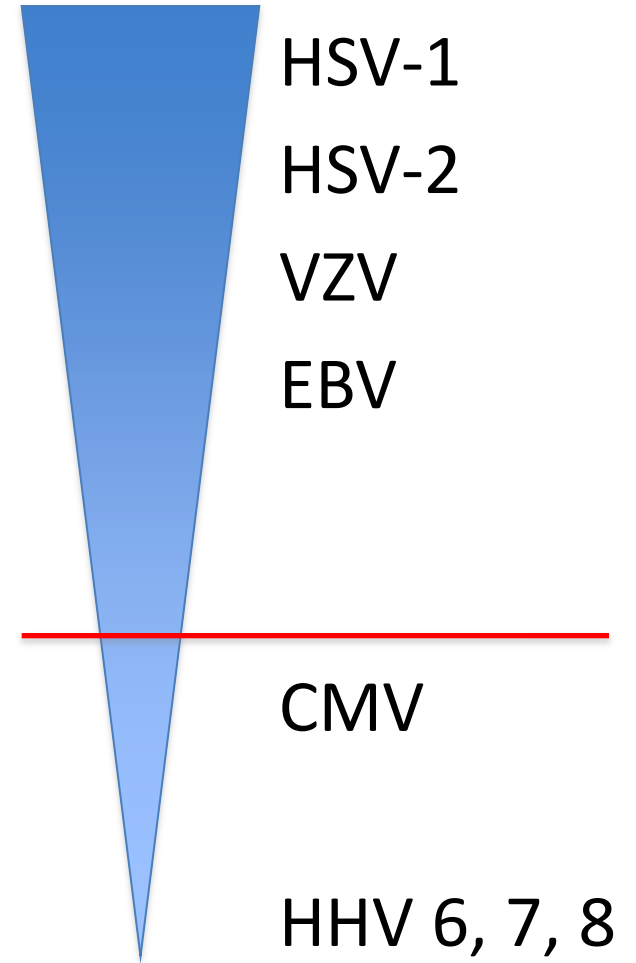
- Doz ayarlaması gerekir
- KrKl 30 – 59 2 x 250 mg 2 x 500 mg
- Kr Kl < 30 250 mg 500 mg

Valasiklovir

- Asiklovirin L-valil esteridir
- Biyoyararlanımı asiklovirden daha yüksektir %55
- Valasiklovir emildikten sonra barsaktan ilk geçiş sırasında ve hepatik metabolizma ile tümü asiklovire metabolize olur
- Tepe serum konsantrasyonuna 1-3 saatte ulaşır
- Serum asiklovir düzeyi valasiklovir kullananlarda çok daha yüksektir

Valasiklovirin etki mekanizması ve spektrumu

- Etkili olabilmesi için ACV-3P'a dönüşmelidir
- Bu süreçte önce viral timidin kinaz
- Sonra konak hücre kinazı rol oynar
- ACV-3P viral DNA polimerazı için bir substrat görevi görür
- DNA zincirine eklenmesi virüs çoğalmasını durdurur



Valasiklovir endikasyonları

- Primer ve rekürren herpes genitalis tedavisi
- Rekürren herpes labialis tedavisi
- VZV tedavisi (HIV ile enfekte / Tx alıcıları)

500 mg tbl 12 saat ara ile 7 gün

- Zoster tedavisi

1000 mg tbl 8 saat ara ile 7 gün

İlk doz döküntüyü takip eden ilk 48 saat içinde verilmeli

- Akut retinal nekroz tedavisi

Valasiklovir endikasyonları (2)

- Böbrek Tx olgularında CMV'yi önlemede kullanılır
 - Kalp Tx
 - Karaciğer Tx
 - Akciğer Tx
 - Pankreas Tx
 - İnce barsak Tx
- 
- alıcılarında etkinlik
saptanmamıştır

Valasiklovir

Yan etkiler ve direnç gelişimi

- Gastrointestinal sistem yakınmaları (bulantı, karın ağrısı)
- Miyelosüpresyon
- Döküntü
- HIV ile enfekte
- Allojenik kemik iliği nakli
- Böbrek nakli



TTP / HÜS

Valgansiklovir

- Gansiklovirin öncü maddesidir
- Oral yoldan çok iyi emilir
- Barsaktan ilk geçiş sırasında ve hepatik metabolizma ile gansiklovire dönüşür
- Valgansiklovir yiyeceklerle birlikte alındıktan sonra gansiklovir biyoyararlanımı %60
- Plazmada tepe noktasına 1-3 saatte ulaşır
- Böbrekten atılır

Valgansiklovirin etki mekanizması

- Etkisini gansiklovir-trifosfat halinde gösterir
- CMV DNA polimerazı için substrat rolü görür
- Virüs çoğalmasını baskılar

Valgansiklovir endikasyonları

- AIDS'li olgularda CMV retinitisi tedavisi (ilk onay)

450 mg tbl. 12 saat ara ile 900 mg 21 gün

- CMV D⁺ / R⁻ böbrek, kalp ya da böbrek-pankreas Tx alıcılarında CMV hastalığını önlemek için

ABD'de KC Tx alıcıları için onay yoktur (invazif CMV hst artış). Ancak pek çok ülkede tüm solid organ Tx'lilerde CMV'yi önlemede kullanılmaktadır

900 mg tbl/gün 10 güne kadar başlayıp 100. güne kadar

Valgansiklovir endikasyonları (2)

- Pediatrik kalp ve böbrek Tx alıcılarında CMV'yi önlemede onayı mevcuttur
- Tx alıcılarında asemptomatik CMV enfeksiyonunun preemptif tedavisinde kullanılabilmektedir
- Tx alıcılarında hafif-orta şiddette CMV hastalığının tedavisinde IV gansiklovir kadar etkilidir

Transplantation:

15 January 2012 - Volume 93 - Issue 1 - pp 61-68

doi: 10.1097/TP.0b013e318238dab3

Clinical and Translational Research

Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: 1-Year Results of a Randomized Clinical Trial

Witzke, Oliver^{1,8}; Hauser, Ingeborg A.²; Bartels, Michael³; Wolf, Gunter⁴; Wolters, Heiner⁵; Nitschke, Martin⁶; for the VIPP Study Group

Results. Overall, CMV infection (asymptomatic CMV viral load ≥ 400 CMV DNA copies/mL proven by CMV-PCR) was significantly higher in recipients under preemptive therapy (38.7% vs. 11.0%, $P < 0.0001$), with the highest incidence in D+/R+ preemptive patients (53.8% vs. 15.6%, $P < 0.0001$). D+/R+ recipients with preemptive therapy also had the highest rate of CMV disease (CMV syndrome and tissue-invasive disease that was clinically diagnosed and biopsy proven) (19.2% vs. 4.4%, $P = 0.003$). Renal function assessed by creatinine clearance was similar for both groups. Graft loss occurred in 7 vs. 4 patients on preemptive versus prophylactic therapy ($P > 0.05$). Tolerability was similar for both treatment groups.

Conclusions. Oral valganciclovir prophylaxis significantly reduces CMV infection and disease, particularly for D+/R+ patients. Hence, our study supports routine prophylaxis for all D+/R+ recipients.

Profilaksi preemptif tedaviye göre
CMV enfeksiyonunu önlemede daha etkili

Valgansiklovir yan etkileri

- En sık kemik iliği baskılanması
- GIS yakınmaları
 - İshal
 - Bulantı
 - Kusma

Valgansiklovir direnci

- UL97 gen (CMV kinazı kodlar) mutasyonu
- UL54 gen (CMV DNA polimerazı kodlar) mutasyonu

influenza tedavisinde kullanılan antiviraller

- M2 İnhibitörleri
 - Amantadin - Rimantadin
- Direnç oranları yüksek olduğundan kullanımları sınırlı
- Günümüzde nöraminidaz inhibitörleri kullanılmakta

Oseltamivir

Enfluvir 75 mg kaps, 12 mg sol.

Oseflu 30 mg, 45 mg, 75 mg kaps 30 mg
saşe

Tamiflu 30 mg, 45 mg, 75 mg kaps

Zanamivir

Relenza Rotadisk+diskhaler 5 mg blister

Oseltamivir

- İnfluenza A ve B virüslerinin çoğalmasını engelleyerek etkili olur
- Viral nöraminidazı selektif olarak bloke eder, virüsün enfekte hücrelerden salınımını önler
- Oral yoldan emilimi yüksektir
- Tepe serum konsantrasyonuna alındıktan 1 saat sonra ulaşır
- Oseltamivir fosfatın biyoyararlanımı %75 dir

Oseltamivir (2)

- ≥ 1 yaş çocuk ve erişkinlerde İnfluenza A ve B enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır
- Hastalık başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde tedaviye başlanmalıdır

75 mg kaps. 12 saat ara ile bir kaps. 5 gün

- İnfluenza A H1N1, İnfluenza A H3N2 ve İnfluenza B virüslere bağlı ateşli süreci kısaltır

Oseltamivir (3)

- ≥ 1 yaş çocuk ve erişkinlerde İnfluenza A, B, pandemik influenza temas sonrası profilakside

75 mg kaps. Günde tek doz 10 gün – 6 ay

- Profilakside oseltamivir ile zanamivir arasında istatistiksel fark yoktur

Oseltamivir yan etkileri

- Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, uykusuzluk, baş dönmesi
- Nöropsikiyatrik (deliryum, anormal davranışlar, halüsinasyon)

Oseltamivir direnci

- İnfluenza A'da direnç bildirilmiştir
- RZ92K ve H274Y gen direnci oseltamivir direncinden sorumludur

Zanamivir

- Nöraminidaz inhibitörü
- Oral yoldan emilimi çok düşüktür
- İnhalasyonla kullanılır
- Etki mekanizması oseltamivir ile aynıdır
- İnfluenza A ve B tedavi ve kemoprofilaksisinde kullanılır
- İlk 48 saat içinde başlanmalıdır

Zanamivir (2)

- İnfluenza A ve B
- Tedavi 7 yaş ve üstü

5 mg blister 12 saat ara ile 10 mg 5 gün süre ile

- Profilaksi 5 yaş ve üstü

5 mg blister 10 mg tek doz 10 gün süre ile

21 gün süre ile salgında

Kronik HBV tedavisinde kullanılan antiviraller

Etkin madde

- İnterferon
- Adefovir
- Lamivudin
- Entekavir
- Telbivudin
- Tenofovir
disoproksil
- Emtrisitabin

Ticari adı

- Baraclude 0.5 g; 1 g tbl
- Hednavir 0.5 g;; 1 g tbl
- Sebivo 600 mg
- Sotacar 245 mg
- Tenoviral 245 mg
- Viread 245 mg

Entekavir

- Guanozinin nükleozid analogudur
- Lamivudine dirençli olanlar dahil en etkili kronik HBV ilacı olarak kabul edilir
- Oral yoldan iyi emilir
- Tepe plazma konsantrasyonuna 30-90 dk da ulaşır
- Oral biyoyararlanımı %100 dür
- Plazma konsantrasyonu düşüktür
- Hücre içi yarılanma ömrü uzundur
- Glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile atılır

Entekavir (2)

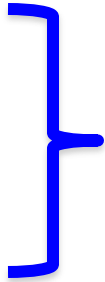
- Etkisini HBV DNA polimeraz enziminin 3 spesifik fonksiyonunu baskılayarak gösterir
- Daha önce tedavi almamış olgularda

0.5 mg tbl PO tek doz/gün

- Lamivudin tedavisi sırasında HBV viremisi gelişen
- Dekompanse karaciğer hastalığı olan

1 mg tbl PO tek doz/gün

Entekavir (3)

- Randomize çalışmalarda
 - HBeAg (+), anti-HBe (-) olgularda entekavir lamivudinden çok daha etkili
 - Histolojik yanıt
 - HBV DNA baskılanması
 - ALT normale dönmesi / düzelme
- 
- Entekavir ile daha iyi sonuç

Entekavir yan etkileri ve direnç gelişimi

- Baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, ishal, uykusuzluk
- Entekavire direnç gelişmesi için en az 3 farklı mutasyon gereklidir

Direnç oranı

- | | | |
|------------------------------------|--------|-----|
| • Nükleozid almamış olgularda | 5. yıl | %1 |
| • rtM204V/I mutasyonu gelişenlerde | 5. yıl | %51 |

Telbivudin

- Sentetik timidin nükleozid analogudur
- Diğer HBV ilaçlarından farkı HIV'e etkisinin olmayışıdır
- Oral yoldan iyi emilir
- Tepe plazma konsantrasyonuna 3 saat sonra ulaşır
- Glomerüler filtrasyon ile atılır
- Etkisini viral DNA polimerazı baskılayarak gösterir

Telbivudin endikasyonları ve kullanımı

- Kronik HBV'ye bağlı KC hastalığında
- Aktif viral çoğalma varlığında
- Serum ALT değerlerinde HBV'ye bağlı artışta
- Aktif KC enflamasyonu ve fibrozis histolojik kanıtı varlığında

HBV DNA 10.000 kopya/ml (2000 IU/ml)

HAI $\geq$ 6 veya fibroz $\geq$ 2

2-18y ALT > 2 kat ve HAI $\geq$ 4 veya fibroz $\geq$ 2

600 mg tbl. Günde tek doz PO

Telbivudin

Lamivudin ve adefovir ile karşılaştırıldığında

- HBV DNA düzeylerinde azalma lamivudin ve adefovirden çok daha fazladır

- ALT normale dönmesi

- HBe Ag serokonversiyonu

} Fark
} Yoktur

Telbivudinin yan etkileri

- Halsizlik, yorgunluk, GİS semptomları ve döküntü
- Periferal nöropati ve miyopati
- Kreatinin kinaz artışı
- Periferal nöropati ve miyopati durumunda telbivudin sonlandırılır
- Telbivudine direnç 96 hft tedavi sonrası %25 dir

Tenofovir disoproksil

- Adenozin monofosfatın asiklik fosfanat diester analogudur
- En etkili kronik HBV ilaçlarından birisi olarak kabul edilir
- Oral yoldan hızla emilir. Yiyecek ile birlikte emilim artar
- Plazma tepe konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır
- Başlıca aktif tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon ile atılır

Tenofovir disoproksil (2)

- Etkisini virüs DNA'sına inkorpore olup virüsün çoğalmasını baskılayarak gösterir
- Tenofovir ile adefovir'in karşılaştırıldığı çalışmalarda HBV DNA baskılanması tenofovir alanlarda çok daha fazladır
- HBe Ag (+) hastalarda tenofovir ile biyokimyasal yanıt adefovire göre çok daha yüksektir
- Anti-HBe serokonversiyon oranları ve histolojik yanıt açısından adefovir ile tenofovir arasında fark yoktur

Tenofovir disoproksil

yan etki ve direnç

- Bulantı, kusma
- Halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı
- Nefrotoksisite, nefrit, böbrek yetmezliği
- Primer direnç mutasyonları iyi tanımlanmış değildir

300 mg PO günde tek doz

Kronik HCV tedavisinde kullanılan yeni antiviraller

Etkin madde

- İnterferon
- Ribavirin
- Boseprevir
- Telaprevir

Ticari adı

- Victrelis 200 mg sert kaps.
- İncivo 375 mg film tbl.

Boseprevir

- HCV genotip 1 tedavisi için onay almış ilk proteaz inhibitörüdür
- Oral yoldan alındıktan sonra serum tepe noktasına 2 saatte ulaşır
- Yiyecekler ile birlikte emilim artar
- Primer karaciğerde metabolize olur
- Reversibl olarak HCV yapısal olmayan proteine bağlanarak virüs replikasyonunu baskılar
- Standart tedavi ile kombine edilerek kullanılır

Boseprevir (2)

- 22 ya da 44 hafta standart tedavi ile kombine edildiğinde kalıcı viral yanıt (KVY) oranı artmaktadır

	Standart + Boseprevir	X	Standart
Beyaz	%67 (22)	%68 (44)	%40
Zenci	%42 (22)	%53 (44)	%23

- Standart tedaviye karşın rölaps ya da KVY gelişmeyenlerde

Boseprevir (3)

- Standart tedaviye karşın rölaps ya da KVV gelişmeyenlerde bokeprevir ile KVV daha yüksek

Standart + Boseprevir	X	Standart
%59 (32 hafta)		%21
%66 (44 hafta)		

800 mg tbl 8 saat ara ile bir tbl. PO

Boseprevir yan etkileri

- Flu benzeri yakınmalar
- Bulantı
- Anemi
- Boseprevir'in standart tedaviye eklenmesi ile anemi gelişme riski iki kat artar
- Eritropoetin'e ihtiyaç olabilmekte

Telaprevir

- Yapısal olmayan $\frac{3}{4}$ serin proteazları spesifik olarak baskılayarak etkili olur
- Oral yoldan alındıktan sonra tepe plazma konsantrasyonuna 4-5 saatte ulaşır
- Karaciğerde metabolize olur
- Genotip 1 HCV'de standart HCV tedaviye eklendiğinde kalıcı viral yanıt oranları artar

Telaprevir (2)

Peg IFN α - Ribavirin + Telaprevir 12 hafta

+

Peg IFN α – Ribavirin 12 hafta

(HCV RNA (-) 4 ve 12. Hft)

ya da

Peg IFN α – Ribavirin 36 hafta

(HCV RNA (+) 4 ve 12.

Hft)

Telaprevir (3)

- Daha önce HCV genotip-1 tedavisi alanlarda da telaprevir ile KVV yüksek

750 mg tbl 8 saat ara ile birer tbl PO

- En ciddi yan etki anemi, nötropeni ve döküntüdür
- Sistemik belirtiler ile seyreden deri döküntüsü durumunda tedavi sonlandırılmalı

HIV enfeksiyonu tedavisinde
yeni antiviral ilaçlar

Olgu

- 35 yaşında erkek
- Kan bağıışı için yapılan tarama sırasında anti-HIV-1 pozitif olarak saptanıyor
- HIV doğrulama test sonucu pozitif bulunuyor
- Hiç bir yakınması yok
- Altta yatan herhangi başka bir hastalığı yok
- CD4 T hücre sayısı $300/\text{mm}^3$
- HBV ve HCV koenfeksiyonu söz konusu değil

Antiretroviral tedaviye başlanmalı mı?

Tüm HIV enfekte olgularda

- CD4 T hücresi $<350 /\text{mm}^3$ (AI)
- CD4 hücresi $350 - 500 /\text{mm}^3$ (AII)
- CD4 hücresi $>500 /\text{mm}^3$ (BIII)

Aşağıdaki koşullarda CD4 T hücre sayısına bakmaksızın

- Hamilelik (AI)
- AIDS tanımlayıcı hastalık varlığında (AI)
- HIV ilişkili nefropati durumunda (AII)
- HIV/hepatitis B virus (HBV) ko-enfeksiyon (AIII)

Hangi antiretroviral ilaçlar ?

NNRTI temelli tedavi

Efavirenz (EFV)/ Tenofovir (TDF)/ Emtrisitabin (FTC) AI
_____ Truvada _____

Proteaz inhibitörü temelli

Atazanavir (ATV)/ritonavir (r) + TDF/FTC AI

Darunavir (DRV) / r + TDF/FTC AI

İntegraz sarmal transfer inhibitörü temelli

Raltegravir (RAL) + TDF/FTC AI

Gebelerde

Lopinavir/ritonavir + ZDV+3TC

Alternatif tedavi seçenekleri

NNRTI temelli tedavi

EFV + Abakavir (ABC)/Lamivudin (3TC)

BI

Rilpivirin (RPV) / TDF/FTC

BI

RPV + ABC/3TC

BIII

Proteaz inhibitörlü tedavi

ATZ/r + ABC/3TC

BI

Fosamprenavir (FPV)/r + ABC/3TC

BI

Lopinavir/r + ABC/3TC

BI

DRV/r + ABC/3TC

BIII

İntegraz sarmal transfer inhibitörü temelli

Raltegravir (RAL) + ABC/3TC

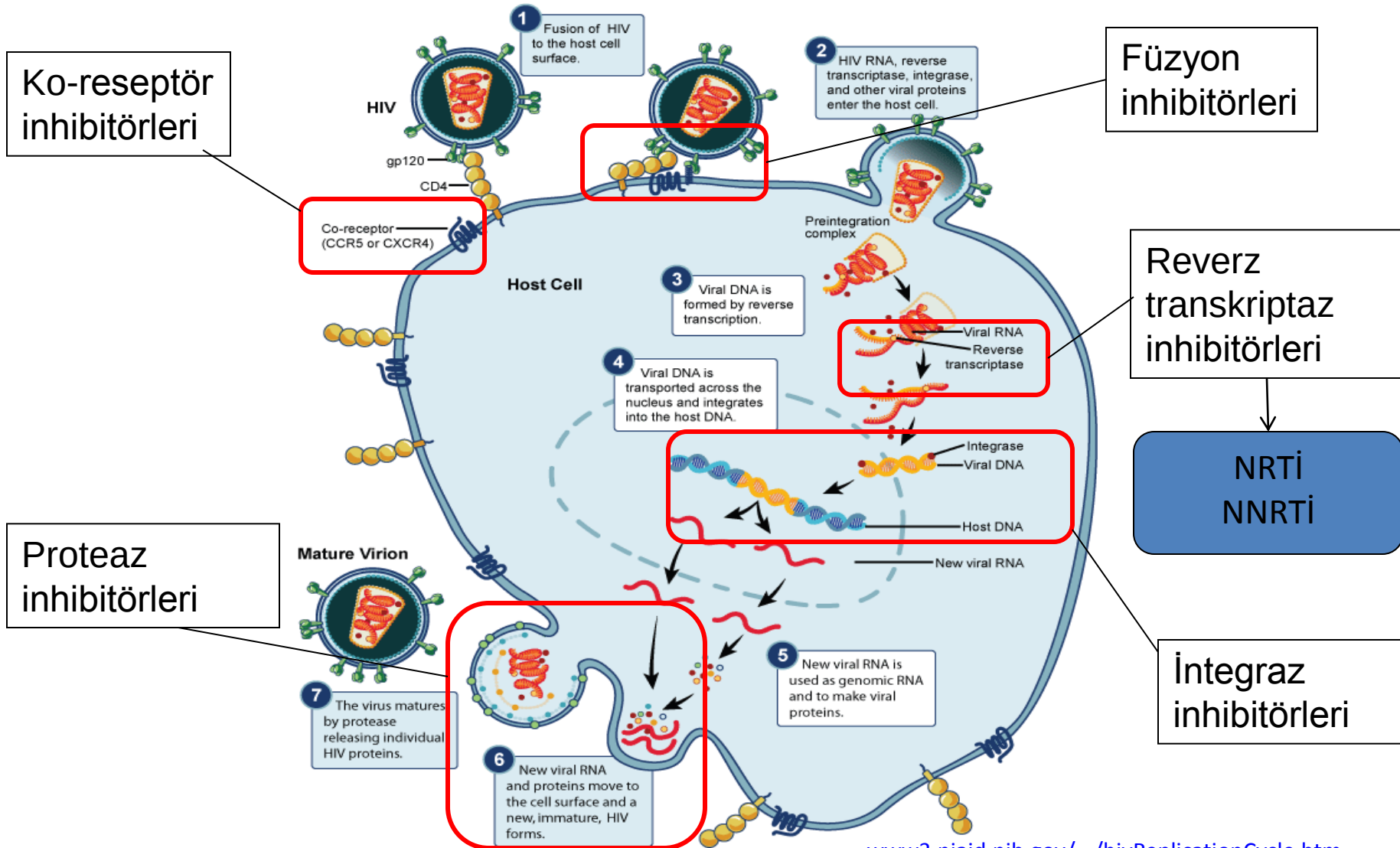
BIII

Antiretroviral tedavi öncesi göz önünde bulundurulması gerekli koşullar

- İlaç etkileşimleri ve yan etkiler
- Altta yatan hastalıklar (KVS, KC, psikiyatrik, böbrek, tbc)
- Gebelik veya gebelik gelişmesi potansiyeli
- Genotipik ilaç direnç testi sonuçları
- Hastanın uyum açısından değerlendirilmesi
- İlacın uygunluğu (sayısı, doz sıklığı, aç/tok, sıvı ile, saklama koşulları)

Antiretroviral ilaçlar

Antiretrovirallerin hedefleri



Nükleozid reverz transkriptaz inhibitörleri

Abakavir	Ziagen	2 x 300 mg/ 600 mg
Abakavir+Zidovudin+Lamivudin	Trizivir (300+300+150 mg) 2 x 1 tbl.	
Abakavir + Lamivudin	Epzicom (600+300 mg) tek tbl	
Didanozin	Videx	400 mg kaps tek doz
Emtrisitabin	Emtriva	200 mg kaps tek doz
Emtrisitabin+Efavirenz+Tenofovir	Atripla (200+600+300mg) 1 tb yatmadan	
Emtrisitabin+Rilpivirin+Tenofovir	Complera (200+25+300mg) 1 tbl yiyecek	
Emtrisitabin+Tenofovir	Truvada (200+245 mg) tek tbl	
Lamivudin	Epivir	2x150 mg/300 mg tek
Lamivudin+Zidovudin	Combivir (150+300 mg) 2 x 1 tbl	
Stavudin	Zerit	2 x 40 mg kaps
Tenofovir disoproksil fumarat	Viread 245 mg	300 mg tek doz
Zidovudin	Retrovir	2x300 mg / 3x200 mg

Emtrisitabin yan etkisi

- Yan etki nadirdir
- Hiperpigmentasyon
- Deride döküntü
- HBV ko enfekte olgularda akut alevlenmeye neden olabilir
- Böyle durumlarda tedavi sonlandırılır

Tenofovir yan etkisi

- Kemik dansitesinde azalma
- HBV ko enfekte olgularda akut alevlenme
- Renal fonksiyonlar izlenmeli: kreatinin artışı, glikozüri, hipofosfatemi, akut tübüler nekroz
- Risk: ileri HIV, önceki ART süresi, altta yatan böbrek hastası,
- $\text{CrCl} < 50 \text{ mL/dk}$ ise doz azaltılmalı veya başka ilaç kullanılmalı
- Kemik yoğunluğunda azalma

Abakavir yan etkisi

- Tedavi öncesi HLA-B*5701 testi (aşırı duyarlılık)
- HIV-RNA >100,000 k/mL ise virolojik yanıt daha düşük
- Mİ riski? D:A:D çalışmasında risk artmış
- FDA analizinde (n=26 çalışma) fark yok

Non nükleozid reverz transkriptaz inhibitörleri

Efavirenz	Stocrin 600 mg	Yatmadan tek tbl.
Etravirin (Geri ödemesi yapılmıyor)	Intelence 100 mg	2x200 mg tbl
Nevirapin	Viramune 200mg	14 gün tek doz Sonra 2x200 mg
Rilpivirin	Edurant 25 mg	Günde 1 tbl yiyecek

Efavirenz yan etkisi

- Döküntü
- Nöropsikiyatrik sendrom
- KC enzimlerinde artış
- Hiperlipidemi

Nevirapin yan etkisi

- Döküntü olguların %50 sinde
- KC enzimlerinde artış
- Semptomatik hepatit
- Fatal hepatik nekroz
- Hiperlipidemi

Proteaz inhibitörleri

Atazanavir	Reyataz	400 mg tek doz
Ya da		
Atazanavir + ritonavir	300 mg ATZ + 100 mg RTV tek doz	
Darunavir	Prezista 400 mg/600 mg tbl	
Darunavir + ritonavir	800 mg / 100 mg	
Lopinavir+Ritonavir	Kaletra 200mg /50mg	
Fosamprenavir	Telzir 700 mg	2x1400 mg tbl
Ya da		
Fosamprenavir + ritonavir	1400 mg + 100/200 mg tek doz	
İndinavir	Crixivan 400 mg	3 x 800 mg
Tipranavir	Aptivus	
Tipranavir + Ritonavir	2 X (500 + 200 mg)	

Darunavir yan etkisi

- Döküntü
- Hepatotoksisite
- İshal bulantı
- Baş ağrısı
- Hiperlipidemi
- KC enzimlerinde artış

Fosamprenavir yan etkisi

- Döküntü
- İshal bulantı
- Baş ağrısı
- Hiperlipidemi
- KC enzimlerinde artış
- Böbrekte taş oluşumu

İntegraz inhibitörü

Raltegravir

İsentress 400 mg

2 x 400 mg tbl

Füzyon inhibitörü

Enfuvirtid

Fuzeon enjektabl

2 x 90 mg (1ml) SC

CCR5 antagonisti

Maravirok

Selzentry

2 x 300 mg

Raltegravir yan etkisi

- Döküntü
- Hepatotoksisite
- İshal bulantı
- Baş ağrısı
- Kreatinin fosfokinaz artışı
- Kas ağrısı
- Rabdomyoliz

Antiretroviral tedavi başarısızlığının sağaltımı

- Yeni antiretroviral ilaçlar etkili olabilmekte
- **Enfevurtid (Fİ)**; oldukça etkilidir. Subkutan yoldan günde iki defa kullanmak gereklidir
- **Darunavir** ve **tipranavir**; çoklu proteaz inhibitör mutasyonu varlığında dahi etkili
- **Raltegravir (İİ)**; diğer antiretrovirallere direnç durumunda etkili

İlginiz için teşekkür ederim