

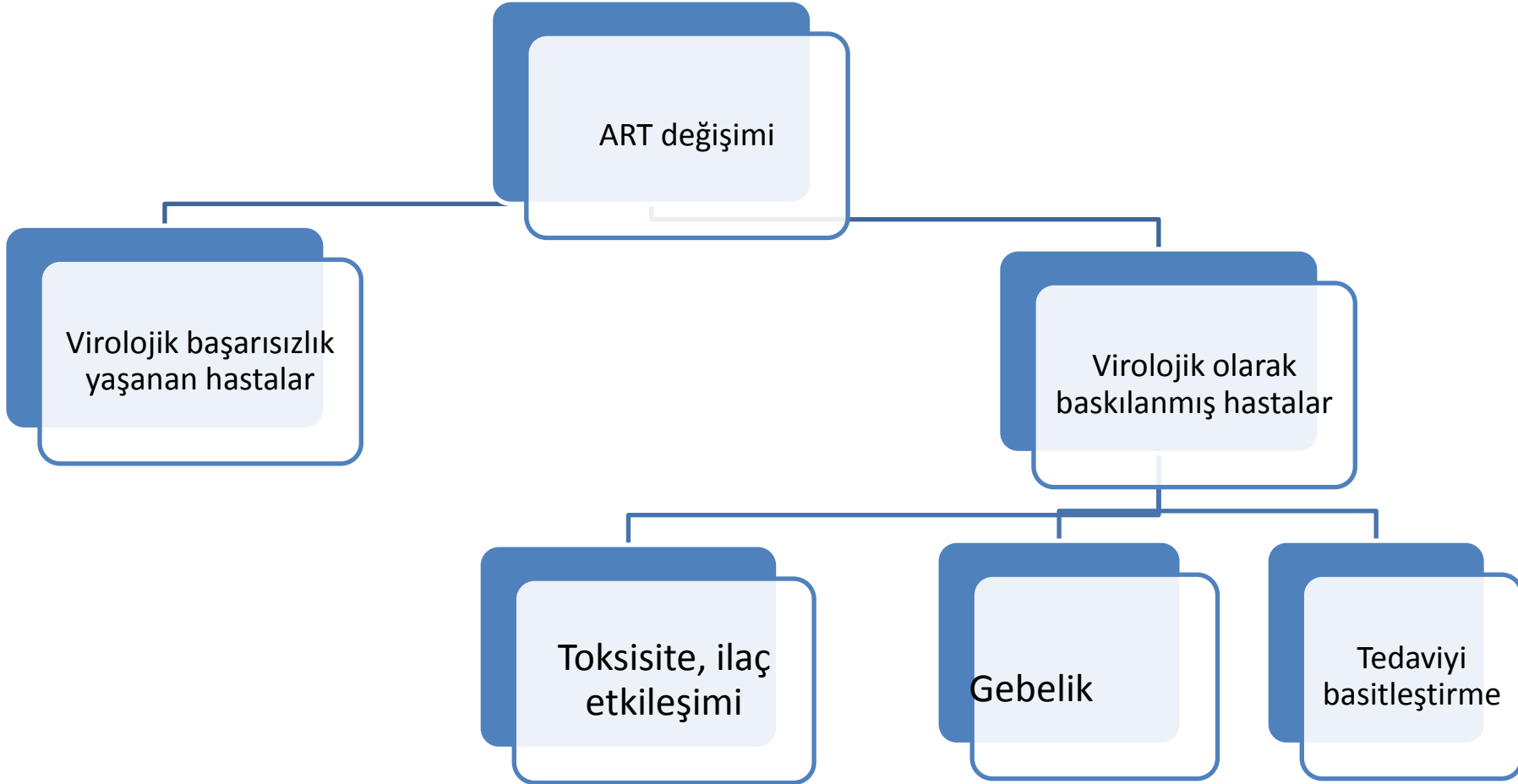


ART Değişimi: Ne zaman? Nasıl?

Dr. Asuman İnan

Haydarpařa Numune Eęitim ve Arařtırma Hastanesi
İnfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinięi

ART Değişimi



Virolojik Başarısızlık

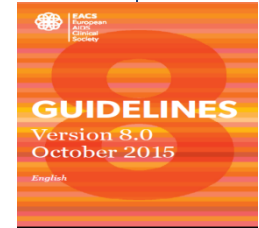
Virolojik Başarısızlık Tanımlar

Virolojik baskılanma:

- HIV RNA düzeyinin saptanma eşığının altında (< 50 kopya/ml, < 20 kopya/ml vb.) olması;

Virolojik başarısızlık:

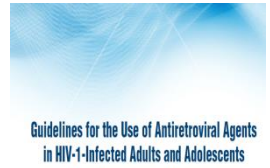
- Tedavinin altıncı ayında 50 kopya/ml'nin altına indirilememesi
veya
- 200 kopya/ml'nin altına indirilememesi
veya bu düzeylerde tutulamaması



Virolojik Başarısızlık Tanımlar

Eksik (incomplete) virolojik yanıt:

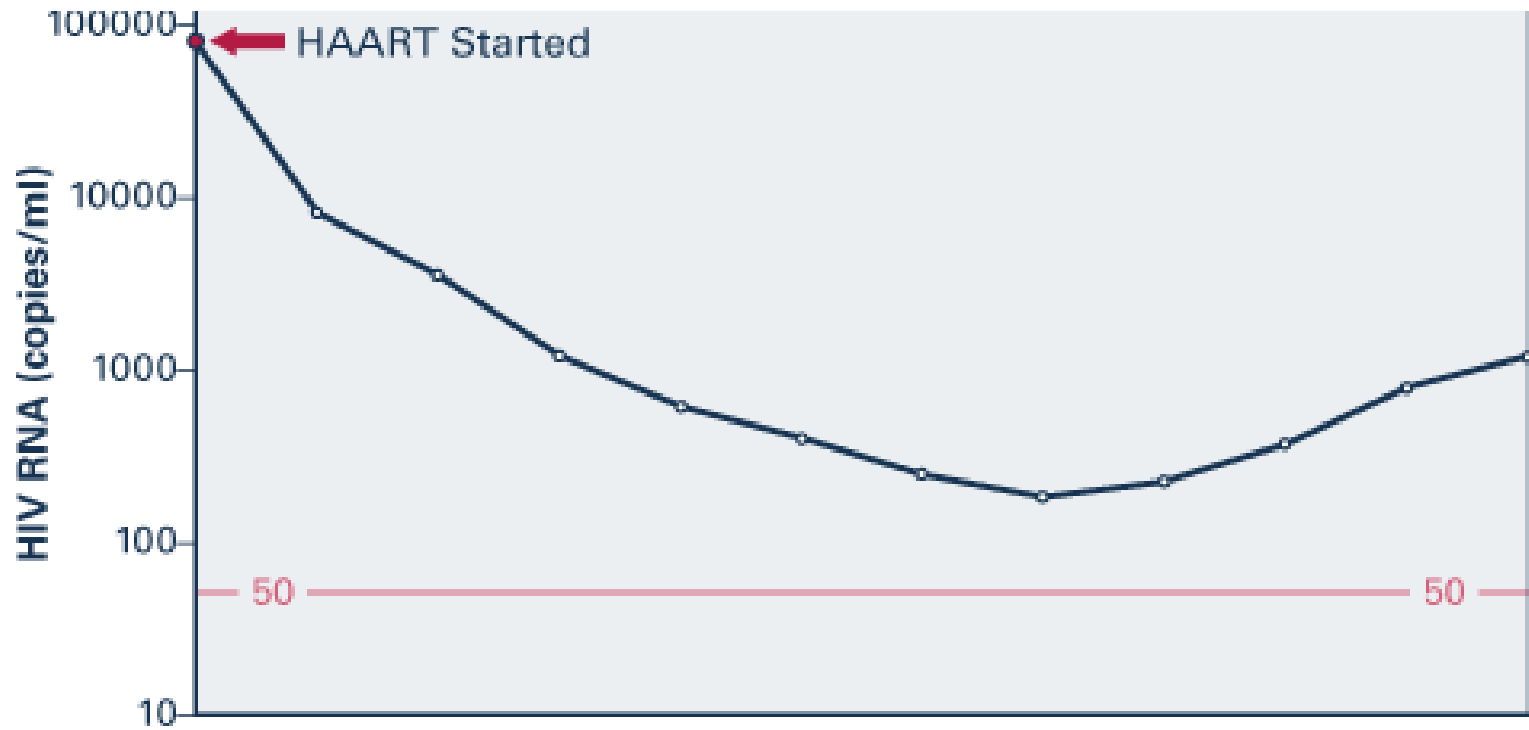
- Virolojik baskılanmanın sağlanamadığı bir hastada 24. haftadan sonra bakılan ardışık iki plazma HIV RNA düzeyinin ≥ 200 kopya/mL olması,
- Başlangıç viral yüke ve ART kombinasyonuna bağlı olarak virolojik baskılamaya ulaşma daha uzun sürebilir)



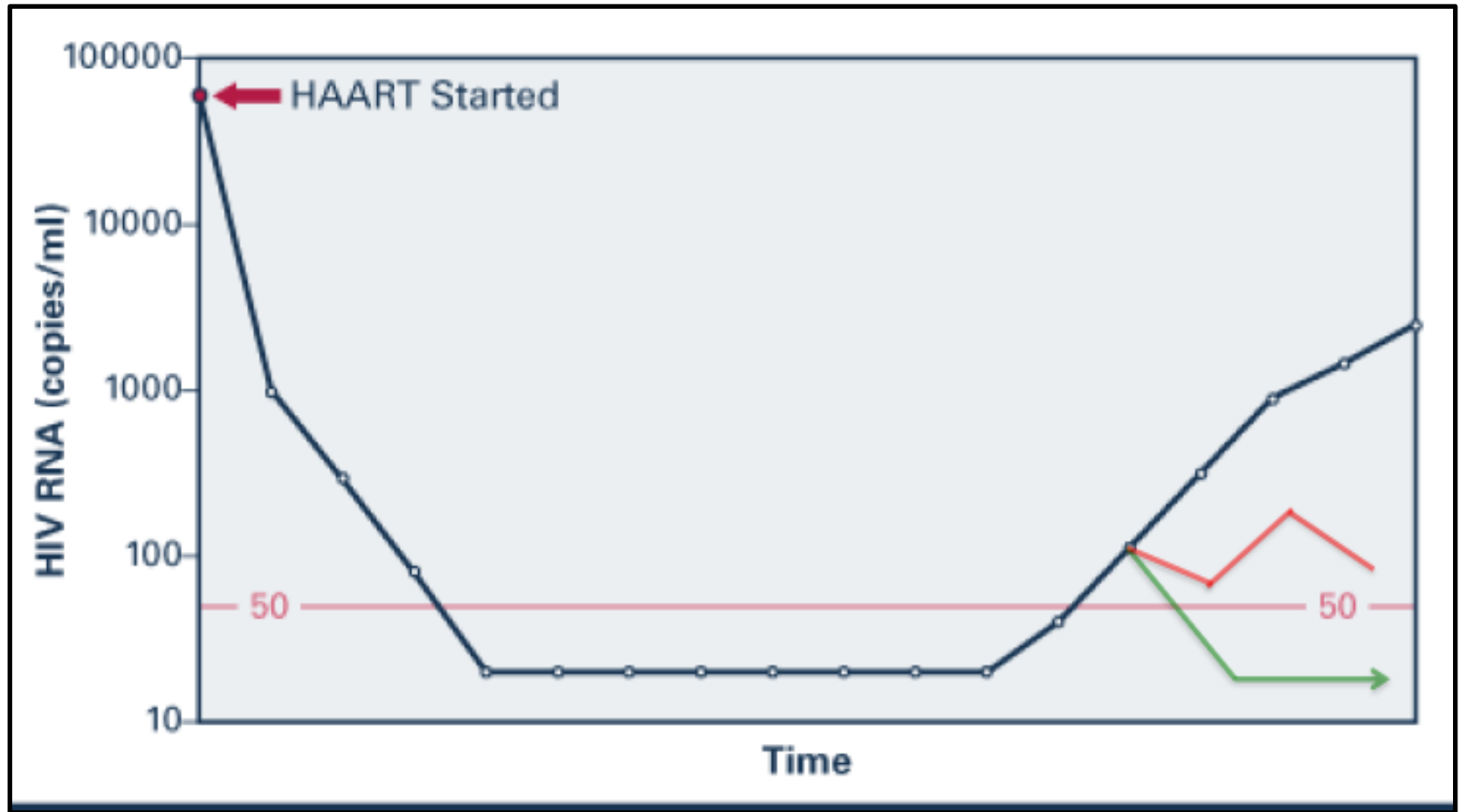
Virolojik Başarısızlık Tanımlar

- **Virolojik sıçrama (rebound):** Virolojik baskılanma sonrasında gelişen, teyit edilmiş ≥ 200 kopya/mL HIV-RNA düzeyi
- **Geçici virolojik sıçrama (blip):** Virolojik baskılama sağlandıktan sonra, HIV RNA düzeyinde geçici yükselme (50-400 kopya/ml) saptanmasıdır.
 - Geçici virolojik sıçrama (blip) denilebilmesi için öncesi ve sonrasında viral yükün 50 kopya/ml'nin altında olması gerekmektedir
 - Genellikle virolojik başarısızlık takip etmez

Virolojik başarısızlık



Sıçrama, geçici sıçrama (blip), düşük düzey viremi





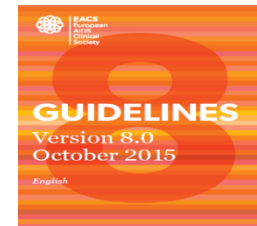
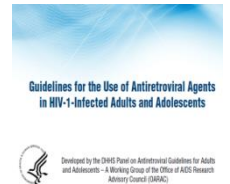
Yetersiz ilaç düzeyi → ilaç altında viral replikasyon → direnç

Virolojik başarısızlıkta standart yaklaşım

- ART etkinliđi
- Hastanın ilaca uyumu,
- Psikososyal durumu
- ilaç-ilaç etkileşimleri
- ilaç besin etkileşimleri
- Önceki direnç testleri, deđerlendirilir
- Süreç içerisindeki HIV-RNA, CD4+T hücre sayıları değerlendirilir

HIVRNA >1000 kopya (AI), >500-1000 kopya/ml (BII)
olan hastalarda ilaç direnç testi istenir

>350-500 kopya/ml ise ilaç direnç testi istenir
Önceki direnç testleri incelenir (arřiv
mutasyonlar açısından)



Direnç testi beklenirken

- Rejimi devam ettirmek, düşük genetik bariyeri olan ilaçlara direnci arttırır (NNRTIs, 3TC, emtricitabine, enfuvirtide, RAL, EVG).
- M184V varlığında TAM yavaş gelişir, virus replikasyon kapasitesi de azalır

- ✓ NNRTI mutasyonları (K103N, Y181C) viral replikasyonu yavaşlatmaz, ilacı devam etmenin anlamı yoktur. İleride etravirine cevabını da bozar.
- ✓ Tedaviyi kesme veya kısa süreli durdurma önerilmez
- ✓ Direnç testi hemenelde edilemeyecek ise yüksek genetik bariyerli ilaçlara geçilmesi önerilir

Virolojik başarısızlıkta standart yaklaşım

- Direnç testleri, başarısız ART'yi almaktayken ya da tedavi kesilmişse 4 hafta içinde yapılmalı,
- ART hastanın önceki ve güncel direnç testlerinin sonuçlarına ve tedavi öyküsüne göre yeniden düzenlenmelidir.
- Bazı durumlarda ilaç düzey tayini düşünülebilir (PI veya NNRTI) .

Geçici sıçrama (blip)

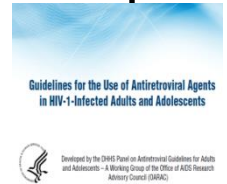
- Viral yük sonucu doğrulanmalı
- Uyum, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi araştırılmalıdır
- Geçici sıçrama (blip) durumunda tedavi gerekmez (AII)

Viral yük : 50 - <200 kopya/ml ise

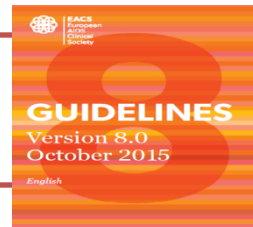
- Viral yük sonucu doğrulanmalı
- Uyum, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi araştırılmalı
- 50 - < 200 kopya/ml arasında devam edenlerde ne yapılacağı belirsizdir.
- Direnç geliştirme olasılığı düşük görülmektedir
- Aynı tedaviye devam edilmesi ve değişiklik açısından en az üç ayda bir HIV RNA takibi yapılmalı (AIII).

Viral yük: ≥ 200 - < 1000 kopya/ml ise

- Viral yük sonucu doğrulanmalı
- Uyum, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi araştırılmalıdır
- Devam ederse virolojik başarısızlık olarak kabul edilip direnç testi (özellikle de > 500 kopya/ml ise) istenmeli, direnç testi sonucuna göre davranılmalıdır
- Düşük virüs yükü nedeniyle direnç testi sonuç vermezse, ART değiştirme kararı olgu bazında değerlendirerek yapılmalıdır (eski tedavi ve direnç öyküsü)



- Doğrulan HIV viral yükü > 500 kopya/ml ise ART en kısa sürede değiştirilmelidir



Viral yük ≥ 1000 kopya/ml ve direnç saptanmadıysa

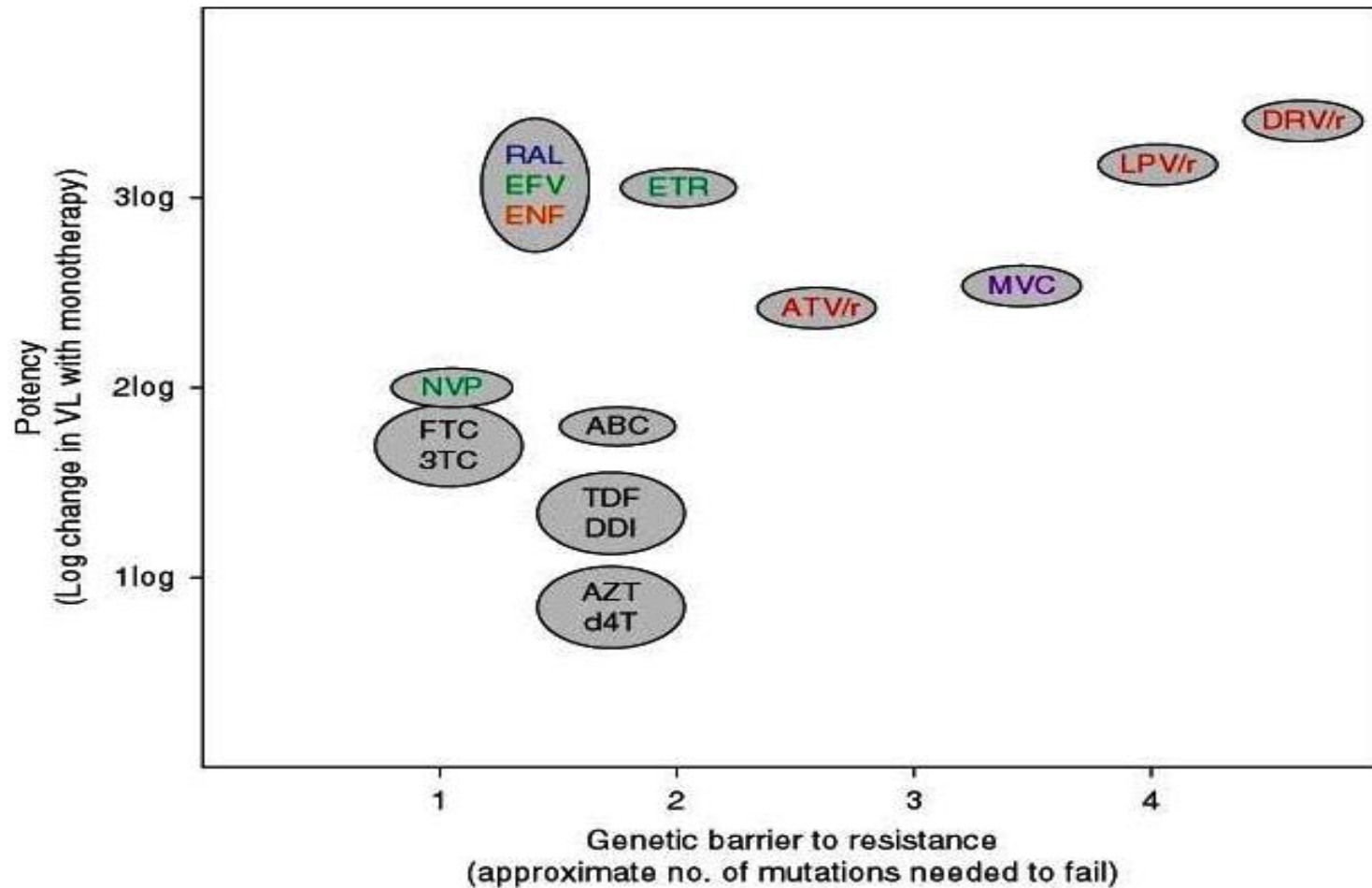
- Bu hemen her zaman uyum sorunuyla ilgili
- Uyum, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri
- Direnç testinin ART alırken veya bırakılmışsa ilk 4 hafta içinde yapılmış olması gerekir
- Eğer tolerabilite sorunu yok, ilaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimleri yoksa aynı ART ile devam edilebilir;
 - bu sorunlar varsa ART değişikliği düşünülmelidir
- ART başladıktan 2 – 4 hafta sonra viral yük tekrarlanmalıdır
 - >500 kopya/ml ise direnç testi yenilenmelidir

Viral yük ≥ 1000 kopya/ml ve direnç varsa

- Direnç sonucuna göre bir kombinasyon seçilir
- Amaç viral yük için
 - 3 ay içinde <400 kopya/ml
 - 6 ay içinde <50 kopya/ml

ilk basamak ART başarısızlığı

ART Genetik Bariyer



NNRTI mutasyonları

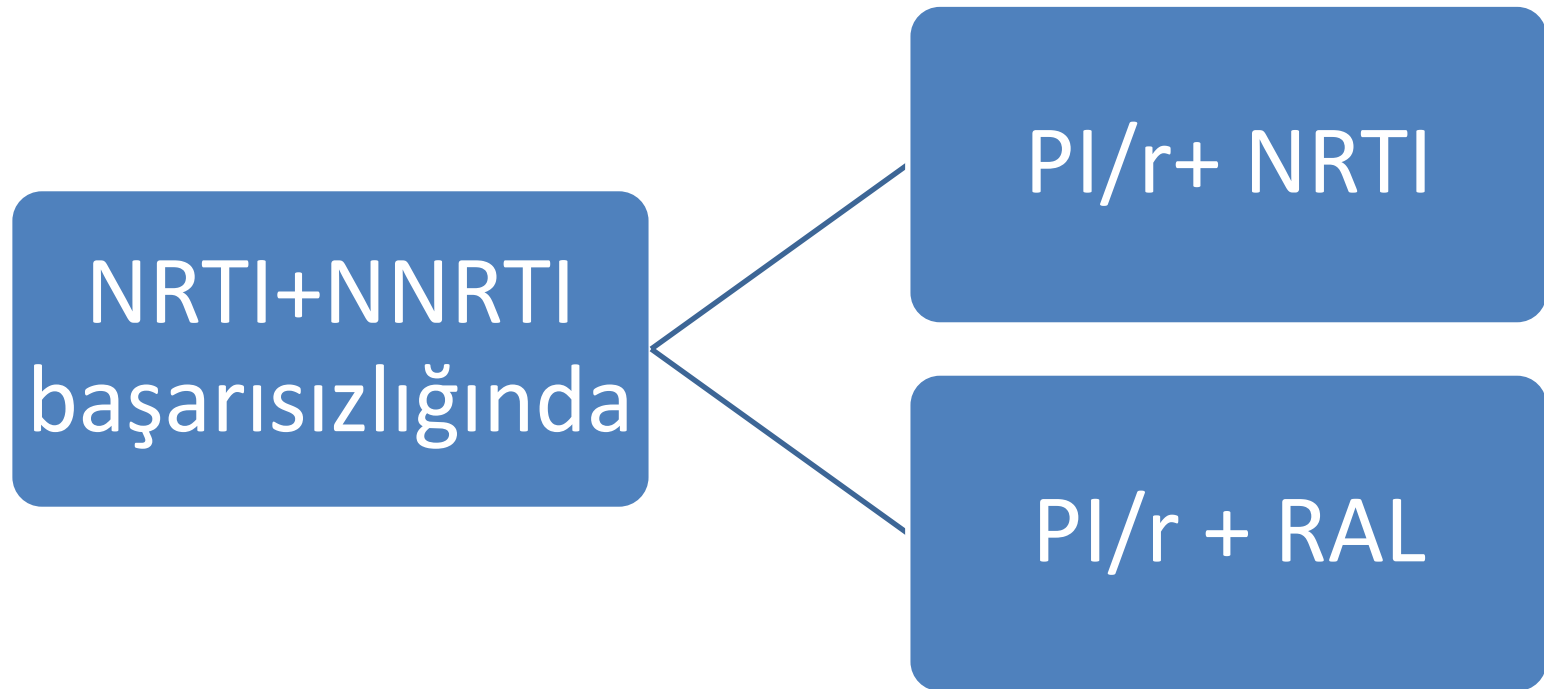
	Discriminatory mutations				Thymidine analogue mutations (TAMs)						MDR mutations	
<i>Cons</i>	184 M	65 K	74 L	115 Y	41 M	67 D	70 K	210 L	215 T	219 K	69 T	151 Q
3TC	<u>VI</u>	R									<u>Ins</u>	<u>M</u>
FTC	<u>VI</u>	R									<u>Ins</u>	<u>M</u>
ABC	VI	<u>R</u>	<u>V</u>	E	L			W	YF		<u>Ins</u>	<u>M</u>
ddI	VI	<u>R</u>	<u>V</u>		L			W	YF		<u>Ins</u>	<u>M</u>
TDF	***	<u>R</u>	*	F	L		R	W	YF		<u>Ins</u>	<u>M</u>
d4T	***	R			L	N	R	W	<u>YF</u>	QE	<u>Ins</u>	<u>M</u>
ZDV	***	***	*		L	N	R	W	<u>YF</u>	QE	<u>Ins</u>	<u>M</u>

NNRTI içeren rejimle başlangıç tedavi başarısızlığında direnç sonuçları

■ (> 30%) ■ (10% - 30%) ■ Nadir (< 10%) veya yok				
DHHS Preferred Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		NNRTI
		M184V/I	Other	
EFV, TDF, FTC	80 (n = 244) ^[1]			
	82 (n = 230) ^[2]			
	90 [†] (n = 464) ^[3]			
EFV, TDF, 3TC	76 (n = 299) ^[4]			
*For patients with available baseline and postfailure genotypes. †96 wks.				

1. Gallant JE, et al. N Engl J Med. 2006;354:251-260.
2. Lennox J, et al. Lancet. 2009; 5;374:796-806.
3. Daar E, et al. CROI 2010. Abstract 59LB.
4. Gallant JE, et al. JAMA. 2004;292:191-201.

NRTI+NNRTI başarısızlığında



- Sıklıkla **NNRTI direnci** olur, yanı sıra lamivudin veya emtrisitabin direnci de görülebilir.
- 2° jenerasyon NNRTI (ETV) veya diğer INSTI (EVG, DTG) ile veri kısıtlı

NNRTI'LAR ile seçilen mutasyonlar

Cons	100 L	101 K	103 K	106 V	138 E	181 Y	188 Y	190 G	230 M
NVP	I	<u>EP</u>	<u>NS</u>	<u>AM</u>		<u>CN</u>	<u>LHC</u>	<u>ASE</u>	<u>L</u>
EFV	<u>I</u>	<u>EP</u>	<u>NS</u>	<u>AM</u>		C	<u>LHC</u>	<u>ASE</u>	<u>L</u>
ETR	I	<u>EP</u>			K	<u>CN</u>	L	ASE	<u>L</u>
RPV	I	<u>EP</u>			<u>K</u>	<u>CN</u>	<u>L</u>	ASE	<u>L</u>

Yeni ART rejimi

- En az 2, tercihen 3 tam aktif ajan
- Tedavi öyküsü
- Direnç testleri (yeni ve eski)
- Mekanizma (yeni sınıf)
- Başarısız rejime tek bir aktif ajan eklemek önerilmez

PI mutasyonları

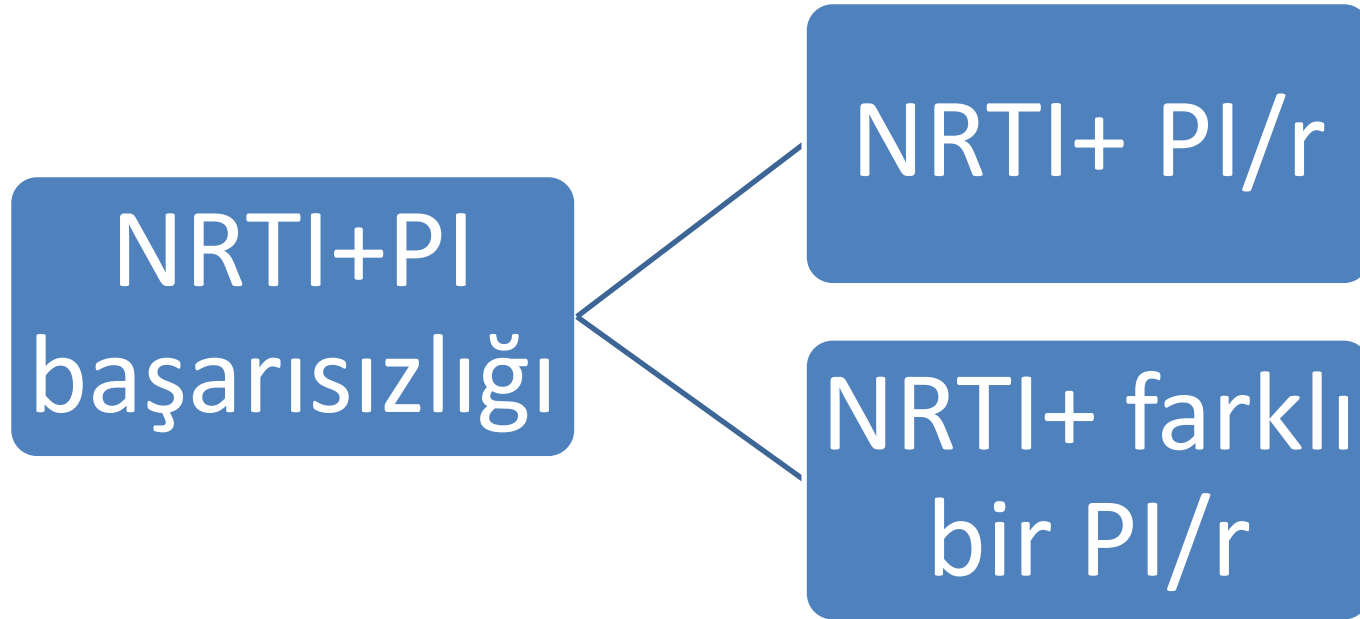
<i>Cons</i>	30 D	32 V	46 M	47 I	48 G	50 I	54 I	76 L	82 V	84 I	88 N	90 L
ATV/r		I	IL	V	VM	<u>L</u>	VTAM		ATFS	<u>V</u>	<u>S</u>	M
DRV/r		I		VA		V	LM	V	F	V		
FPV/r		I	IL	<u>VA</u>		<u>V</u>	VTALM	<u>V</u>	ATFS	<u>V</u>		M
IDV/r		I	IL	VA			VTA	V	<u>ATFS</u>	<u>V</u>	S	M
LPV/r		I	IL	<u>VA</u>	VM	V	VTALM	V	ATFS	V		M
NFV	<u>N</u>		<u>IL</u>	VA	<u>VM</u>		VTALM		ATFS	<u>V</u>	<u>DS</u>	<u>M</u>
SQV/r					<u>VM</u>		VTAM		AT	<u>V</u>	S	M
TPV/r		I	IL	VA			VTAM		LI	V		

PI-temelli başlangıç rejimi başarısızlığında direnç sonuçları

■ Likely (> 30%) ■ Less likely (10% to 30%) ■ Rare (< 10%) or none				
DHHS “Preferred” and/or IAS-USA “Recommended” Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		PI
		M184V/I	Other	
ATV/RTV, TDF/FTC	78 (n = 440) ^[1]	■	■	■
	89 (n = 465) ^{[2]†}	■	■	■
DRV/RTV, TDF/FTC	84 (n = 340) ^[3]	■	■	■
LPV/RTV, TDF/FTC	76 (n = 443) ^[1]	■	■	■
	78 (n = 346) ^[3]	■	■	■
	67 (n = 345) ^[4]	■	■	■
	64 (n = 170) ^[5]	■	■	■
	77 (n = 664) ^[6]	■	■	■
SQV/RTV, TDF/FTC	65 (n = 167) ^[5]	■	■	■
*For patients with available baseline and postfailure genotypes. †96 weeks				

1. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655 2. Daar E, et al. CROI 2010 59 LB. 3. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397. 4. Smith K, et al. AIDS. 2009;23:1547-1556. 5. Walmsley SL, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:367-374. 6. Gathe J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:474-481.

NRTI+ PI başarısızlığı



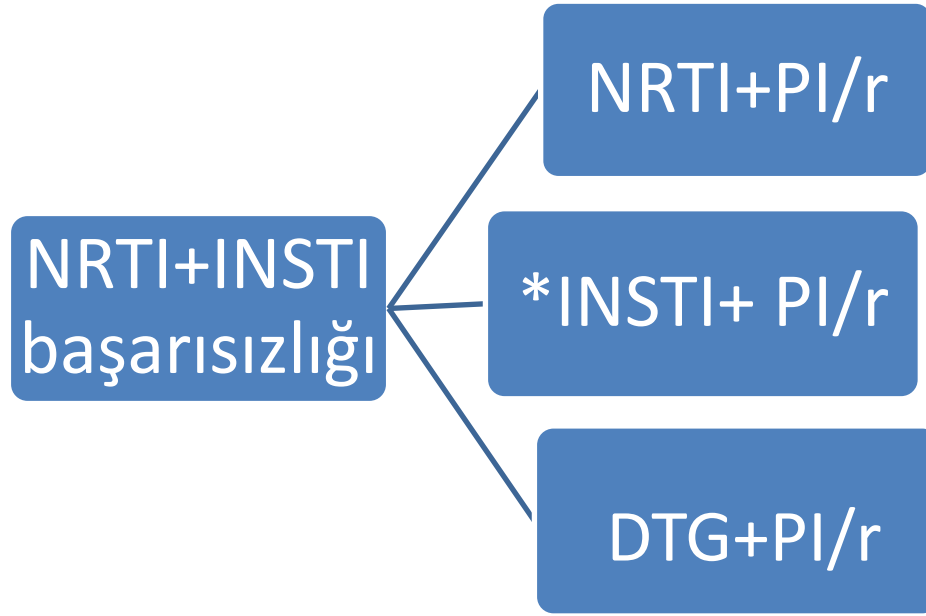
- PI/r + NRTI başarısızlığında, ya direnç yoktur, ya da sadece lamivudin ve emtrisitabine direnç vardır.
- Uyum gibi sorunları çözüp, hasta viral yük ile yakından izlenerek tedaviye aynı kombinasyonla devam edilebilir.
- PI/r kullanılmayacaksa tedavide ikiden fazla etkin ilaç olmalıdır

RAL - temelli başlangıç rejimi başarısızlığında – direnç sonuçları

■ Likely (> 30%) ■ Less likely (10% to 30%) ■ Rare (< 10%) or none				
DHHS “Preferred” Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		IN
		M184V/I	Other	
RAL, TDF/FTC*	78 (n = 440) ^[1]			
*For patients with available baseline and postfailure genotypes.				

1. Lennox J, et al. Lancet. 2009; 374:796-806.

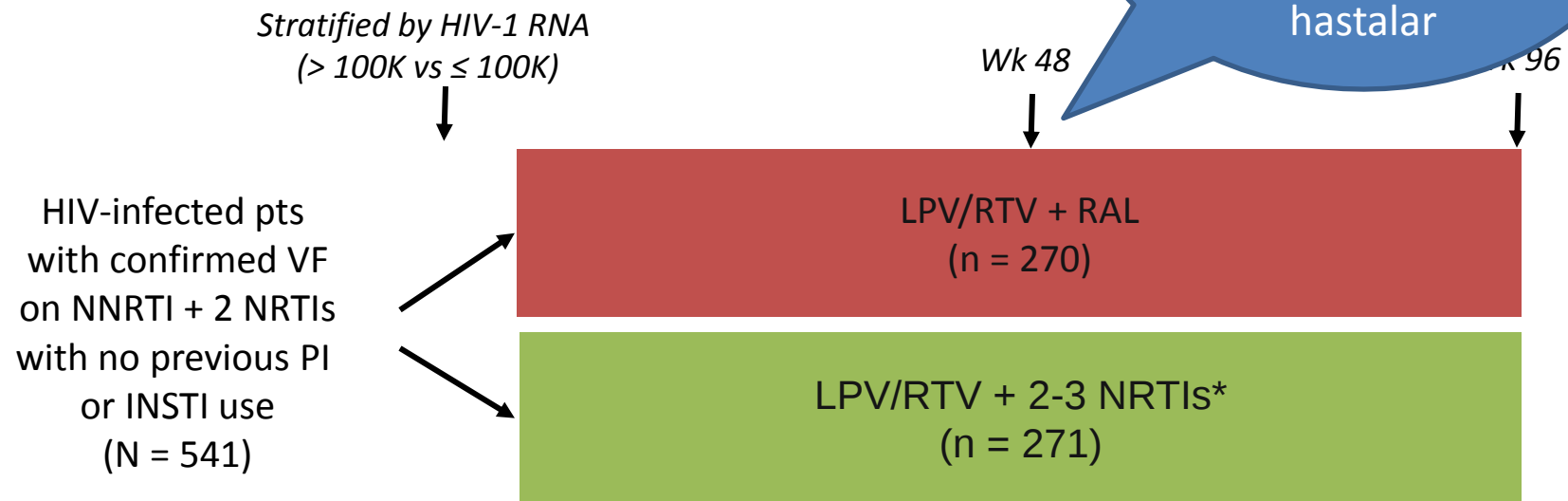
NRTI+ INSTI başarısızlığında



- İntegraz inhibitörü ve NRTI veya elvitegravir/kobistat/tenofovir/emtrisitabin kullanırken direnç gelişen hastada INSTI veya 3TC/FTC direnci olabilir
- NRTI+ DTG başarısızlığında fenotipik direnç gösterilmedi
- İlk basamak INSTI başarısızlığında ne yapılacağı ile ilgili yeterli klinik çalışma yok

SECOND-LINE: Çalışma planı

- Randomized, open-label, multicent
 - Primary endpoint: HIV-1 RNA < 200 Wk 96

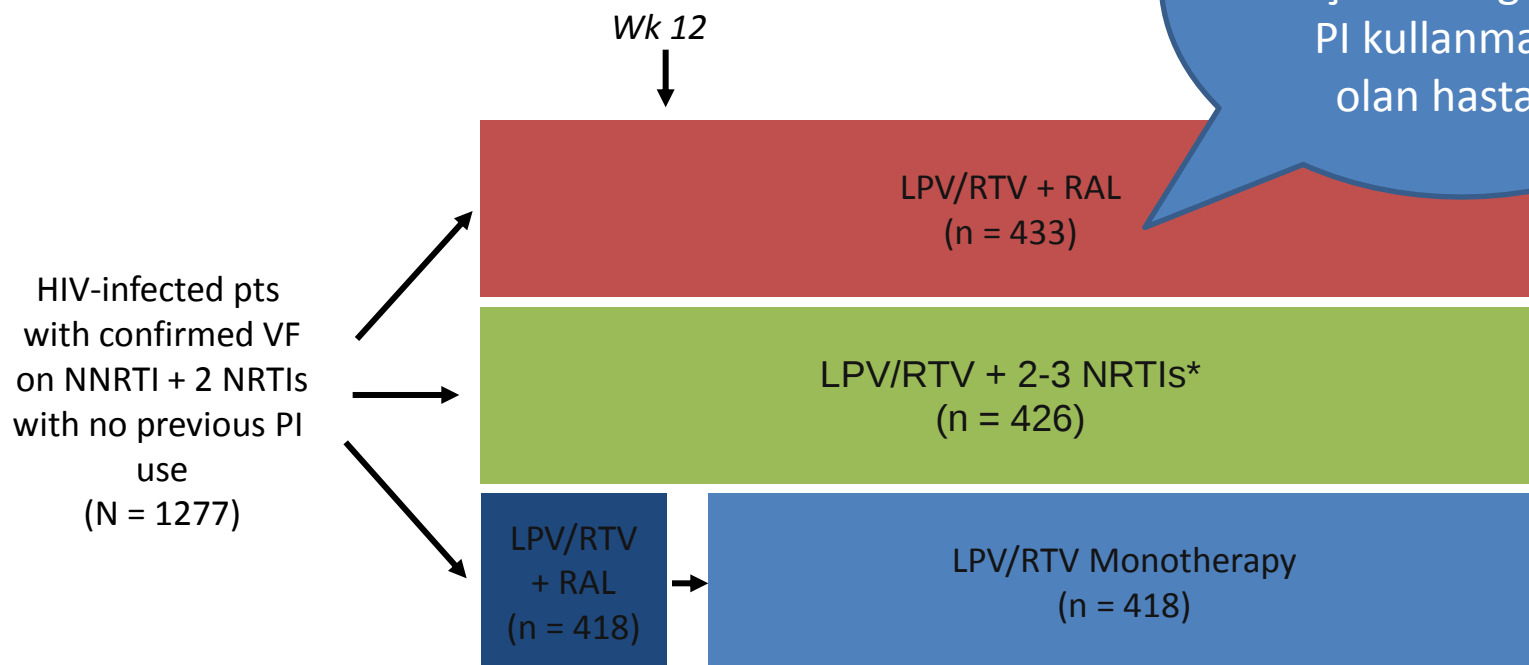


LPV/RTV dosed QD or BID; RAL dosed BID.

*NRTIs selected by genotypic resistance test or by algorithm.

EARNEST:Çalışma planı

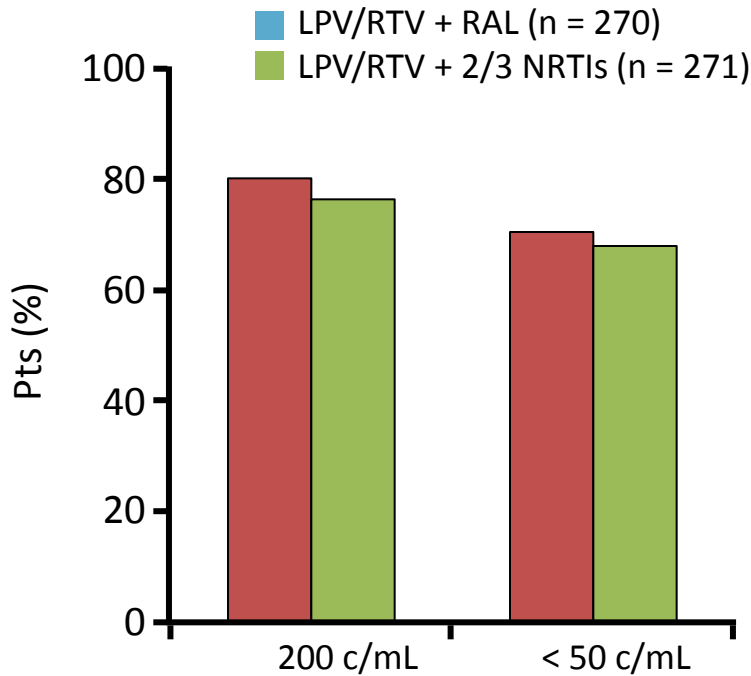
- Randomized, open-label, multicenter trial in sub-Saharan Africa
 - Primary endpoint: good HIV disease control at Wk 96



Pts stratified by center, CD4+ cell count (< 200 or $\geq$ 200 c/mm³). LPV/RTV and RAL dosed BID. *NRTIs chosen WITHOUT genotype by clinician.

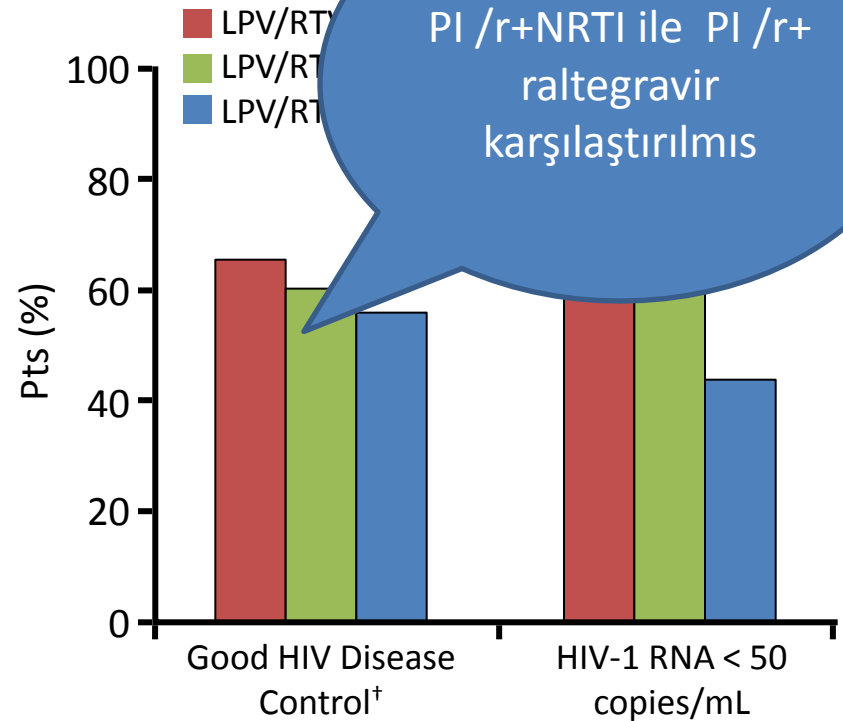
İlk basamak NNRTI başarısızlığında PI/r + NRTI, PI/r + RAL'e eşdeğer

SECOND-LINE: Efficacy Outcomes at
Wk 96 (ITT)^[1]



Treatment difference (< 200 c/mL): 4.4% (95% CI: -2.6 to 11.3);
(< 50 c/mL) : 2.5% (95% CI: -5.3 to 10.3).

EARNEST: Efficacy Outcomes at Wk 96 (ITT)^[2]



* $P < .0001$ vs LPV/RTV monotherapy.

[†]Alive with no new stage 4 events, CD4⁺ count > 250 cells/mm³, and HIV-1 RNA < 10,000 c/mL or no PI mutations.

1. Amin J, et al. PLoS One. 2015;10:e0118228.

2. Paton NI, et al. N Engl J Med. 2014;371:234-247.

96. Haftada Virolojik Sonuçlar (Snapshot)

Virolojik Sonuçlar, % (n)	TDF//FTC/COBI/ EVG (n =290)*	NNRTI + TDF/FTC (n =143)
96. Haftada Virolojik Başarı		
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL [†]	%87 (251)	%80 (115)
96. Haftada Virolojik Başarısızlık	%3 (8)	%1 (2)
HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL [‡]	%2 (6)	%1 (2)
Etkisizlik nedeniyle çalışma ilacını bırakan [§]	<%1 (1)	0
Çalışma ilacını diğer nedenlerle bırakan ve mevcut son HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL olanlar [¶]	<%1 (1)	0
96 Hafta Aralığında Virolojik Verisi Olmayanlar	%11 (31)	%18 (26)
Çalışma ilacını AO/ölüm nedeniyle bırakan	%3 (9)	%1 (2)
Çalışma ilacını diğer nedenlerle bırakan ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL olanlar ^{¶¶}	%7 (20)	%15 (22)
Bu dönemde verisi eksik olan ancak çalışma ilacına devam eden [∞]	%1 (2)	%1 (2)

*Genotipik geçmişinde protokolün izin vermediği revers transkriptaz mutasyonu (M184V) bulunan bir hasta tam inceleme grubuna dahil edilmemiştir.

† 48. haftada çalışmada kullanılan viral yük test kiti Amplicor'dan Taqman 2.0'a değiştirilmiştir. Bunun sonucunda her iki tedavi kolunda hastaların %2-3'ü 48. haftada Amplicor ile <50 kopya/mL iken, Taqman 2.0 ile >50 kopya/mL olmuştur.

‡ Çalışmanın genel sonuçları viral yük testi değişikliğinden etkilenmemiştir.

§ Viral başarısızlık saptandığında HIV-1 RNA 50-400 kopya/mL olan Stribild kullanan 2 hasta çalışma ilacıyla daha sonra yeniden <50 kopya/mL'ye baskılanmıştır; 4 hastada 96. haftada HIV-1 RNA > 50 kopya/mL doğrulanmıştır.

¶ NNRTI kullanan bir hastada 96. haftada HIV-1 RNA >400 kopya/mL tespit edildi ve direnç analizi yapıldı; diğerinde 96. haftada HIV-1 RNA 50-400 kopya/mL doğrulanmıştır.

§ Hastada 60. haftada HIV-1 RNA >50 kopya/mL doğrulanmıştır ve etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakmıştır, ancak hasta direnç testi için gerekli <400 kopya/mL şartını taşımamaktadır.

¶ Hasta 12. haftada protokol ihlali nedeniyle çalışmayı bırakmıştır, mevcut son viral yük düzeyi 50-400 kopya/mL'dir.

¶¶ STB grubu (20): onamı geri alan(10); takip edilemeyen (4); protokol ihlali (3); araştırmacının kararı (2); hastanın uyumsuzluğu (1). NNRTI grubu (22): Onamı geri alan (17); takip edilemeyen (3); araştırmacının kararı (1); protokol ihlali (1)

∞ Çalışma tamamlandıktan sonra randomize edildiği tedaviye devam eden hastalar için, çalışma ilacının son dozu çalışmada görülen son tarih olarak kabul edilmiştir; 96. haftadaki virolojik veriler hastaları virolojik başarı, virolojik başarısızlık ve virolojik veri yok olarak sınıflandırmak üzere kullanılmıştır.

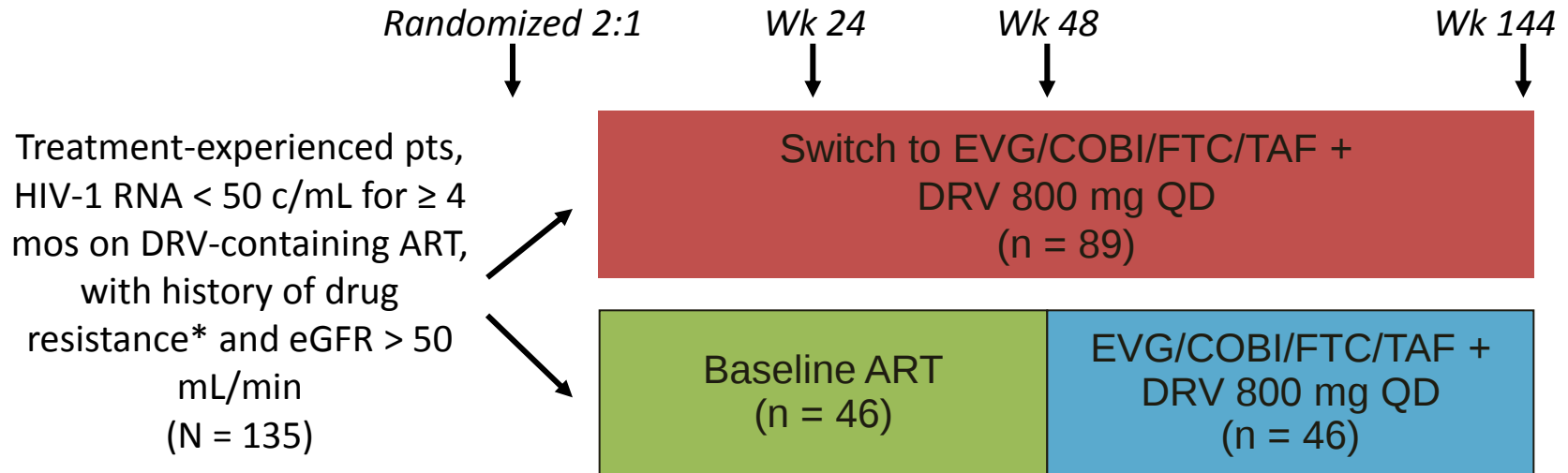
İkinci basamak tedavi başarısızlığı

Tedavi seçeneklerinin olduğu ilaç direnci

- Tam aktif PI/r varsa kullanılmalı
+ aktif NRTI
+ aktif INSTI
- Tam aktif PI/r yoksa
- Mümkünse en az 2 tercihen 3 tam aktif ilaçlı bir kombinasyon seçilmeli
- Seçerken mevcut ve geçmişteki direnç sonuçları, geçmişte kullanılan ilaçlar ve CCR5 antagonisti kullanılacaksa tropizm test sonucu dikkate alınmalıdır

Study 119: Tedavi deneyimli hastalarda EVG/COBI/FTC/TAF + DRV'e değişim

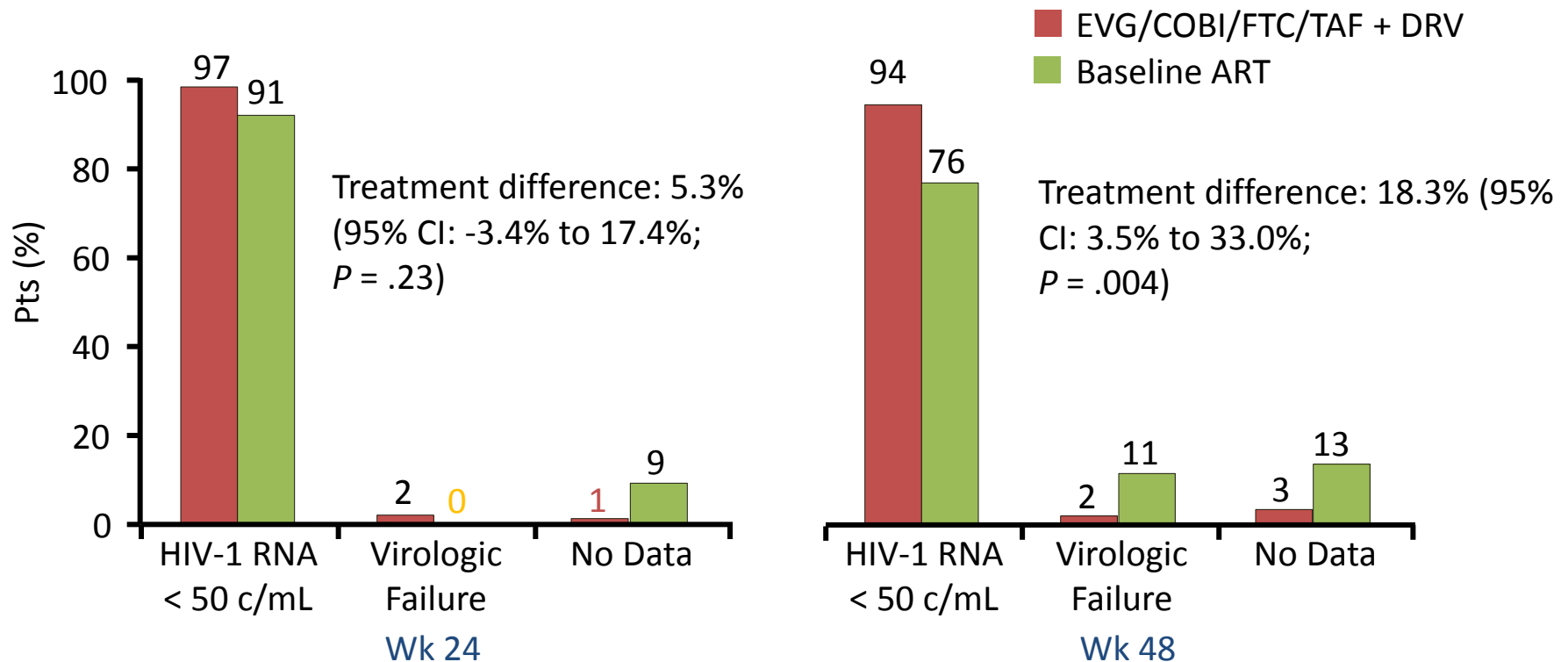
- Multicenter, open-label randomized trial
 - Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 24



Resistance to ≥ 2 ARV classes, including ≤ 3 thymidine analogue mutations and K65R, but not integrase inhibitors, unless currently receiving raltegravir, and no DRV resistance.

Study 119: EVG/COBI/FTC/TAF + DRV'e değişimden sonra virolojik baskılanma

- Similar rates of maintained virologic suppression at Wk 24, but significantly higher rates with switch vs baseline ART at Wk 48



Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu ilaç direnci

- Tam virolojik baskılama başarılamayacaksa klinik çalışma/ araştırmaya dahil et
- HIV-RNA düzeyini bazale göre >0.5 log bile düşürmenin klinik yararı var
 - ART'ın tamamen kesilmesi (interruption) önerilmez
 - NNRTI, T20, EVG veya RAL'e direnç olduğunda bu ilaçlara devam etmenin anlamı yok
 - ileride kullanılacak potansiyel ilaçları da (ör. INSTI) etkisizleştirebilir
- M184V/I olanlarda 3TC veya FTC'ye devam edilmesi düşünülebilir
- Başarısız bir kombinasyona tek ilaç eklenmemelidir

Yoğun tedavi görmüş hasta: Kurtarma tedavisi

- 2. başarısızlık sonrasındaki ilaç seçiminde fenotipik testler yararlı olabilir, ancak direnç testleri sıklıkla yeterli değil
- İlaç hikayesi ve önceki direnç testleri göz önüne alınmalı
- CD4 sayısı iyi ise en az 2 tam etkin ilaç olana kadar bekle

Kurtarma tedavisi

- Daha önce kullanılmamış olan ilaç sınıfı
- Kullanılmış olanlardan önemli düzeyde antiviral aktivitesi kalmış olanlar
- NRTI kombinasyonları (in-vitro direnç rağmen, in-vivo aktivite kalabilmekte)
- Daha önce dirençli olup – sokak tipine geri dönmüş gözükeler

Teşekkür ederim



