

# Antiretroviral Tedavi (ART) Seçimi; Ne Başlanmalı? Ne Zaman?

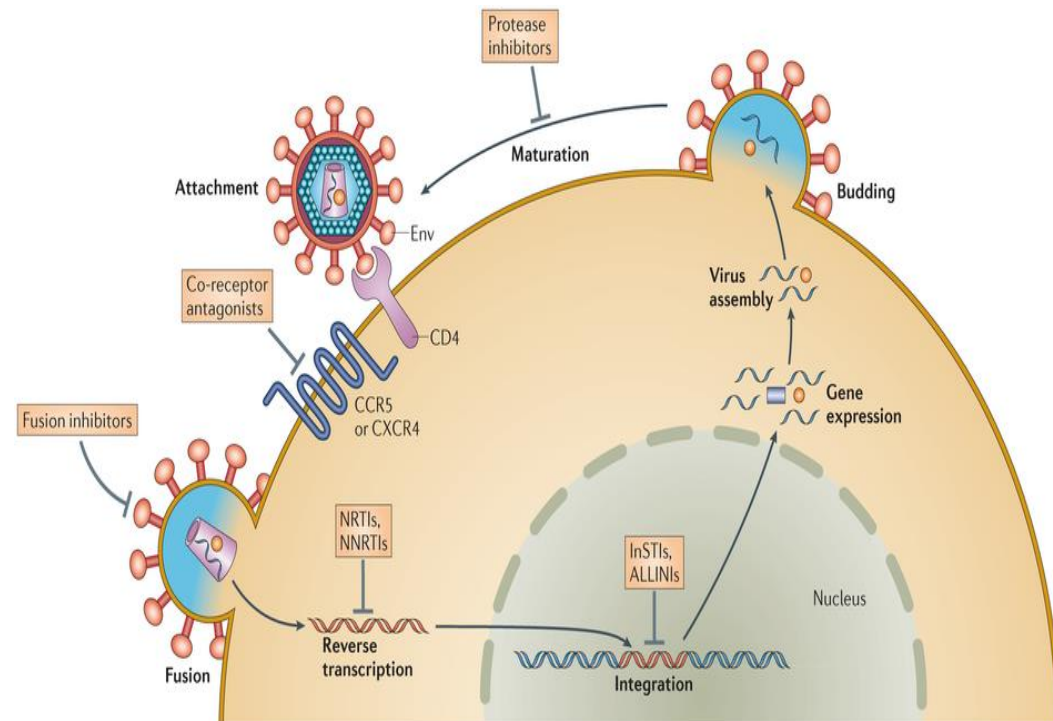
Doç.Dr.Funda Şimşek

Klimik 2016

30.Yıl Kurultayı, Antalya

- 1987 de Zidovudin (ZDV, AZT) HIV infeksiyonu tedavisinde FDA onayı aldı.
- Bunu izleyen sekiz yıl içinde nükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörü (NRTİ) olan üç yeni ilaç kullanıma girdi.
- 1995'ten 2003'e kadar non-NRTİ, proteaz inhibitörü (PI) ve füzyon inhibitörü olmak üzere 15 yeni antiretroviral ilaç Food Drug Administration (FDA)' dan onay aldı.
- Tekli tedaviden kombine tedavilere geçiş olmuştur.
- HIV-1 RNA düzeyini (viral yük) saptayan testler kullanıma girdi.

- Antiretroviral therapy over the last 20 years has changed human immunodeficiency virus (HIV) from a fatal disease to a chronic infection with minimal impact on survival.



Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One 2013, 8: e81355.

# Antiretroviral tedavi hedefleri

- Viral yükü maksimum olarak ve uzun süreli baskılamak,
- İmmunolojik fonksiyonları korumak ve iyileştirmek
- Yaşam kalitesini artırmak,
- HIV'e bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

# Bunun için;

- Hastaya uygun kombinasyon rejiminin seçilmesi,
- Tedaviye uyum,
- Direnç testi

Ne zaman başlanacak?

» ACİLEN ?

Ne başlanacak?

• » SEÇENEKLER ÇOĞALDI

Devam eden HIV replikasyonu ve inflamasyon; proinflamatuvar sitokin artışına, T hücrelerinin yenilenmesinde azalma ile birlikte timüs ve lenfoid dokuda fibrozise neden olur.

## İmmün yaşlanma



İmmün hasar, etkin ART uygulansa bile özellikle ART geç başlananlarda yıllarca sürer.



Tedavi alan kişilerde viral baskılanma sağlansa bile T hücrelerindeki yaşlanma ve proliferasyon kusurları devam eder.

CD4 T lenfositleri cevabı zayıflar. CD4  $<350$  hücre/mm<sup>3</sup> iken başlanan hastalarda, CD4  $\geq 350$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyindeyken başlananlara göre AIDS'e ilerleme ve ölüm riski artar.

# ASEMPTOMATİK HASTADA ERKEN TEDAVİ ?

- Hastalığın patogenezi ve HIV'in immün sisteme olan etkisi konusundaki bilgilerin artması; tedaviye CD4+Thücre  $>500/\text{mm}^3$  düzeyinde iken bile başlanması görüşünün ortaya çıkmasına yol açmıştır.

# Rehberler

- EACS: European AIDS Clinical Society  
(Avrupa) versiyon 8.0 Ekim 2015
- DHHS : HIV-AIDS Treatment Guidelines  
(Amerika) Şubat 2013 Güncelleme: Ocak 2016
- BHIVA : British HIV Association  
(İngiltere) Güncelleme: Kasım 2015
- Ulusal HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi 2013



# START (The Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) çalışması

- ART'ye başlama konusunda güncel rehberlere ışık tutmuş önemli bir çalışma,
- 35 ülkeden 215 merkezin dahil olduğu ve 4685 hastayı kapsıyor,
  - Tedaviye hemen başlama
  - CD4(+)T hücre sayısı  $<350/\text{mm}^3$  olunca başlama
- AIDS oranı,  
ciddi AIDS tanımlayıcı hastalık ve  
ölüm oranları karşılaştırılmış,
- Üç yıllık takip,
- Sonuç: Hemen tedaviye başlanılan grupta AIDS ilişkili olan ve olmayan hastalıklar ile mortalite, daha düşük olarak tespit edilmiş.
- The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015; 373:808-22.

# TEMPRANO çalışması

- Randomize kontrollü klinik çalışma,
- HIV-infekte CD4+ T hücre sayısı  $<800 /\text{mm}^3$  hastalar
- Her iki grupta hastaların yarısı INH profilaksisi alan ve diğer yarısı almayan hastalar,
- , AIDS ilişkili hastalıklar, AIDS dışı maligniteler ve bakteriyel infeksiyonlar
- 2000 den fazla hasta 30 ay izlenmiş,
- AIDS ile ilişkili olan ve olmayan durumlar incelenmiş,
- **Sonuç**: ART erken alan grupta risk daha düşük (HR0.56)

TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al.

A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. Aug 27 2015;373(9):808-822.

# ARV Tedavi; Ne zaman- EACS

Semptomatik HIV Hastalığı(CDC Sınıflamasına göre B ve C, tbc dahil)

Her CD4 seviyesinde

Kesinlikle önerilir

Asemptomatik HIV enfeksiyonu

CD4 Sayısı

<350

>350

Kesinlikle önerilir

Önerilir

# ARV Tedavi; Ne zaman- DHHS

**ART**, CD4 sayısına bakılmaksızın mortalite ve morbiditeyi azaltmak için tüm HIV infekte hastalarda önerilmektedir(**AI**).

**ART** aynı zamanda HIV bulaşını azaltmak için öneriliyor(**AI**). Bazı durumlarda tedavi klinik ve psikososyal faktörlere bağlı ertelenebilir ancak tedavi mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır.

# ARV Tedavi; Ne zaman- DHHS

\*ART başlanacak hastanın tedaviye istekli ve hazır olması,

\*Tedavinin yarar ve riskleri ile ilaç uyumunun önemi hakkında bilgilendirilmesi

# DHHS-2016- Akut/Erken HIV İnfeksiyonu

- **Original Recommendation:**  
"Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all individuals with HIV-1 infection and should be offered to those with early HIV-1 infection(**BII**)"
- **Updated Recommendation:**  
• "Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all individuals with HIV-1 infection (**AI**)including those with early HIV-1 infection."

# Acilen tedavi

## DHHS-2016

- Gebelik
- AIDS tanımlayıcı hastalık, HIV-ilışikili (HAD) demans ve AIDS-ilışikili malignite
- Fırsatçı enfeksiyonlar(OIs)
- Düşük CD4 sayısı (<200 /mm<sup>3</sup>)
- HIV ilişkili nefropati (HIVAN)
- Akut/erken enfeksiyon
- HIV/hepatitis B -C koinfeksiyonu

## DHHS-2016

- **AIDS tanımlayıcı hastalığın varlığında** (pnömosistis pnömonisi, toksoplazmoz ve sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi) , *immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendrom (IRIS)'ten kaçınmak için* ART başlanmadan önce akut hastalığın tedavi edilmesi gerekmektedir.
- **Gebelik**, hem EACS, hem de DHSS rehberine göre tedavi önerilen bir durum olarak kabul edilmektedir.

## ARV Tedavi; Ne zaman- **BHIVA**

- Her CD4 düzeyinde ( $>500$  /mm<sup>3</sup> dahil) ART önerilir.

# HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi 2013

| Klinik Kategori   | CD4 Hücre sayısı        | Önerilen                                                                                              |
|-------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Semptomatik hasta | Herhangi bir değer      | Tedavi başlanmalı                                                                                     |
| Asemtomatik hasta | <350/mm <sup>3</sup>    | Tedavi başlanmalı                                                                                     |
| Asemtomatik hasta | 350-500/mm <sup>3</sup> | Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir.                         |
| Asemtomatik hasta | >500 /mm <sup>3</sup>   | Tedavi başlanabilir. Hastanın özel koşulları değerlendirilerek, istekli ve hazırsa tedavi önerilebili |

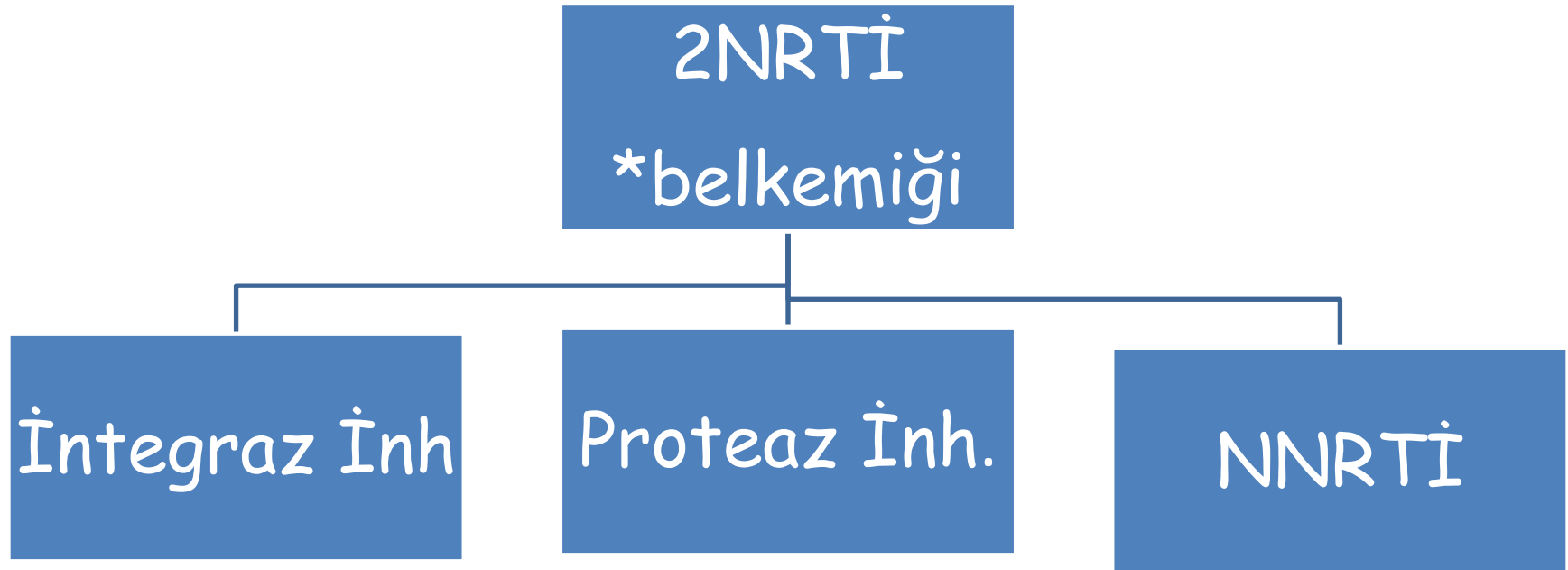
# CD4 +T Hücresi Sayısına Bakılmaksızın ART Başlanması Önerilen Durumlar

- Hastalığı hızlı ilerleme riski olanlar ,
- CD4 +T hücrelerinin sayısında hızlı azalma (>100 hücre/mm<sup>3</sup> /yıl) ,
- Viral yük >100 000 kopya/ml ,
- >50 yaş
- Kronik hepatit B veya hepatit C varlığı,
- HIV ile ilişkili böbrek hastalığı,
- Yüksek kardiyovasküler risk ,
- Fırsatçı hastalık varlığı,
- Gebelik,
- Malignite varlığı ,
- Serolojik açıdan uyumsuz eş

# Hangi durumlarda ART ertelenebilir?

- İlaçların devamlılığının sağlanmasının garanti altına alınamaması
- İlaç alımını aksatabilecek cerrahi girişim olasılığı
- ART ile etkileşebilecek tedavi zorunlulukları
- AIDS tanımlayıcı hastalığın varlığında , IRIS'ten kaçınmak için akut hastalık tedavisinde (duruma göre)
- "Elit controller?"

# Antiretroviral tedavi için ne başlayalım?



| Önerilen                                                                                                                                                                                                                              | Alternatif                                                                                                                                           | Diğer                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>RKÇ'ların desteklediği</p> <ul style="list-style-type: none"><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> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Virolojik aktivitesi daha düşük, büyük klinik çalışmalar eksik,</li><li>• Daha toksik, ilaç sayısı fazla</li><li>• Etkileşimleri var</li><li>• Kullanılmalarından önce ek test gerektiren ilaçlar.</li></ul> |

# EACS-Önerilen Tedaviler

## 2 Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü +İntegraz İnhibitörü

Abakavir/Lamuvudin +

Dolutegravir

Tenofovir/Emtrisitabin +

Dolutegravir

Tenofovir/Emtrisitabin /

Elvitegravir/kobisistat

Tenofovir/Emtrisitabin +

Raltegravir

## 2 Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü + Nonnükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü

Tenofovir/Emtrisitabin +

Rilpivirin

## 2 Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü + Proteaz İnhibitörü/ritonavir

Tenofovir/Emtrisitabin +

Darunavir/ritonavir

# EACS-Alternatif Tedaviler

## 2 Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü +İntegraz İnhibitörü

Abakavir/Lamuvudin +

Raltegravir

## 2 Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü + Nonnükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü

Abakavir/Lamuvudin +

Efavirenz

Tenofovir/Emtrisitabin +

Efavirenz

## 2 Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü + Proteaz İnhibitörü/ritonavir veya Proteaz İnhibitörü/kobisistat

Abakavir/Lamuvudin +

Darunavir/ritonavir

Tenofovir/Emtrisitabin +

Darunavir/kobisistat

Tenofovir/Emtrisitabin +

Lopinavir/ritonavir,

# EACS-Diğer Tedaviler

- 3TC+ LPV/r
- RAL + DRV/r

CD4 sayısı > 200 hücre/mm<sup>3</sup>

HIV-Viral yük < 100,000 kopya/mL.

# DHHS-Önerilen Tedaviler

## İntegraz İnhibitörü temelli

- Dolutegravir+ Abakavir/Lamuvudin (AI)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan hastalar)
- Dolutegravir + Tenofovir/Emtrisitabin (AI)
- Elvitegravir/kobisistat/ Tenofovir/Emtrisitabin (AI)  
(sadece kreatinin klerensi  $\geq 70$  mL/dak olan hastalar)
- Raltegravir + Tenofovir/Emtrisitabin (AI)

## Proteaz İnhibitörü temelli

- Darunavir/ritonavir + Tenofovir/Emtrisitabin (AI)

# DHHS-Alternatif Tedaviler

## Non-nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü temelli

- Efavirenz + Tenofovir/Emtrisitabin (AI)
- Rilpivirin/  
(sadece tedavi öncesi viral yükü <100.00 kopya/ml ve CD4 sayısı > 200/mm<sup>3</sup> olan hastalar) Tenofovir/Emtrisitabin (AI)

## Proteaz İnhibitörü temelli

- Atazanavir/kobisistat + Tenofovir/Emtrisitabin (BI)  
(sadece K<sub>Cr</sub> ≥70 mL/dak olan hastalar)
- Atazanavir/ritonavir + Tenofovir/Emtrisitabin (BI)
- Darunavir/kobisistat veya  
Darunavir/ritonavir + Abakavir/Lamuvudin  
(Darunavir/ritonavir BII; Darunavir/kobisistat BIII)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan hastalar)
- Darunavir/kobisistat + Tenofovir/Emtrisitabin (BII)  
(sadece K<sub>Cr</sub> ≥70 mL/dak olan hastalar)

# DHHS-Diğer Tedaviler

- **INSTI-Based Regimen**
    - RAL + ABC/3TC (CII) -- -- HLA-B\*5701 negatif ise
  - **NNRTI-Based Regimen:**
    - EFV + ABC/3TC -- HLA-B\*5701 negatif ve tedavi öncesi HIV RNA <100,000 kop/mL (CI)
  - **PI-Based Regimens:**
    - (ATV/c or ATV/r)+ ABC/3TC( HLA-B\*5701 negatif ve tedavi öncesi HIV RNA <100,000 kop/mL (CI)
    - LPV/r ( HLA-B\*5701 negatif) + ABC/3TC
    - LPV/r + TDF/FTC (CI)
- TDF or ABC kullanılamadığı durumda:**
- DRV/r + RAL CD4 >200 /mm<sup>3</sup>(CI)
  - LPV/r +3TC (CI)

- **EACS ve DHHS rehberleri;** integras inhibitörü ilaçların (dolutegravir, elvitegravir/kobisistat, raltegravir) iki NRTI (tenofovir/emtrisitabin veya abakavir/lamivudin) ile kombinasyonunu ilk seçeneğe taşıyor.
- **DHHS** rehberinde NNRTI kombinasyonları alternatif tedavide yer alırken,
- **EACS** rehberinde NNRTI grubu ilaçlardan rilpivirinin tenofovir/emtrisitabin ile kombinasyonu, önerilen rejimler arasında sayılmaktadır.
- PI grubu ilaçlardan darunavir/ritonavirin tenofovir/emtrisitabin ile kombinasyonu her iki rehberde önerilen rejimler arasında yer almaktadır.

# BHIVA

|               | Tercih edilen                                                                                                   | Alternatif         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| NRTI          | Tenofovir/<br>Emtricitabine                                                                                     | Abacavir/Lamivudin |
| Tercih edilen | Atazanavir/r<br><br>Darunavir/r<br><br>Dolutegravir<br><br>Elvitegravir/c<br><br>Raltegravir<br><br>Rilpivirine | Efavirenz          |

| Türkiye'de ruhsatlı ARV ilaçlar   | Etken madde-ler                         |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| Viramune                          | Nevirapin                               |
| Combivir                          | Lamivudin/zidovudin                     |
| Ziagen                            | Abakavir                                |
| Stocrin/Sustiva                   | Efavirenz                               |
| Kaletra                           | Ritonavir+lopinavir                     |
| Prezista                          | Darunavir                               |
| Isentress                         | Raltegravir                             |
| Norvir                            | Ritonavir                               |
| Edurant                           | Rilpivirin                              |
| Tivicay                           | Dolutegravir                            |
| Triumeq                           | Dolutegravir/abakavir/lamivudin         |
| Truvada/Hivent                    | Tenofovir/Emtricitabine                 |
| Stribild                          | Tenofovir/Emtricitabine/elivitegravir/c |
| Kivexa (yurtdışı ilaç listesinde) | Abacavir/lamivudine                     |

# Standart güncel kılavuz önerilerinin yanında;

- Etkin ART kullanımı,
  - yaşamın süresinin uzaması,
  - AIDS ve HIV'e bağlı ölümler arka planda kalırken
- Kalp hastalıkları ,AIDS ile ilgisi olmayan maligniteler



Bireysel ART

# 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

# Neden bireysel ART ?

- .Birey odaklı ART
- Komorbiditesi olmayan/olan hasta
- Geç/erken başvuran hasta
- Fırsatçı enfeksiyon ve/veya AIDS indikatör hastalığı olan/olmayan hasta....

# Naive hastaya özel durumlarda ART önerileri

| Klinik senaryo                              | Dikkate alınacaklar                                                                                                                                                             | Yorumlar                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD4+ hücre sayısı<br><200/mm <sup>3</sup>   | Şu seçenekleri kullanma<br>• <u>Rilpivirine</u> içeren<br>• <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<br>• <u>Rilpivirine</u> bazlı rejim,<br>• <u>Abacavir /lamuvidine</u> + <u>efavirenz veya atazanavir/r</u><br>• <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 | <u>NNRTI</u> 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><br>Triumeq<br>Atripla<br><b>Stribild</b><br><br>Complera/<br>Eviplera              | <u>ART seçenekleri şunlardır:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Abacavir/dolutegravir/lamivudine</li> <li>•Efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF</li> <li>•Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir AF</li> <li>•Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF (HIV-1 RNA &lt;100,000 ve CD4 hücresi &gt;200 olacak)</li> </ul>                                                                                                                                      | Birleşik kombine tablet halinde                                                                                |
| Gıda etkisi                     | Reyetaz<br>Evotaz<br><b>Prezista</b><br><br><b>Stribild</b><br><br>Genvoya<br><br>Complera/<br>Eviplera | <u>Gıdayla alınması gereken kombinasyonlar</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Atazanavir/r veya atazanavir/cobicistat bazlı tedavi</li> <li>•Darunavir/r</li> <li>•Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir DF</li> <li>•Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/tenofovir AF</li> <li>•Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF</li> </ul><br><u>Aç karna alınması gereken ilaçlar</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Efavirenz bazlı tedavi</li> </ul> | Gıda bu ilaçların emilimini artırır<br><br>EFV bazlı rejim gıda ile alınırsa kan düzeyi artar, MSS'ne YE artar |

| Klinik senaryo                                       | Dikkate alınacaklar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Yorumlar                          |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Kronik böbrek hastalığı</b><br>(tanımı eGFR < 60) | Tenofovir DF den kaçınmayı düşün                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tenofovir DF tubulopati yapabilir |
|                                                      | <p><b>eGFR &lt;70 mL/dk ise şunları kullanma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/<b>tenofovir DF</b></li> <li>•Atazanavir/cobicistat ile <b>tenofovir DF</b> veya</li> <li>• Darunavir/cobicistat ile <b>tenofovir DF</b></li> </ul> <p><b>eGFR &lt;30 mL/dk ise şunu da kullanma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/<b>tenofovir AF</b></li> </ul> |                                   |
|                                                      | <p><b>Kronik böbrek hastalığında ART seçenekleri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Abacavir/lamivudine</b> (HLA-B*5701 negatifse) <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV-1 RNA&gt; 100,000 kopya/ml ise,<br/>abacavir/lamivudine + efavirenz veya atazanavir/r kullanma</li> <li>-CrCl &lt; 50 mL/dk ise lamivudine dozu ayarlanacağından abacavir/lamivudine birleşik tableti kullanılmaz</li> </ul> </li> </ul>                  |                                   |
|                                                      | <p><b>Diğer seçenekler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Darunavir/r + raltegravir</b> (HIV-1 RNA&lt; 100,000 kopya/ml, ve CD4+ hücre sayısı &gt;200/mm<sup>3</sup> olmalı)</li> <li>•<b>Lopinavir/r + lamivudine</b> veya dozu ayarlanarak tenofovir DF</li> </ul>                                                                                                                                                                     |                                   |

## 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)

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

## ARV ilaçların MSS'ne geçişleri-CPE skor(Letendre et al, CROI 2010)

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

ZDV/LMV/LPVr  
 $4+2+3=9$   
 (Combivir+ Kaletra)

ZDV/LMV/NVR  
 $4/2/4= 10$   
 (Combivir+ Viramune)

FTC/TDF/LPVr  
 $3/1/3=7$   
 (Truvada/Hivent+ Kaletra)

FTC/TDF/EFV  
 $3 /1/3=7$   
 Truvada/Hivent + Stocrin)

## ARV ilaçların MSS'ne geçişleri-CPE skor(Letendre et al, CROI 2010)

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

DTG/TDF/  
FTC  
3 /1/3=7  
Tivicay/  
Truvada/  
Hivent)

Elvitegravir/c/  
TDF/FTC  
(Stribild)  
2+4=6

| Klinik senaryo       | Dikkate alınacaklar                                                                                                                                                                                                                                   | Yorumlar                                          |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Yüksek kardiyak risk | <b>Abacavir</b> ve <b>lopinavir/r</b> içeren tedavilerden kaçınılmalı                                                                                                                                                                                 | Bazı çalışmalarda KVS risk artışı saptanmış       |
| Hiperlipidemi        | Aşağıdaki ARV sınıfı ilaçlar lipidler üzerinde olumsuz etki yaratır <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri</li> <li>• Abacavir</li> <li>• Efavirenz</li> <li>• Elvitegravir /cobicistat</li> </ul> | Abacavir yerine <b>tenofovir DF</b> tercih edilir |

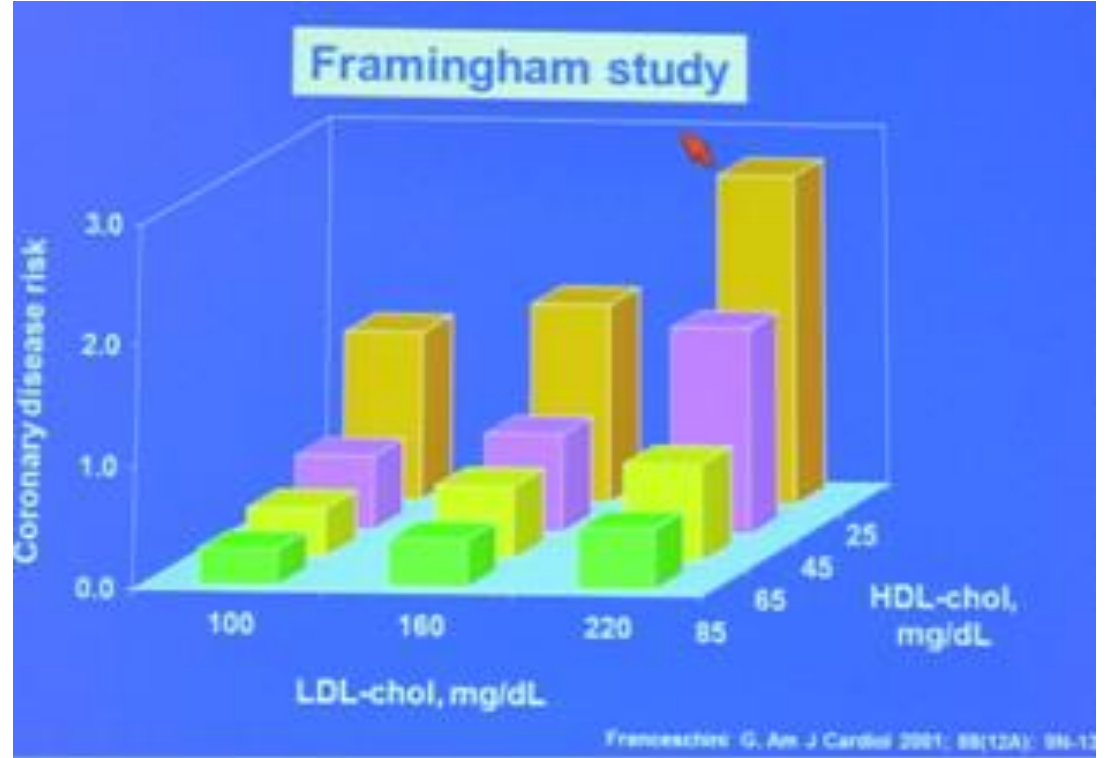
ARV ilaçların lipidler üzerine olumsuz etki dereceleri



*Kardiak riskin hesaplanması:*

1. Framingham
2. ACC/AHA

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><br>•HBV tedavisi için emtricitabine veya lamivudine ek olarak <b>entecavir</b> verilmelidir                                                                                                               |                                                                                                                                                                                          |
| HCV tedavisi gerekiyorsa | Bu konu güncel hızlı gelişmelere açık ve karmaşık                                                                                                                                                                                                  | Karar hasta bazında verilir                                                                                                                                                              |
| Gebelik                  | Ayrıca tartışılacaktır                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                          |
| Tüberkülozlu hasta       | Eğer rifampin kullanılacaksa<br>• En az ilaç etkileşimi <b>efavirenz</b> içeren tedaviyle olur<br>• <b>Raltegravir</b> kullanılacaksa dozu artırılır 800mg/gün<br>• <b>Dolutegravir</b> dozu artırılır INSTI mutasyonu olmayanlarda 2 x 50 mg /gün | •Rifampin KC'deki CYP3A4 ve UGT1A1 enzimlerinin güçlü i indükler. PIs, INSTI ve rilpivirine düzeylerini ciddi düşürür<br>• Rifabutin efavirenz dışı ART şemaları için iyi bir seçenektir |
|                          | Eğer PIs kullanılıyorsa rifabutin verilmelidir                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                          |

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

# Teşekkür ederim



- Fotoğraf: Dr.Hilal Onaç

# ART: 2 NRTİ Seçimi

- **Tenofovir/Emtricitabin: TDF/FTC**
- **ACTG** çalışması: bazal HIV-RNA >105 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 (HIV RNA<100 000 k/ml; Her iki ilaç arasında fark yok)**
- HBV'ne karşı da etkili, HIV/HBV koinfeksiyonunda önerilen ikili NRTİ.
- Günde tek doz kullanılabilir.
- Gıdalardan etkilenmez.
- Koformülasyonu var: TDF/FTC, EVG/COBI/TDF/FTC; RPV/TDF/FTC

# ART: 2 NRTİ Seçimi

- HEAT çalışması
- 688 hasta,
- ABC/3TC or TDF/FTC , kombinasyon LPV/r.
- Virolojik etkinlik arasında fark bulunamamış.
- Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS. 2009;23(12):1547-1556

# ART: 2NRTİ 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
- HLA-B\*5701 ~ ABC aşırı duyarlılık riski var.
- Bazal HIV-RNA >105 k/mL ise ↓ virolojik yanıt: dikkat (DHHS) / kullanma (BHIVA)
- KVH risk faktörü olanlarda kardiyovasküler olay potansiyelinde ↑

# 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.
- GIS 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.

# ART:2 NNRTI seçimi

- 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:
  - PI'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

# ART:2 NNRTI seçimi

- **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:NNRTI seçimi

## Rilpivirin(RPV)

- Gıda ile alınmalı
  - Emilimi düşük mide pH'ı gerektirir.
- Antasid ve H<sub>2</sub> antagonistleri ile etkileşimi var.
- PPI'leri ile kontrendike.
- RPV ilişkili depresyon bildirilmiş.
- ART öncesi HIV-RNA >10<sup>5</sup> k/mL ise kullanılmamalı.

## ART: NNRTİ bazlı rejim

Lancet, 2010

Rilpivirine karşı  
a phase 3 study

Molina JM et al.  
group.

The Lancet  
doi:10.1016/S0140-6736(10)61111-1  
This article is published under the Creative Commons Attribution License (CC BY) <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

Copyright © 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Rilpivirine karşı  
nucleoside analogu  
adulterantı  
inferiorite

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<br>Sersemlik<br>Kötü rüya |

(ECHO):

O study

48. hafta: etkinlik: noninferior; tolerasyonu daha iyi

# ART:İntegraz inhibitörleri

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

# ART:İntegraz İnhibitörü seçimi

| Çalışma                                                                                         | Sonuç                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| SPRING-2<br><b>DTG</b> VS RAL<br>+ ABC/3TC or TDF/FTC,<br>822 hasta                             | 96. Hafta noninferior                                 |
| SINGLE<br><b>DTG</b> / ABC/3TC<br>EFV/TDF/FTC<br>833 hasta.                                     | 48. hf: üstün*<br><br>*YE nedeniyle çalışmayı bırakma |
| FLAMINGO<br><b>DTG</b> VS DRV/r<br>ABC/3TC or TDF/FTC. At week 48, DTG<br>was superior to DRV/r | 48. hf: üstün*<br><br>*YE nedeniyle çalışmayı bırakma |

# ART:İntegraz İnhibitörü seçimi

| Çalışma                                            | Sonuç                                                                                              |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| STARTMRK<br><br>RAL VS EFV<br>+ TDF/FTC.           | RAL non-inferior EFV 48 hafta<br>RAL superior EFV* 4 and 5. yıl.<br>*YE nedeniyle tedaviyi bırakma |
| The SPRING-2<br><br>DTG VS RAL ABC/3TC or TDF/FTC. | 96.hafta,<br>DTG non-inferior RAL                                                                  |

# ART:İntegraz İnhibitörü seçimi

|                                                                                    |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Wohl D.,ICAAC 2013</p> <p>EVG/c/TDF/FTC VS</p> <p>EFV/TDF/FTC</p>               | <p>144 haftada</p> <p>EVG/c/TDF/FTC</p> <p>non-inferior</p> <p>EFV/TDF/FTC</p>       |
| <p>Clumeck N , EACS 2013</p> <p>2013EVG/c/TDF/FTC VS</p> <p>ATV/r plus TDF/FTC</p> | <p>EVG/c/TDF/FTC VS ATV/r plus</p> <p>TDF/FTC</p> <p>non-inferior</p> <p>TDF/FTC</p> |

# ART:Proteaz İnhibitörü seçimi

- 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)

# ART: Proteaz İnhibitörü seçimi

- 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  
GIS toksisitesi daha az  
lipid profili daha iyi
- ATV/r: emilim için asidik mide pH'ı gerekir. Yemekle alınmalı.

# ART:Proteaz İnhibitörü seçimi

- ARTEMIS çalışması:
- DRV/r vs LPV/r
- 2NRTİ olarak TDF/FTC kullanılmış
- 48. hafta: "noninferior"\*
- 192. hafta: üstün\*\*

Bazal HIV-RNA >105 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)
- iki grupta da major Pİ mutasyonu yok
- \*Ortiz R, AIDS 2008 \*\*Orkin C, HIV Med 2013