

Birey odaklı başlangıç tedavisi

Uzm. Dr. M.Taner Yıldırım

Klimik /HIVÇG

3. HIV/AIDS Kursu

2015.12.26, Radisson Blu, İstanbul

Antiretroviral tedavi (ART)

- Ne başlanacak?
 - » SEÇENEKLER ÇOĞALDI
- Ne zaman başlanacak?
 - » ACİLEN ?
- Standart güncel kılavuz önerileri
 - <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
 - <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
 - » BUNLARIN YANINDA
- Birey odaklı ART
 - Komorbiditesi olmayan/olan hasta
 - Geç/erken başvuran hasta
 - Fırsatçı enfeksiyon ve/veya AIDS indikatör hastalığı olan/olmayan hasta....

Neden bireysel ART ?

Son yıllarda etkin ART kullanımı sonucu yaşamın uzamasıyla birlikte AIDS ve HIV'e bağlı ölümler arka planda kalırken

- Kalp hastalıkları
- AIDS ile ilgisi olmayan maliniteler
- Böbrek hastalıklarıyla ilişkili ölümler öne çıktı

Bu durumda başlangıç ART rejimlerinin bireysel sağlık riskleri ve ilaç yan etkileri gözetilerek seçilmesi önem kazandı..

ART seçimini etkileyen ana değişkenler

- Hastanın özellikleri ve tercihleri yanında ART seçimini etkileyen üç temel değişken bulunur
 - **Virus**
 - Viral yük, direnç, tropizm
 - **Hasta**
 - Doz konusundaki tercihi, genetik özellikleri, gebelik, komorbidite, meslek..
 - **İlaç (ARV)**
 - Doz, yan etkiler, ilaç dağılımı, gıda etkileşimi, ilaç etkileşimi

Naive hastaya özel durumlarda

ART önerileri

Klinik senaryo	Dikkate alınacaklar	Yorumlar
CD4+ hücre sayısı <200mm ³	Şu seçenekleri kullanma • <u>Rilpivirine</u> içeren • <u>Darunavir/r</u> + <u>raltegravir</u>	Tedavi öncesi düşük CD4 sayılarında yüksek oranda virolojik yetersizlik gözlenmiş
HIV-1 RNA > 100,000 kopya/ml	Şu seçenekleri kullanma • <u>Rilpivirine</u> içeren • <u>Abacavir /lamuvidine</u> + <u>efavirenz veya atazanavir/r</u> • <u>Darunavir/r</u> + <u>raltegravir</u>	Tedavi öncesi yüksek viral yükü olanlarda daha çok oranlarda virolojik yetersizlik gözlenmiş
HLA-B*5701 aleli pozitif hasta	<u>Abacavir</u> içeren şema kullanma	Hipersensitivite reaksiyonu fatal olabilir
İlaç direnci bilinmeden tedavi başlanacaksa	NNRTI bazlı tedaviden kaçın	PI ve INSTI ye göre NNRTI direnci veren mutasyonlar daha sık. Bazı uzmanlar bu durumda INSTI içeren şemalardan da kaçınıyor

Klinik senaryo	ARV adı	Dikkate alınacaklar	Yorumlar
Tek tablet gün tedavi istenirse	<u>Orijinal ilaç</u> Triumeq® Atripla® Genvoya® Complera®/ Eviplera®	<u>ART seçenekleri şunlardır;</u> •Abacavir/dolutegravir/lamivudine •Efavirenz/emtricitabine/tenefovir DF •Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenefovir AF •Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF (HIV-1 RNA <100,000 ve CD4 hücresi >200 olacak)	Birleşik kombine tablet halinde
Gıda etkisi	Reyetaz® Evotaz® Prezista® Prezcobix® Stribild® Genvoya® Complera®/ Eviplera®	<u>Gıdayla alınması gereken kombinasyonlar</u> •Atazanavir/r veya atazanavir/cobicistat bazlı tedavi •Darunavir/r veya darunavir/cobicistat bazlı tedavi •Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir DF •Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir AF •Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF <u>Aç karna alınması gereken ilaçlar</u> •Efavirenz bazlı tedavi	Gıda bu ilaçların emilimini artırır Gıda ile alınırsa kan düzeyi artar, MSS'ne YE artar

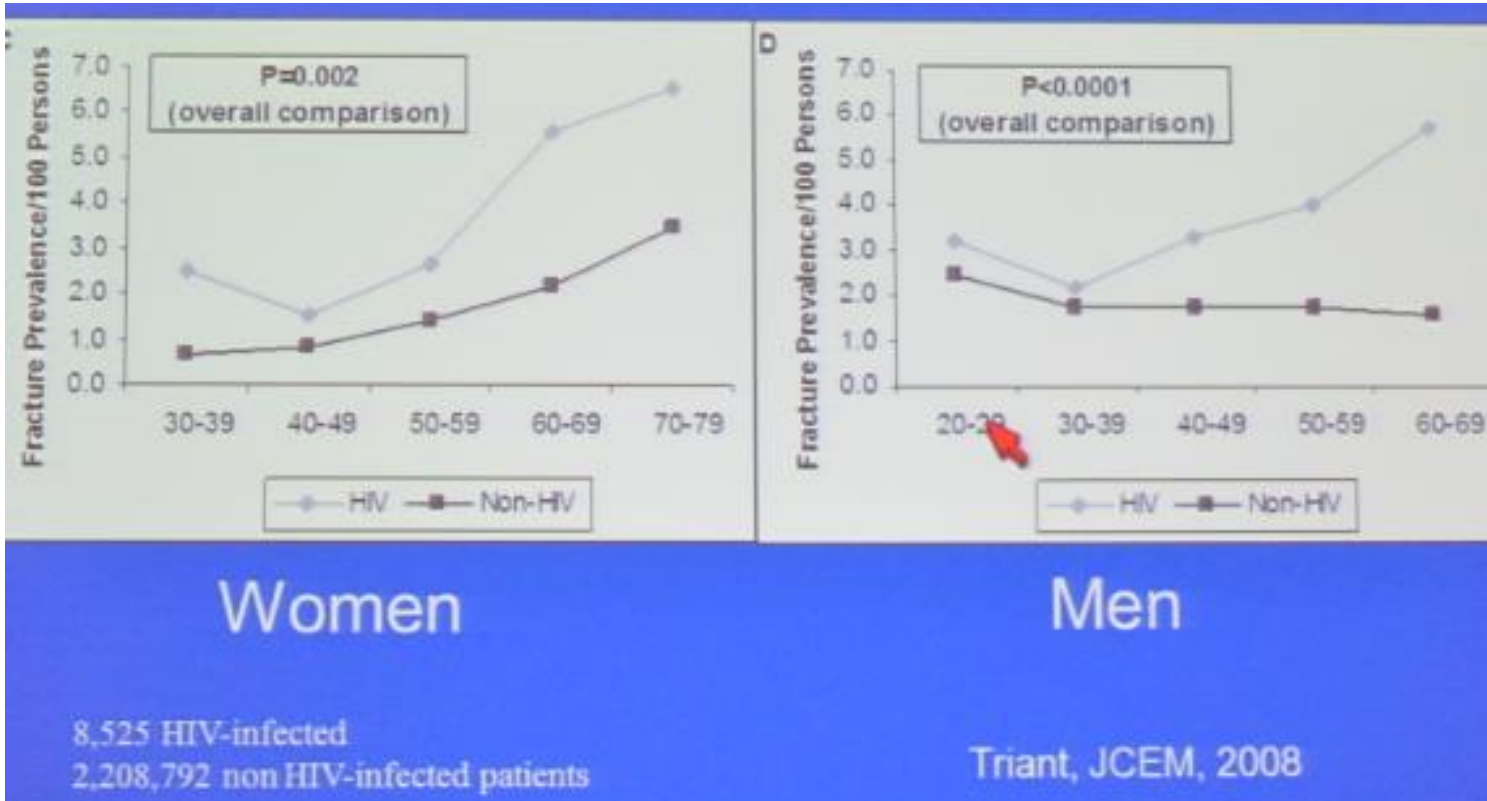
Klinik senaryo	Dikkate alınacaklar	Yorumlar
Kronik böbrek hastalığı (tanımı eGFR < 60)	Tenofovir DF den kaçınmayı düşün	Tenofovir DF tubulopati yapabilir
	eGFR <70 mL/dk ise şunları kullanma: •Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir DF •Atazanavir/cobicistat ile tenofovir DF veya • Darunavir/cobicistat ile tenofovir DF eGFR <30 mL/dk ise şunu da kullanma: •Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenefovir AF	
	Kronik böbrek hastalığında ART seçenekleri: •Abacavir/lamivudine (HLA-B*5701 negatifse) - HIV-1 RNA> 100,000 kopya/ml ise, abacavir/lamivudine + efavirenz veya atazanavir/r kullanma -CrCl < 50 mL/dk ise lamivudine dozu ayarlanacağından abacavir/lamivudine birleşik tableti kullanılmaz	
	Diğer seçenekler: • Darunavir/r + raltegravir (HIV-1 RNA< 100,000 kopya/ml, ve CD4+ hücre sayısı >200/mm³ olmalı) •Lopinavir/r + lamivudine veya dozu ayarlanarak tenofovir DF	

Klinik senaryo	Dikkate alınacaklar	Yorumlar
Osteoporozis	Tenefovir DF kullanımından kaçınılmalı	Tenefovir-DF KMD de azalmayla daha çok ilişkilidir. Renal tübulopati sonucu idrar fosfat kaçağı ve osteomalaziye yol açabilir
	<u>Abacavir/lamuvudine</u> (Epzicom®) kullan	HLA-B*5701 negatif olmalı
	HIV-1 RNA> 100,000 kopya/ml ise, abacavir/lamivudine + efavirenz veya atazanavir/r kullanma	
Psikiyatrik hastalık	Efavirenz kullanımından kaçınılmalı	EFV psikiyatrik semptomları alevlendirir, intiharla eğilimini artırır
HAD (HIV ilişkili demans)	Mümkünse efavirenz bazlı şemadan kaçınılmalı	
	Darunavir veya dolutegravir bazlı tedavi tercih edilir	Teorik olarak MSS'ne geçişleri daha fazla
Uyuşturucu tedavisi gerekenler	Hasta metadon alıyorsa efavirenz kullanımında kaçınılmalı	Efavirenz metadon düzeyini azaltarak yoksunluk belirtilerine neden olur
	Eğer efavirenz kullanılıyorsa metadon dozunda artış gerekebilir	

Osteoporoz

HIV infekte kadın ve erkeklerde KMD düşüklüğü (OR:6), osteoporoz (OR:3) oranları HIV infekte olmayanlara göre daha yüksektir

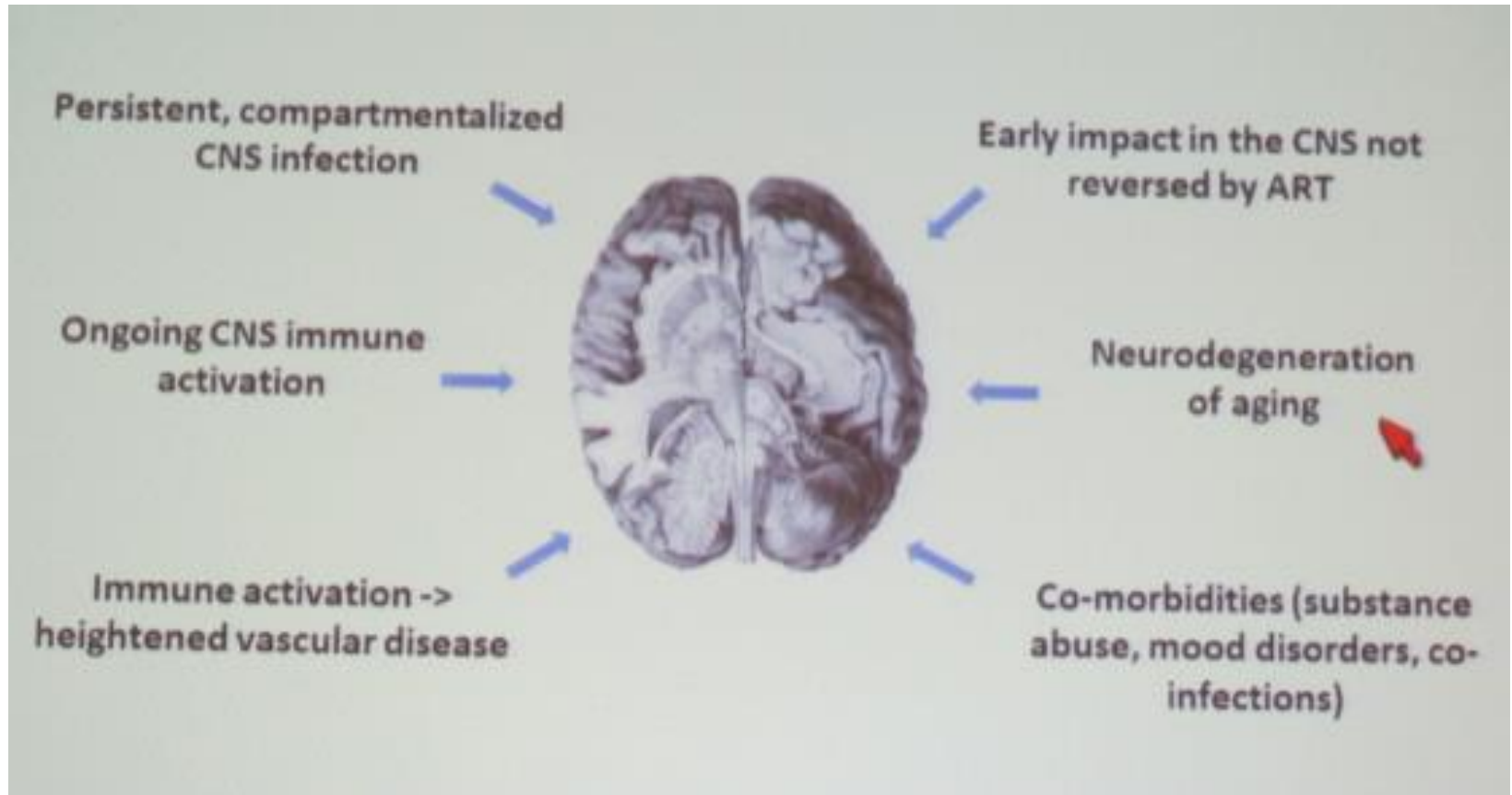
Kırık riski /100 kişi başına



J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep; 93(9): 3499–3504.

Published online 2008 Jul 1. doi: [10.1210/jc.2008-0828](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0828)

HIV ilişkili MSS hasarı



ARV ilaçların MSS'ne geçişleri (Letendre et al, CROI 2010)

Skor	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Lamivudine Didanosine Stavudine	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapine	Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Lopinavir/r Fosamprenavir-r Indinavir	Atazanavir-r Atazanavir Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/Fusion inhibitörleri		Maraviroc		Enfuvirtide
INSTs		Raltegravir		

FTC/TDF/EFV
3 /1/3=7
(truvada+ stokrin)

FTC/TDF/LPVr
3/1/3=7
(truvada+kaletra)

ZDV/LMV/LPVr
4+2+3=9
(kombivir+ kaletra)

ZDV/LMV/NVR
4/2/4= 10
(kombivir+ viramune)

CNS Penetration Effectiveness Ranks 2010+

	Much Above Average	Above Average	Average	Below Average
NRTIs		Abacavir Emtricitabine	Lamivudine	Tenofovir
NNRTIs		Etravirine ^{1,2} Efavirenz	Rilpivirine ³	
PIs		Darunavir-r Lopinavir-r	Atazanavir-r	
Entry/fusion inhibitors		Maraviroc		
Integrase inhibitors	Dolutegravir ⁴	Raltegravir	Elvitegravir/c	

¹Tiraboschi et al, J Antimicrob Chemother 2012;67:1446-8.; ²Nguyen et al, J Antimicrob Chemother 2013;68:1161-8;

³Mora-Peris et al, J Antimicrob Chemother 2014; ³Letendre et al, CROI 2013, Abstract 178LB

Tivicay+ truvada
4+4=8

Stribild(elvitegravir/c+truvada
2+4=6

DHHS Preferred Regimens (Naive)

TDF-FTC

EFV

ATV/r

DRV/r

RAL

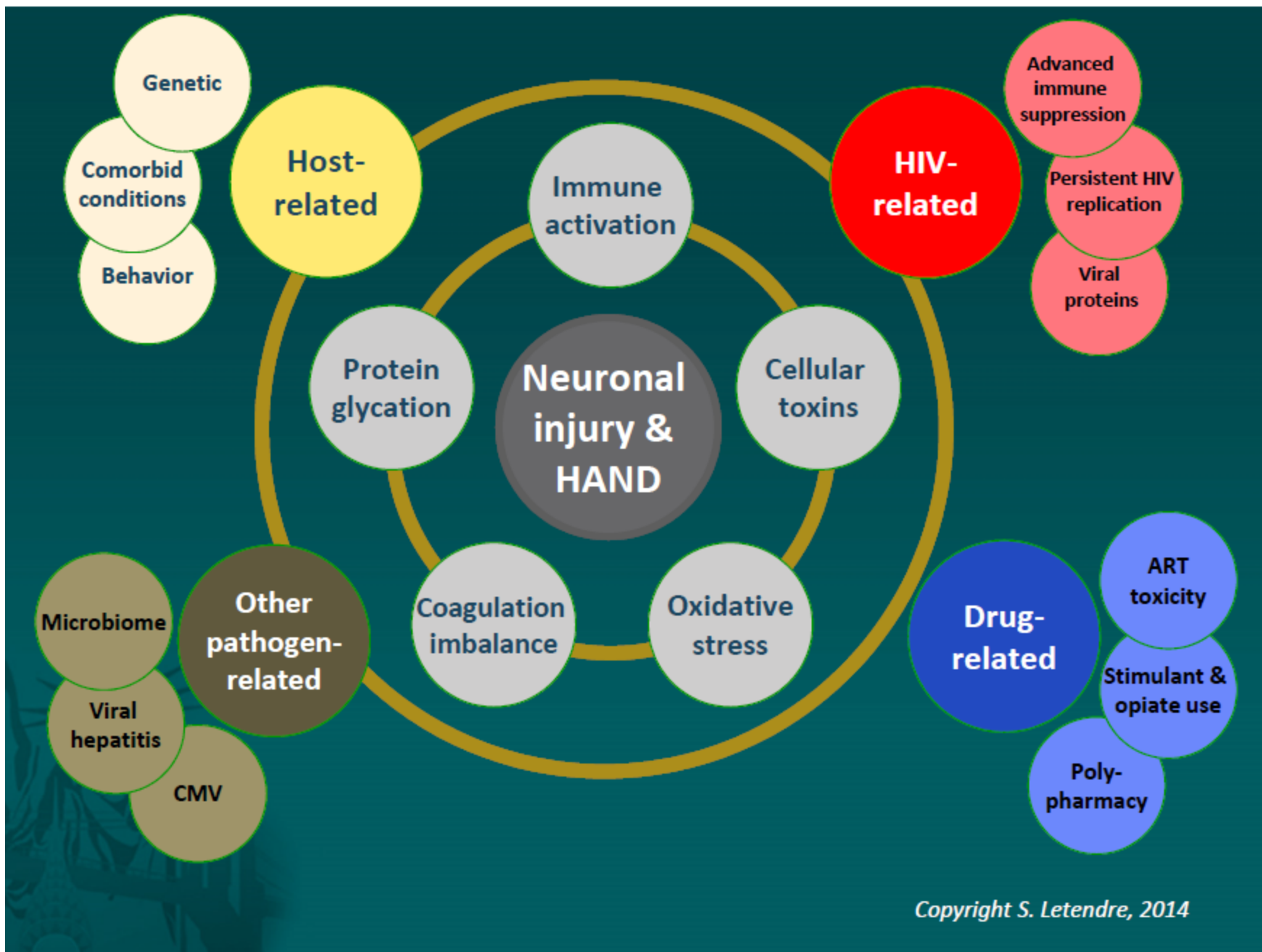
EVG/c

DTG

ABC-3TC

DTG

- Short- and long-term neurotoxicity in some
- CSF concentrations do not exceed inhibitory concentrations in some
- May increase risk of CSF viral escape
- CSF concentrations exceed inhibitory concentrations in all
- CSF concentrations exceed inhibitory concentrations in all
- No CSF pharmacokinetic data
- CSF concentrations exceed inhibitory concentrations in all
- No CSF ABC pharmacokinetic data on daily dosing



Klinik senaryo	Dikkate alınacaklar	Yorumlar
Yüksek kardiyak risk	Abacavir ve lopinavir/r içeren tedavilerden kaçınılmalı	Bazı çalışmalarda KVS risk artışı saptanmış
Hiperlipidemi	Aşağıdaki ARV sınıfı ilaçlar lipidler üzerinde olumsuz etki yaratır • Ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri • Abacavir • Efavirenz • Elvitegravir /cobicistat	Abacavir yerine tenfovir DF tercih edilir

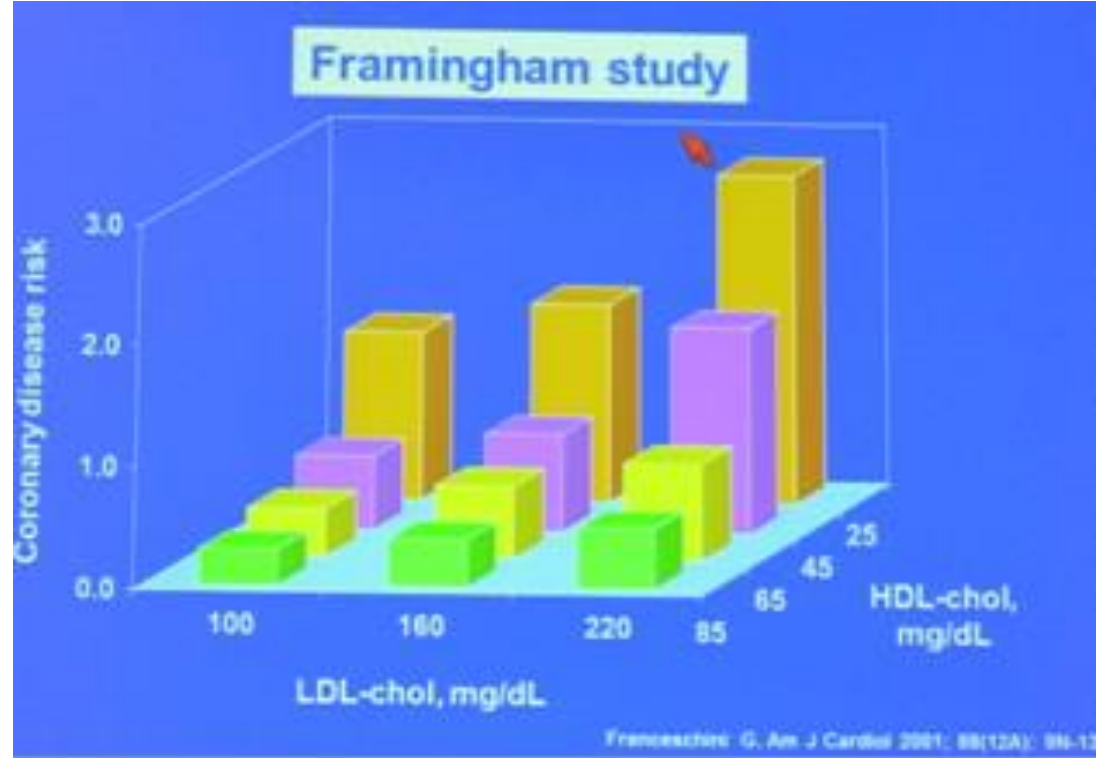
ARV ilaçların lipidler üzerine olumsuz etki dereceleri



Kardiak riskin hesaplanması:

1. Framingham
2. ACC/AHA
3. diğerleri

KVS risk bakımından HDL/LDL ilişkisi



- KVS hastalık HIV+ hastalarda önde gelen mortalite sebeplerinden ve giderek artıyor.
- HIV enfeksiyonu KVS hastalık bakımından bağımsız bir risk faktörü oluşturuyor
- Erken ve doğru ART başlanması bu riski azaltacaktır

Klinik senaryo	Dikkate alınacaklar	Yorumlar
HBV ko-infeksiyonu	Tenofovir DF/emtricitabine veya Tenofovir DF + lamivudine	Tenofovir DF, Lamivudine ve emtricitabine HIV ve HBV 'ye birlikte etkilidir. Ancak: Lamivudine veya emtricitabine HBV'ye etkin ikinci bir ilaçla kullanılmazsa kolay direnç gelişir
	<i>Eğer Tenofovir DF kontrendikeyse:</i> •HBV tedavisi için emtricitabine veya lamivudine ek olarak entecavir verilmelidir	
HCV tedavisi gerekiyorsa	Bu konu güncel hızlı gelişmelere açık ve karmaşık	Karar hasta bazında verilir
Gebelik	Ayrıca kapsamlı anlatılacak	
Tüberkülozlu hasta	Eğer rifampin kullanılacaksa • En az ilaç etkileşimi efavirenz içeren tedaviyle olur • Raltegravir kullanılacaksa dozu artırılır 800mg/gün • Dolutegravir dozu artırılır INSTI mutasyonu olmayanlarda 2 x 50 mg /gün	•Rifampin KC'deki CYP3A4 ve UGT1A1 enzimlerinin güçlü i indükler. Pls, INSTI ve rilpivirine düzeylerini ciddi düşürür • Rifabutin efavirenz dışı ART şemaları için iyi bir seçenektir
	Eğer Pls kullanılıyorsa rifabutin verilmelidir	

HCV Treatment Options in HCV/HIV Co-infected Persons

IFN-free HCV Treatment Options				
HCV GT	Treatment regimen	Treatment duration & ribavirin usage		
		Non-cirrhotic	Compensated cirrhotic	Decompensated cirrhotics CTP class B/C
1 & 4	SOF + SMP + RBV	12 weeks without RBV	12 weeks with RBV or 24 weeks without RBV ⁽ⁱ⁾	Not recommended
	SOF/LDV + RBV	12 weeks without RBV	12 weeks with RBV or 24 weeks without RBV in cirrhotics or pre-/post-transplant ⁽ⁱ⁾	
	SOF + DCV + RBV	12 weeks without RBV	12 weeks with RBV or 24 weeks without RBV in cirrhotics or pre-/post-transplant ⁽ⁱ⁾	
	OBV/PTV/r + DSV	12 weeks in GT 1b	Not Recommended	
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 weeks in GT 1a	12 weeks in GT 1b 24 weeks in GT 1a	Not recommended
	OBV/PTV/r + RBV	12 weeks in GT 4	24 weeks in GT 4	Not recommended
2	SOF + DCV + RBV	12 weeks without RBV	12 weeks without RBV	12 weeks with RBV
	SOF + RBV	12 weeks	16-20 weeks ⁽ⁱⁱ⁾	
3	SOF + PEG-IFN/RBV	Not recommended ^(iv)	12 weeks in persons eligible for PEG-IFN	Not recommended
	SOF + RBV	24 weeks	Not recommended	
	SOF + DCV + RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 weeks without RBV	24 weeks with RBV	
5	SOF/LDV	12 weeks without RBV	12 weeks without RBV	
6	In the absence of clinical data on DAAs in HCV GT 6 infection persons should be treated similarly to HCV GT 1 and 4 infection			

Drug-drug Interactions between DAAs and ARVs

HCV drugs		ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
DAAs	boceprevir	D35%	↓D	↓32%D44%	↓45%D34%	↓19%E20%	↑10%D23%	↓E	↓6%E38%	E	↔	↓D	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ⁽ⁱ⁾
	daclatasvir	↑110% ⁽ⁱⁱ⁾	↑	↑40%	↑15%	↓32% ⁽ⁱⁱⁱ⁾	↓	↓	↔	↔	↔	↑ ⁽ⁱⁱ⁾	↔	↔	↔	↔	↑10%E10%	↔
	ombitasvir/parita- previr/r/dasabuvir	↑94% ^(iv)	↑	D ^(v)	↑	vii	↓E?	↓E?	E ^(viii)	E	E38%	↑	E134%	↔	↔	↔	↔	↔
	ombitasvir/parita- previr/r	↑ ^(iv)	↑	↑ ^(vi)	↑	vii	↓E?	↓E?	E ^(viii)	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	↔	↔
	simeprevir	↑	↑	↑	↑	↓71%	↓	↓	↑6%E12%	↔	↔	↑	↓11%E8%	↔	↔	↔	↓14%E18%	↔
	sofosbuvir/ledi- pasvir	↑8/113% ^(ix)	↑E ^(ix)	↑34/38% ^(ix)	↔ ^(ix)	↓~34% ^(ix)	↔	↔	↔ ^(ix)	E?	↔	↑36/78E ^(ix)	D≈20%	↔	↔	↔	E ^(ix)	↔
	sofosbuvir	↔	↑	↑34%	↔	↓6%D4%	↔	↔	↑9%E6%	↔	↔	↔	↓5%D27%	↔	↓6%	↔	↓6%	↔
	telaprevir	↓20%E17%	↓D	↓35%D40%	↓54%	↓26%D7%	↓16%	↓?	↓5%E	E	E25%	↑13%D16%	E31%	↔	↔	↔	E30% ^(ix)	↔ ⁽ⁱⁱ⁾

Legend

- ↑ potential elevated exposure of DAA
- ↓ potential decreased exposure of DAA
- ↔ no significant effect
- D potential decreased exposure of ARV
- E potential elevated exposure of ARV

Colour legend

- no clinically significant interaction expected.
- these drugs should not be co-administered.
- potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring.

Klinik senaryo	Dikkate alınacaklar	Yorumlar
Düşük uyum beklentili hasta	Emtricitabine/tenefovir DF + atazanavir/r veya darunavir /r önerilir	Direnç gelişim riski nedeniyle NNRTI ve RAL bazlı tedavi önerilmez
Cinsel aktif kadın gebelik olasılığı var	Emtricitabine/tenefovir DF + boosted PIs önerilir	



<http://www.klimik.org.tr/calisma-gruplari/hivaids-calisma-grubu/yararli-linkler/>

