

# 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 göstergesi<sup>1</sup>
  - Klinik seyrin öngörülmesi<sup>2</sup>

1Hughes MD Ann Intern Med 1997

2 Marschner IC J Infect Dis 1998

# Tanımlar

- Optimal viral yanıt
  - Viral yükün sürekli 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
- Sürekli düşük düzeyli viremi
  - HIV RNA'nın <1000 kopya/mL düzeyinde seyretmesi
- Virolojik sıçrama
  - Virolojik baskılanma olduktan sonra HIV RNA'nın saptanabilir düzeye yükselip (genellikle <400 kopya/mL) tekrar saptanamaz düzeye geri dönmesi

# Virolojik başarısızlığın belirlenmesi

- Düşük düzeyli viremi tartışmalı
  - Direnç mutasyonlarına yol açmıyor<sup>1</sup>
  - Uzun vadede stabil<sup>2</sup>
  - Baskılanmaya yakın düşük düzeyli viremi sırasında mutasyon gelişebilir (Öz. 3TC ve EFV)<sup>3</sup>
- Yeni testler çok daha düşük düzeyde RNA'yı saptayabiliyor<sup>4</sup>
- Virolojik başarısızlık sınırı<sup>5,6</sup>
  - <200 k/mL (daha güvenilir)
  - <50 k/mL (yalancı başarısızlık)
- Antiretrovirallere direnç<sup>7,8</sup>
  - 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. Lima V. J Acquir Immune Defic Synd 2009
5. Riabaud H. 16. CROI 2009
6. 6 DHHS Kılavuzu 2013
7. Aleman S AIDS 2002
8. Karlsson AC AIDS 2004

- Tedavi başlarken / deęiřtirirken\*
  - Başlamadan önce
  - 2-4/8 hf içinde
  - VY negatifleřene dek 4-8 hf aralarla
- Virolojik baskılanma sağlanmış hastada toksisiteye bağlı değişiklik\*
  - Deęiřiklikten 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 2013

\*\*EACS Kılavuzu 2013

# Türkiye Kılavuzu

	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
Viral yük	+	3-6 ayda bir	+	+	+			+

\* 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.

# 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 bir<sup>1</sup>
- ART başlananlarda
  - ART başlandıktan sonra ilk 3 yıl içinde 50-150 hücre/mm<sup>3</sup> artış beklenir<sup>2</sup>
  - 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  $\geq 200$  hücre/mm<sup>3</sup> kalabilme olasılığı araştırılmış

- Olguların %93'ünde viral baskılanma sırasında CD4 T lenfosit sayısı  $\geq 200$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde devam etmiş
- %7 olguda toplam 84 kez CD4 T lenfosit sayısı  $< 200$  hücre/mm<sup>3</sup> 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
  - $\geq 350$  %2
- Başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı  $\geq 350$  hücre/mm<sup>3</sup> olduğunda sayının 4 yıl boyunca  $> 200$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde kalma olasılığı %97,5

- Antiretroviral tedavi kullanan ve viral yükü baskılanmış hastalarda
  - CD4 T lenfosit testi nin
    - klinik durum deđişmedikçe
    - 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.

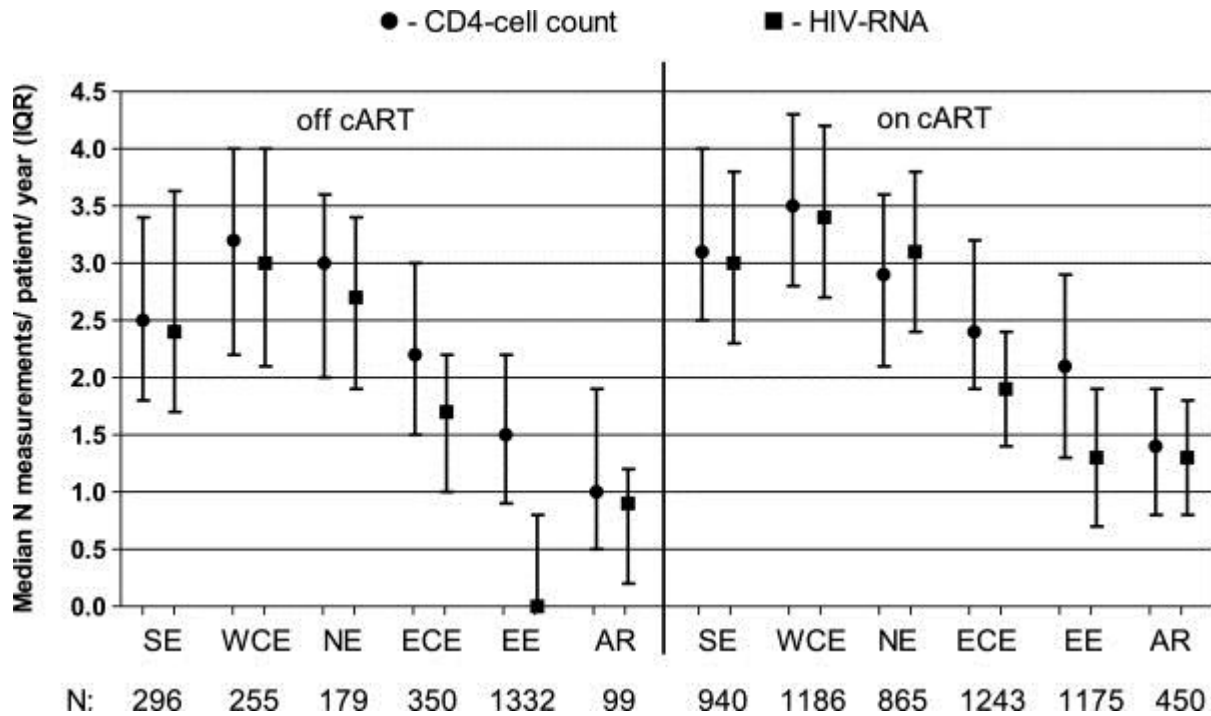
An example from the EuroSIDA study

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>

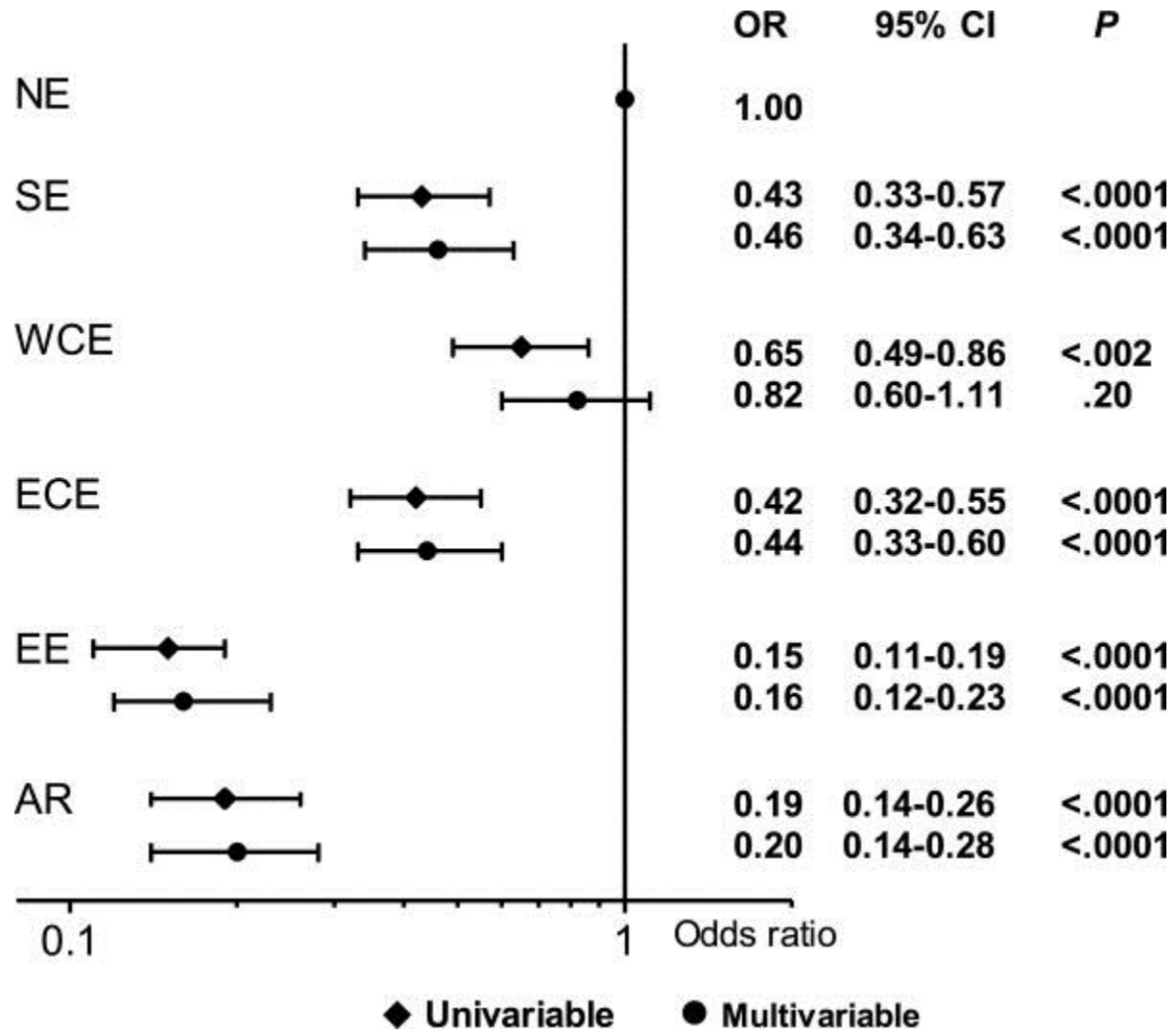
35 ülkeden 103 kliniği ve 16,597 HIV pozitif olguyu kapsayan çalışma

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<sup>1,2</sup>
- Kardiyovasküler hastalık riskinde yükselme<sup>3,4</sup>
- Kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık riskinde artma<sup>5,6</sup>
- Böbrek işlevlerinin bozulma riskinde artma<sup>7</sup>
- Karaciğerle ilişkili ölüm riskinde artma<sup>8</sup>
- Nörobilişsel bozukluk gelişme riskinde artma<sup>9</sup>

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  $\geq 1$  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  $\geq 1$  ve/ya eGFR <60 İP/K veya İA/K hesapla

# Rutin izlem

- Kemik hastalığı
  - Kemik profili (Ca, PO<sup>4</sup>, 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: AKŞ, 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?

