

Primer ART Seçimi

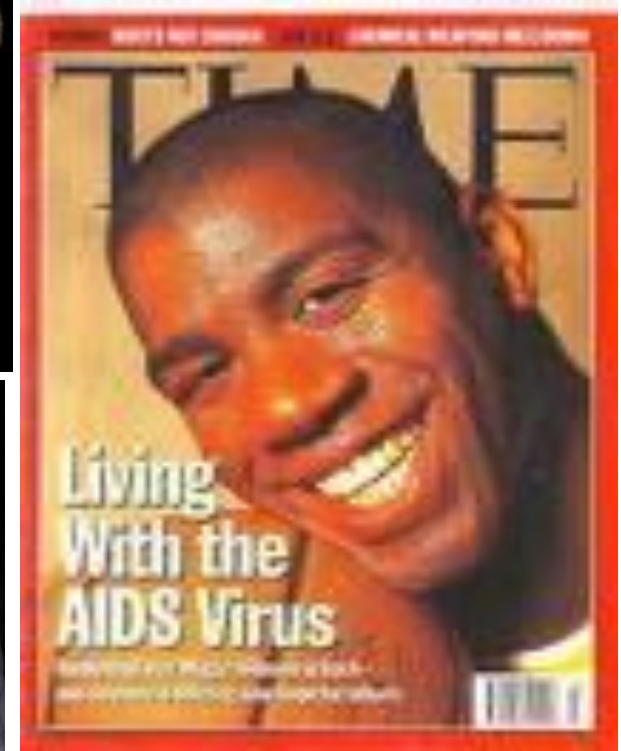
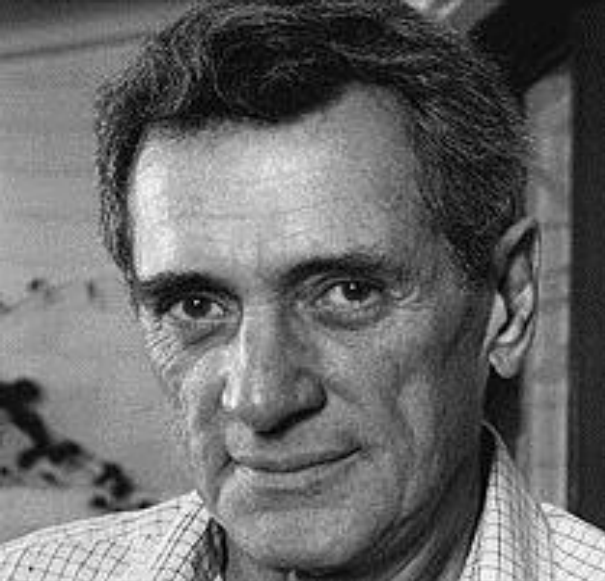
Dr. Serhat Ünal

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

II. HIV/AIDS
KURSU

İLK ADIMDA HASTA YÖNETİMİ

20 ARALIK 2014 / RADISSON BLU HOTEL / ŞİŞLİ, İSTANBUL



2008 Nobel Prize

6 October 2008

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2008 with one half to Harald zur Hausen for his discovery of

"human papilloma viruses causing cervical cancer"

and the other half jointly to Françoise Barré-Sinoussi and Luc Montagnier for their discovery of

"human immunodeficiency virus"

"Robert Gallo"

Antiretroviral Tedavinin Amaçları

1. Klinik Amaç

HIV+ hastalarda yaşam süresinin ve hayat kalitesinin artırmak

2. Virolojik Amaç

Viral yükü mümkün olan en alt seviyeye çekmek (< 50 HIV RNA kopya/mL)

3. İmmunolojik Amaç

CD4 hücre sayısında artış sağlayarak, fırsatçı enfeksiyonları önlemek ($CD4 > 200$ hücre /mm³)

4. Epidemiyolojik Amaç

HIV yayılmasını engellemek

Antiretroviral Tedavinin Amaçları

1. Klinik Amaç

HIV+ hastalarda yaşam süresinin ve hayat kalitesinin artırmak

2. Virolojik Amaç

Viral yükü mümkün olan en alt seviyeye çekmek (< 50 HIV RNA kopya/mL)

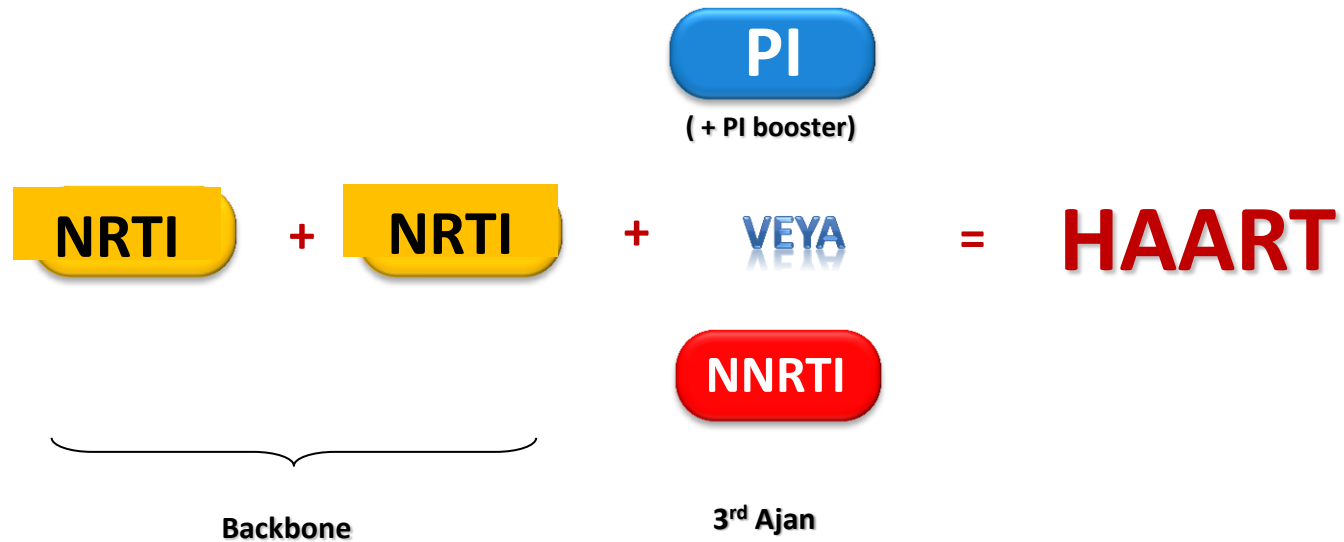
3. İmmunolojik Amaç

CD4 hücre sayısında artış sağlayarak, fırsatçı enfeksiyonları önlemek ($CD4 > 200$ hücre /mm³)

4. Epidemiyolojik Amaç

HIV yayılmasını engellemek

HIV/AIDS - ARV Tedavi



HAART treatment – **H**ighly **A**ctive **A**ntiRetroviral **T**herapy

HIV-1 Üreme Döngüsü

İki bölümden oluşur

1:

Füzyon

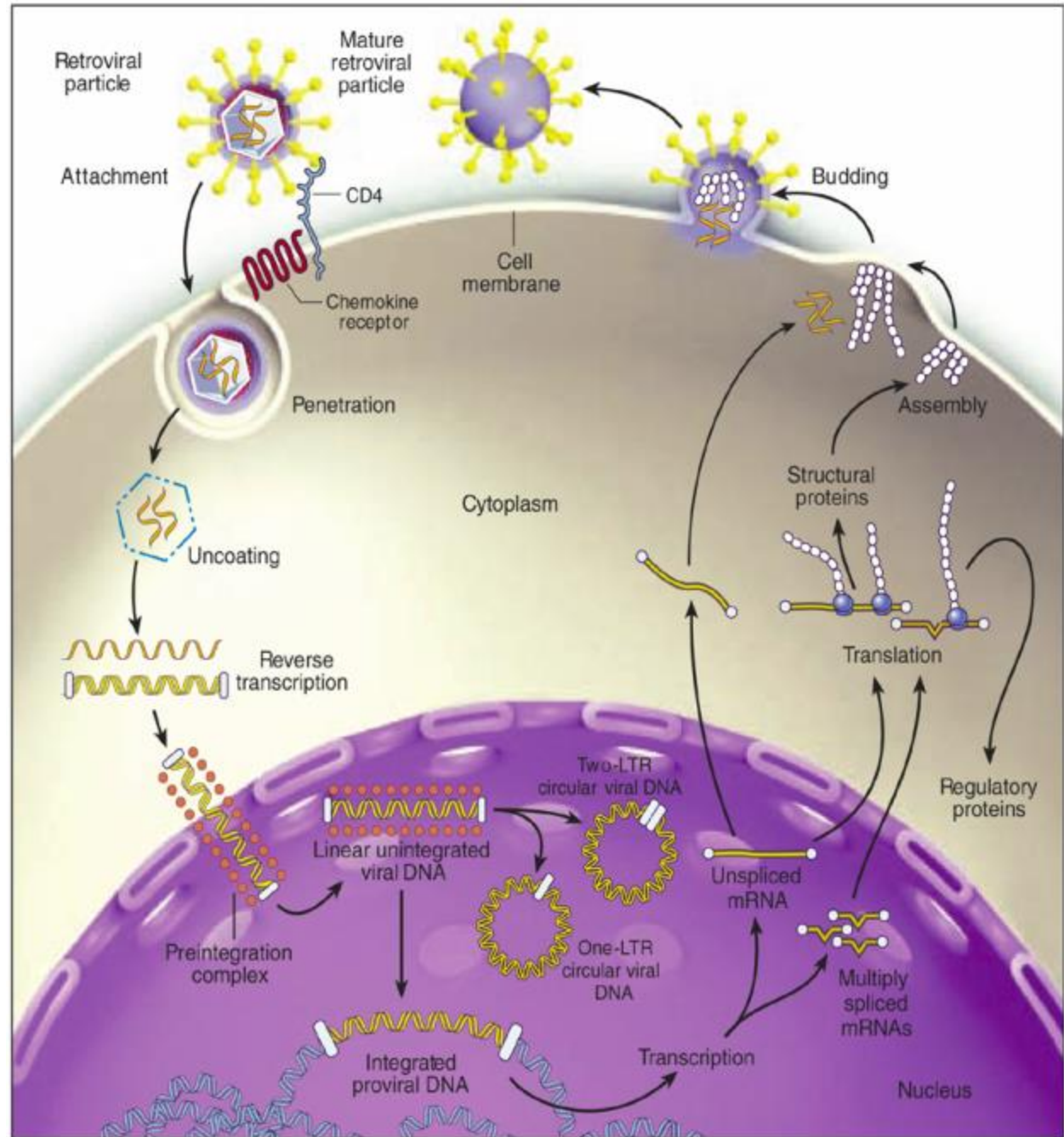
Reverse transkripsiyon

İntegrasyon

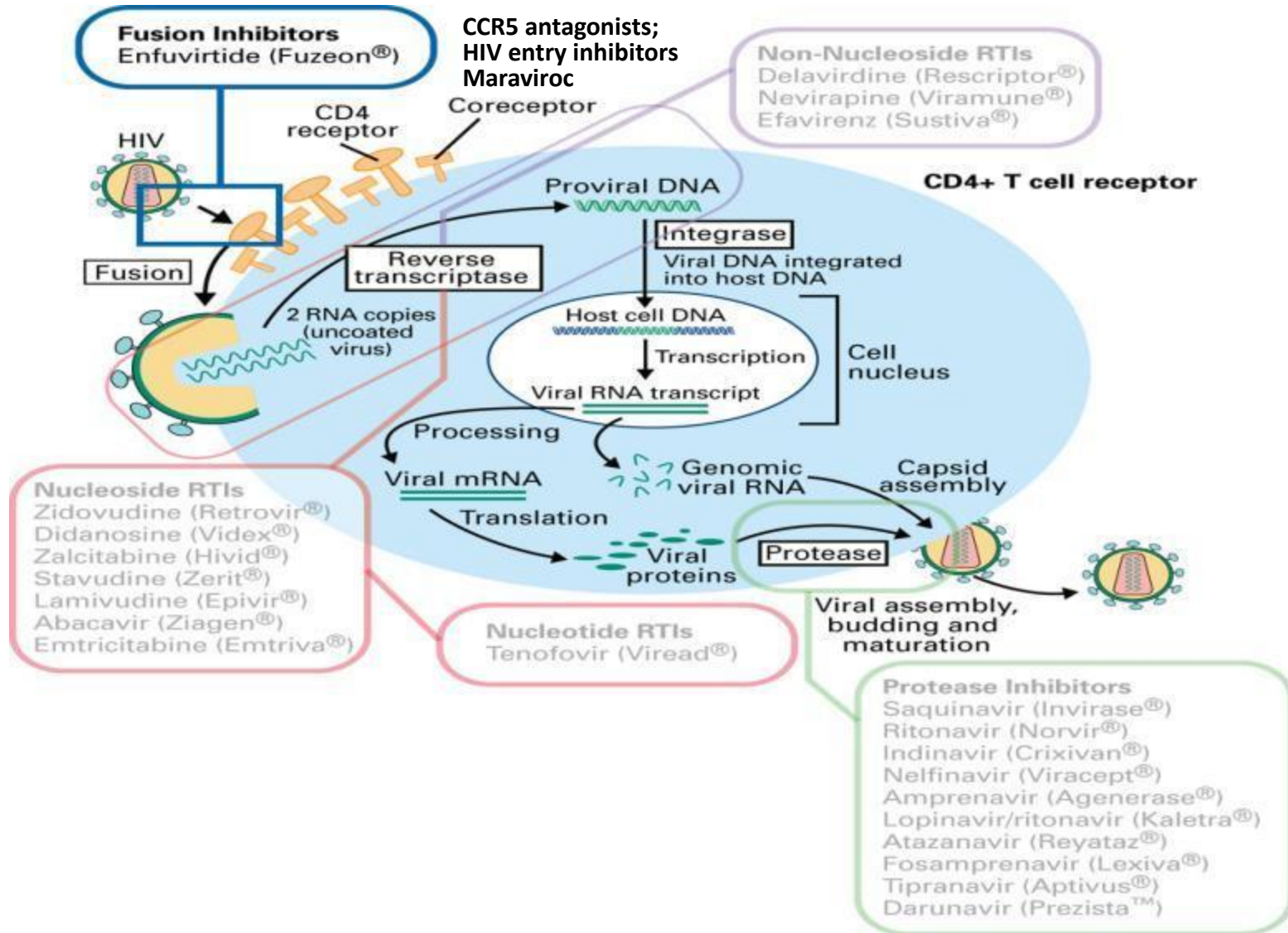
2:

İntegrasyondan sonra
her hangi bir zamanda
olabilir

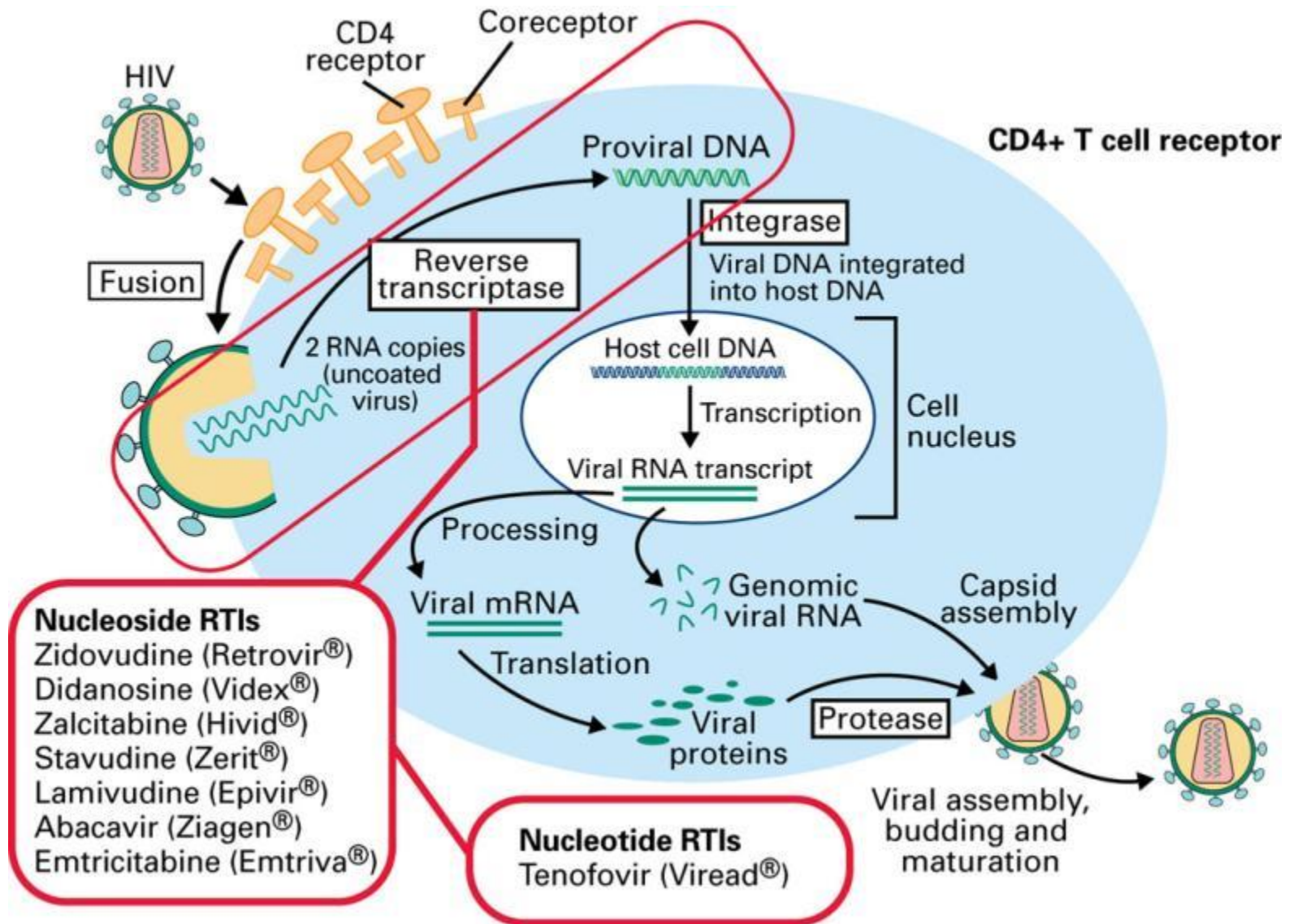
Yeni virüsün
oluşmasını içerir



Füzyon ve Giriş İnhibitörleri

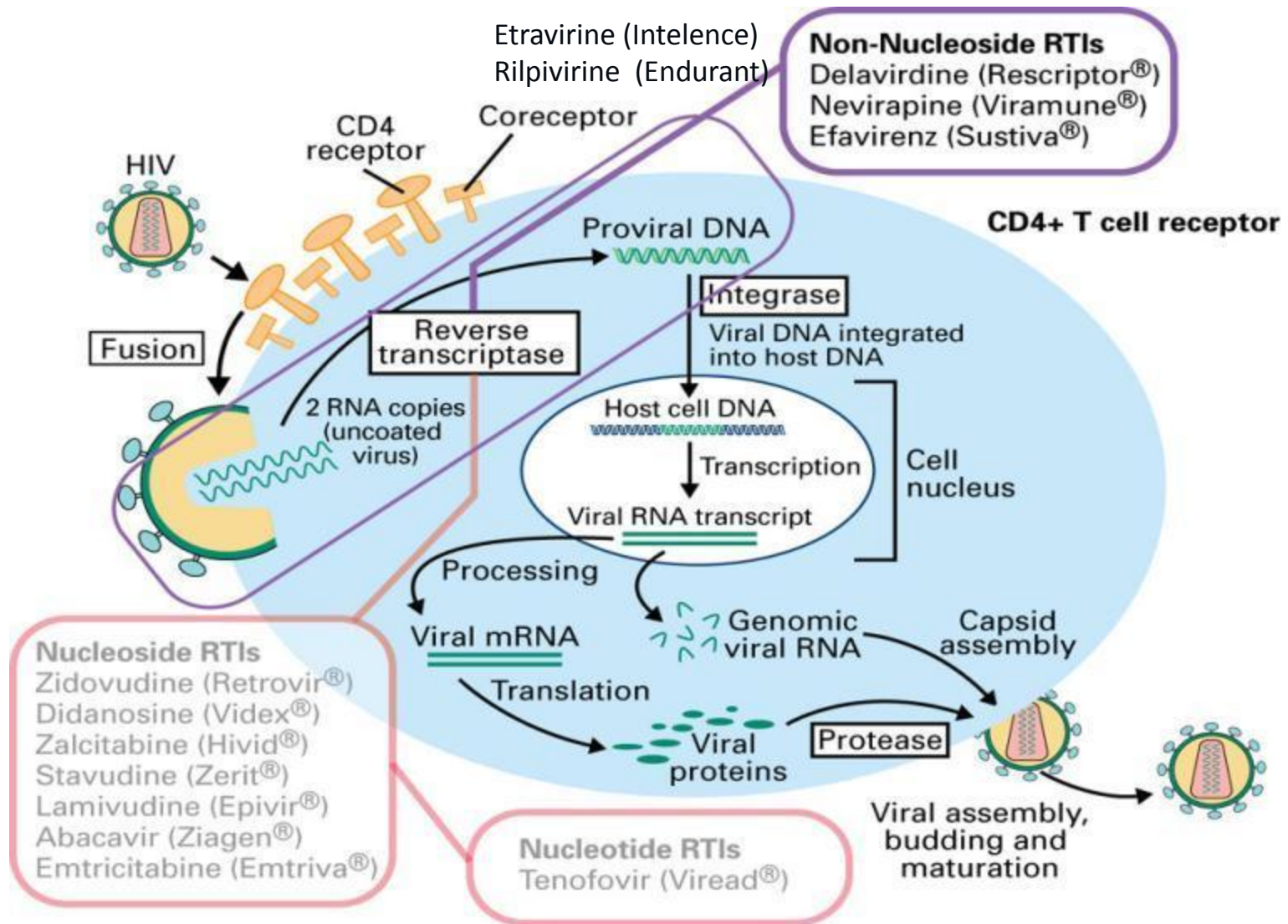


NRTI

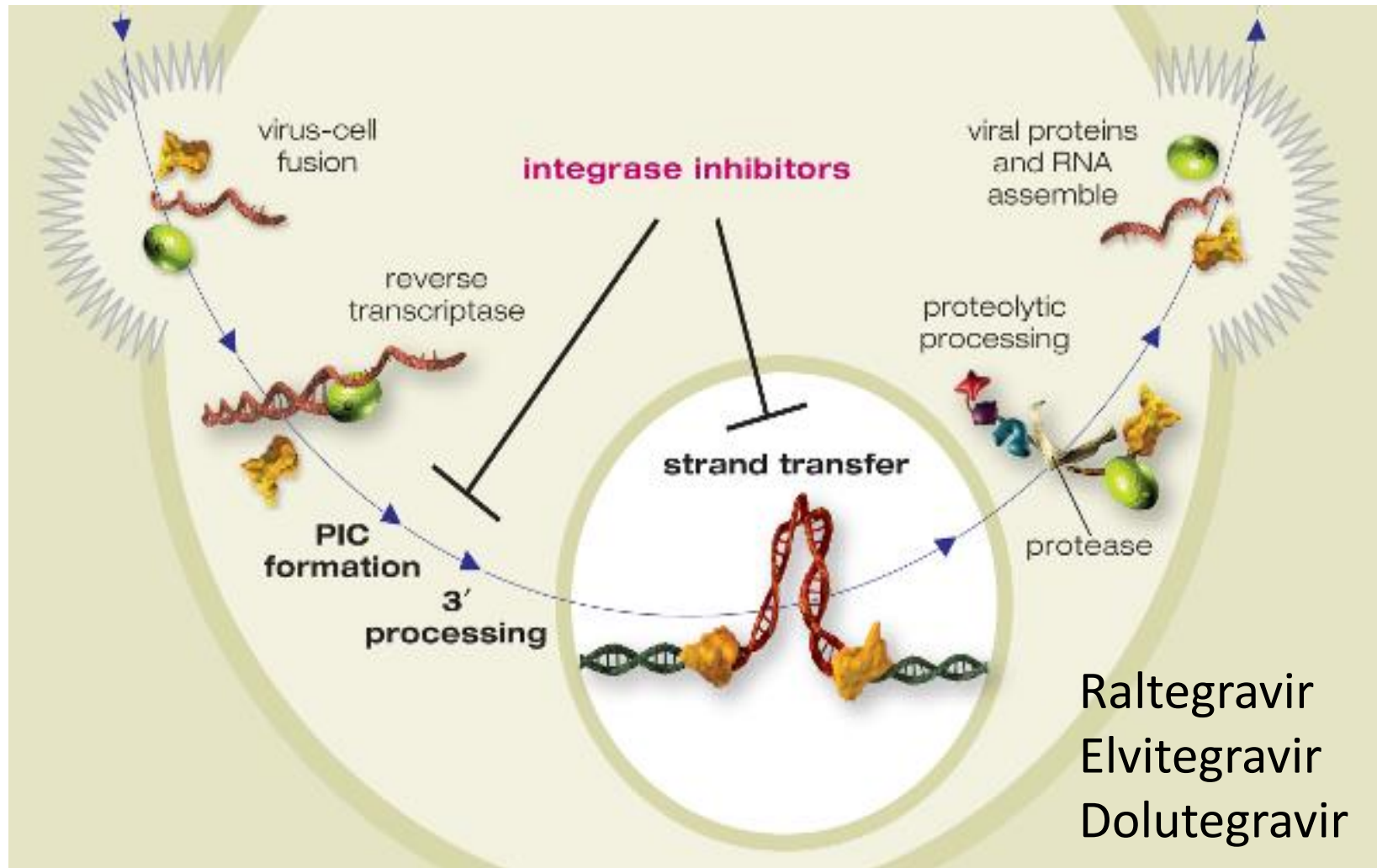


All of the NRTIs are “nucleosides”, while tenofovir, which contains one phosphate group within the parent molecule, is a nucleotide

NNRTI



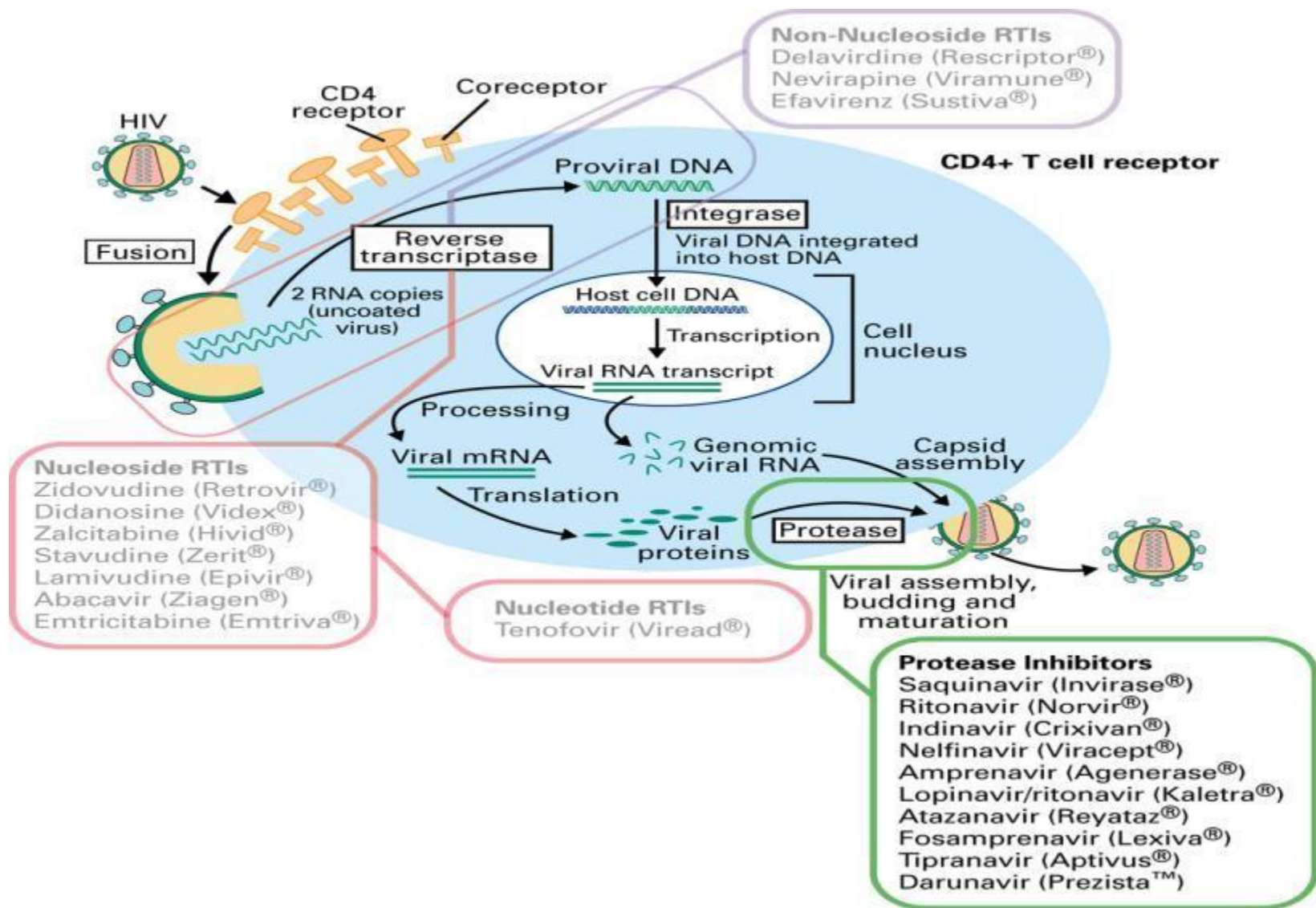
Integraz İnhibitörleri



PIC = preintegration complex.

Adapted with permission from Pommier Y et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:236–248.

Proteaz inhibitörleri



ARV ilaçlar - 2014

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

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

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



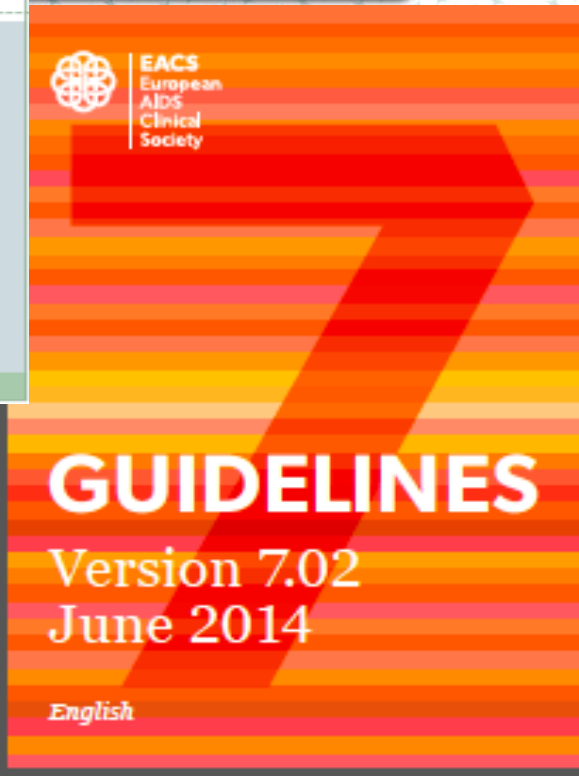
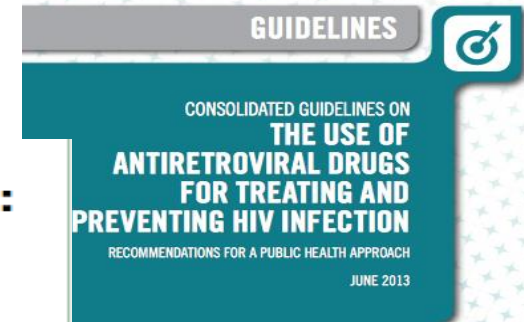
Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for
Adults and Adolescents – A Working Group of the
Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

Huldrych F. Günthard, MD; Judith A. Aberg, MD; Joseph J. Eron, MD; Jennifer F. Hoy, MBBS, FRACP; Amalio Telenti, MD, PhD; Constance A. Benson, MD; David M. Burger, PharmD, PhD; Pedro Cahn, MD, PhD; Joel E. Gallant, MD, MPH; Marshall J. Glesby, MD, PhD; Peter Reiss, MD, PhD; Michael S. Saag, MD; David L. Thomas, MD, MPH; Donna M. Jacobsen, BS; Paul A. Volberding, MD



Günthard et al, JAMA, 2014.



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

Tedavi Önerileri

CD4 sayısı (hücre/mm ³)	DHHS 2013	EACS 2013	WHO 2013
<200	+	+	+
200-350	+	+	+
350-500	+(AII)	±	±
>500	+(BIII)	±	-

+ : Tedavi edilmelidir

± : Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir

- : Tedavi önerilmez



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

HIV / AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ



Ekim 2013

HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi - Türkiye

KLİNİK KATEGORİ	CD4 T HÜCRESİ SAYISI	ÖNERİLEN
Semptomatik hasta	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalı
Asemtomatik hasta	<350 hücre/mm ³	Tedavi başlanmalı
Asemtomatik hasta	350-500 hücre/mm ³	Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir.
Asemtomatik hasta	>500 hücre/mm ³	Tedavi başlanabilir. Hastanın özel koşulları değerlendirilerek, istekli ve hazırsa tedavi önerilebilir.

Güncelleme

Kurum	Kılavuz	Tarih
Department of Health and Human Services (DHHS)	Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents	1 Mayıs 2014
Department of Health and Human Services (DHHS)	Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States	28 Mart 2014
European AIDS Clinical Society (EACS)	European treatment guidelines Version 7.02	Haziran 2014
British HIV Association (BHIVA)	Treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy (2012)	Kasım 2013
British HIV Association (BHIVA)	Management of HIV infection in pregnant women (2012)	Mayıs 2014
British HIV Association (BHIVA)	Management of hepatitis viruses in adults infected with HIV (2013)	Haziran 2014

Güncelleme

	DHHS	EACS	BHIVA
CD4 sayısı takibi	+	-	-
ART başlama zamanı	+	-	-
Başlangıç tedavi rejimleri	+	+	+
Tedavi rejimi değişiklikleri	+	-	-
Suboptimal immünolojik yanıt	+	-	-
Hepatit/HIV koenfeksiyonu	-	-	+
HIV ve gebelik	+	-	+

2014 DHHS Rehberi

Başlangıç tedavisi

Önerilen

HIV-RNA < 100.000 ise önerilen

NNRTI temelli

- EFV/TDF/FTC

- EFV + ABC/3TC
- RPV/TDF/FTC (sadece CD4 > 200 h)

PI temelli

- ATV/RTV + TDF/FTC
- DRV/RTV + TDF/FTC

- ATV/RTV + ABC/3TC

INSTI temelli

- RAL + TDF/FTC
- EVG/COBI/TDF/FTC
- DTG + ABC/3TC
- DTG + TDF/FTC

DHHS: Başlangıç Tedavi Rejimleri

(Daha önce ART almamış hastalar)

NNRTI rejimleri:

- EFV (Efavirenz) + TDF (Tenofovir)/FTC (Emtricitabine)

PI rejimleri:

- ATV (Atazanavir)/r (Ritonavir) + TDF/FTC
- DRV (Darunavir)/r + TDF/FTC

INI rejimleri:

- DTG (Dolutegravir) + ABC (Abacavir)/3TC (Lamuvudine)
(HLA-5701 (-) olanlar için)
- DTG + TDF/FTC
- EVG (Elvitegravir)/cobi/TDF/FTC (ART öncesi CrCl>70 ml/dk olanlar için)
- RAL (Raltegravir) + TDF/FTC

DHHS: Başlangıç Tedavi Rejimleri

HIV-RNA<100000 kopya/ml olan hastalar için

NNRTI rejimleri:

- EFV + ABC/3TC (HLA-5701 negatif olanlar için)
- RPV + TDF/FTC (CD4>200 hücre/mm³ olanlar için)

PI rejimleri

- ATV/r + ABC/3TC (HLA-5701 negatif olanlar için)

DHHS: Başlangıç Tedavi Rejimleri

Alternatif rejimler

PI rejimleri:

- DRV/r + ABC/3TC (HLA-5701 (-) olanlar için)
- LPV/r + ABC/3TC (HLA-5701 (-) olanlar için)
- LPV/r + TDF/FTC

INI rejimleri:

- RAL + ABC/3TC (HLA-5701 (-) olanlar için)

DHHS: Başlangıç Rejimlerinde Önerilmeyen Anti-viretroviral Ajanlar

- Zidovudin (ZDV)
- Nevirapin (NVP)
- Sakinavir/ritonavir (SQV/r)
- Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r)
- Atazanavir (ritonavir ile güçlendirilmemiş)
(ATV)
- Maraviroc (MVC)

EACS: Başlangıç tedavinde önerilen rejimler

NNRTI	NRTI
EFV RPV (HIV-RNA<100000 k/ml)	ABC/3TC veya TDF/FTC
PI/r	
ATV/r DRV/r	ABC/3TC veya TDF/FTC
INZTI	
EVG+COBI	TDF/FTC
RAL	ABC/3TC veya TDF/FTC

Başlangıç tedavi rejimleri: BHIVA 2013

	Tercih Edilen	Alternatif
NRTI	TDF/FTC	ABC/3TC
Üçüncü ilaç	ATV/r DRV/r EFV RAL EVG/COBI	FPV/r LPV/r NVP RPV

WHO 2013 Guidelines:

First-line ART	Adults and adolescents (including pregnant women, TB coinfection and HBV coinfection)
Preferred (FDC) regimen(s)	TDF + 3TC (or FTC) + EFV
Alternative regimens	AZT + 3TC + EFV (or NVP)
	TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Special situations	ABC + 3TC + EFV (or NVP)
	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r)

ART rejimi seçiminde diğer faktörler

- CD4 sayısı ve viral yük
- HLA-B 5701 testi, CCR5 tropizm testi
- Cinsiyet
- İlaç kullanım kolaylığı
- İlaç etkileşimleri
- Hastanın tercihleri ve uyum sorunu
- Eşlik eden hastalıklar
- Gebelik ve gebe kalma potansiyeli
- Primer direnç testi sonuçları

HAART - Direnç

Study	ART	wk	Tests	K65R	L74V	M184V	TAMs	3 rd drug
GS903 n=299	TDF 3TC EFV	48	29	24%	0	41%	0	EFV^R 55%
GS934 n=244	TDF FTC EFV	96	14	0	0	14%	0	EFV^R 71%
GS934 n=243	ZDV 3TC EFV	96	29	0	0	31%	3%	EFV^R 62%
CNA30021 n=770	ABC 3TC EFV	48	38	3%	21%	47%	0	EFV^R 58%
ABT418 n=190	TDF FTC LPV/r	96	23	0	0	17%	0	PI^R 0
SOLO n=190	ABC 3TC FPV/r	48	32	0	0	12%	0	PI^R 0
ARTEMIS n=343	TDF FTC DRV/r	96	31	0	0	6%	0	PI^R 0
STARTMRK n=281	TDF FTC RAL	96	13	0	0	38%	0	RAL^R 33%

Margot, HIV Med 2006; Margot, JAIDS 2009; Moyle, JAIDS 2005; Molina, IAC 2004; Gathe, AIDS 2004; Mills, AIDS 2009; Lennox, Lancet 2009.

ARV tedavi hedefi vs HIV Direnci

HIV-1 RNA sayısı 1 $\log_{10}$ düşüş / 8 hafta

HIV-1 RNA sayısı <400 kopya/ml / 24 haftada

HIV-1 RNA sayısı <50 kopya/ml / 48 haftada

CD4+ hücre sayısı başlangıca göre artış: 100 / μ L (>350 /ml)

- ARV direnç, tedavi deneyimi olmayan- naive hastaların % 6-16 bulunmuştur...
 - Tedavi başlanmadan önce en uygun ARV tedavi seçimi için genotipik veya fenotipik HIV direnç testi yapılması önerilir

CD4 Sayısından Bağımsız Olarak ART Başlanması Önerilen Durumlar

- Viral yük >100 000 kopya/ml
- CD4 T hücrelerinin sayısında hızlı azalma (>100 hücre/mm³/yıl)
- Kardiyovasküler hastalık riski
- HIV ile ilişkili böbrek hastalığı
- HIV ile ilişkili nörokognitiv bozukluk
- Kronik HCV ko-enf.
- Kronik HBV ko-enf.
- Maling hastalık
- Otoimmün hastalık
- >50 yaş
- Gebelik

ART Seçenekler

NRTI

Tenofovir/Emtricitabine
(TNF/FTC)(AI)

veya

Abacavir/Lamivudine
(ABC/3TC)(BI)

NNRTI

Efavirenz (EFV) (AI)

Rilpivirine (RPV)*(BIII)(BI)

PI/r

Darunavir/
ritonavir (DRV/r) (AI)

Atazanavir/
ritonavir (ATV/r) (AI)

INSTI

Raltegravir (RAL)(AI)
Elvitegravir(EVG)/co
Dolutegravir DTG)

ART Seçenekler

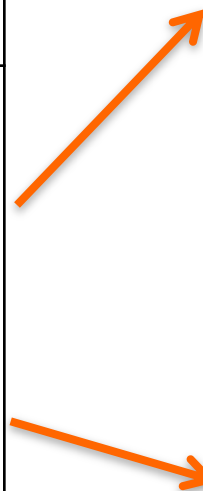
NRTI
Tenofovir/Emtricitabine (TNF/FTC)(AI)
veya
Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC)(BI)



NNRTI
Efavirenz (EFV) (AI)
Rilpivirine (RPV)*(BIII)(BI)
PI/r
Darunavir/ ritonavir (DRV/r) (AI)
Atazanavir/ ritonavir (ATV/r) (AI)
INSTI
Raltegravir (RAL)(AI) Elvitegravir(EVG)/co Dolutegravir DTG)

ART Seçenekler

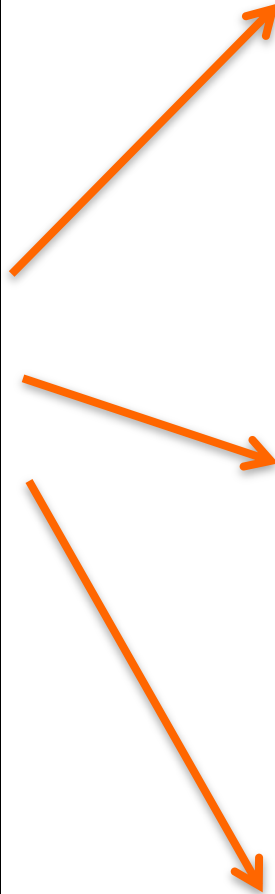
NRTI
Tenofovir/Emtricitabine (TNF/FTC)(AI)
veya
Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC)(BI)



NNRTI
Efavirenz (EFV) (AI)
Rilpivirine (RPV)*(BIII)(BI)
PI/r
Darunavir/ ritonavir (DRV/r) (AI)
Atazanavir/ ritonavir (ATV/r) (AI)
INSTI
Raltegravir (RAL)(AI)
Elvitegravir(EVG)/co
Dolutegravir DTG)

ART Seçenekler

NRTI
Tenofovir/Emtricitabine (TNF/FTC)(AI)
veya
Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC)(BI)



NNRTI
Efavirenz (EFV) (AI)
Rilpivirine (RPV)*(BIII)(BI)
PI/r
Darunavir/ ritonavir (DRV/r) (AI)
Atazanavir/ ritonavir (ATV/r) (AI)
INSTI
Raltegravir (RAL)(AI) Elvitegravir(EVG)/co Dolutegravir DTG)

Bu seçeneklerden hangisi ?

Hastaya ait Faktörler

- Tedavi öncesi direnç riski
- Yan etki riskleri
 - Sıklık, şiddeti, kanıt düzeyi
- Altta yatan hastalıklar
 - KV, diabet, renal, kemik, psikolojik, etc.
- Kullanım kolaylığı
- Maliyet, tedaviye ulaşım, ödeme

İlk Tedaviyi Kişiselleştirme

Özel Durumlar

Durum

Tedavi

No genotype

- Use boosted PI

High HIV-1 RNA

- Caution with ABC, RPV

Renal disease

- Caution with TDF, ATV/RTV; monitoring complicated with COBI and DTG

Dyslipidemia

- RAL, DTG, RPV most lipid neutral

CV risk factors

- Possible association with ABC, ddi, LPV/RTV
- No data for DRV/RTV, INSTIs, MVC

Pregnancy

- Preferred: ZDV/3TC + NVP, LPV/RTV, or ATV/RTV
- EFV can be used after first 5-6 wks

Chronic HBV infection

- Preferred TDF + 3TC or FTC
- Alternative is entecavir

Decreased BMD

- Caution with TDF

Concerns about CNS effects

- Caution with EFV for at least first mo

BHIVA: HBV/HIV ko-infeksiyonu

CD4 hücre sayısı (hücre/ μ l)	Tedavi gereken HBV enfeksiyonu	Tedavi gerekmeyen HBV enfeksiyonu
>500	ART başla (TDF ve FTC içeren)	ART öner (TDF ve FTC içeren)
$\leq$ 500	ART başla (TDF ve FTC içeren)	ART başla (TDF ve FTC içeren)

BHIVA: HCV/HIV ko-infeksiyonu

CD4 hücre sayısı (hücre/ μ l)	Derhal HCV tedavisi başlanması gereken hastalar	Derhal HCV tedavisi gerekmeyen hastalar
>500	HCV tedavisi başlanmadan önce ART öner	ART öner
$\leq$ 500	HCV tedavisi başlanmadan önce ART başla. HIV ve viral hepatit uzmanı ile tartış.	ART başla

BHIVA:HCV/HIV ko-enfeksiyonu

- HCV için boceprevir kullanılacak ise; ilk ART seçeneği RAL+TDF/FTC. Farmakokinetik verilere göre alternatif ARV: ETV, RPV ve MVC dur.
- Telaprevir kullanılacak ise; ilk ART seçeneği: RAL veya ATV/r. EFV kullanılırsa telaprevir dozu 1125 mg x 3' e yükseltilmeli. ETV, RPV ve MVC diğer alternatiflerdir.
- Boceprevir veya telaprevir kullanılmayacak ise tüm birinci seçenek önerileri geçerlidir.
- ZDV, ddi ve d4T kontrendikedir. (Peg IFN ile birlikte hepatotoksik)

DHHS: Gebelerde tercih edilen ART başlangıç rejimleri

2 NRTI	ABC/3TC TDF/FTC veya 3TC ZDV/3TC
PI (Postpartum ilacı bırakmayı düşünenlerde öncelikli)	ATV/r LPV/r (günde 2 kez)
NNRTI	EFV (8. gebelik haftasından sonra)

DHHS: Gebelerde alternatif ART başlangıç rejimleri

PI temelli	DRV/r + 2NRTI SQV/r + 2NRTI
NNRTI temelli	NVP + 2NRTI
INI temelli	RAL + 2NRTI

Gebelerde başlangıçta ART : DHHS

Öneri için yeterli veri yok

- DTG
- EVG/COBI
- FPV/r
- MVC
- RPV

Önerilmiyor

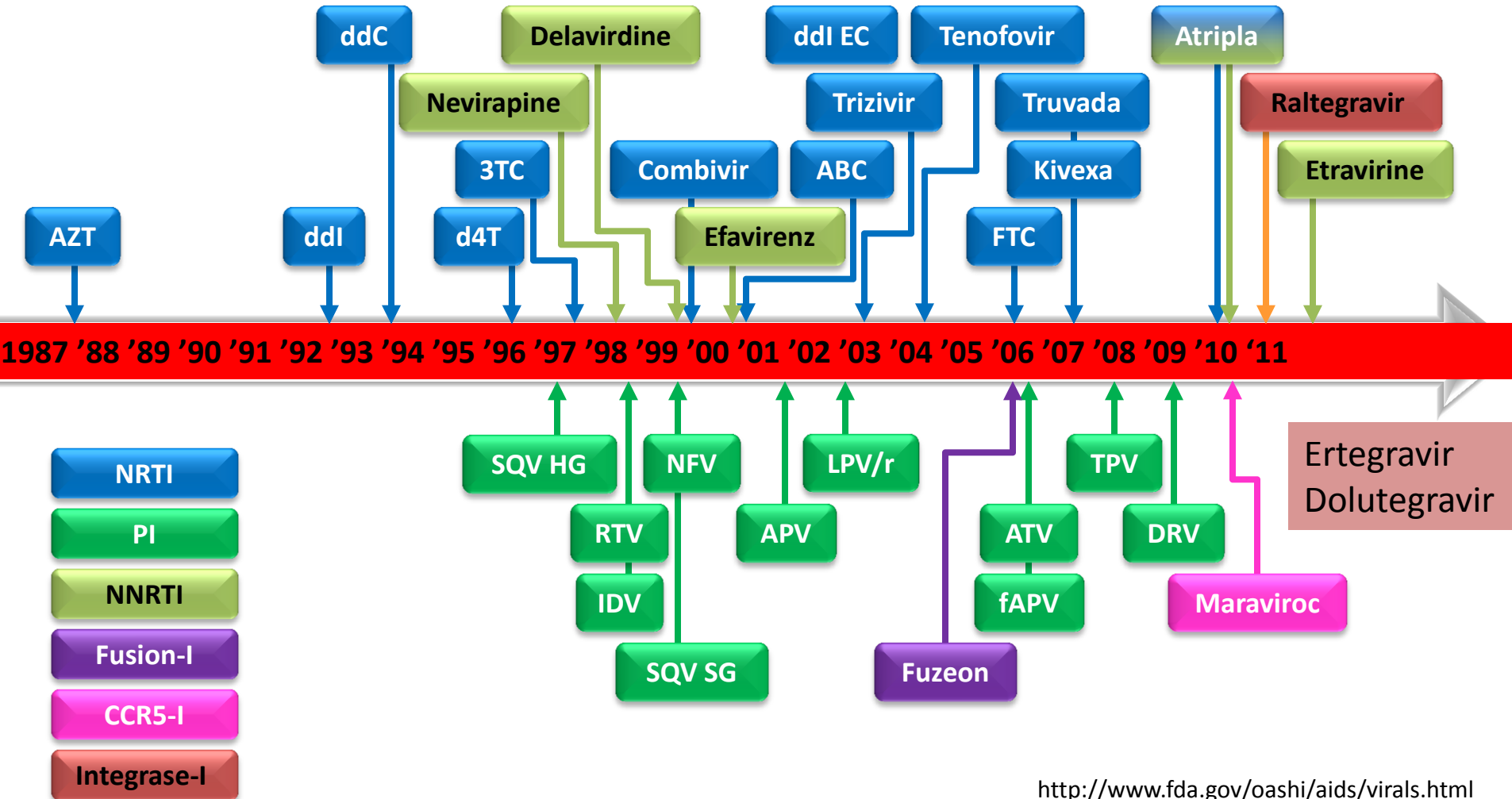
- ABC/3TC/ZDV
- d4T
- ddl
- IDV/r
- NFV
- RTV
- ETR
- T20 (enfuvirtid)
- TPV

Bu seçeneklerden hangisi ?

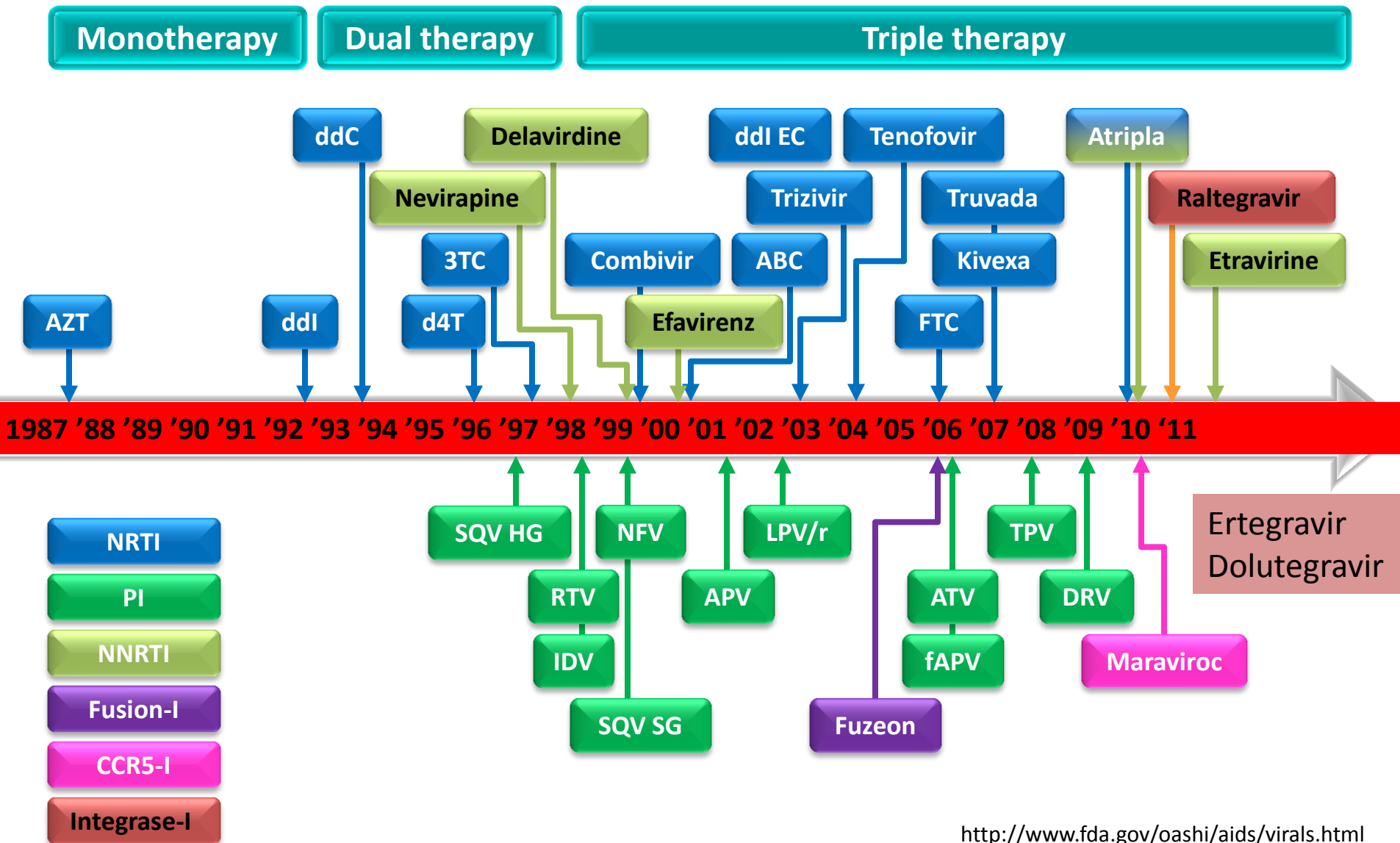
İlaça ait faktörler

- Günde 2 kez, 3 kez, tek doz
- Yemekle ilişkisi
- Günde kaç tablet
 - STR
- Farmakolojik özellik “forgiveness” for missed doses
- Dirence direnç
- İlaç ilaç etkileşimleri
- Kullanım süresi “deneyim”

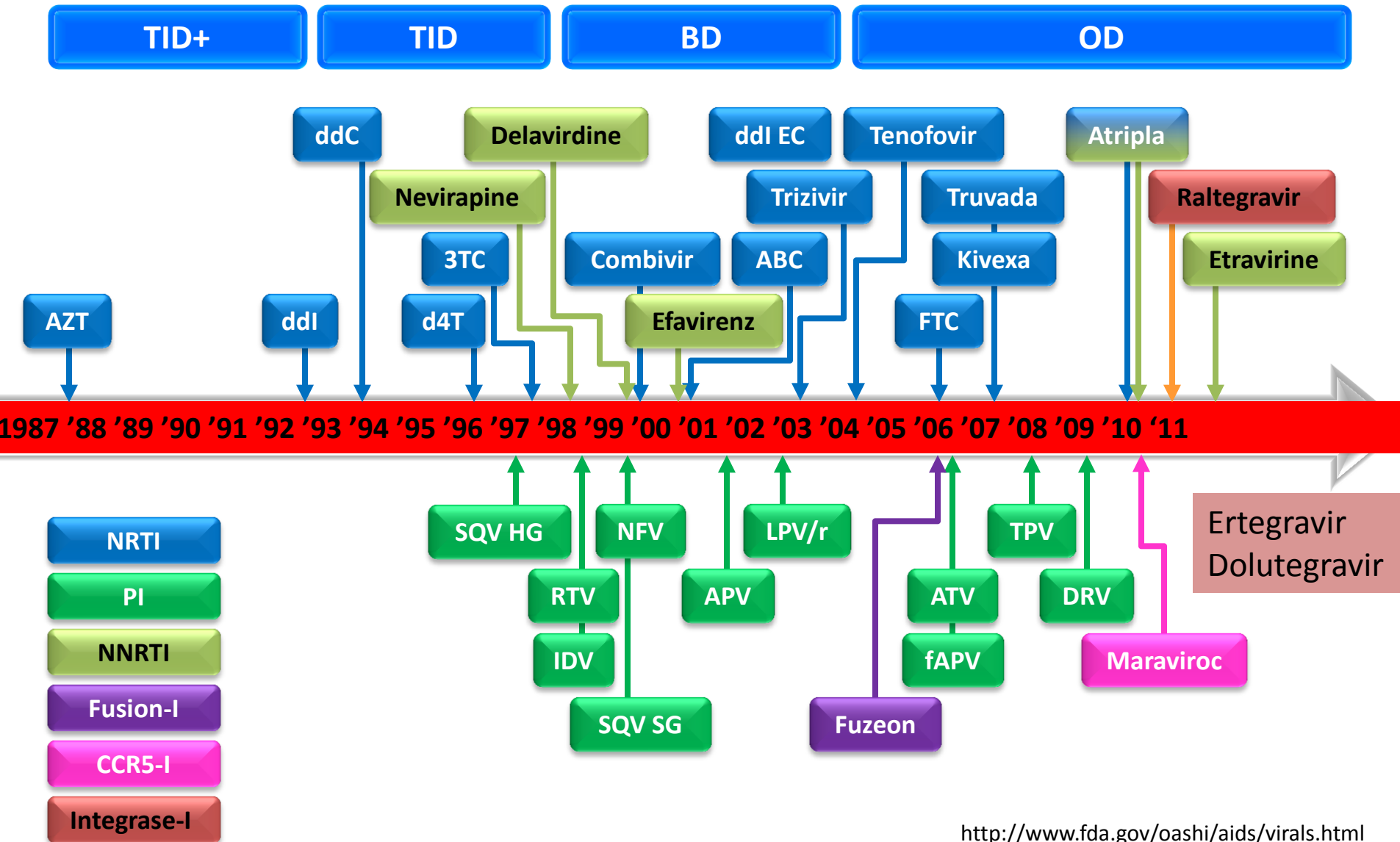
ARV Uyum



ARV Uyum



ARV Uyum



İyi bir ARV ajanda olması gereken özellikler?

- Yüksek antiviral aktivite
- Yüksek genetik bariyer
- Uzun süreli klinik etkinlik
- Az yan etki
- Yüksek tolerabilite
- Kullanım kolaylığı
- Ucuz ?; maliyet etkin

Maliyet

	Aylık/TL
TRUVADA + ISENTRESS	1524,40 TL
TRUVADA + KALETRA	1314,80 TL
STRIBILD	1300,74 TL
TRUVADA+PREZISTA 400+ rtv	1148,65 TL
TRUVADA + STOCRİN	779,66 TL

HAART Rejimi: Başarısızlık tanımı

- Viral yük düşüşü $< 1.5 - 2.5$ log altında kalması
- Başlangıçtaki VY düşüşü sonrasında VY'deki artış
- CD4+hücre sayısında düşüş : $120 \text{ \#}/\mu\text{L}/\text{yıl}$
- CD4+ hücre sayısında başlangıca göre artış olmaması(VY düşmesine rağmen)
- Süregelen HIV-ilişkili hastalık, semptom varlığı
- Tedavi-yanıt uyumsuzluğu;
 - Adherans, Intolerans, DDI, Direnç
- HIV-1 RNA virus sayısı >50 kopya/ml

Tedavi Başlangıcında Önerilmeyen ARV'ler

Erken virolojik başarısızlık	▪ ddl + TDF
Düşük virolojik etki	▪ ABC + 3TC + ZDV gibi 3'lü NRTI şeması ▪ ABC + 3TC + ZDV + TDF gibi 4'lü NRTI şeması ▪ ddl + (3TC veya FTC) ▪ FPV (desteksiz) ▪ DLV ▪ NFV ▪ SQV (desteksiz) ▪ TPV/r
Yüksek toksisite	▪ d4T + 3TC ▪ ddl + TDF ▪ IDV/r ▪ RTV tek PI

Tedavi Başlangıcında Önerilmeyen ARV'ler (2)

Fazla ilaç yükü/ Kullanım zorluğu	▪ IDV (desteksiz)
Başlangıç tedavisine ait veri yetersiz	▪ ABC+ TDF ▪ ABC + ddl ▪ DRV (desteksiz) ▪ ENF (T-20) ▪ ETR
Standart şemalara üstünlük yok	▪ 3 sınıflı şemalar ▪ 3 NRTI + NNRTI