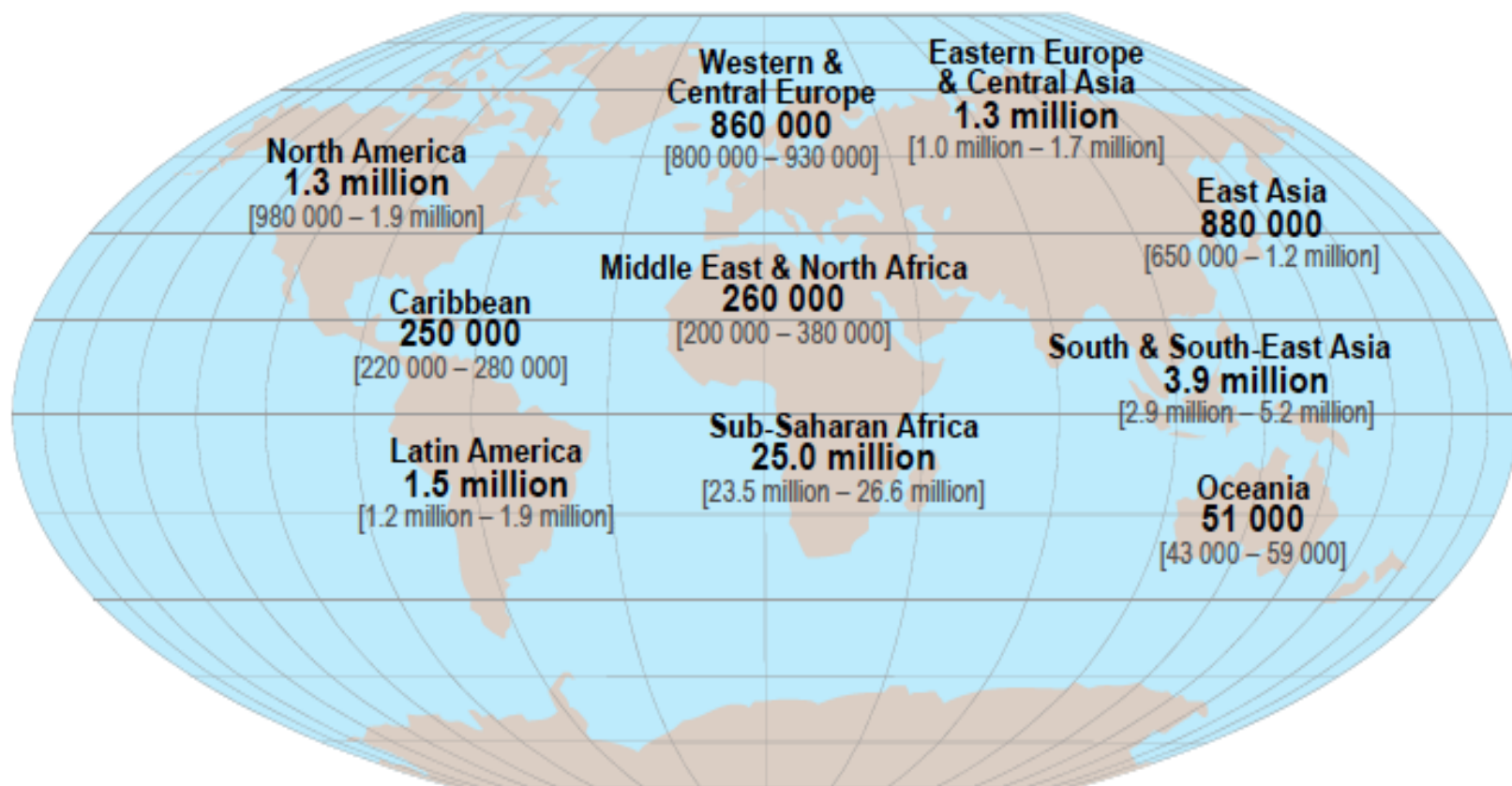


HIV tedavisinde yeni bir integras inhibitörü Stribild (Elvitegravir/Cobicistat/TDF/FTC)

Prof. Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyoloji AD

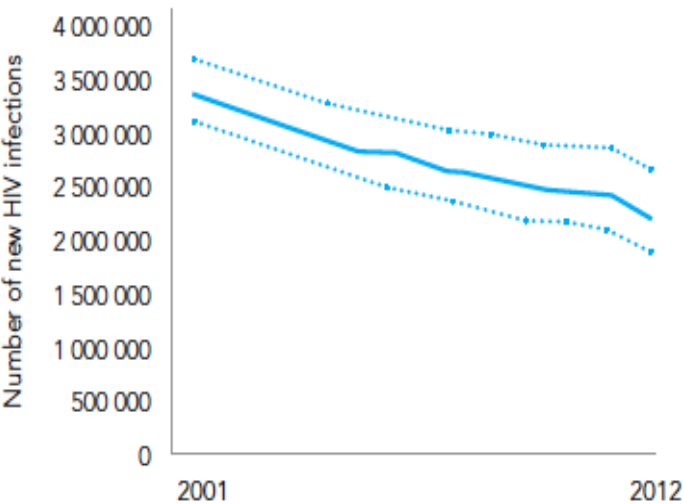
Adults and children estimated to be living with HIV | 2012



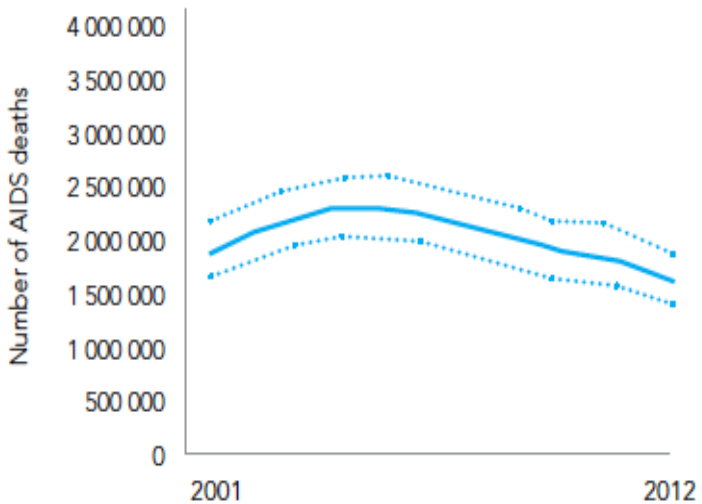
Total: 35.3 million [32.2 million – 38.8 million]

Numbers of people living with HIV, new HIV infections, and AIDS deaths, 2001-2012, globally

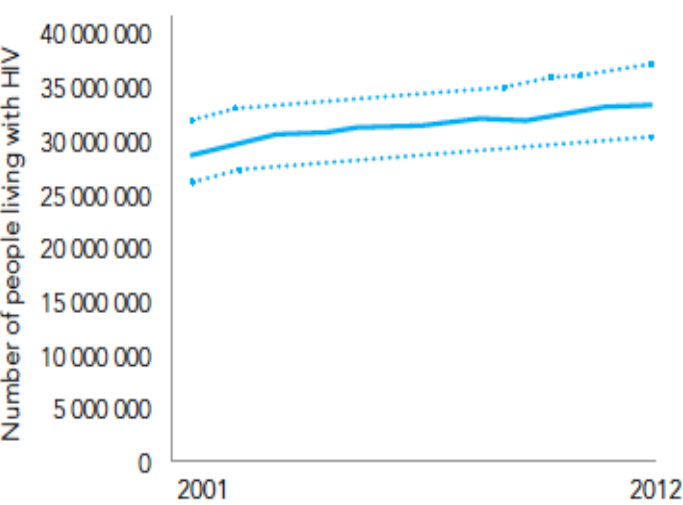
NEW HIV INFECTIONS, GLOBAL, 2001-2012



AIDS DEATHS, GLOBAL, 2001-2012



PEOPLE LIVING WITH HIV, GLOBAL, 2001-2012



- High estimate
- Estimate
- Low estimate

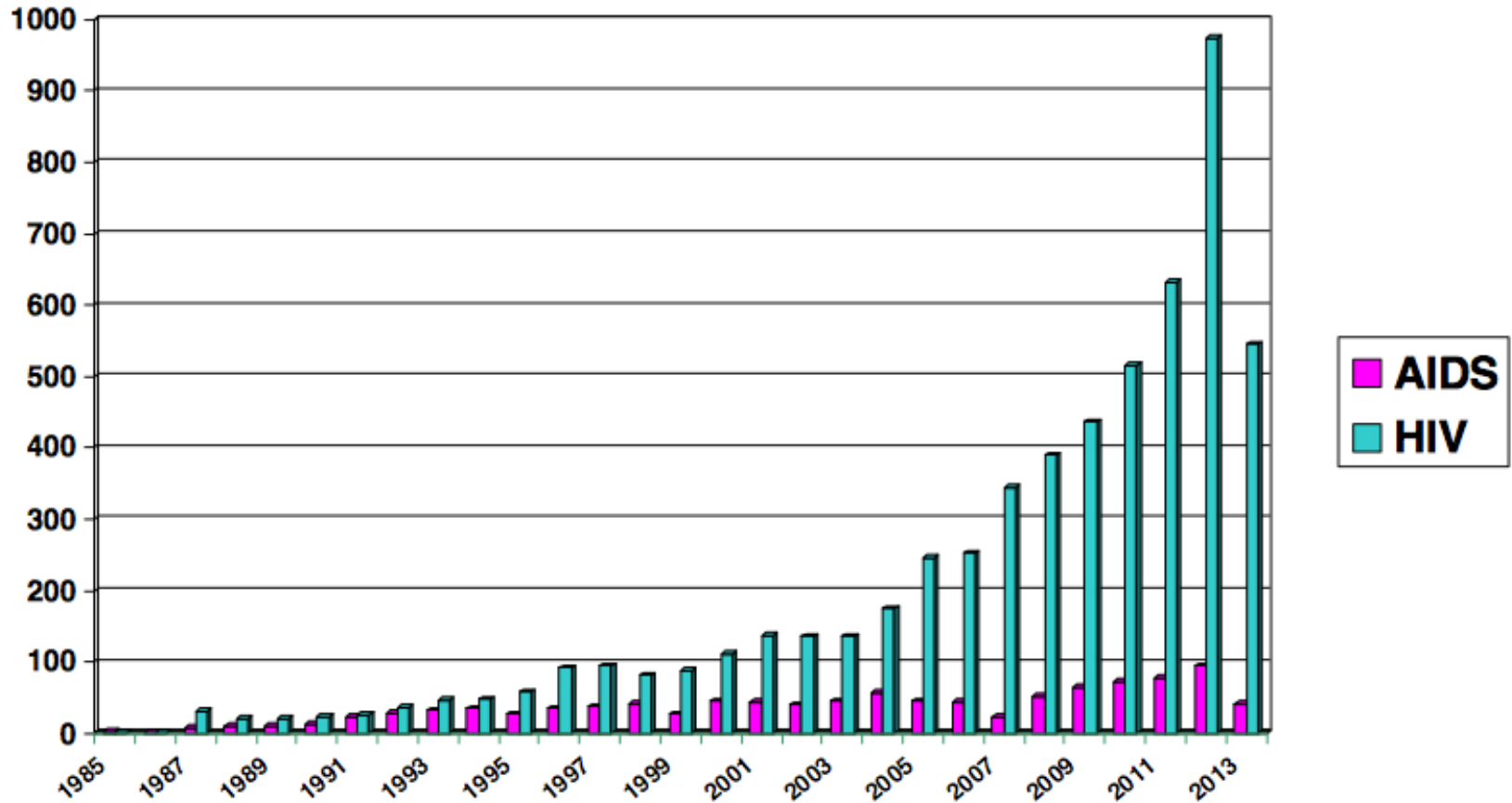
UNAIDS 2013
Global report

HIV enfeksiyonu tanısı alan hasta sayısı - Türkiye

YILLARA GÖRE DAĞILIM

Ekim 1985 – Haziran 2013

n:6802

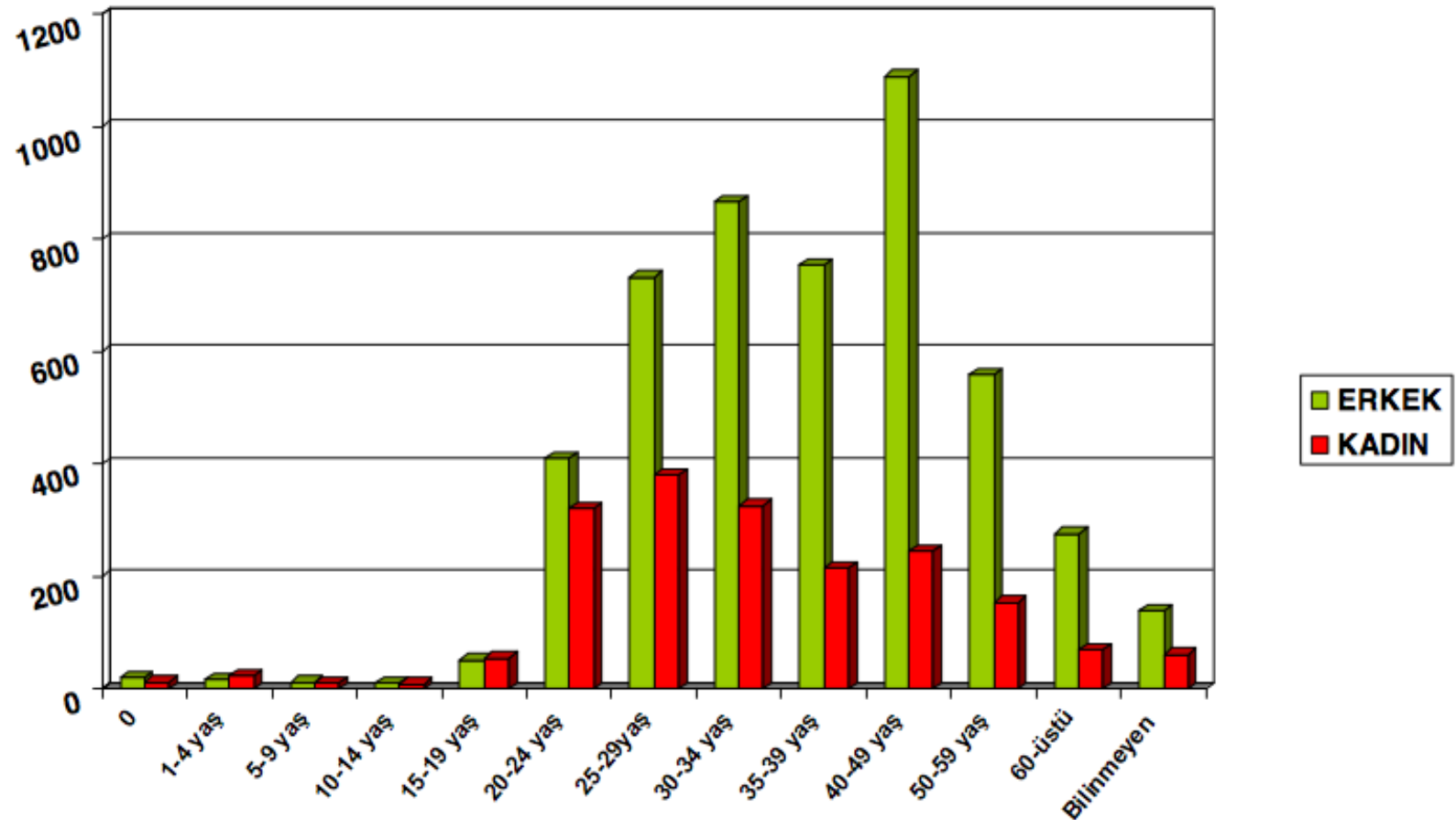


HIV - Türkiye

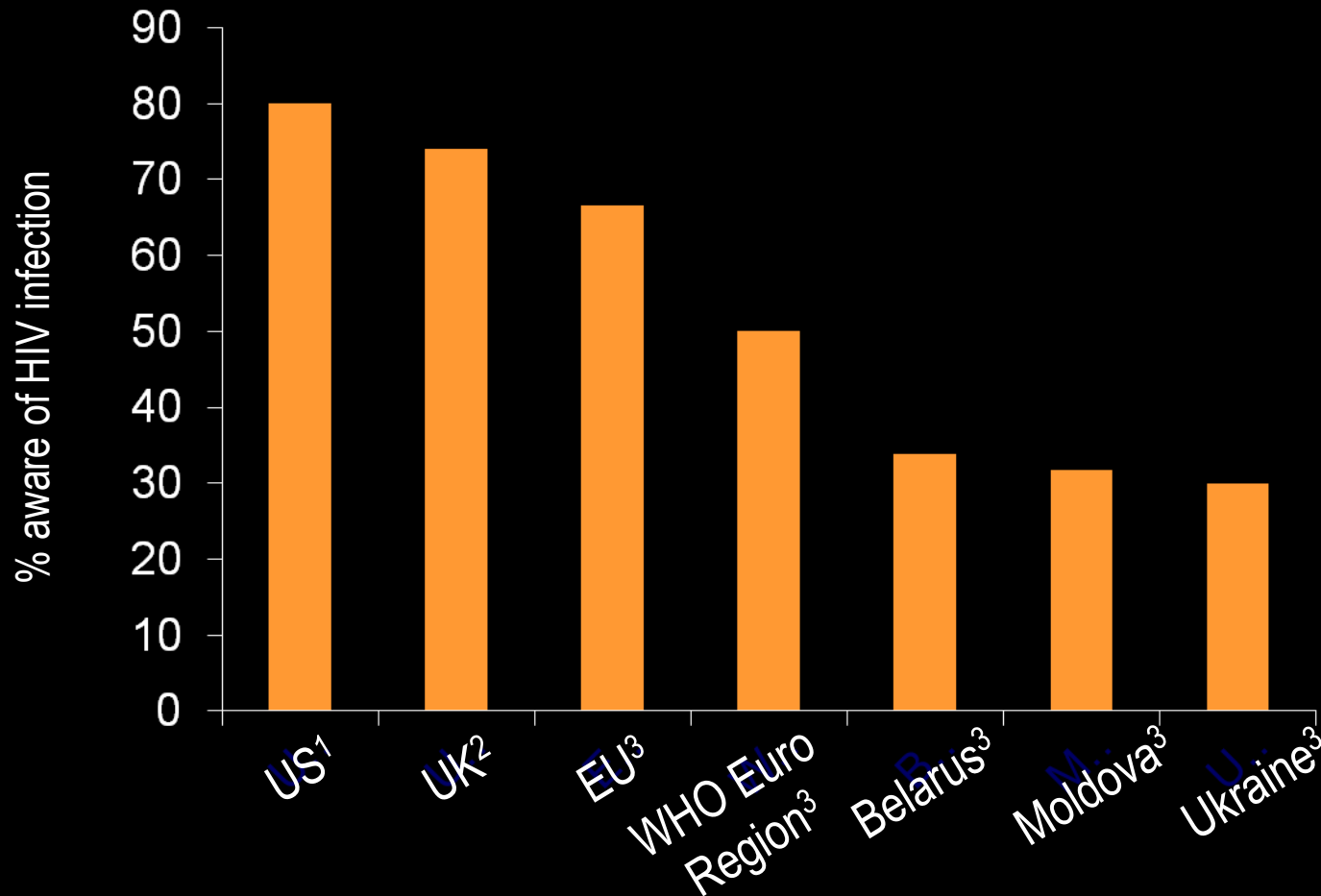
YAŞ VE CİNSİYETE GÖRE DAĞILIM

Ekim 1985 – Haziran 2013

n:6802

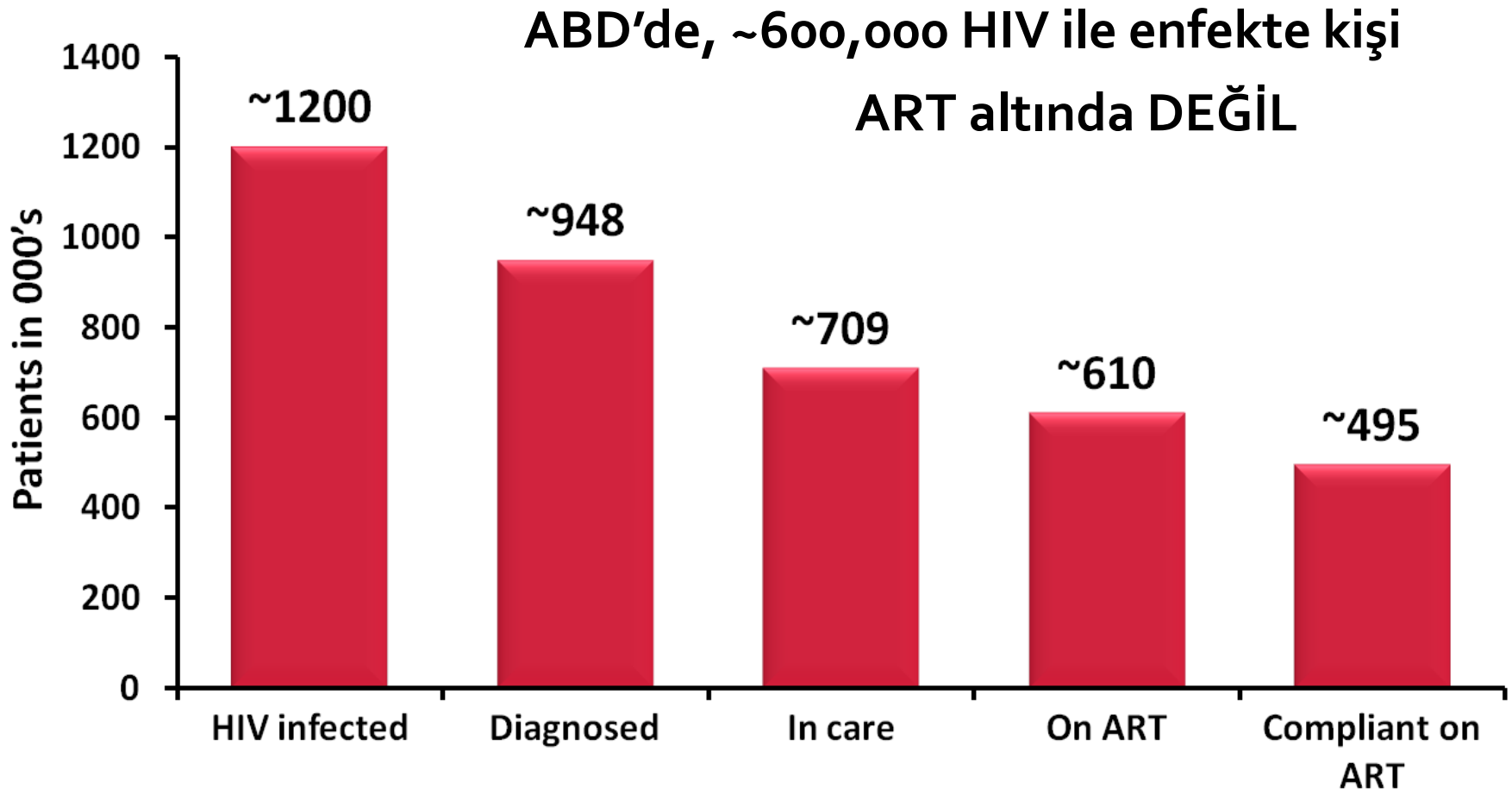


Tanı almamış HIV enfeksiyonu tahmini 2008/2009



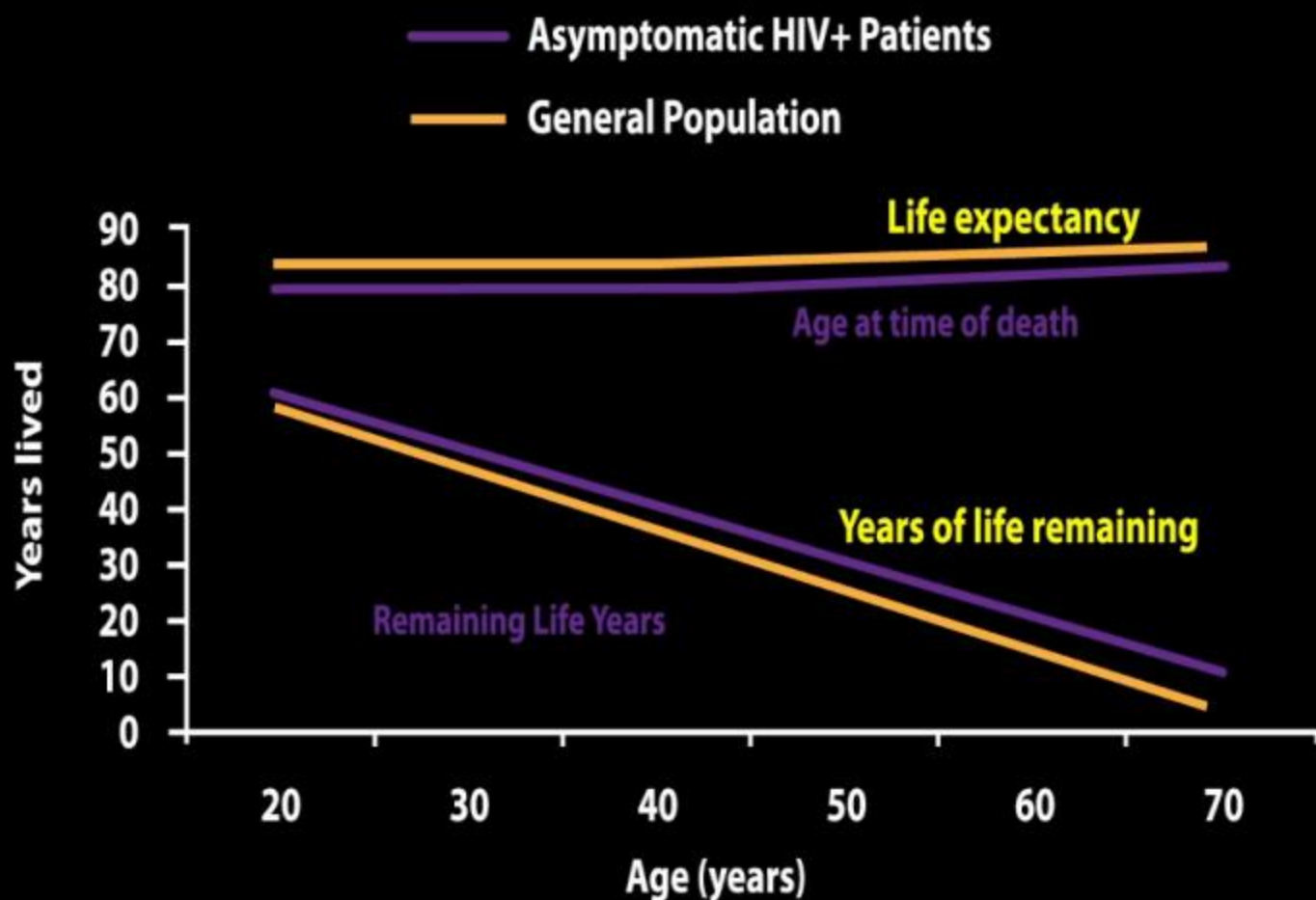
1. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV In the United States: An Overview. March 2012
2. Health Protection Agency. HIV in the United Kingdom: 2010 Report. Health Protection Report 2010 4(47).
3. Coenen T. HIV in Europe 2010 Available at http://ec.europa.eu/health/sti_prevention/docs/ev_20101027_co03_en.pdf
4. The European Action Plan for HIV/AIDS 2012–2015. World Health Organization 2011

Tedavi altında olma / başarılı tedavi

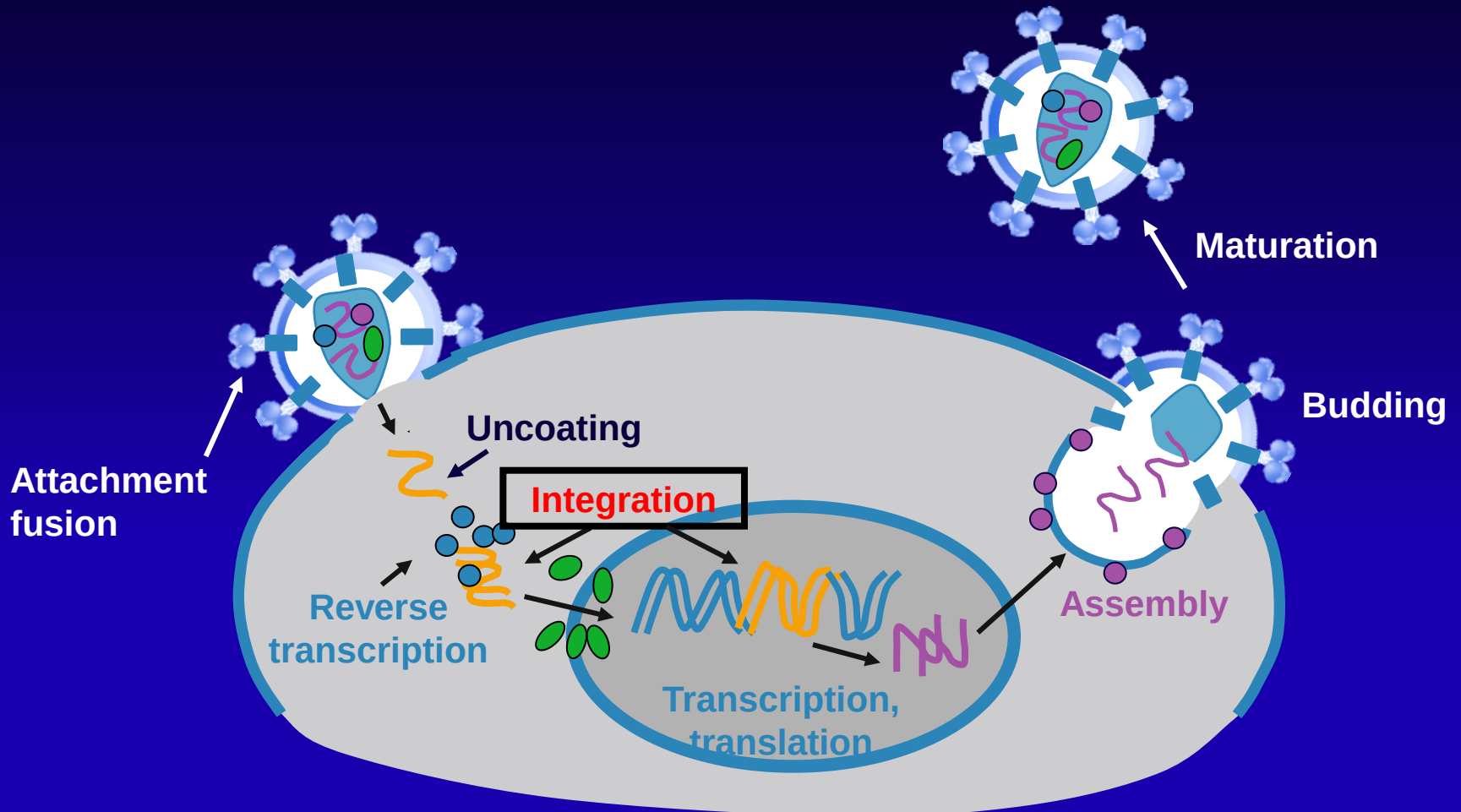


1. October 2008 CDC estimates as of the end of 2006.
2. Synovate Healthcare U.S. HIV Monitor Q3 2011

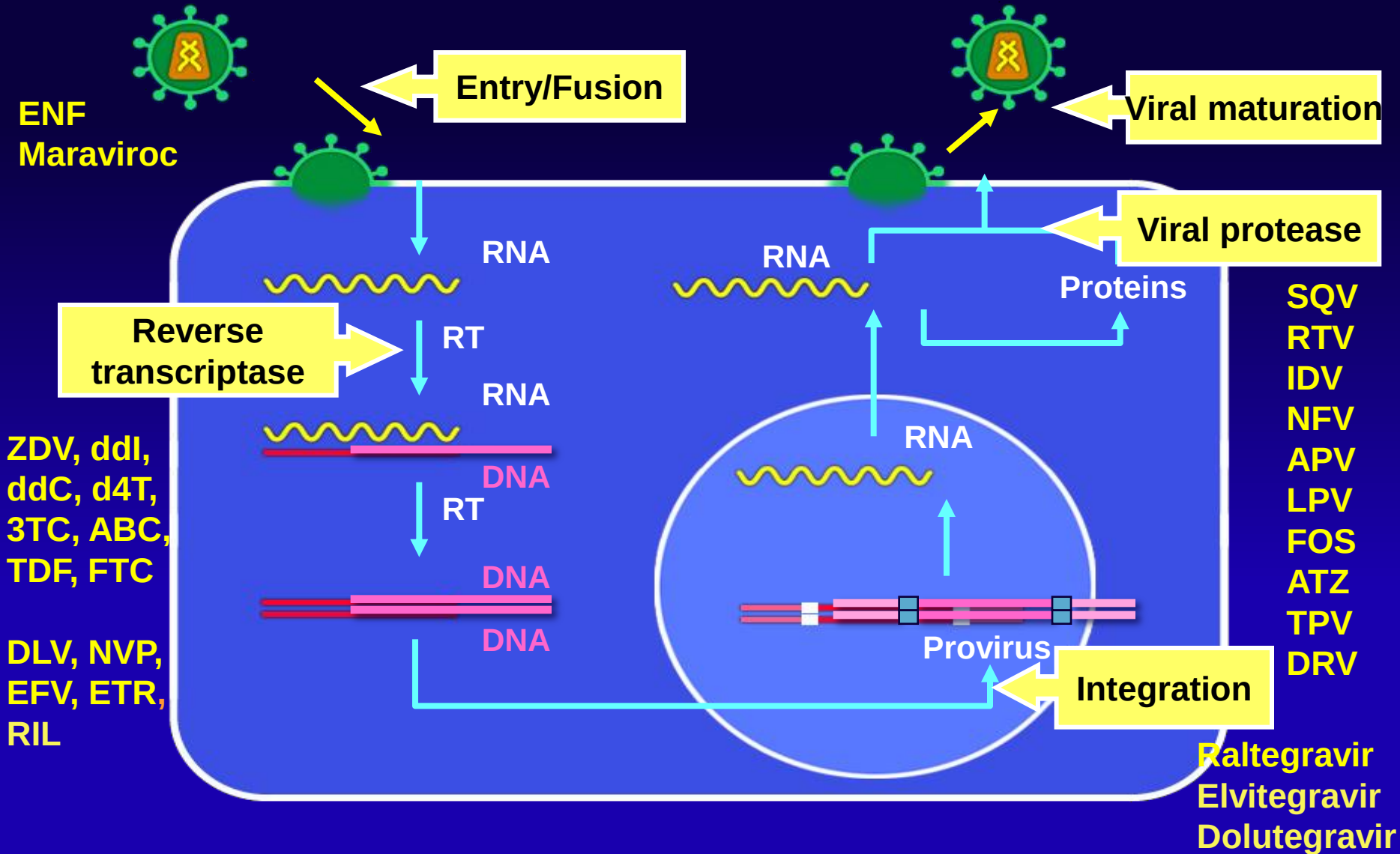
Life Expectancy of HIV + Patients: The ATHENA Study



HIV Viral Hayat Döngüsü



Antiretroviral Hedefler ve İlaçlar - 2013



ARV ilaçlar

NRTI

- Abacavir (ABC)
- Didanosine (ddI)
- Emtricitabine (FTC)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudine (AZT, ZDV)

NNRTI

- Delavirdine (DLV)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETR)
- Nevirapine (NVP)
- Rilpivirine (RPV)

PI

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

Integrase Inhibitor (II)

- Raltegravir (RAL)
- Elvitegravir* (EVG)
- Dolutegravir (DTG)

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide (ENF, T-20)

CCR5 Antagonist

- Maraviroc (MVC)

* EVG currently available only in coformulation with cobicistat (COBI)/TDF/FTC

26 ilaç

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>



Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for
Adults and Adolescents – A Working Group of the
Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel

JAMA, July 25, 2012—Vol 308, No. 4 387

DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01029_1.x

HIV Medicine (2012), 13 (Suppl. 2), 1–85

© 2012 British HIV Association

British HIV Association guidelines for the treatment of
HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012

GUIDELINES



CONSOLIDATED GUIDELINES ON
THE USE OF
ANTIRETROVIRAL DRUGS
FOR TREATING AND
PREVENTING HIV INFECTION
RECOMMENDATIONS FOR A PUBLIC HEALTH APPROACH
JUNE 2013



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

GUIDELINES

Version 7.0

October 2013

Antiretroviral Tedavinin Hedefleri

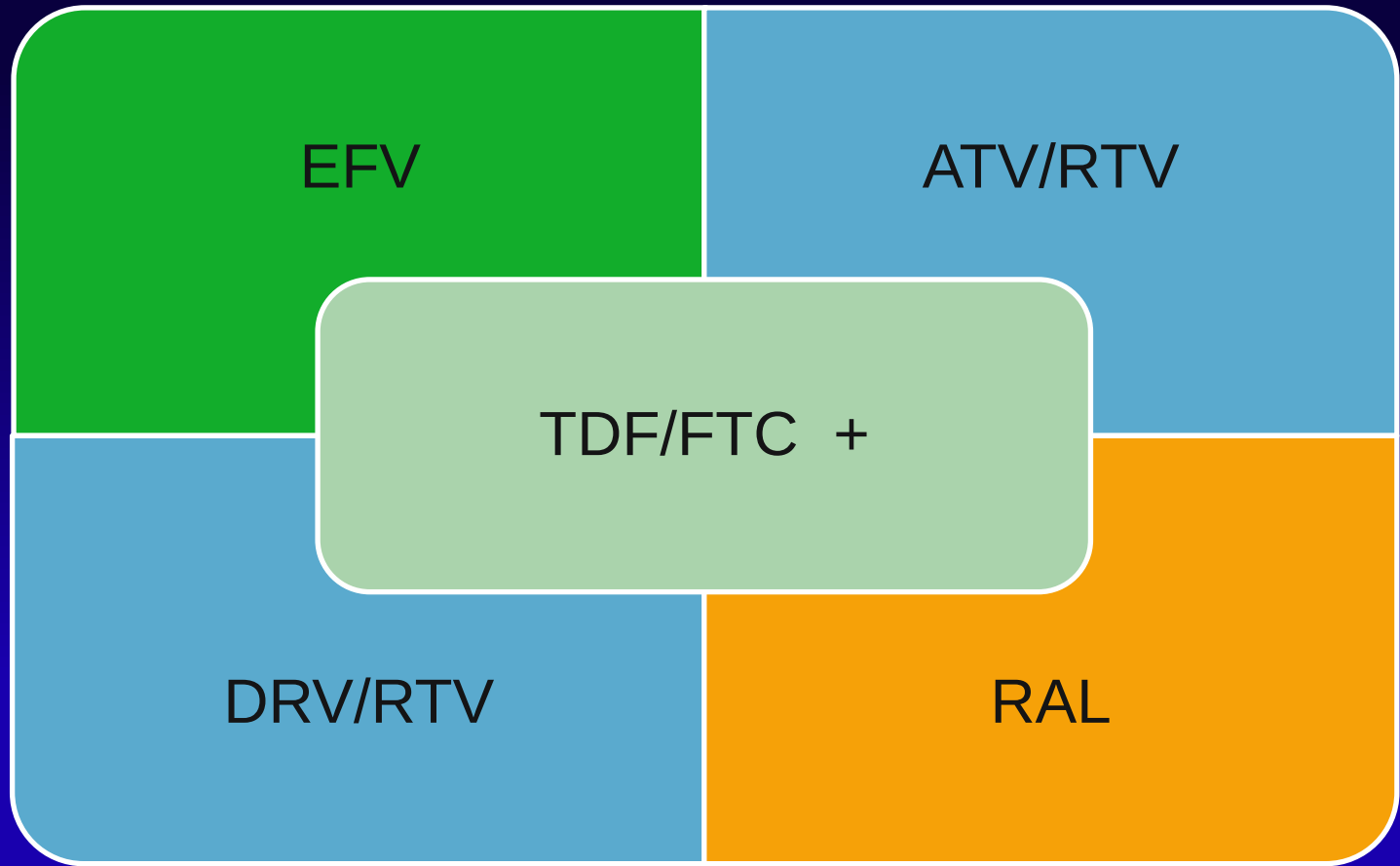
- HIV ile ilişkili morbiditeyi azaltmak, sağkalım süresini ve kalitesini arttırmak
- İmmunolojik fonksiyonları onarmak ve korumak
- HIV-1 RNA'ı en üst düzeyde uzun süreli baskılamak
 - Tespit eşiği altı ($< 20\text{-}75$ kopye/mL)
- HIV bulaşını önlemek

ART başlama – yeni rehberler

Rehber	Semptomati k/ AIDS	CD4+ < 200	CD4+ 200- 350	CD4+ 350- 500	CD4+ > 500
DHHS (2/2013)	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
IAS-USA (7/2012)	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
BHIVA (2012)	Evet	Evet	Evet	Ertele*	Ertele*
EACS (10/2013)	Evet	Evet	Evet	Değerlendir	Değerlendir
WHO (6/2013)	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet*

* HIV geçişini önlemek üzere farklı serolojisi olan çiftlere verilmeli

Başlangıç tedavisi (Son birkaç yıldır): Önerilen/tercih edilen ajanlar



2013 DHHS Rehberi

Başlangıç tedavisi

	Tercih edilen	Alternatif
NNRTI temelli	▪ EFV/TDF/FTC	▪ EFV + ABC/3TC ▪ RPV/TDF/FTC or RPV + ABC/3TC
PI temelli	▪ ATV/RTV + TDF/FTC ▪ DRV/RTV + TDF/FTC	▪ ATV/RTV + ABC/3TC ▪ DRV/RTV + ABC/3TC ▪ FPV/RTV + (TDF/FTC or ABC/3TC) ▪ LPV/RTV + (TDF/FTC or ABC/3TC)
INSTI temelli	▪ RAL + TDF/FTC ▪ EVG/COBI/TDF/FTC ▪ DTG + ABC/3TC ▪ DTG + TDF/FTC	▪ RAL + ABC/3TC

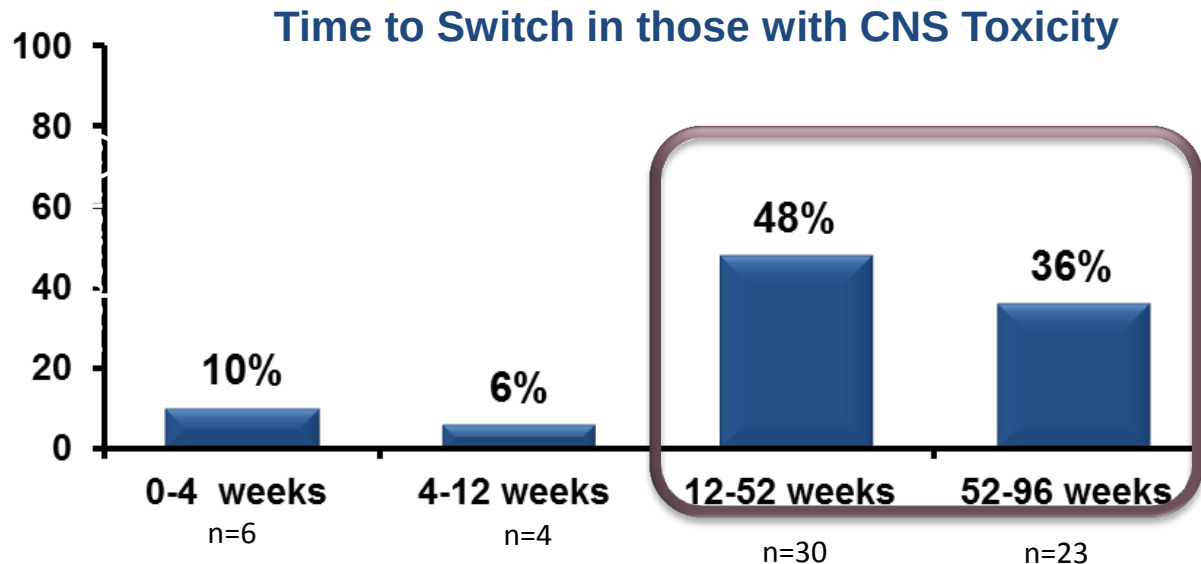
Hap sayısı



EFV/FTC/TDF - Tek tablet rejiminin geç dönemde kesilmesine yol açan kalıcı nöropsikiyatrik advers olaylar

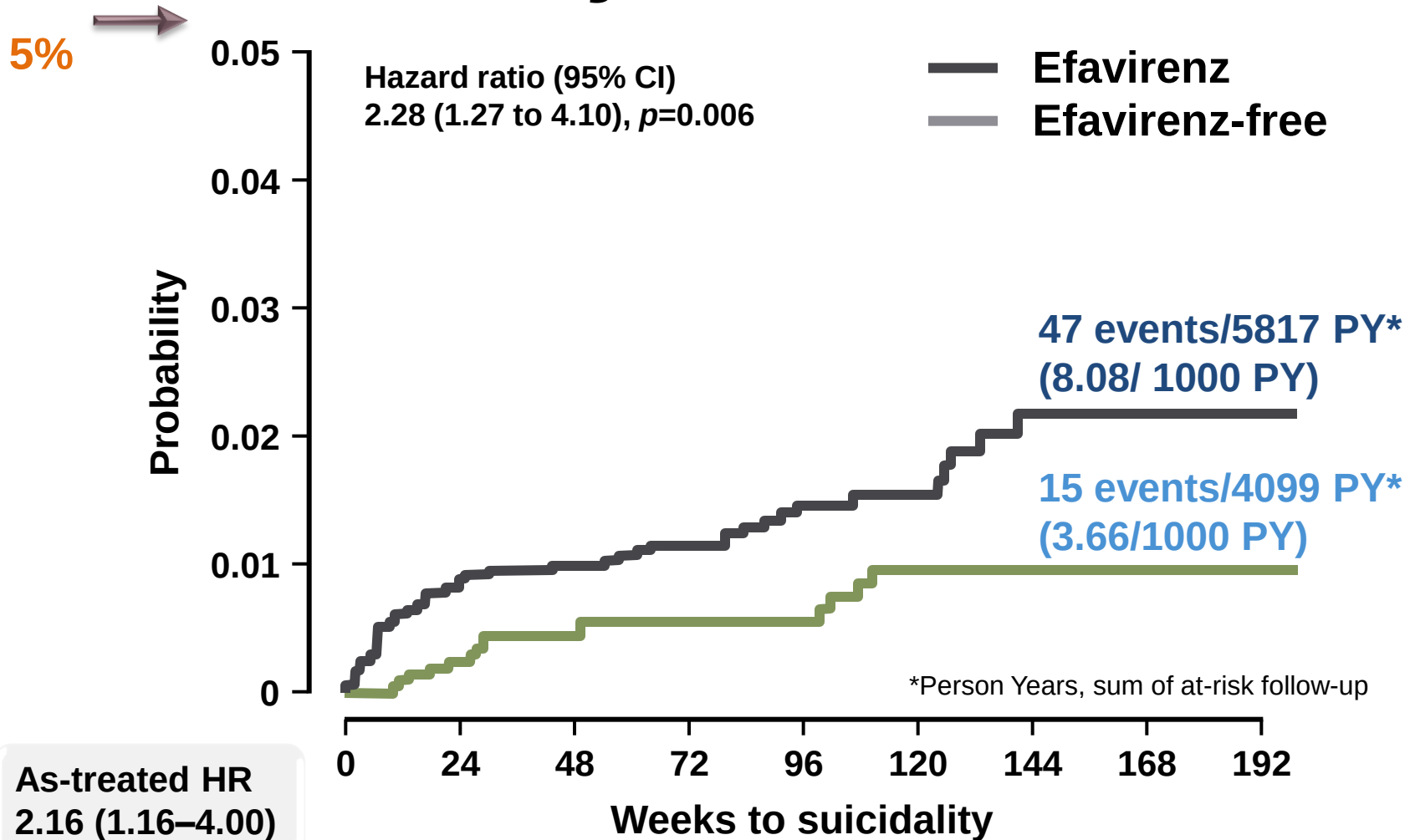
Retrospective analysis of 472 ARV-naïve HIV patients on first-line EFV/FTC/TDF STR evaluating reason for discontinuing therapy

- 89 (19%) discontinued EFV/FTC/TDF STR after median duration of 294 days (IQR 108-495)
- CNS toxicity was the most common reason for switching therapy in 63 (71%) cases
 - Most common reported findings were insomnia, nightmares, depression and dizziness

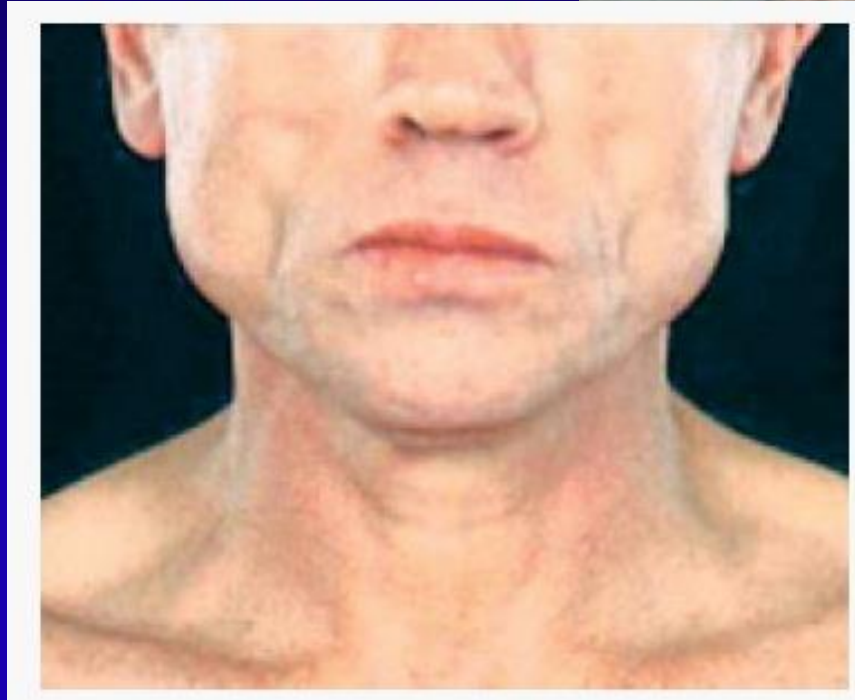
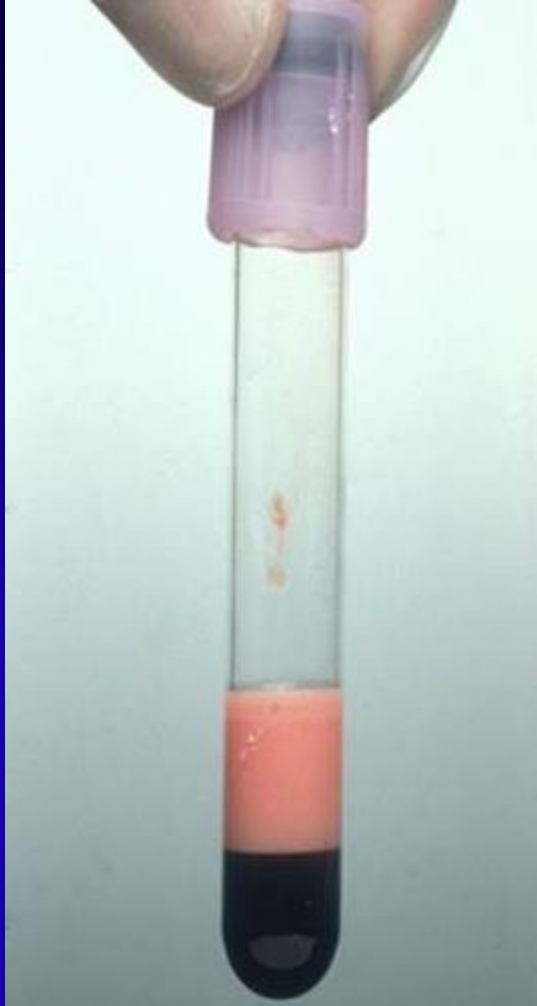


The majority of cases of CNS toxicity leading to treatment modification occurred after having been established on EFV/FTC/TDF STR for more than 3 months

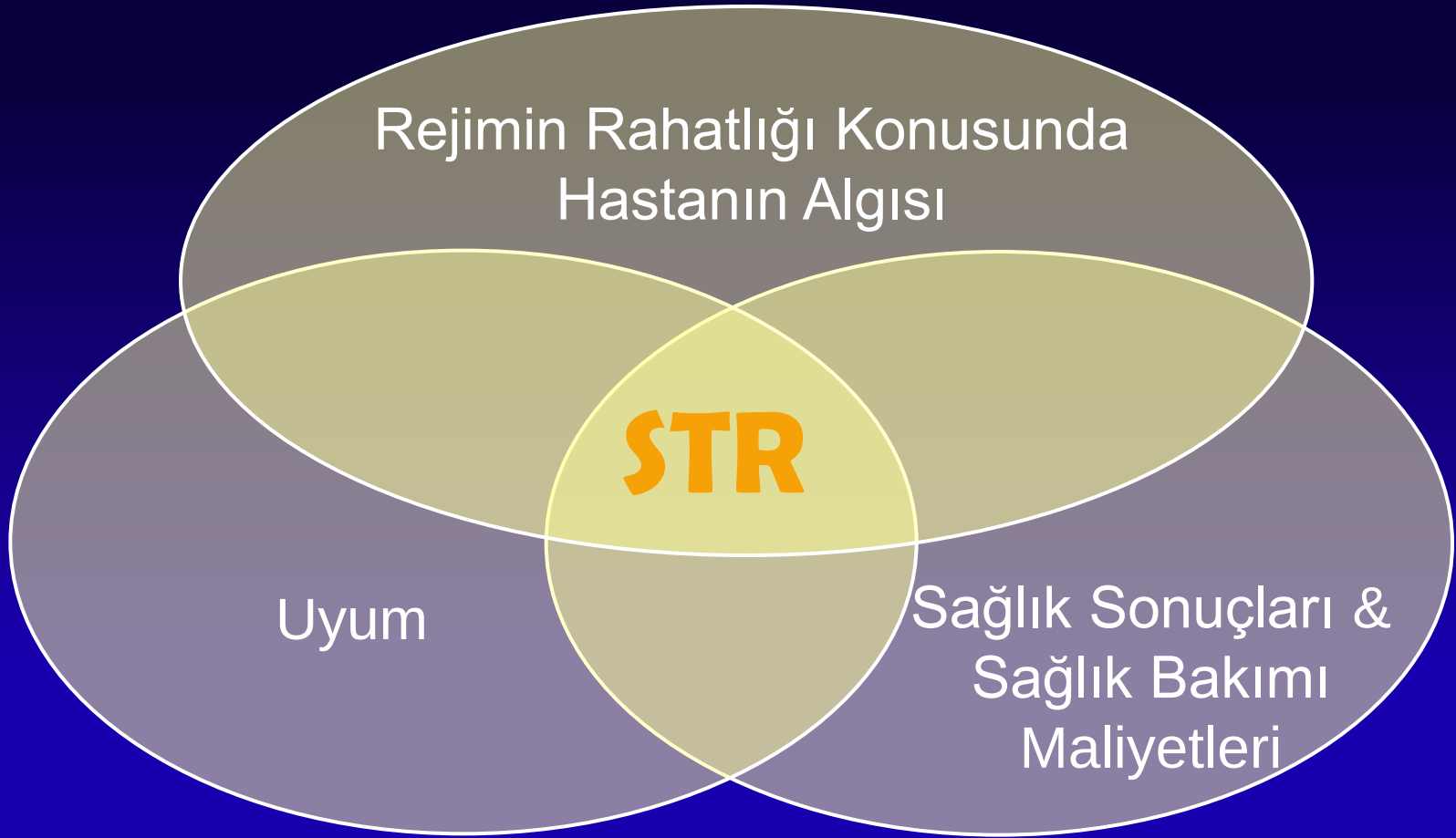
İntihar düşüncesi zamanı



Lipid değişiklikleri



Tek tabletli rejim (STR)'lerin kullanımı ve ilgili sonuçlar

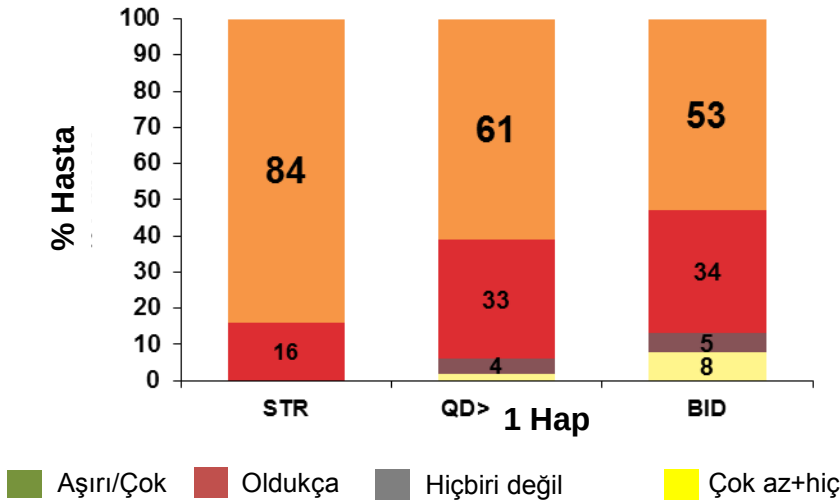


Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar

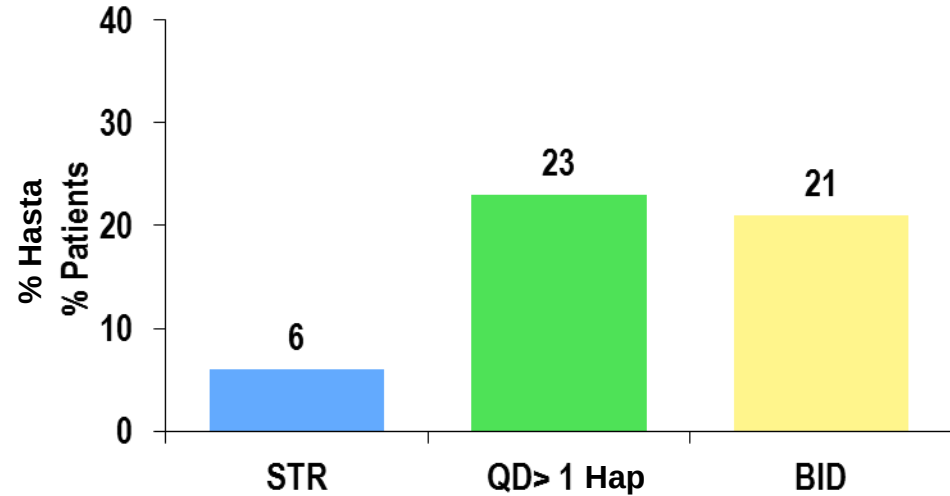
STR (Tek tablet rejimi), Hastaların HAART'ı Kabul Etme Düzeyini ve Birey Tarafından Bildirilen Uyumu Arttırmaktadır

Stabil HAART alan 230 hasta HAART yönündeki tutumları, uyum düzeyi ve rejimlerini kabul etme düzeyleri konusunda anketler doldurmuştur^{1,2}

Hasta Tarafından Bildirilen, Güncel HAART Rejimini Kabul Etme Düzeyi¹



Hasta Tarafından Bildirilen Uyumsuzluk²



Optimum altında uyum, **son hafta içinde en az bir dozun atlandığının** hasta tarafından bildirilmesi olarak tanımlanmıştır

Daha kompleks rejimler alanlara kıyasla bir STR alan hastalarda daha yüksek düzeyde rejim kabulü ve daha iyi uyum bildirmiştir

1. Maggiolo F ve ark. HIV-11 2012. Glasgow. P18

2. Murri R ve ark. HIV-11 2012. Glasgow. P16

Portugal Cohort: Adherence Data

Retrospective analysis of a cohort of 1436 HIV-1 infected patients
between 2001 and 2011: Centro Hospitalar de Cascais

	BID	QD	STR	P value
Complete Non Adherence	22%			
Selective Non Adherence	4%			
Total Non Adherence	26%			

Total Non Adherence

26%

Portugal Cohort: Adherence Data

Retrospective analysis of a cohort of 1436 HIV-1 infected patients
between 2001 and 2011: Centro Hospitalar de Cascais

	BID	QD	STR	P value
Complete Non Adherence	22%	13%		
Selective Non Adherence	4%	4%		
Total Non Adherence	26%	17%		

Total Non Adherence

26%

17%

Portugal Cohort: Adherence Data

Retrospective analysis of a cohort of 1436 HIV-1 infected patients
between 2001 and 2011: Centro Hospitalar de Cascais

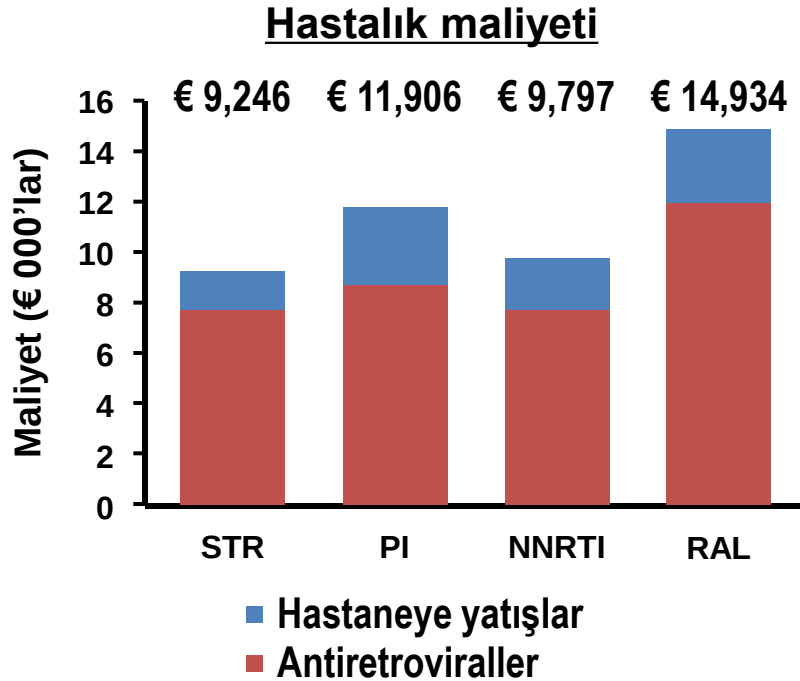
	BID	QD	STR	P value
Complete Non Adherence	22%	13%	11%	<0.001
Selective Non Adherence	4%	4%	0%	0.002
Total Non Adherence	26%	17%	11%	<0.001

Total Non Adherence	26%	17%	11%	<0.001
---------------------	-----	-----	-----	--------

COMPACT: İtalya

Birden Fazla Haplı Rejimlere Karşı STR ile Uyum, Klinik ve Ekonomik Sonuçlar

1,604 HIV+ hastadan oluşan gözlemsel, retrospektif bir kohortta sonuçların değerlendirilmesi (2008-2010)

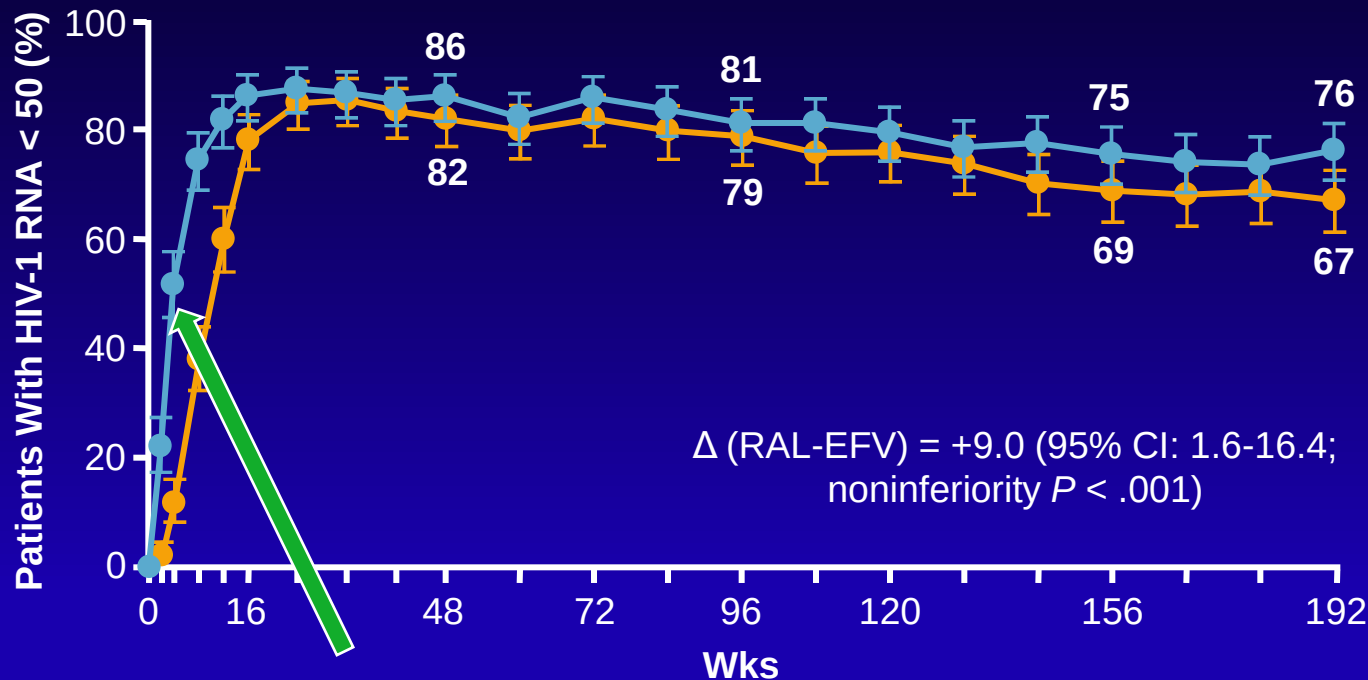


- Hastalığın genel maliyeti STR alan hastalarda daha düşük olmuştur
- Seçici uyum, hastaneye yatış riskinde %39 artışla ilişkili olmuştur

“STR rejiminin kullanılması, SNA’dan kaçınılmasında ve sonuç olarak virolojik yetmezliğin önlenmesi ve hastaneye yatışların azaltılmasında etkili bir terapötik seçenek olarak görünmektedir.”

STARTMRK: ART almamış hastada TDF/FTC + (RAL vs EFV), 192-hf sonuçları

- Randomize faz III çalışma; takipte de çift-kör



Belirgin virolojik cevaba daha kısa sürede ulaşım RAL vs EFV ($P = .001$)

Benzer CD4+ artışı RAL vs EFV

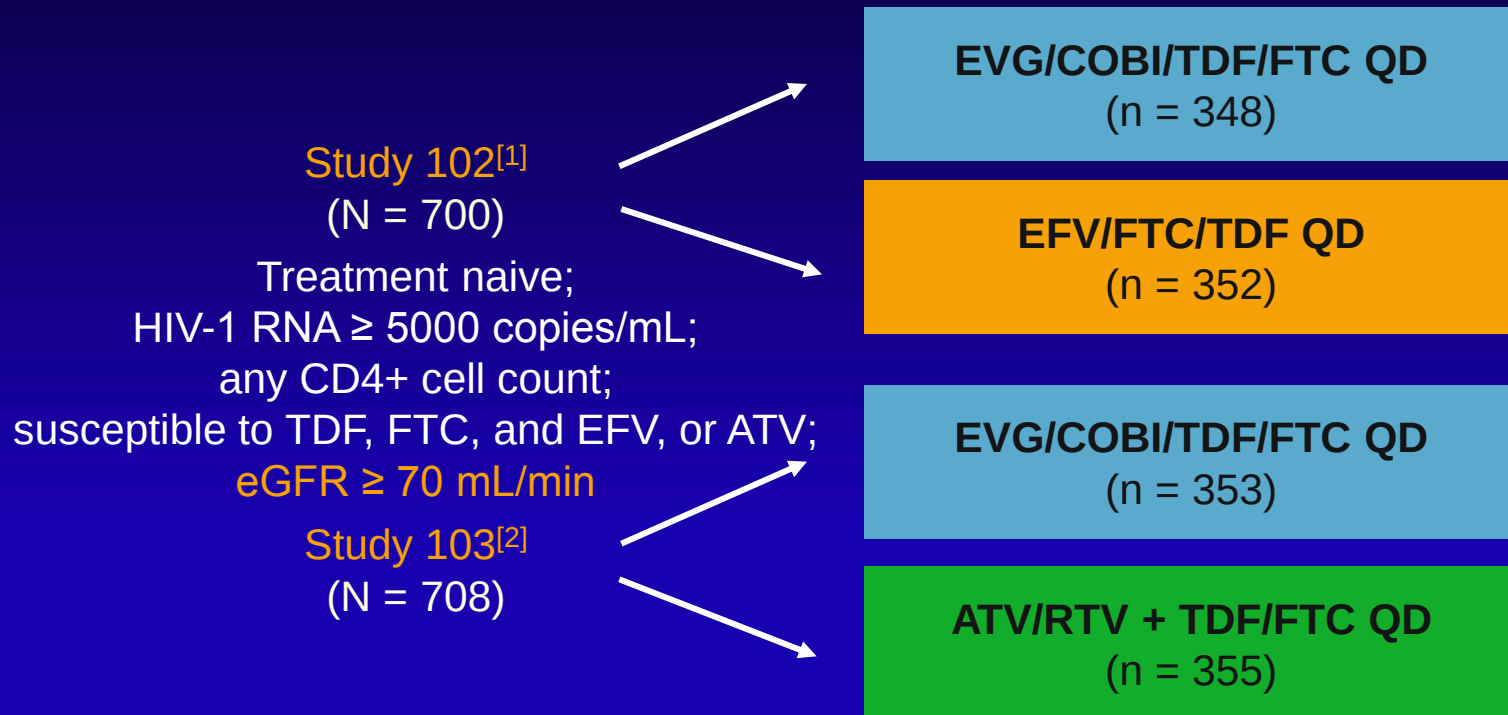
+240 vs +225 cells/mm³

Cobicistat

- Ritonavir benzeri bir CYP3A inhibitörü
 - Diğer sitokrom P450 enzimlerini ritonavire göre daha zayıf inhibe eder
 - Yağ hücresi fonksiyonlarına (lipid birikimi, insülin cevabı gibi) daha az etki
 - Bazı renal transporterları inhibe eder
 - Bazı ilaç etkileşimlerine açık

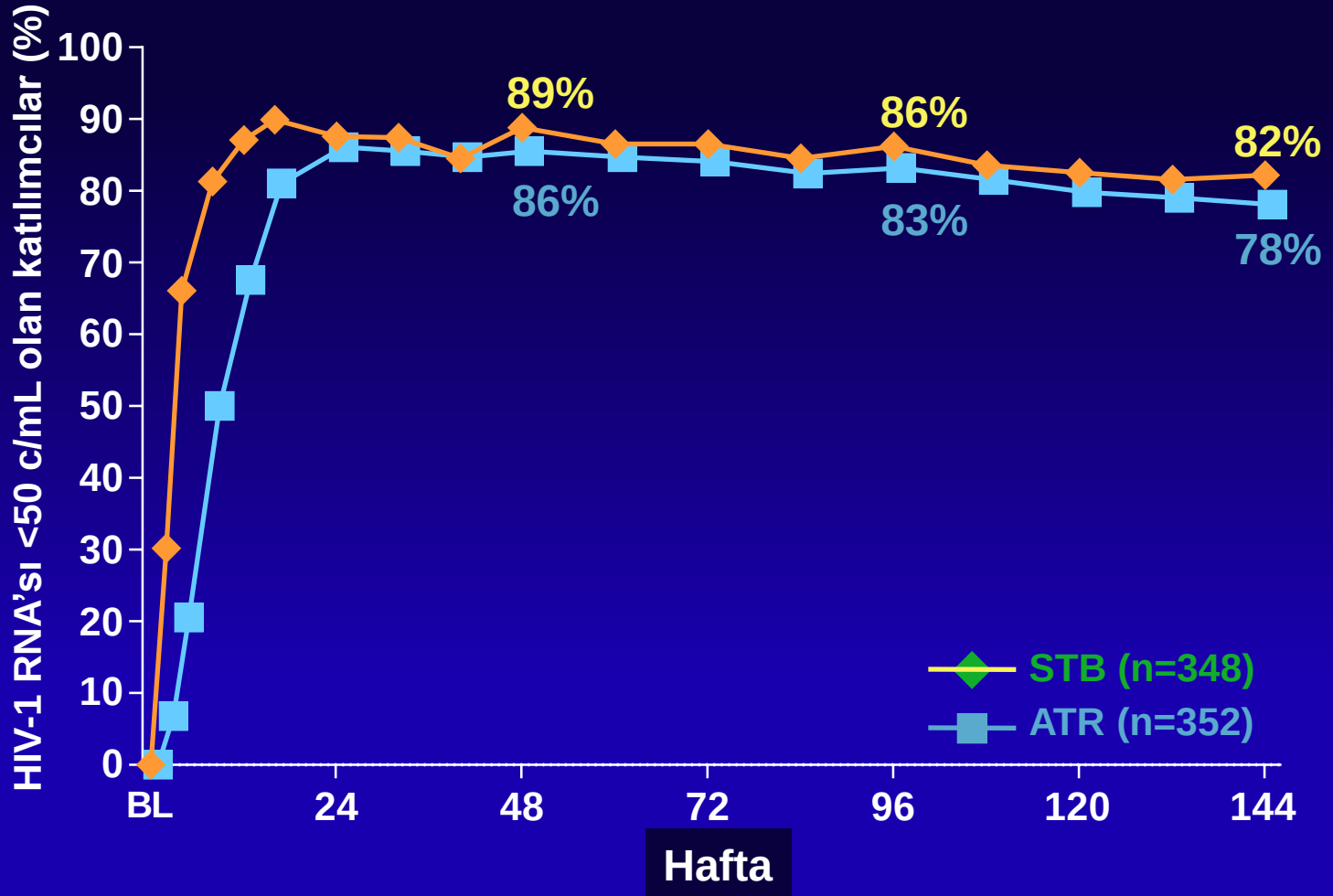
Elvitegravir/Cobicistat vs EFV or ATV/RTV + TDF/FTC in Treatment-Naive Pts

- Randomized, double-blind, active-controlled phase III studies
- Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48



Çalışma 102 – Hafta 144

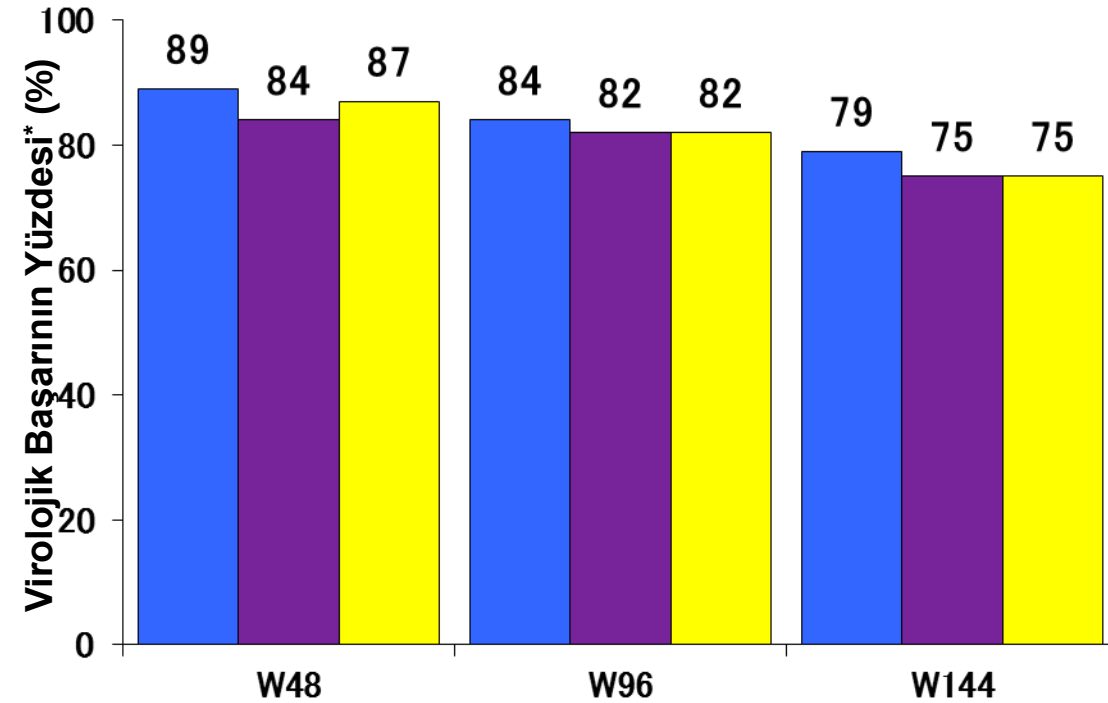
HIV-1 RNA < 50 c/mL (M=F)



Birincil Sonlanım Noktası: HIV-1 RNA <50 c/mL

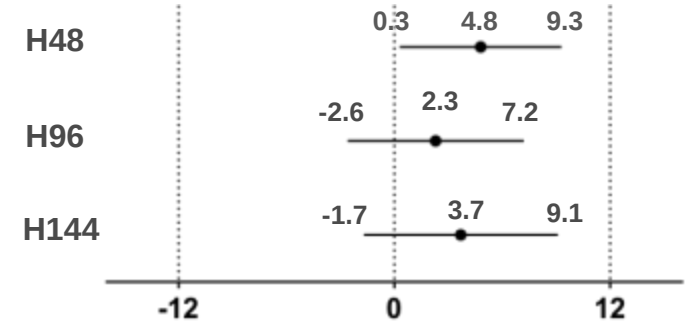
Çalışma 102/103 – Birincil (Hafta 48) ve İkincil (Hafta 96/144)

■ STB (n=701) ■ EFV/TVD (n=352) ■ ATV+RTV+TVD (n=355)

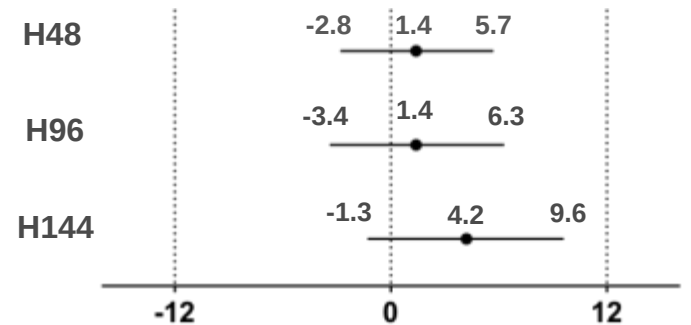


Fark için %95 CI

EFV/TVD Lehine ← → STB Lehine



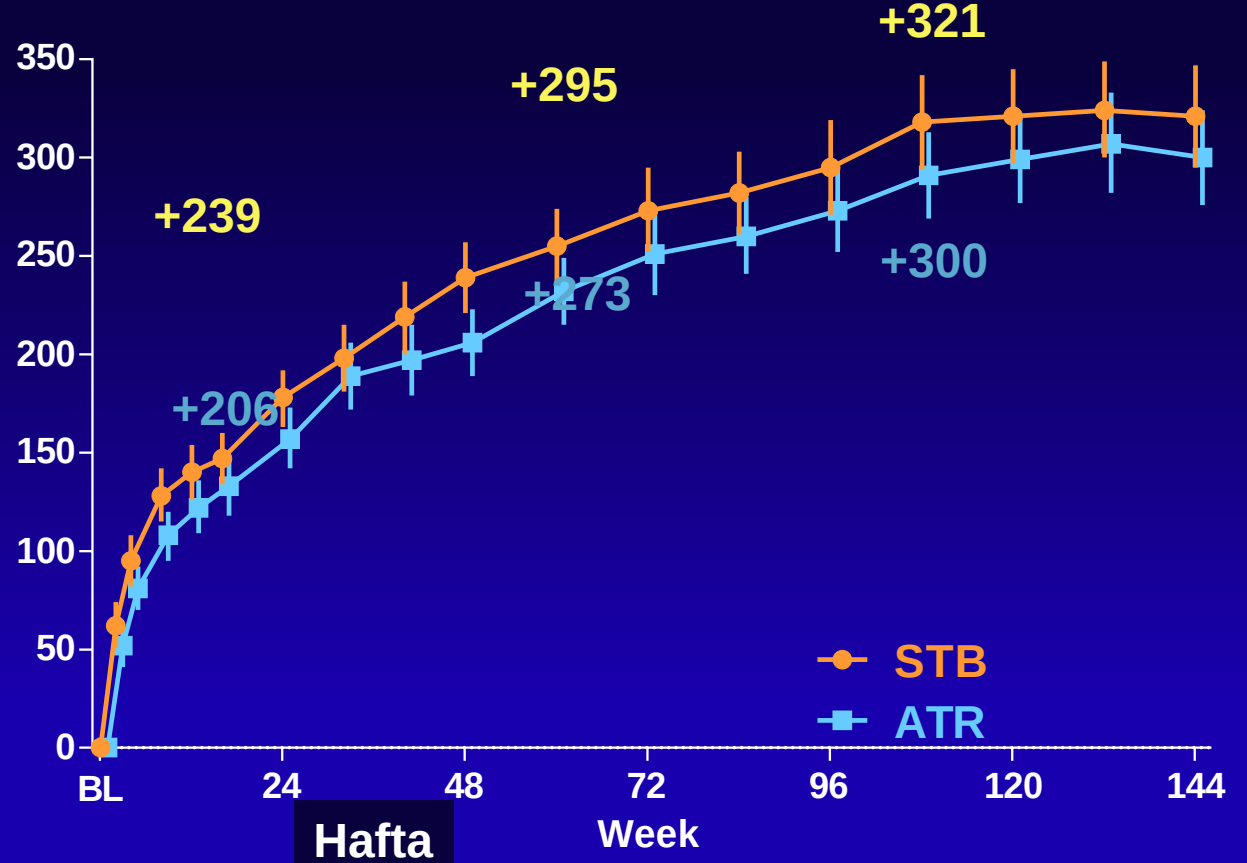
ATV+RTV+TVD Lehine ← → STB Lehine



CD4 Hücrelerinde Değişim

Çalışma 102 – Hafta 144

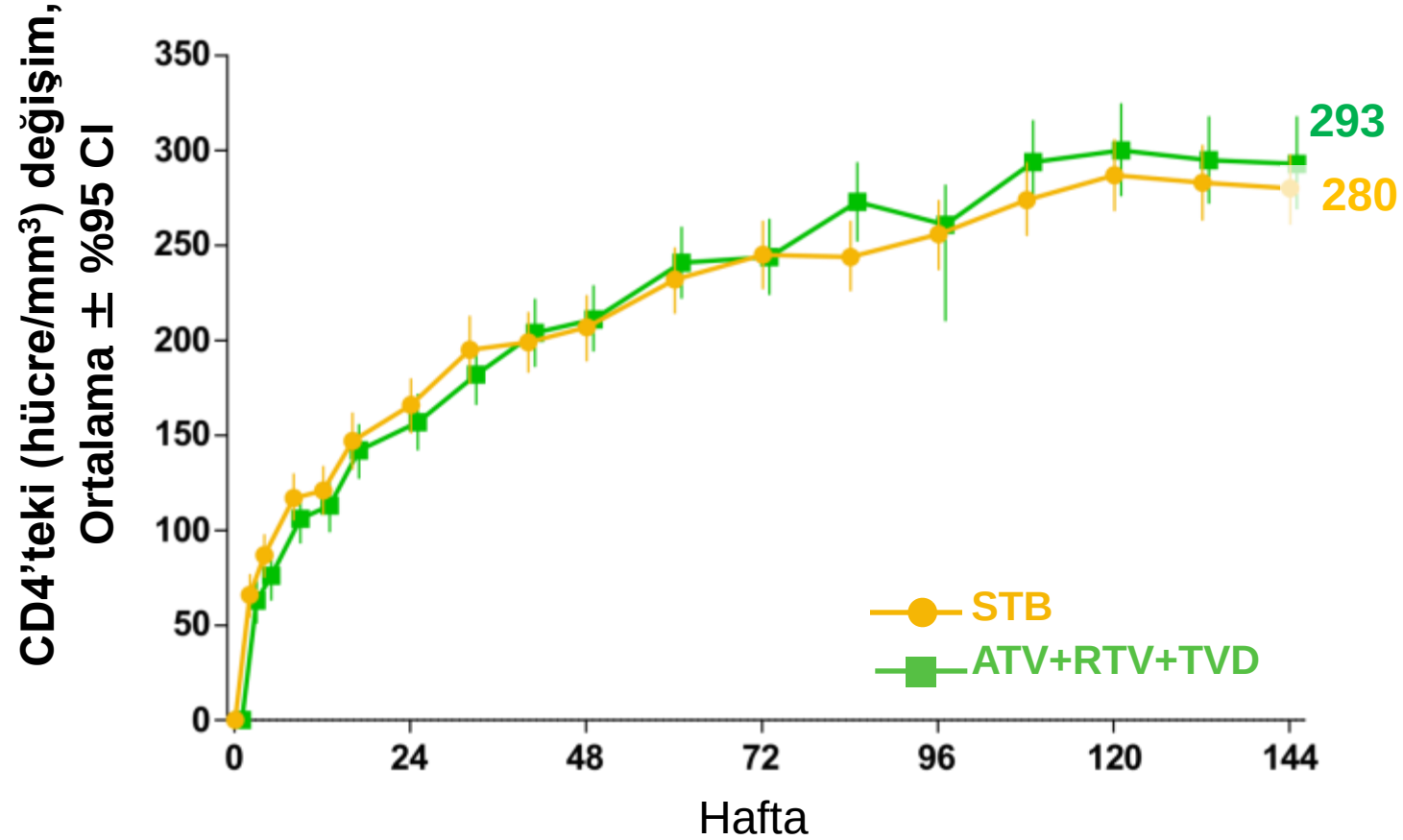
CD4 (hücre/ μ L) Değişimi,
Ortalama $\pm$ %95 CI



STB (n=)	348	326	325	313	307	299	294
ATR (n=)	352	322	315	311	302	289	283

CD4 Hücrelerinde Değişim

Çalışma 103 – 144. Hafta



STB (n=)

353

334

334

317

317

299

297

ATV+RTV+TVD (n=)

355

333

321

317

315

297

286

İntegraz mutasyonları

MUTATIONS IN THE INTEGRASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS

Dolutegravir ^{aa}				E 138 A K	G 140 S A		Q 148 H	
Elvitegravir ^{bb}	T 66 I A K	E 92 Q G	T 97 A				S Q 147 148 G R H K	N 155 H
Raltegravir ^{cc}		L 74 M	E 92 Q	T 97 A	E 138 A K	G 140 A S	Y 143 R H C	Q 148 H K R
								N 155 H

1 Pathway: Q148H/K/R +/- L74M+E138A, E138K, G140S

2 Pathway: N155H +/- L74M, E92Q, T97A, E92Q+T97A
Y143H, G163K/R, V151I, D232N

3 Pathway: Y143R/H/C less common

144 Hafta Boyunca Direnç Gelişimi

Çalışma 102/103 –144. Hafta

n (%)	STB (n=701)			EFV/TVD (n=352)			ATV/r + TVD (n=355)		
		H96	H144		H96	H144		H96	H144
Analiz Edilen Topluluk		36 (%5.1)	+6 (%0.9)		23 (%6.5)	+5 (%1.4)		16 (%4.5)	+3 (%0.8)
Direnç Gelişimi		16 (%1.9)	+2 (%+0.3)		10 (%2.8)	+4 (%+1.1)		0	+2 (%+0.6)
Birincil INSTI-R		14 (%2.0)	+1 (%+0.1)		10 (%2.8)	+4 (%+1.1)		0	0
veya NNRTI-R	E92Q	9	0	K103N	9	+4	I50L	0	0
veya PI-R	N155H	5	0	K101E	3	+2	M184V	0	0
	Q148R	3	0	V108I	2	+2	N88S	0	0
	T66I	2	0	Y188F/H/L	2	+1			
	T97A	0	+1	M230L	2	+0			
				V90I	1	+0			
				G190A/S	1	+0			
				P225H	1	+0			
Birincil NRTI-R		15 (%2.1)	+2 (%+0.3)		3 (%0.9)	+1 (%+0.3)		0	+2 (%+0.6)
	M184V/I	15	+2	M184V/I	3	+1	M184V/I	0	+2
	K65R	5	0	K65R	3	+0	K65R	0	0

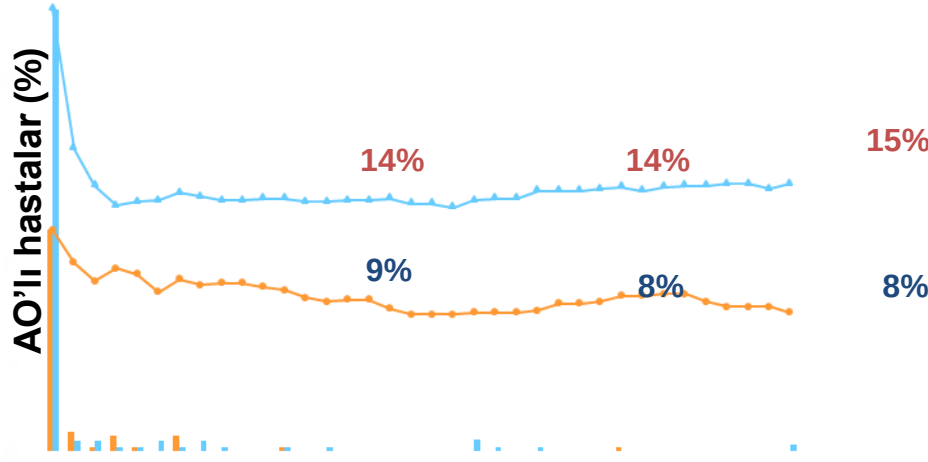
Çalışma 102 – Hafta 144

Sık Görülen Nöropsikiyatrik AO'ların İnsidans/Prevalansı

■ STB (n=348)

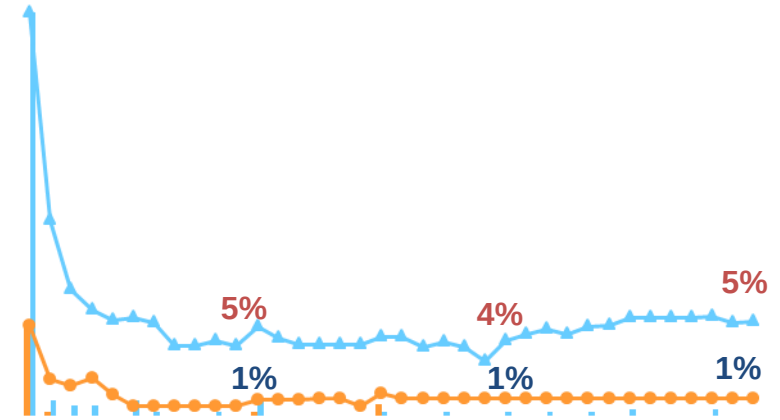
■ ATR (n=352)

Anormal Rüyarlar



Hafta

Baş dönmesi



Hafta

- İnsidans (çubuk): Her 4 haftalık aralıkta yeni başlayan AO'lu hastalar
- Prevalans (çizgi): Her 4 haftalık aralıkta AO'lu hastalar

İki grupta da, çoğu anormal rüya (STB %96 vs. ATR %86) ve baş dönmesi (%93 vs. %87) Evre 1 idi.

Çalışma 102 – Hafta 144

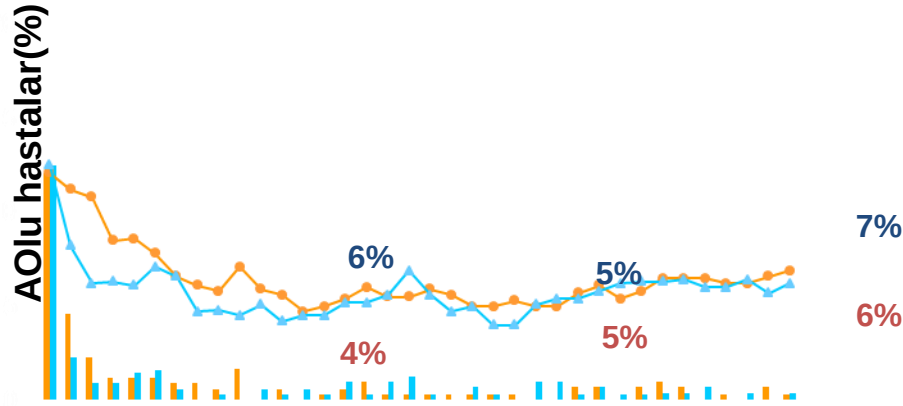
Sık Görülen Gastrointestinal AO'ların İnsidans/Prevalansı

■ STB (n=348)

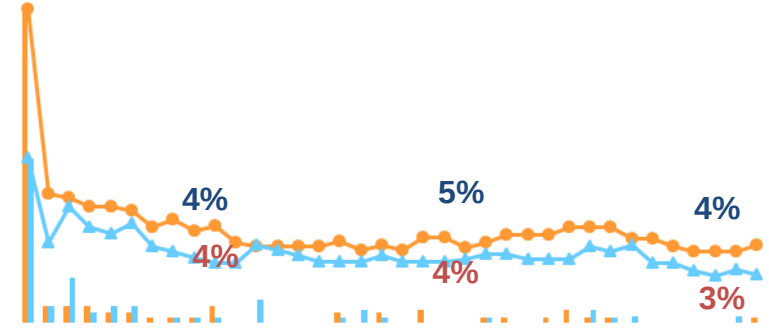
■ ATR (n=352)

Diyare

Bulantı



Haftalar



Haftalar

- İnsidans (çubuk): Her 4 haftalık aralıkta yeni başlayan AO'lu hastalar
- Prevalans (çizgi): Her 4 haftalık aralıkta AO'lu hastalar

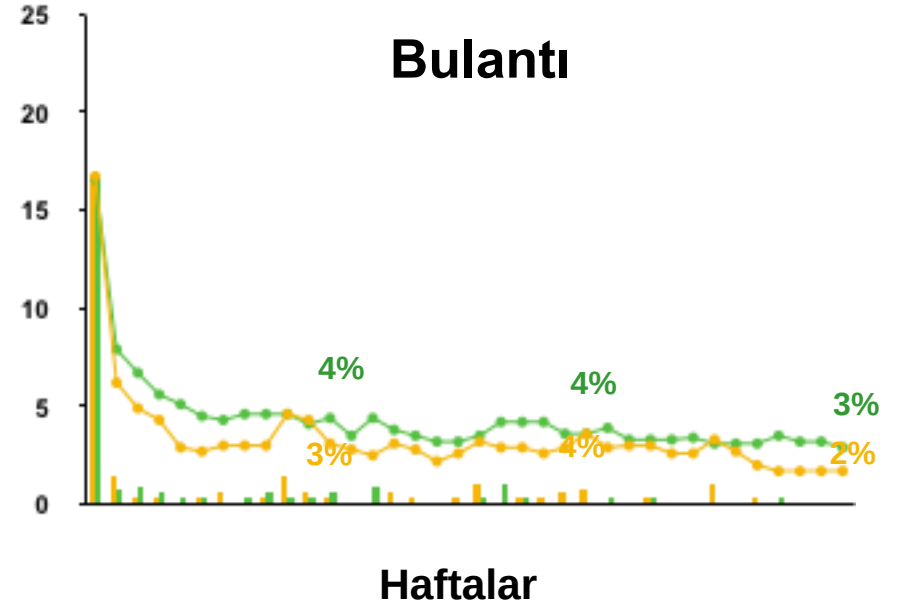
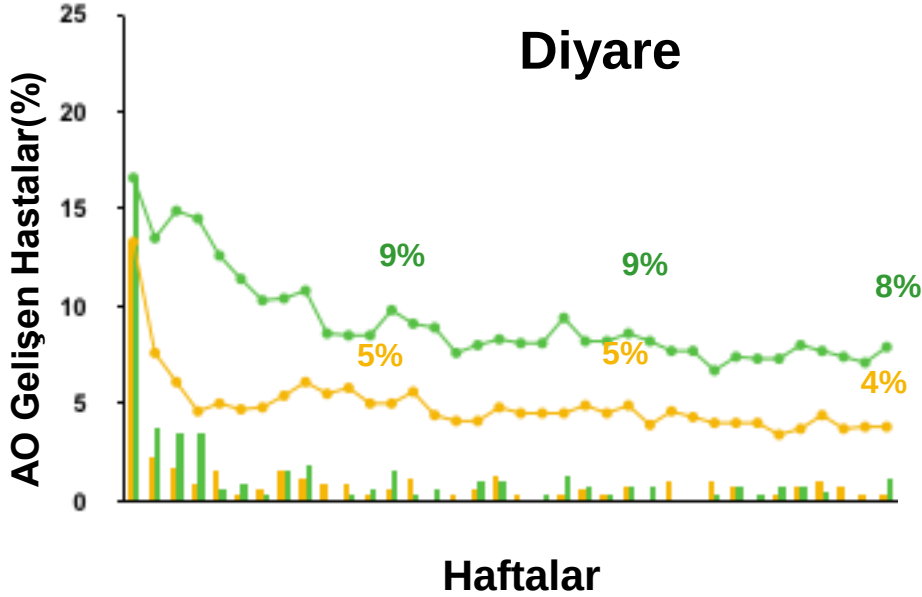
İki grupta da çoğu diyare ve bulantı (> %90) Evre 1 idi.

Sık Görülen Gastrointestinal AO'ların İnsidans/Prevalansı

Çalışma 103 – 96. Hafta

■ STB (n=353)

■ ATV+RTV+TVD (n=355)

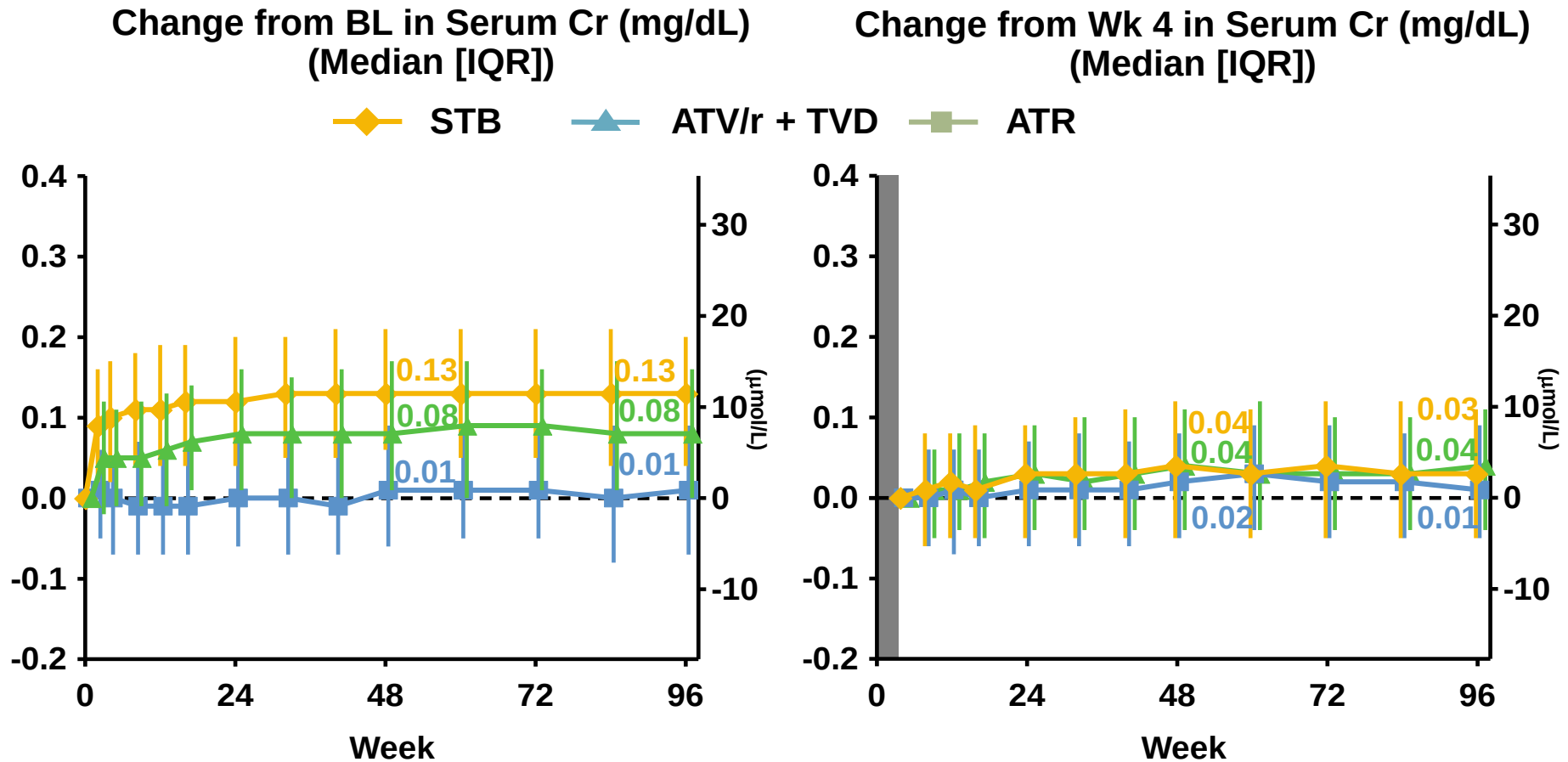


- İnsidans (çubuk): Her 4 haftalık aralıkta yeni gelişen AO'lu hastalar
- Prevalans (çizgi): Her 4 haftalık aralıkta AO'lu hastalar

Çoğu diyare (STB %68 vs. ATV+RTV+TVD %69)
ve bulantı (%84 vs. %86) Evre 1'di.

Başlangıçtan ve 4. Haftadan İtibaren Serum Kreatinin Değişiklikleri

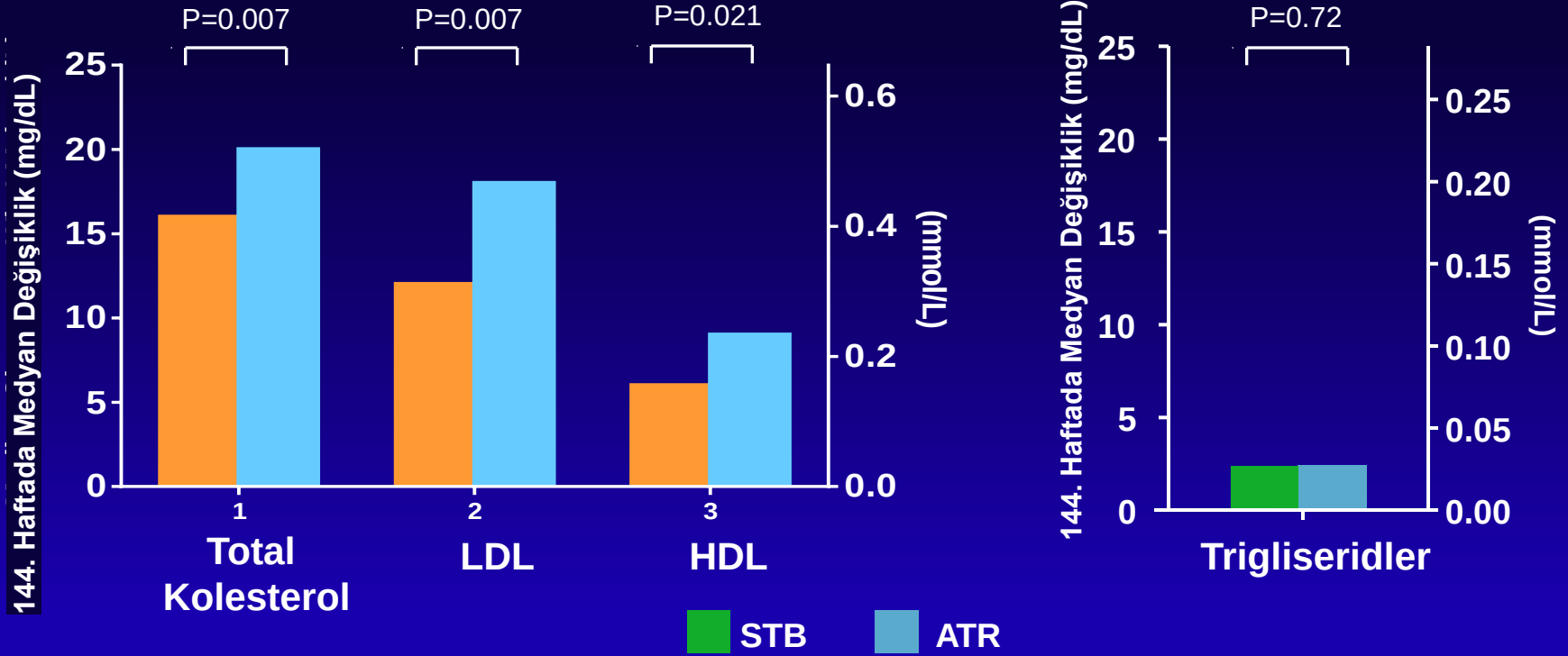
Study 102 and 103 – Week 96



In STB group, the increase in serum Cr occurred in the first few weeks and then stabilized

Açlık Lipidlerindeki Değişim

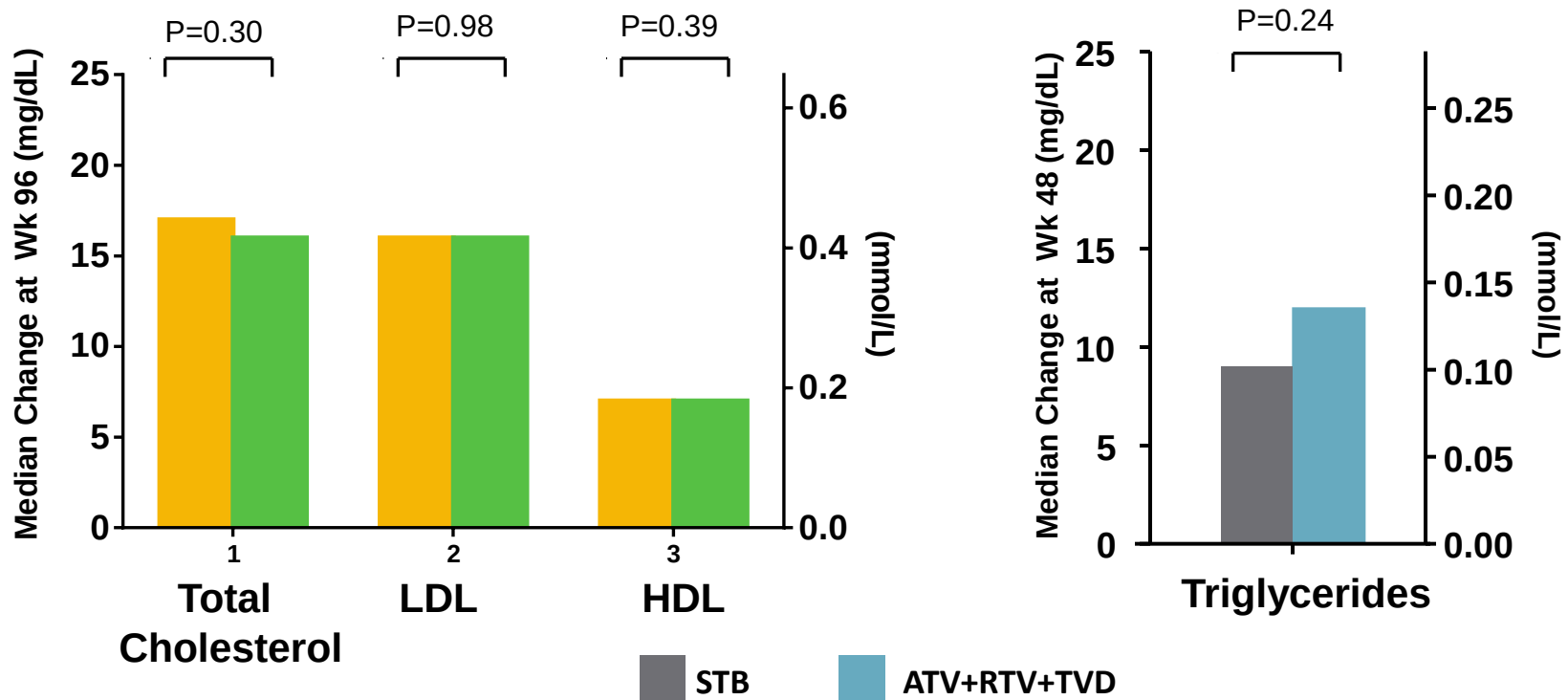
Çalışma 102 – Hafta 144



T.Kol / HDL oranında değişiklikte fark yok

Açlık Lipidlerindeki Değişim

Çalışma 103 – Hafta 144



No difference in change in TC to HDL ratio at Week 144

Çalışma 102 – Hafta 96 ve 144

Çalışma İlacının Kesilmesine Yol Açan Advers Olaylar

Çalışma İlacının Kesilmesine Yol Açan AO'lar*	STB (n=348)		ATR (n=352)	
	H96	H144	H96	H144
Renal olaylar	%2.0	%+0.3^	0	0
Depresyon	%0.3	0	%1.1	%+0.3
Yorgunluk	%0.3	0	%0.6	0
Anormal rüyalar	0	0	%0.6	0
Anksiyete	0	0	%0.6	0
Uykusuzluk	0	0	%0.6	0
Döküntü ve ilaca karşı aşırı duyarlılık	0	0	%1.4	0

*144. haftada her tedavi grubunda >1 hasta

^96. haftadan sonra bir STB hastasının Kr artışı sebebiyle tedavisi kesildi.

Çalışma 102 – 144 Hafta Boyunca

Çalışma İlacının Kesilmesine Yol Açan Renal Olaylar

Başlangıç (Hafta)	STB (n=348)			
	0-24	24-48	48-96	96-144
Proksimal Renal Tubulopati	4 (%1.1)	0	0	0
Kreatininde izole artış	2 (%0.6)	+1 (%0.3)	0	+1 (%0.3)

24. Haftadan sonra proksimal renal tubulopati vakası yok.

Sonuçlar

Çalışma 102 ve 103

- STB 144 hafta boyunca güçlü ve sürekli etkinliğe sahipti
 - EFV/TVD ve ATV/r + TVD ile karşılaştırılabilir
- STB düşük direnç oranları ile ilişkili
 - 96. haftadan sonra, hiçbir STB hastasında direnç gelişmedi.
- STB 144 hafta boyunca iyi tolere edildi.
 - 48. haftaya kıyasla:
 - Çok az yeni AO
 - Yeni proksimal tubulopati vakası yok
 - Serum kreatinininde daha fazla artış yok
- Genel uzun dönem etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesi, STB'yi tedaviye naif HIV hastalarında etkili bir rejim olarak desteklemektedir