



**KLİMİK: HIV – AIDS Kursu  
İlk Adımda Hasta Yönetimi**

**Primer ART Seçimi, Uyum ve Yan Etkiler**

**1 Mart 2014, İstanbul**

**Dr. Figen Kaptan  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

# Rehberler

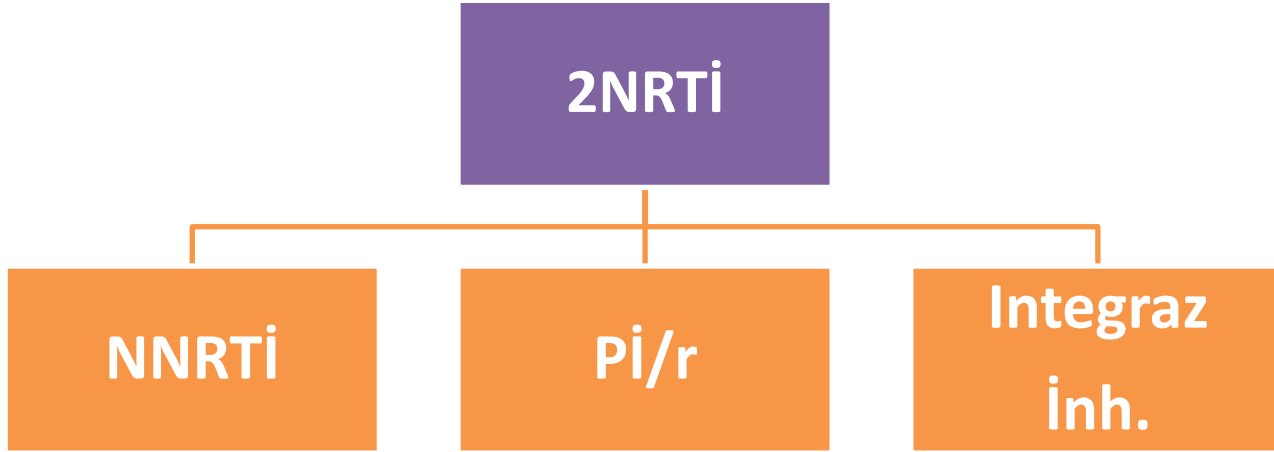
- EACS: European AIDS Clinical Society (Avrupa)  
Ekim 2013
- DHHS : HIV-AIDS Treatment Guidelines (Amerika)  
Şubat 2013 → Güncelleme: Ekim 2013
- BHIVA : British HIV Association (İngiltere)  
2012 → Güncelleme: Kasım 2013



# İlk basamak antiretroviral tedavi: dikkat edilmesi gerekenler

- HIV virüsünü en iyi baskılayan ilk rejimdir. Takiben tedavi uzun süre devam eder.
- Hasta hazır mı? Acele etme!
- Hasta için en uygun rejim hangisi?
- Farklı rejimlerin artıları ve eksileri neler?
- Örtüşen toksisite olmamalıdır.
- Diğer ilaçlar? Eşlik eden hastalıklar?
- İlk rejim: en fazla günde 2 kez alınan ilaçlar olmalı. Hasta için önemliyse günde tek doz alınan tercih edilmelidir.
- Tüm ilaçlara aynı anda başlanması gerekir.

# Antiretroviral tedavi için ne başlayalım?



ART öncesi genotipik ilaç direnç testi önerilir.

## ART için ne başlayalım?

Önerilen	Alternatif
<ul style="list-style-type: none"><li>• RKÇ'ların desteklediği</li><li>• Virolojik etkinliği optimum ve sürdürülebilir olan</li><li>• Kolay tolere edilen</li><li>• Toksik etkileri kabul edilebilir</li><li>• Kullanımı kolay</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Etkili ancak potansiyel dezavantajları olan</li><li>• Bazı hastalar için en uygun seçenek olabilir</li></ul>

**Diğer:** virolojik aktivitesi daha düşük, büyük klinik çalışmalar eksik, daha toksik, hap sayısı fazla, ilaç etkileşimleri var, kullanılmalarından önce ek test gerektiren ilaçlar.

# Antiretroviral tedavi için ne başlayalım?

2NRTİ: "Belkemiği"

	DHHS	EACS	BHIVA
Önerilen	<b>TDF/FTC</b>	<b>TDF/FTC</b> ABC/3TC	<b>TDF/FTC</b>
Alternatif	ABC/3TC	TDF/3TC ZDV/3TC	ABC/3TC
Diğer	ZDV/3TC	-	-

Türkiye'de TDF/FTC, ZDV/3TC var. ABC tek olarak var.

ABC kullanımı öncesi HLA-B\*5701 testi gerekir.

## ART: 2 NRTİ Seçimi

### Tenofovir/Emtrisitabin: TDF/FTC

- ACTG çalışması\*: bazal HIV-RNA  $>10^5$  k/mL ise:
  - virolojik yanıt ABC/3TC'den iyi\*\*
  - virolojik başarısızlık ABC/3TC grubunda daha erken (HR: 2.33)
  - ilk yan etki ABC/3TC grubunda daha erken
- HBV'ne karşı da etkili, HIV/HBV koinfeksiyonunda önerilen ikili NRTİ.
- Günde tek doz kullanılabilir.
- Gıdalardan etkilenmez.
- Koformülasyonu var: TDF/FTC; EFV/TDF/FTC; EVG/COBI/TDF/FTC; RPV/TDF/FTC
- TAM nedeniyle ortaya çıkan dirençten etkilenmez.

\* Sax PE, NEJM 2009.

\*\*HEAT çalışmasında benzer bir ilişki gösterilememiş (Smith KY, AIDS 2009).

TAM: timidin analog mutasyon

## ART: 2 NRTİ Seçimi

### Tenofovir/Emtrisitabin: TDF/FTC

ZDV/3TC ile karşılaştırma:

EFV ile birlikte, ART almamış hastalar			*anlamlı
144. Hf	TDF/FTC	ZDV/3TC	
VY <400 k/mL	%71*	%58*	
+ CD4 hücre/mm <sup>3</sup>	312	271	
YE ve ilacı kesme	%5*	%11*	
Renal nedenle ilacı kesme	0	0	
Yağ doku (uzuv)	7.9 kg*	5.4 kg*	



## ART: 2 NRTİ Seçimi

### Tenofovir/Emtrisitabin: TDF/FTC

- Renal bozukluk riski: proksimal tübülöpato, akut/kronik böbrek yetmezliđi, akut tübüler nekroz.
  - Serum kreatinin artışı
  - Proteinüri
  - Glikozüri
  - Hipofosfatemi
- Kemik mineral yoğunluđunda azalma.

#### Risk faktörleri:

- İleri dönem HIV infeksiyonu
- Daha uzun tedavi süresi
- Altta yatan renal hastalık

# ART: 2 NRTİ Seçimi

## Abakavir/Lamivudin: ABC/3TC

- Virolojik yanıt ~ ZDV/3TC.
- ZDV/3TC'e göre CD4 sayısında ↑ daha iyi.
- Günde tek doz kullanılabilir.
- Koformülasyonu var: ABC/3TC. (Türkiye hariç)
- Gıdalardan etkilenmez.
- TAM nedeniyle ortaya çıkan dirençten etkilenmez.
- HLA-B\*5701 ~ ABC aşırı duyarlılık riski var.
- Bazal HV-RNA  $>10^5$  k/mL ise ↓ virolojik yanıt: dikkat (DHHS) / kullanma (BHIVA)
- KVH risk faktörü olanlarda kardiyovasküler olay potansiyelinde ↑ (gözlemsel kohort çalışmalar, D:A:D)

TAM: timidin analog mutasyon. KVH: kardiyovasküler hastalık.

# ART: 2 NRTİ Seçimi

## Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC

- Gebelerde tercih edilen ikili NRTİ.
- Koformülasyonu var: ZDV/3TC, ZDV/3TC/ABC.
- Gıda ile daha iyi tolere edilse de, gıdalardan etkilenmez.
- Kemik iliği baskılanması: anemi, nötropeni.
- GİS intoleransı, baş ağrısı.
- Mitokondriyel toksisite: lipoatrofi, laktik asidoz, hepatik steatoz.
- EFV bazlı rejimde **TDF/FTC** ile karşılaştırıldığında virolojik etkisi daha düşük.
- **ABC/3TC** ile karşılaştırıldığında CD4 hücre artışı daha az.
- Günde 2 dozda kullanılır.
- TAM direnç ile ilişkili.

TAM: timidin analog mutasyon.

## ART: NNRTİ bazlı rejim

**Birinci kuşak:** Delavirdin DLV, Efavirenz EFV, Nevirapin NVP

**İkinci kuşak:** Etravirin ETR\*, Rilpivirin RPV

### Avantaj:

- Uzun yarı ömür
- Virolojik olarak güçlü ve sürdürülebilir etki

### Dezavantaj:

- Pİ'lerine göre tedavi başarısızlığında direnç riski daha yüksek
- Direnç genetik bariyeri düşük, tek mutasyon ile direnç ortaya çıkar, grup içinde çapraz direnç var (etravirin hariç tüm sınıfa)
- Deri döküntüsü
- CYP450 ile metabolize olur, ilaç etkileşimi var
- Aktarılmış ilaç direnci oranı Pİ'lerinden daha fazla

\*İlk basamak tedavi: onayı yok.

## ART: NNRTİ bazlı rejim

### NNRTİ

	DHHS	EACS	BHIVA
Önerilen	<b>Efavirenz</b>	<b>Efavirenz</b> Rilpivirin*	<b>Efavirenz</b>
Alternatif	Rilpivirin*	Nevirapin**	Rilpivirin Nevirapin**
Diğer	Nevirapin**	-	-

\* Tedavi öncesi HIV-RNA < 10<sup>5</sup> kopya/mL ise

\*\* CD4 hücre sayısı: kadın ≤250 h/mm<sup>3</sup>, erkek ≤400 h/mm<sup>3</sup> ise

# ART: NNRTİ bazlı rejim

## Efavirenz: EFV

- Güçlü virolojik baskılanma sağlar.
- Karşılaştırıldığı ilaçlardan üstün veya eşdeğer:
  - LPV/r, NVP, RPV, ATV, EVG, RAL, MVC
- Günde tek doz kullanılır.
- Koformulasyonu var: EFV/TDF/FTC (Türkiye'de yok)
- Nöropsikiyatrik yan etki var.
- İnsan dışı primatlarda teratojenik.
- Gebeliğin ilk 3 ayında EFV maruziyeti: bebeklerde nöral tüp defekti
- Dislipidemi

# ART: NNRTİ bazlı rejim

## Rilpivirin: RPV

- Günde tek doz kullanılır.
- Koformulasyon: RPV/TDF/FTC (günde tek tablet rejimi)
- Koformüle hap formu daha küçük (< EFV/TDF/FTC, EVG/COBI/TDF/FTC)
- EFV ile karşılaştırıldığında:
  - SSS yan etkileri nedeniyle ilacı bırakma daha az
  - lipidlere etkisi daha az
  - döküntü daha az
  - hap formu daha küçük

# ART: NNRTİ bazlı rejim

Lancet. 2011;377:1011-1018  
Rilpivirine başlangıçta  
a phase 3 randomised controlled trial  
Molina JM, Rhee S, Cahn B, et al. (ECHO):  
group. [Open Access Study](#)  
The Lancet Infectious Diseases  
doi:10.1016/S1473-3099(11)70111-1  
This article is copyright © 2011  
Copyright © 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
Rilpivirine başlangıçta  
nucleosid olmayan nörotransmitter  
adults  
inferior  
Dr Calvin Johnson, Simon V.

48. Hafta	RPV	EFV
HIV-RNA <50 k/ml	%83	%83
Virolojik başarısızlık	%7-13	%5-6
Yan etkiye bağlı ilacı bırakma	%2-4	%7-8
Yan etki		
• Evre 3-4	%16	%31
• Evre 2-4	%16	%31
Yan etki	Lipid profili daha iyi	Döküntü Sersemlik Kötü rüya

48. hafta: etkinlik: noninferior; tolerasyonu daha iyi



# ART: NNRTİ bazlı rejim

AIDS. 2013 Mar 27;27(6):939-50. doi:

Week 96 efficacy and sa

Cohen CJ<sup>1</sup>, Molina JM, Cassetti L

ECHO, THRIVE study groups.

Author information

Abstract

**BACKGROUND:** In the week 48

**METHODS:** Patients (N=1368)

**RESULTS:** At week 96, respon

groups. Responses were simila

baseline viral load 100,000 copi

less adherence or baseline viral

between treatment groups, rilpiv

both groups and no new safety

events (17 versus 33%), rash (4

abnormalities were lower with ri

reported at least possibly treatr

**CONCLUSIONS:** Rilpivirine 25n

improved tolerability versus efav

96. Hafta	RPV	EFV
<50 k/ml	%78	%78
Yan etkiye bağılı ilacı bırakma	%4	%9
Bazal HIV-RNA >10 <sup>5</sup> k/mL ise	Virolojik yanıt daha düşük	
Uyum ≤%95 ise	VB daha yüksek	
VB: 48. hafta sonrası	%3	%2

- Yanıtlar benzer.
- RPV ile VB daha yüksek ancak daha iyi tolere edilmekte.
- Virolojik başarısızlık (VB): çoğu ilk 48 hafta içinde.
- RPV ile VB: diğer NNRTİ, TDF, 3TC/FTC genotipik direnç mutasyonları ile ilişkili.
- RPV: bazal CD+ <200 hücre/mm<sup>3</sup> veya HIV-RNA >10<sup>5</sup> k/mL ise VB daha sık.

# ART: NNRTİ bazlı rejim

## Rilpivirin: RPV

- Gıda ile alınmalı.
- Emilimi düşük mide pH'ı gerektirir. Antasid ve H2 antagonistleri ile etkileşimi var.
- PPI'leri ile kontrendike.
- RPV ilişkili depresyon bildirilmiş.
- Torsades de pointes riski olan ilaçlarla birlikte kullanılmamalı.
- ART öncesi HIV-RNA  $>10^5$  k/mL ise kullanılmamalı.

# ART: NNRTİ bazlı rejim

## Nevirapin: NVP

- Gıda gereksinimi yok.
- Lipidlere etkisi EFV'den daha az.
- Uzun salınım formu günde tek doz kullanılır.
- Döküntü insidansı diğer NNRTİ'lerinden yüksek  
(nadir; ancak ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil: SJS, TEN)
- Hepatoksisite diğer NNRTİ'lerinden yüksek  
(ciddi ve fatal hepatik nekroz dahil)
- Orta-ağır hepatik yetmezlikte kontrendike (Child-Pugh B veya C)
- ART almamış hasta: ART öncesi CD4 sayısı yüksek ~  
→ semptomatik kc hst riski  
Kadın:  $\geq 250$  hücre/mm<sup>3</sup>  
Erkek:  $\geq 400$  hücre/mm<sup>3</sup>

# ART: Pİ bazlı rejim

## Proteaz inhibitörleri:

- Virolojik olarak potent ve sürdürülebilir etki (özellikle RTV ile güçlendirildiğinde)
- İlk rejimde VB gelişince direnç mutasyonu yok/az
- Pİ'leri arasında farklar var: etkinlik, y.e., pK
- Ritonavir: RTV: pK güçlendirici (CYP 450 3A inhibitörü)
  - İlaç maruziyetini ve aktif Pİ'nün plazma y.ö.'nü artırır.
  - İlaç-ilaç etkileşimi potansiyelini artırır.
  - RTV dozu ~ dislipidemi, insülin direnci
  - RTV ile güçlendirilmeden kullanılabilen Pİ: ATV
  - Pİ/r: DRV/r (RTV ayrıca eklenmeli), LPV/r (koformüle)

VB: Virolojik başarısızlık

# ART: Pİ bazlı rejim

## Proteaz inhibitörleri:

Hangi Pİ? Kriterler:

- En az 1 Pİ bazlı rejimle karşılaştırılan, üstün veya eşdeğer olduğunu gösteren, en az 48 hafta verisi olan, basılmış yayın
- Günlük RTV dozu en fazla 100 mg olmalı
- Günde tek doz kullanılabilmesi
- Hap sayısı az olmalı
- İyi tolere edilmeli

DHHS

# ART: Pİ bazlı rejim

## Proteaz inhibitörleri

	DHHS	EACS	BHIVA
Önerilen	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>
Alternatif	FPV/r <b>LPV/r</b>	FPV/r <b>LPV/r</b> SQV/r	FPV/r <b>LPV/r</b>
Diğer	ATV SQV/r		

ATV: Atazanavir, DRV: Darunavir, r: Ritonavir,  
FPV: Fosamprenavir, LPV: Lopinavir, SQV: Sakinavir

# ART: Pİ bazlı rejim

## CASTLE çalışması: ATV/r vs LPV/r

- 2NRTİ olarak TDF/FTC kullanılmış
- 48. hf. → 96. hf: benzer virolojik yanıt, benzer CD+ yanıtı
- ATV/r: hiperbilirubinemi daha fazla  
GİS toksisitesi daha az  
lipid profili daha iyi
- ATV/r: emilim için asidik mide pH'ı gerekir. Yemekle alınmalı.



ATV/r diğer y.e.: ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı.  
Nadir: insomnia, karın ağrısı, nefrolityazis, kolelityazis.

# ART: Pİ bazlı rejim

## ARTEMIS çalışması: DRV/r vs LPV/r

- 2NRTİ olarak TDF/FTC kullanılmış
- **48.** hafta: "noninferior"\* → **192.** hafta: üstün\*\*
- Bazal HIV-RNA  $>10^5$  k/mL ise virolojik yanıt DRV/r  $>$ LPV/r
- Evre 2-4 **y.e.** (özellikle ishal) LPV/r grubunda daha sık
- DRV/r: döküntü (ilk haftalarda, ~%7-10; ciddi %0.4), hepatit (%0.5)
- VB: iki grupta da major Pİ mutasyonu yok



DRV/r gıda ile alınmalı.

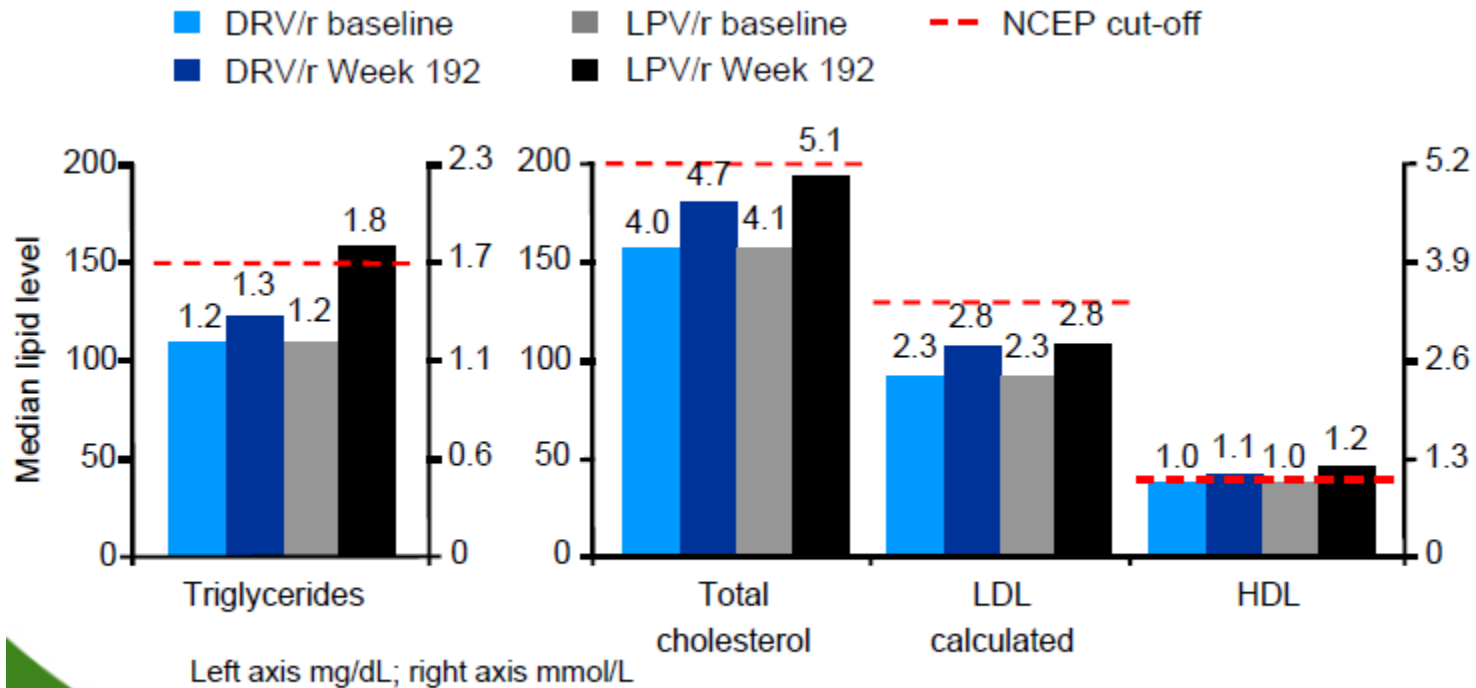
DRV/r sülfonamid allerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalı.

\*Ortiz R, AIDS 2008

\*\*Orkin C, HIV Med 2013



# ARTEMIS Çalışması: lipid profili üzerine etki : 192. hafta sonuçları



NCEP = National Cholesterol Education Program;  
LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein

Orkin C, et al. HIV10 2010. Abstract P3.

DRV/r ile trigliserid ve total kolesterol düzeyinde yükselme daha az.

# ART: Pİ bazlı rejim

[HIV Clin Trials](#), 2008 Jan-Feb;9(1):1-10. doi: 10.1310/hct0901-1.

**Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients.**

[Murphy RL](#)<sup>1</sup>, [da Silva BA](#), [Hicks CB](#), [Eron JJ](#), [Gulick RM](#), [Thompson MA](#), [McMillan E](#), [King MS](#), [Hanna GJ](#), [Brun SC](#).

## LPV/r + stavudin ve 3TC: 7 yıllık veri

- ITT analiz: %61 plazma HIV-RNA <400 k/mL; %59 < 50 k/mL
- N=28: direnç testi: Pİ ve stavudin direnci yok. 4 hastada 3TC direnci var
- Orta/şiddetli y.e.: ishal (%28), bulantı (%6), karın ağrısı (%11)
- Stavudin (mediyan 6.6 yıl) alıp tenofovire geçilenlerde lipid profilinde anlamlı düzelme

Direnç gelişmeden sürdürülebilir etkinlik

Diğer y.e'ler: diyabet/insülün direnci, MI riskinde artış (kümülatif dozla ilişkili), PR ve QT aralığında uzama, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği













## POWER TURK TOP 40 LİSTESİ (10-17 ŞUBAT 2013)

- 1-Gökhan Tepe – Tanrım Dert Vermesin
- 2-Murat Dalkılıç – Lüzumsuz Savaş
- 3-Yalın – Olmasada Olur
- 4-Göksel – Yalnız Kuş
- 5-Erdem Kinay feat. Merve Özbey – Duman
- 6-Gripin – Yalnızlığın Çaresini Bulmuşlar
- 7-Bahadır Tatlıöz & Gökhan Türkmen – Bedende Ruh Yok
- 8-Fettah Can – Rüzgar Ektim Fırtına Biçeceğim
- 9-Mehmet Erdem – Herkes Aynı Hayatta
- 10-Bengü – Haberin Olsun

## PowerTürk Ekim - Top 40 Listesi (2013)

### Pop 40

GH	BH			
2	1		Hande Yener - Ya Ya Ya - Poll Production	24
3	2		Tarkan - Firuze - Dmc/Hitt	25
1	3		Soner Sarıkabadayı - Kutsal Toprak - PDND	Y
5	4		Kenan Doğulu feat. Ozan Doğulu - Kız Sana H	38
7	5		Şebnem Ferah - Birileri Var - Pasaj Müzik	26
4	6		Gülşen - Kardan Adam - Dmc	21
22	7		Mabel Matiz - Aşk Yok Olmaktr - Dmc	27
6	8		Rafet El Roman - Kabine Sürgün - Emre Plak	28
8	9		Mehmet Erdem - Haydi Gel Gidelim - Sony Mü	39
17	10		Leyla The Band - Aşk Bitti - Efatun Müzik	29

## ART: İntegraz İnhibitörü bazlı rejim

İntegraz İnh.	Önerilen	Alternatif
DHHS Şubat 2013	RAL + TDF/FTC	EVG/Cobi/TDF/FTC*
DHHS Ekim 2013	RAL+ TDF/FTC EVG/Cobi/TDF/FTC* DTG + ABC/3TC** DTG + TDF/FTC	AI AI AI AI -

Dolutegravir: Güncelleme öncesi onayı ART deneyimli hastalar içindi.

İlk basamak tdv onayı: RAL 2009, EVG 2012, DTG 2013

\*CrCL≥70 mL/dk ise. \*\*HLA-B\*5701 negatif ise.

# ART: Pİ bazlı rejim

## İntegraz inhibitörleri:

- Yeni bir sınıf.
- Etkili, yan etkileri az, kolay tolere edilir.
- İlaç-ilaç etkileşimi az.
- Hızlı virolojik baskılama sağlar.
- Ancak, direnç genetik bariyeri düşük.

VB: Virolojik başarısızlık

# ART: İntegraz İnhibitörü bazlı rejim

## İntegraz inhibitörleri

	DHHS	EACS	BHIVA
Önerilen	<b>Raltegravir</b> Elvitegravir* Dolutegravir	<b>Raltegravir</b>	<b>Raltegravir</b> Elvitegravir*
Alternatif	-	Elvitegravir*	-
Diğer	-		-

\*Cobisistat ile pK olarak güçlendirilmeli.

# Antiretroviral tedavi için ne başlayalım?

STARTMRK: **RAL + TDF/FTC** vs **EFV + TDF/FTC**

48. hf\*: HIV-RNA <50 k/mL: **%86.1** vs **%81.9**

+CD4 hücre/mm<sup>3</sup>: **189** vs **163**

ciddi y.e sıklığı benzer

"noninferior"

240. hf\*\*: virolojik baskılanma ve CD4 artışı

RAL grubunda anlamlı olarak daha iyi.

→ RAL + TDF/FTC: Önerilen rejim



RAL y.e.: bulantı, başağrısı, ishal, CPK artışı,  
miyopati, rabdomiyoliz, döküntü

\*Lennox J, ICAAC 2008; \*\*Rockstroh JK JAIDS 2013.

## ART: İntegraz İnhibitörü bazlı rejim

	<b>EVG/Cobi/TDF/FTC*</b> <b>EFV/TFD/FTC</b>	<b>EVG/Cobi/TDF/FTC*</b> <b>ATV/r + TDF/FTC</b>
48. hafta HIV-RNA <50 k/mL	<b>%87.6 vs %84.1</b> Noninferior Sax PE, Lancet 2012	<b>%89.5 vs %86.8</b> Noninferior DeJesus E, Lancet 2012
96. hafta	Noninferior Zolopa A, JAIDS 2013	Noninferior Rockstorh JK, JAIDS 2013
144. Hafta	Noninferior Wohl D, ICAAC 2013	Noninferior Clumeck N, EACS 2013

- 24. haftadan sonra ek proksimal renal tübülopati yok.
- Erken dönemde hafif kreatinin yüksekliği olmakta, ancak 144. haftaya dek daha fazla artma olmamış.
- Pazarlama sonrası klinik deneyimler olumlu.

\*CrCl  $\geq$ 70 mL/dk ise



# ART: İntegraz İnhibitörü bazlı rejim

Elvitegravir, CYP3A enzimi ile metabolize olur.

**Cobisistat:** spesifik, güçlü CYP3A inhibitörüdür.

- HIV'e karşı etkisi yok.
- EVG/COBI: günde tek doz.
- COBI: kreatinin aktif tübüler sekresyonunu inhibe eder:  
(serum kreatin ↑ CrCl ↓; glomerüler fonksiyon azalmadan)
- İzlem: CrCl, idrarda glikoz ve protein, serum fosfor.
- Tdv sonrası: kreatinin artışı >0.4 mg/dL ise yakın izlem.
- CrCl <50 mL/dk olursa EVG/COBI/TDF/FTC rejimi değiştirilmeli.

## Antiretroviral tedavi için ne başlayalım?

Çalışma	Sonuç
SPRING-2 DTG vs RAL ABC/3TC veya TDF/FTC	48. hf: noninferior 96. hf: noninferior
SINGLE DTG + ABC/3TC EFV + TDF/FTC	48. hf: üstün*
Flamingo DTG vs DRV/r ABC/3TC veya TDF/FTC	48. hf: üstün*



Raffi F, Lancet 2013



Walmsley SL, NEJM 2013



Feinberg J, ICAAC 2013

\*Yan etki veya diğer nedenlerle ilacı bırakma karşılaştırma gruplarında daha fazla.



## Direnç testi

ZDV  
Gebelik

TDF  
İlk tercih  
HBV koinfeksiyonu  
Renal yetmezlik

**2NRTİ**

ABC  
HLA-B\*5701  
Yüksek HIV-RNA  
KVH riski

**NNRTİ**

**Pi/r**

**Integraz  
inh.**

Direnç  
Bazal HIV-RNA >105 k/mL, CD4  
Yaş, cinsiyet, gebelik  
Koinfeksiyon: HBV, HCV,  
tüberküloz  
Meslek, yaşam tarzı  
Uyum

2NRTİ + Pi	2NRTİ + NNRTİ	2NRTİ + İİ
Veri çok, ileri dönem hastaları dahil	VY baskılanması $\approx$ Pi	Etkinlik iyi, tolerasyonu iyi
Uzun süreli veri var	Hap sayısı az, günde tek doz	İlaç etkileşimi az
Direnç genetik bariyeri yüksek	Pi korunmuş olur	Diğer seçenekler korunmuş olur
Hap sayısı fazla Bazıları günde tek doz alınamıyor	Klinik etkinlik dolaylı olarak gösterilmiş	Uzun süreli veri yok
İlaç etkileşimleri sık	İleri dönem hastalar: veri az	RAL: günde tek doz değil
Çapraz direnç	Direnç hızla gelişir, genetik bariyeri düşük, çapraz direnç var	Klinik sonlanım?
Uzun süreli toksisite	Allerji	Direnç genetik bariyeri düşük

Avantaj

Dezavantaj

## Antiretroviral tedavi: Şubat 2014

	DHHS	EACS	BHIVA
<b>2NRTİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Önerilen</li><li>•Alternatif</li><li>•Diğer</li></ul>	TDF/FTC ABC/3TC ZDV/3TC	TDF/FTC, ABC/3TC TDF/3TC, ZDV/3TC -	TDF/FTC ABC/3TC -
<b>NNRTİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Önerilen</li><li>•Alternatif</li><li>•Diğer</li></ul>	EFV RPV NVP	EFV, RPV NVP -	EFV RPV, NVP -
<b>Proteaz İn.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Önerilen</li><li>•Alternatif</li></ul>	ATV/r, DRV/r FPV/r, LPV/r	ATV/r, DRV/r FPV/r, LPV/r, SQV/r	ATV/r, DRV/r FPV/r, LPV/r
<b>İntegraz İn.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Önerilen</li><li>•Alternatif</li></ul>	RAL, EVG, DTG	RAL EVG	RAL, EVG

Türkiye'de mevcut. Koformülasyonu ve HLA testi Türkiye'de yok. Türkiye'de yok.

# Uyum

- Düşük uyum ~ ilaç direnci, AIDS'e progresyon, ölüm
- Tedavi başarısızlığı ~ \*hastalığın ilerlemesi, \*daha pahalı ve kompleks tedavi, \*HIV bulaş riskinde artma
- Uyumsuzluk: kasıtlı / kasıtsız
- Klinisyenler uyumsuzluğu öngörmekte veya saptamakta kötü!!!
- Düşük uyumun sonuçları  $\approx$  \*ilacın pK özelliği, \*gücü, \*dirençli suşun "fitness" özelliği, \*direnç genetik bariyeri ile ilişkili
- Uyumsuzluk tipi
  - aralıklı: Pİ? EFV? Hangisi üstün kanıt yok.
  - sık ve uzun süreli: ilaç direnci seçilmesi EFV bazlı rejimle > Pİ
- Çalışmalarda yanlılık: RKÇ ~ yeni hastalar
  - Gözlemsel çalışmalar ~ ART almakta olanlar

## Uyum ile virolojik baskılanma ilişkisi

- Kullanılan rejimden bağımsız olarak; viral baskılama sağlanan hastada
  - uyum <%95 ise virolojik başarısızlıkla ilişkili
  - uyum <%50 ise viral "rebound" ile ilişkili
- **Pİ/r**: Artemis çalışması: uyum <%95 ise virolojik başarısızlık  
LPV/r > DRV/r
- Ancak, uyum %50-70 iken **NNRTİ'leri** ile viral baskılama veya
- Uyum <%95 olunca güçlendirilmemiş **Pİ** ile virolojik başarısızlık bildirilmiş

!!! Yanlılık: EFV günde tek olması nedeniyle

## Uyumun ilaç direnci seçilmesine etkisi

- **Pi**: orta-yüksek uyum: direnç riskinde artma ile ilişkili
- **Pi/r**: direnç insidansı düşük; ancak uyum %80-95'in altına inince direnç bildirilmiş
- **NNRTi**: uyum <%50 ise ilaç direncinin seçilmesi ile ilişkili
- Uyumsuzluk tipinin etkisi:

Kısa, aralıklı, 2-7 gün	Uzun süreli sıkluslar, 7-28 gün
Uzun süredir viral baskılanması olan EFV: haftada 2 gün tatil	Uzun süredir viral baskılanması olan EFV: haftada 2 gün tatil
Tedavi başarısızlığı: Aralıklı alanlar ~ Sürekli alanlar	Tedavi başarısızlığı Direnç gelişmesi

- **Pi/r**: tedaviye verilen aranın süresinden ziyade ortalama uyum önemli
- Günde tek doz, tek tablet, koformüle: uyumu arttırmakta.



# Uyumsuz hasta? Risk faktörleri

- Sağlık güvencesi yok
- Yaşlı, çok ilaç alan, görme bozukluğu, kognitif bozukluğu olan
- Psikososyal etkenler (evsiz, işsiz, psikotik, stress altında)
- HIV durumunu açıklayamayan
- Aktif madde kullanan
- Ayrımcılığa maruz kalan
- Yutma güçlüğü, kompleks rejim, gıda gereksinimi, yan etkiler olması
- Tedaviye bağlı yorgunluk eşiği
- Klinik kontrole düzenli gelmeyen...

## Uyumu arttırmak için adımlar...

- Yazılı, anlaşılabilir tedavi planı, ulaşabileceği telefon numarası
- Tedavi planı konusunda hekim-hasta anlaşması
- Bireyselleştirilmiş tedavi olduğunun vurgulanması
- Tedavi değişikliği/modifikasyonu/sadeleştirilmesi? Acele etmeden ayrıntılı anlatılması
- Uyum neden önemli? Rutin olarak sorgulanmalı.
- Hastanın suçlanmaması
- Olası yan etkiler?
- Destek grubu önerisi
- Problem olursa hemen başvurması
- Reçete izlemi
- ART yanıtıyla ilgili bilgilendirme: HIV-RNA, CD4
- Depresyonun erken tanısı için uyanık olunması

[www.hivbook.com](http://www.hivbook.com)

Nice Guidance

## World Aids Day Theme From 1988 to 2015

2015	"Getting to Zero"
2014	" <b>Getting to Zero</b> "
2013	"Getting to Zero"
2012	"Getting to Zero"
2011	"Getting to Zero"
2010	" <u>Universal</u> Access and Human Rights"
2009	"Universal Access and Human Rights"
2008	"Stop AIDS. Keep the Promise - Lead - Empower - Deliver"
2007	"Stop AIDS. Keep the Promise - Leadership"
2006	"Stop AIDS. Keep the Promise - Accountability"
2005	"Stop AIDS. Keep the Promise"
2004	"Women, Girls, <u>HIV and AIDS</u> "
2003	"AIDS and <u>Research</u> "
2002	"Stigma and Discrimination"
2001	"I care. Do you?"
2000	"AIDS: Men Make a Difference"
1999	"Listen, Learn, Live: World AIDS Campaign with Children & Young People"
1998	"Force for Change: World AIDS Campaign With Young People"
1997	"Children Living in a World with AIDS"
1996	"One World. One Hope"
1995	"Shared Rights, Shared Responsibilities"
1994	"AIDS and <u>the Family</u> "
1993	"Act"
1992	"Community Commitment"
1991	"Sharing AIDS"
1990	"Women with AIDS"
1989	"Youth"
1988	"Communication"

### Sıfır

- Yeni HIV enfeksiyonu
- Ayrımcılık
- AIDS ilişkili ölüm



Yohana Longinus Haule  
22 yaşında, Tanzanyalı artist  
Adımlar