

Uyumsuz Hastada Tedavi Yaklaşımı

Dr. Dilara İnan

17 Aralık 2016

KLİMİK IV. HIV AIDS Kursu, İstanbul

HIV Tedavisi ve Uyum

- ART ile yaşam süresinde belirgin iyileşme ve bulaşmada azalma olmasına karşın bu etkiler yüksek oranda uyuma (>%95) bağlıdır
- ART'ye azalmış uyum
 - İlaç direnci riskinde artma,
 - Tedavi etkinliğinde azalma,
 - Hastalığın ilerlemesi,
 - Gelecekteki tedavi seçeneklerinde azalma
 - Viral replikasyon baskılanmadığı için bulaşma riskinde artma ile birlikte

Ş. G.

- 1974 doğumlu, erkek hasta
- Bekar
- Heteroseksüel
- İlk tanı tarihi: Ağustos 2012
- Olası bulaş yolu: Cinsel yol

- Eylül 2012

- HIV RNA: 1 350 000 kopya/ml
- CD4 sayısı: 13 (%4)
- Hb: 9,2
- Lökosit: 3610
- Trombosit: 117 000
- ALT: 17
- Kreatinin: 0,8

- Proflaksi başlandı, aşıları önerildi
- Direnç testi istendi

Tedavi öncesi direnç testi

Drug Resistance Interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations: None

PI Minor Resistance Mutations: **L10V**

Other Mutations: I13V, G16E, M36I, L63Q

Protease Inhibitors

atazanavir/r (ATV/r)	Susceptible
darunavir/r (DRV/r)	Susceptible
fosamprenavir/r (FPV/r)	Susceptible
indinavir/r (IDV/r)	Susceptible
lopinavir/r (LPV/r)	Susceptible
nelfinavir (NFV)	Susceptible
saquinavir/r (SQV/r)	Susceptible
tipranavir/r (TPV/r)	Susceptible

Drug Resistance Interpretation: RT

NRTI Resistance Mutations: None

NNRTI Resistance Mutations: None

Other Mutations: V35T, T39A, V60I, R83K, K102Q, V118I, D121H, K122E, I135T, E138A, I178L, T200A, R211K, F214L

Nucleoside RTI

lamivudine (3TC)	Susceptible
abacavir (ABC)	Susceptible
zidovudine (AZT)	Susceptible
stavudine (D4T)	Susceptible
didanosine (DDI)	Susceptible
emtricitabine (FTC)	Susceptible
tenofovir (TDF)	Susceptible

Non-Nucleoside RTI

efavirenz (EFV)	Susceptible
etravirine (ETR)	Susceptible
nevirapine (NVP)	Susceptible
rilpivirine (RPV)	Susceptible

Antiretroviral tedavi ve direnç

- Yeni tanı almış olan HIV infekte hastalarda bazal genotipik AR ilaç direnç testinin yapılması önerilmekte
- ART ertelenirse, tedaviye başlama aşamasında direnç testi tekrarlanmalı
- Genotipik direnç testi yapılamıyorsa veya direnç test sonuçları beklenmeden tedavi başlanacaksa ilk basamak tedavide boosted PI içeren rejimler tercih edilmeli

- Truvada + Kaletra (11.Ekim.2012)
 - Şiddetli kusma
 - Oral alımı çok bozulmuş, ilacı bırakmış
- Truvada + Stocrin'e geçildi (18.Ekim.2012)
- CD4 sayısı: 54 (%5) (22.Ekim.2012)

- 18. Ocak.2013
 - HIV RNA: 1 170 000 kopya/ml
 - CD4: 22 (%7)

- Uyum??

Uyumsuz hasta

- Çalışmalarda uyumun değerlendirilme yöntemleri
 - Subjektif ölçüm; hastanın kendisinin bildirdiği uyum
 - Farmakolojik ölçüm; tablet sayısı takibi, eczacının dolum kayıtları
 - Fizyolojik metod; viral supresyonu izlemek.
 - Yeterli viral supresyon için yüksek oranda uyum (>%95) gerekli
- Adolesanlarda uyumun daha düşük olduğu gözlenmektedir
 - Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur

RESEARCH ARTICLE

Open Access



CrossMark

Factors associated with adherence to Antiretroviral Therapy (ART) among adult people living with HIV and attending their clinical care, Eastern Ethiopia

Shiferaw Letta^{1*}, Asrat Demissie², Lemessa Oljira³ and Yadeta Dessie³

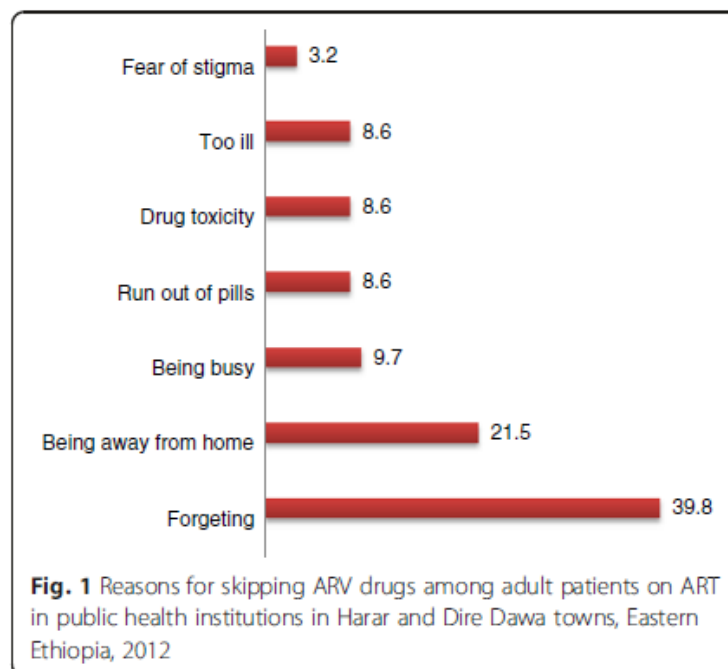


Table 3 Factors associate with ART adherence among adult patients on ART in public health institutions in Harar and Dire Dawa towns, Eastern Ethiopia, 2012

Characteristics	Adherence status		COR(95 % CI)	AOR(95 % CI)
	Adhered No (%)	Not Adhered No (%)		
Age in years				
18–24	32 (78.8)	9 (22.0)	0.97 (0.42–2.25)	0.84 (0.31–2.25)
25–34	226 (86.3)	36 (13.7)	1.71 (1.00–2.29)	1.27 (0.68–2.37)
35–44	159 (89.9)	18 (10.2)	2.41(1.28–4.54)	2.40 (1.15–5.01)*
> = 45	110 (78.6)	30 (21.4)	1	1
Average income/month				
<500.00ETB	123 (94.6)	7 (5.4)	1	1
501–999.00 ETB	61 (92.4)	5 (7.6)	4.09 (1.828–9.187)	6.73 (2.71–16.75)*
>1000.00 ETB	60 (80.0)	15 (20.0)	2.85 (1.100–7.359)	1.62 (0.57–4.58)
Not determined	283 (81.1)	66 (18.9)	0.93 (0.99–1.745)	1.21 (0.59–2.49)
Waiting time				
≤30 min	364 (87.5)	52 (12.5)	1.70 (1.12–2.76)	1.36 (0.79–2.34)
>30 min	163 (79.9)	41 (20.1)	1	1
Depression				
Yes	257 (81.3)	59 (18.7)	0.55 (0.35–0.87)	0.36 (0.213–0.614)*
No	270 (88.8)	34 (11.2)	1	1
Pill burden				
2 tablets	221 (84.7)	40 (15.3)	3.45 (1.08–11.09)	12.98 (2.781–60.59)*
3 tablets	257 (87.7)	36 (12.3)	4.46 (1.38–14.38)	12.90 (2.87–57.94)*
4 tablets	41 (77.4)	12 (22.6)	2.14 (0.59–7.75)	5.87 (1.21–28.54)*
5 tablets and more	8 (61.5)	5 (38.5)	1	1
Substance use				
Used	158 (77.8)	45 (22.2)	0.46 (0.29–0.71)	0.612 (0.37–1.03)
Not-used	369 (88.5)	48 (11.5)	1	1
Opportunistic infections(OIs)				
Not encountered	198 (89.2)	24 (10.8)	1.73 (1.05–2.24)	2.81 (1.47–5.36)*
Encountered	324 (82.7)	69 (17.3)	1	1
Disclosure status				
No	402 (83.4)	80 (16.6)	0.52 (0.28–0.97)	0.45(0.21–0.97)*
Yes	125 (90.6)	13 (9.4)	1	1
Family support				
Good	232 (89.2)	28 (108)	1.83 (1.14–2.94)	2.61(1.47–4.72)*
Poor	295 (89.1)	65 (18.1)	1	1
Adherence counseling				
Yes	509 (85.8)	84 (14.2)	3.03 (1.32–6.69)	2.45(0.37–1.03)
No	18 (66.7)	9 (33.3)	1	1
Well-skilled counselor				
Yes	497 (86.1)	80 (13.9)	3.27 (1.47–7.27)	1.22(0.311–4.79)
No	30 (69.8)	13 (30.2)	1	1
Satisfaction to counselor				
Satisfied	493 (89.2)	81 (14.1)	2.15 (1.07–4.32)	1.24(0.38–4.08)
Not satisfied	34 (73.9)	12 (26.1)	1	1

*Statistically significant association ($P < 0.05$)

Rates and Predictors of Non-Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV-Positive Individuals in Kenya: Results from the Second Kenya AIDS Indicator Survey, 2012

Irene N. Mukui^{1*}, Lucy Ng'ang'a², John Williamson², Joyce N. Wamicwe¹, Shobha Vakil¹, Abraham Katana², Andrea A. Kim²

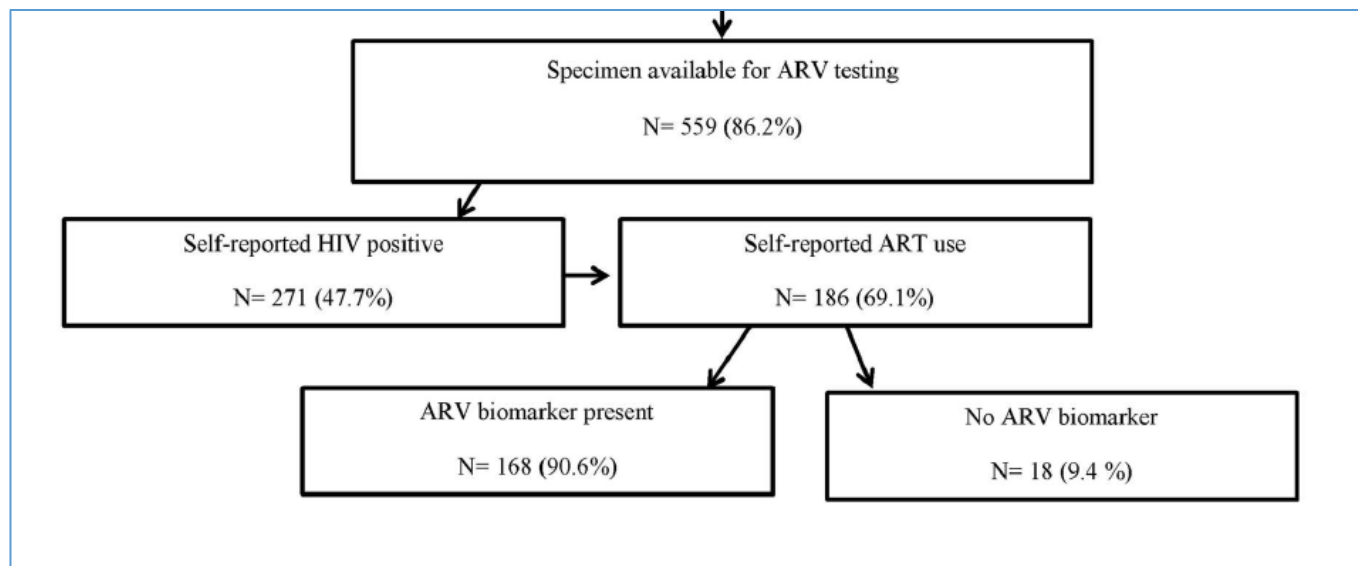


Table 1. Non-adherence to ARV drugs among HIV-infected persons receiving ART by select characteristics, Kenya, 2012.

Select characteristics	HIV-infected persons receiving ART	HIV-infected persons receiving ART that were non-adherent to their ARV drugs	
	Unweighted, N	Unweighted, n	Weighted % (95% CI) ^a
Total	186	18	9.4 (4.9–13.8)
Demographic characteristics			
Sex			
Male	45	4	10.4 (0.5–20.3)
Female	141	14	8.9 (4.2–13.5)
Age category (years)			
15–29	25	7	28.7 (10.3–47.0)
30+	161	11	6.7 (2.7–10.6)
Educational level			
Complete primary or below	86	12	14.0 (6.2–21.8)
Secondary+	100	6	5.7 (0.4–11.0)
Marital status			
Not currently married	99	10	9.2 (3.2–15.2)
Currently married	87	8	9.5 (2.8–16.3)
Wealth index			
Poorest	77	13	13.7 (5.3–22.1)
Middle	39	1	5.5 (0.0–15.0)
Richest	70	4	6.2 (0.6–11.7)
Residence			
Rural	105	16	14.4 (7.4–21.5)
Urban	81	2	2.3 (0.0–5.4)
Sexual partners and risk behavior			
HIV-positive partner in past year			
No	145	16	11.4 (5.6–17.2)
Yes	41	2	3.8 (0.0–9.1)
Sexually active in past year			
No	65	8	10.8 (3.0–18.5)
Yes	121	10	8.7 (3.0–14.4)
Multiple partners in past year			
No	169	17	9.3 (4.7–14.0)
Yes	17	1	9.4 (0.0–27.2)*
Condom use at last sex in past year			
No	124	14	10.4 (4.8–16.0)
Yes	62	4	7.4 (0.4–14.4)
Ever received money, gifts, or favors in exchange for sex			
No	168	17	9.3 (4.7–13.8)
Yes	18	1	10.0 (0.0–29.1)*
Ever gave money, gifts, or favors in exchange for sex			
No	167	15	7.7 (3.8–11.5)
Yes	19	3	21.0 (1.5–40.5)*
Ever engaged in anal sex			
No	180	18	9.7 (5.1–14.3)
Yes	6	0	-
Recreational drug use in past year^b			
No	168	15	7.2 (3.5–10.9)

	HIV-infected persons receiving ART	HIV-infected persons receiving ART that were non-adherent to their ARV drugs	
Select characteristics	Unweighted, N	Unweighted, n	Weighted % (95% CI) ^a
Yes	18	3	28.8 (2.2–55.4)*
Clinical characteristics			
Symptoms of sexually transmitted infection in past year			
No	159	14	8.4 (3.9–12.9)
Yes	27	4	15.2 (0.4–30.1)
Currently on TB treatment			
No	180	16	8.7 (4.4–12.9)
Yes	6	2	28.7 (0.0–71.6)*
Currently taking cotrimoxazole			
No	3	0	-
Yes	182	18	9.6 (5.0–14.1)
Currently taking nutritional supplements			
No	135	15	10.5 (5.0–16.1)
Yes	51	3	6.3 (0.0–13.3)
Received a HIV care box			
No	105	10	8.1 (2.7–13.5)
Yes	81	8	10.8 (3.8–17.8)
Last HIV clinic attendance^c			
Within the last 1 month	131	12	8.3 (3.3–13.4)
Within the last 2 or more months	48	5	11.5 (0.5–22.4)
CD4 count <350 cells/mm³^c			
No	73	5	5.1 (0.0–10.6)
Yes	31	4	10.2 (0.7–19.7)
Suppressed viral load HIV RNA concentration <1000 copies/mL)			
No	45	15	32.0 (16.4–47.6)
Yes	140	3	2.3 (0.0–5.0)

Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis

Sung-Hee Kim^a, Sarah M. Gerver^b, Sarah Fidler^c and Helen Ward^b

Table 2. Percentage adherence by subgroups.

	Number of studies	% adherence	95% CI
Overall	50	62.3	57.1–67.6
North America	22	52.7	46.5–59.0
Africa	8	83.8	78.9–88.7
Asia	3	83.9	76.8–91.0
Europe	12	62.0	50.7–73.3
South America	5	62.8	46.6–77.0
Sex			
≥50% female	27	65.6	58.8–72.4
<50% female	15	54.3	45.9–62.7
Age			
Adolescents [12–29]	34	60.1	53.3–67.0
Young adults [20–24]	10	67.9	58.6–77.3
Study year			
Before 2005	22	59.3	49.2–69.4
2005 onwards	16	77.0	72.0–82.0
Adherence measure ^a			
Viral load	36	62.2	56.0–68.4
Self-report	20	59.1	51.8–66.4

Fark; neden?

- Afrika
 - HIV test ve ART'ye ulaşım; ev ev dolaşarak sağlanmakta
 - Adölesanlar erken yaşta gebe kalıyorlar, anneden bebeğe geçişi önlemek için daha yakın takiple tedavi veriliyor

Aging, Antiretrovirals, and Adherence: A Meta Analysis of Adherence among Older HIV-Infected Individuals

Luwam Ghidei · Mark J. Simone · Marci J. Salow ·
Kristin M. Zimmerman · Allison M. Paquin ·
Lara M. Skarf · Tia R. M. Kostas · James L. Rudolph

Table 1 Studies included in the analyses

Author, year (references)	Country	Type of study	Total final sample	Length of follow up (days)	Definition of older age	Adherence measure	Definition of adherence* (%)	Adherence young % (n/N)	Adherence older % (n/N)
Manfredi, 2000 [49]	Italy	Case-control	105	365	55	Pharmacy refill	90	93 (84)	90 (21)
Kleeberger, 2001 [32]	U.S.	Retrospective cohort	539	4	45	Self report	80	77 (271)	78 (268)
Pinheiro, 2002 [44]	Brazil	Cross sectional	195	2	45	Self report	95	58 (164)	52 (31)
Wellons, 2002 [45]	U.S.	Retrospective case-control	269	196	50	Chart review	100	74 (176)	89 (93)
Johnson, 2003 [14]	U.S.	Cross sectional	2765	3	50	Self report	90	67 (2317)	74 (441)
Tumbarello, 2004 [38]	Italy	Case-control	243	183	50	Self report	80	73 (162)	84 (81)
Hinkin, 2004 [28]	U.S.	Prospective	148	28	50	MEMS	95	26 (109)	54 (39)
Barclay, 2007 [16]	U.S.	Prospective	185	28	50	MEMS	95	32 (141)	77 (44)
Silverberg, 2007 [29]	U.S.	Retrospective-cohort	5090	365	50	Pharmacy refill	NR	85 (4093)	89 (997)
Sherr, 2010 [50]	U.K.	Cross sectional	479	7	55	Self report	100	37 (333)	56 (153)
Kyser, 2011 [27]	U.S.	Prospective	528	3	48	Self report	100	83 (399)	88 (129)
Raboud, 2011 [42]	Canada	Prospective	779	4	50	Self report	100	83 (447)	88 (332)

- 31.Ekim.2013
 - HIV RNA: 1 130 000 kopya/ml
 - CD4: 13 (%3)
- İlaç direnci gönderildi

ART ve tanımlar

	Tanım
Virolojik supresyon	ART ile 6. ayın sonunda HIV RNA'nın 50 kopya/ml'nin altına inmiş olması (EACS-2016) Saptanabilir düzeyin altında olması (DHHS-2016)
Virolojik başarısızlık (failure)	HIV RNA'nın 200 kopya/ml'nin altına inmemesi veya 200 kopya/ml'nin altında devam etmemesi
Tam olmayan virolojik yanıt	ART başladıktan sonra henüz virolojik supresyonun gösterilmediği rejimde, iki ardışık HIV RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin üzerinde olması
Virolojik rebound	Virolojik supresyon sağlandıktan sonra, HIV RNA'nın 200 kopya/ml'nin üzerinde olması
Virolojik blip	Virolojik supresyon sağlandıktan sonra, izole, saptanabilir HIV RNA düzeyleri olması, akabinde tekrar virolojik supresyon sağlanması

Virolojik başarısızlık; nedenleri

- Suboptimal uyum
 - İlaç intoleransı, depresyon, madde bağımlılığı, ilaca ulaşmada güçlük, doz sıklığı, tablet sayısı
- Yan etkiler
 - Semptomatik tedavi (antiemetik, antidiaretik)
 - Aynı ilaç grubu içinde ilaç değişikliği
 - Diğer bir ilaç grubundan ilaç değişikliği
- Farmakokinetik sorunlar
 - İlacın emilim için besin gerektirmesi
 - Bulantı-kusma gibi GIS sorunları
 - İlaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimleri

Virolojik başarısızlık; ne yapmalı

- HIV RNA saptanabilir alt seviye ile <200 kopya/ml ise
 - Konfirme edilir
 - Uyum
 - İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi sorgulanır
 - Viral blip ise müdahaleye gerek yok
 - Bu grup direnç riski düşük grup
 - Mevcut tedaviye devam edilir, 3 ay aralarla izlenir
- HIV RNA ≥ 200 ve <1000 kopya/ml ise
 - Konfirme edilir
 - Uyum
 - İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi sorgulanır
 - Direnç gelişebilir, özellikle >500 kopya/ml ise
 - Direnç testi yapılmalı
 - Direnç saptanmazsa HIV RNA >1000 kopya/ml gibi yaklaşım uygulanır
 - Direnç testi yapılamazsa hasta bazında ARV değişikliğine karar verilir

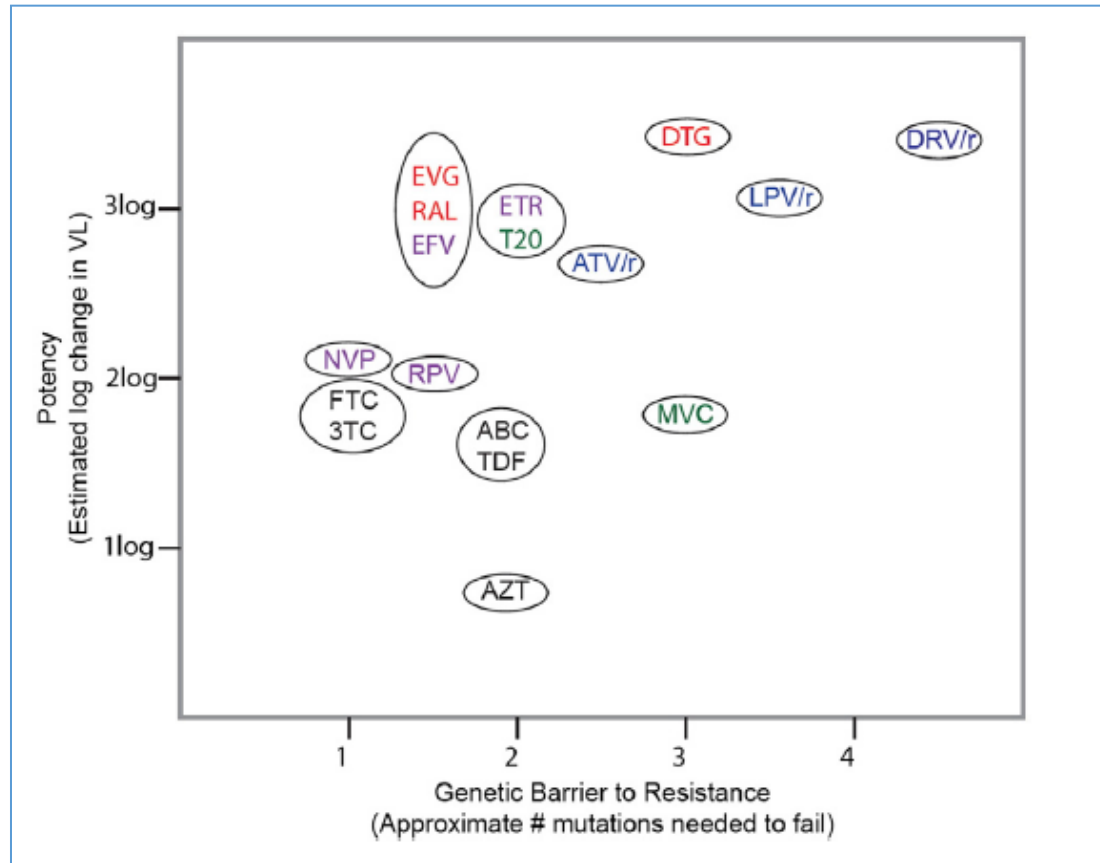
Virolojik başarısızlık

- HIV RNA >1000 kopya/ml ve direnç saptanmadığında
 - Uyumun iyi olmadığını gösterir
 - İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi sorgulanır
 - Mevcut rejimle yan etki yoksa devam edilir
 - İyi tolere edilemiyorsa veya etkileşim varsa değişiklik düşünülür
- HIV RNA >1000 kopya/ml ve direnç saptandığında
 - İlk basamak rejimlerde başarısızlık
 - İkinci basamak rejimlerde başarısızlık

Direncin mekanizması

- Bazı ilaçlar için birden fazla mutasyon gerekirken
- Bazılarında tek bir mutasyon yeterli olmakta
- Gereken mutasyonun sayısı ve virüs üzerine etkisi ilacın genetik bariyerine katkıda bulunur
 - Primer mutasyon: Doğrudan ilaç duyarlılığını azaltır
 - Yardımcı (aksesuar) mutasyon: Primer mutasyon içeren varyantların aktifliğini sağlar veya ilerideki duyarlılık azalmasına katkı sağlar

İlaçların genetik bariyerleri



Direncin mekanizması

- İlaç sınıfları arası çapraz direnç görülmez
- Sınıf içi çapraz direnç SIK GÖRÜLÜR
 - Ancak önemli istisnaları vardır
- Tüm klinik mutasyonlar selektif ilaç basıncı varsa görünür hale gelir
 - Aslında tedavi almayan hastalarda dirençli varyantlar vardır, ancak saptanabilir düzeyde değildirler, çünkü selektif ilaç basıncı yoksa ilaca duyarlı virüslere göre daha azlardır

Direncin mekanizması

- İlk basamak ARV'lerin çoğu
 - Replikasyonu tam baskılıyor
 - Genetik bariyeri yüksek
 - Uzun süreli virolojik baskılama sağlıyor
- Direncin nedeni
 - Yetersiz uyum
 - Virüs selektif ilaç basıncı için çaba harcayan yetersiz ilaç seviyesine maruz kalıyor
 - Selektif basıncın üstesinden gelecek seviye sağlanamadığı için
 - Bu nedenle tek tablet içeren rejimlerde benzer yarı ömre sahip ART aldığı için bu kombinasyonlara uyumsuzlukta, selektif ilaç basıncına maruziyet daha az olduğu için direnç daha az görülmekte

Direncin yorumlanması

- ART altında gelişen mutasyonlar o rejimdeki ilaçlara duyarlılık azalmasıyla birliktedir
 - İn vitro azalmış duyarlılık söz konusu

Hastada viral yetmezlik sırasında direnç testi

Drug Resistance Interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations: None

PI Minor Resistance Mutations: **L10V**

Other Mutations: I13V, G16E, M36I, L63Q

Protease Inhibitors

atazanavir/r (ATV/r)	Susceptible
darunavir/r (DRV/r)	Susceptible
fosamprenavir/r (FPV/r)	Susceptible
indinavir/r (IDV/r)	Susceptible
lopinavir/r (LPV/r)	Susceptible
nelfinavir (NFV)	Susceptible
saquinavir/r (SQV/r)	Susceptible
tipranavir/r (TPV/r)	Susceptible

Drug Resistance Interpretation: RT

NRTI Resistance Mutations: **M41L, D67N, K70E, M184V, T215I**

NNRTI Resistance Mutations: **K101E, E138A, G190S**

Other Mutations: V60I, R83K, K102Q, V118I, D121H, K122E, I135T, I178L, T200A

Nucleoside RTI

lamivudine (3TC)	High-level resistance
abacavir (ABC)	High-level resistance
zidovudine (AZT)	Intermediate resistance
stavudine (D4T)	High-level resistance
didanosine (DDI)	Intermediate resistance
emtricitabine (FTC)	High-level resistance
tenofovir (TDF)	Intermediate resistance

Non-Nucleoside RTI

efavirenz (EFV)	High-level resistance
etravirine (ETR)	Low-level resistance
nevirapine (NVP)	High-level resistance
rilpivirine (RPV)	Intermediate resistance

NRTI direnç mutasyonları

- En sık görülen NRTI mutasyonu M184V/I
 - 3TC ve FTC tarafından seçilir ve bu ilaçlara yüksek düzeyde (>200 kat) azalmış duyarlılığa neden olur
 - Ayrıca abakavire de düşük düzeyde dirence neden olur
 - 3TC veya FTC içeren rejimlerde M184I daha önce ortaya çıkar (M184V'den)
 - Ancak birkaç haftada çoğu hastada M184V üstün gelir
 - M184V/I mutasyonunda, 3TC ve FTC'ye görülen yüksek fenotipik dirence rağmen tedaviye bu ajanlarla devam edilebilir
 - Bu mutasyonlar virolojik fitnessi azaltmaya devam ettiği ve AZT ve TDF'e duyarlılığı artırdığı için

NRTI direnç mutasyonları

En sık

TDF ve ABC seçer

Duyarlılıkta minimal azalma

Nadir, uzun süre VF altında ilaç kullananlarda

AZT ve ABC>TDF, 3TC, FTC

Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI)-Resistance Mutations													
		Nor-TAMs				TAMs						MDR	
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
Cons	M	K	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	V	R	E									Ins	M
FTC	V	R	E									Ins	M
ABC	VI	B	E	V	E	L			W	YF		Ins	M
TDF	***	B	E		F	L			W	YF		Ins	M
ZDV	***	***	*	*		L	N	R	W	YF	QE	Ins	M

TDF>ABC-d4T

AZT↑

ABC

Hastadaki mut: M41L, D67N, K70E, M184V, T215I

NRTI direnç mutasyonları

Sadece AZT ve d4T tarafından seçilirler

Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI)-Resistance Mutations													
Non-TAMs						TAMs						MDR	
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
Cons	M	K	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	<u>VI</u>	R	E									Ins	M
FTC	<u>VI</u>	R	E									Ins	M
ABC	VI	B	E	<u>VI</u>	E	L			W	YF		Ins	M
TDF	***	B	E		F	L			W	YF		Ins	M
ZDV	***	***	*	*		L	N	R	W	<u>YE</u>	QE	Ins	M

Tip I TAM

Klinik olarak TDF ve ABC'e çapraz direnç gösterirler

TDF ve ABC içeren rejimlere yanıtı kötüleştirirler

Hastadaki mut: M41L, D67N, K70E, M184V, T215I

NNRTI direnç mutasyonları

- Dirence karşı düşük genetik bariyere sahipler
 - NVP direnci için bir mutasyon,
 - EFV direnci için bir veya iki,
 - ETR direnci için iki mutasyon gerekir
 - RPV yapı olarak ETR'e benzer ancak genetik bariyeri daha düşük, çünkü daha düşük dozda verilir
- Sınıf içi çapraz direnç var, çünkü;
 1. Direnç mutasyonları bir veya daha fazla NNRTI'ya duyarlılığı azaltır
 2. NNRTI'lardaki düşük genetik bariyer multipl direnç kökenine izin verir

NNRTI direnç mutasyonları

Yüksek düzey NVP direncine neden olurlar

Y181C/I/V hariç orta ve yüksek düzey EFV direncine neden olurlar

Y181C mut EFV duy
2 kat azalıyor, NVP
içeren rejimlerde
yanıt düşer

	Major Non-Nucleoside RT Inhibitor (NNRTI) Resistance Mutations										
	100	101	103	106	138	179	181	188	190	227	230
Cons	L	K	K	V	E	V	Y	Y	G	F	M
NVP	I	PEH	NS	AM		DEF	CIV	LCH	ASEQ	LC	L
EFV	I	PEH	NS	AM		DEF	C	LCH	ASEQ	LC	L
ETR	I	PEH					CIV		EQ	C	L
RPV	I	PEH			KAGQ	DEF	CIV	L	EQ	C	L

RPV

ETR ve RPV direncine neden olurlar

Hastadaki mut: K101E, E138A, G190S

PI direnç mutasyonları

- LPV/r ve DRV/r dirence karşı yüksek genetik bariyere sahip ilaçlar
- LPV/r ve DRV/r, tedavi deneyimli hastalarda rejim sadeleştirildiğinde de etkililer
- ATV/r'in direnç bariyeri daha düşük
 - Direnç için daha az mutasyon yeterli oluyor
 - Duyarlılıkta daha küçük azalmalar VF oranını artırıyor
 - ATV/r monoterapisi diğerlerinden daha az etkili

PI direnç mutasyonları

- Başlangıçta LPV/r, ATV/r ve DRV/r içeren rejimleri alan hastalarda PI direnç mutasyonları daha az gelişir
 - NRTI/NNRTI içeren rejim alan hastalardaki NRTI ve NNRTI mutasyonlarına göre
- PI düzeylerinin üzerindeki dar ilaç konsantrasyon aralığı hem viral replikasyona izin vermeyecek kadar yüksek, hem selektif ilaç basıncı uygulamayacak kadar düşük düzeyde

PI direnç mutasyonları

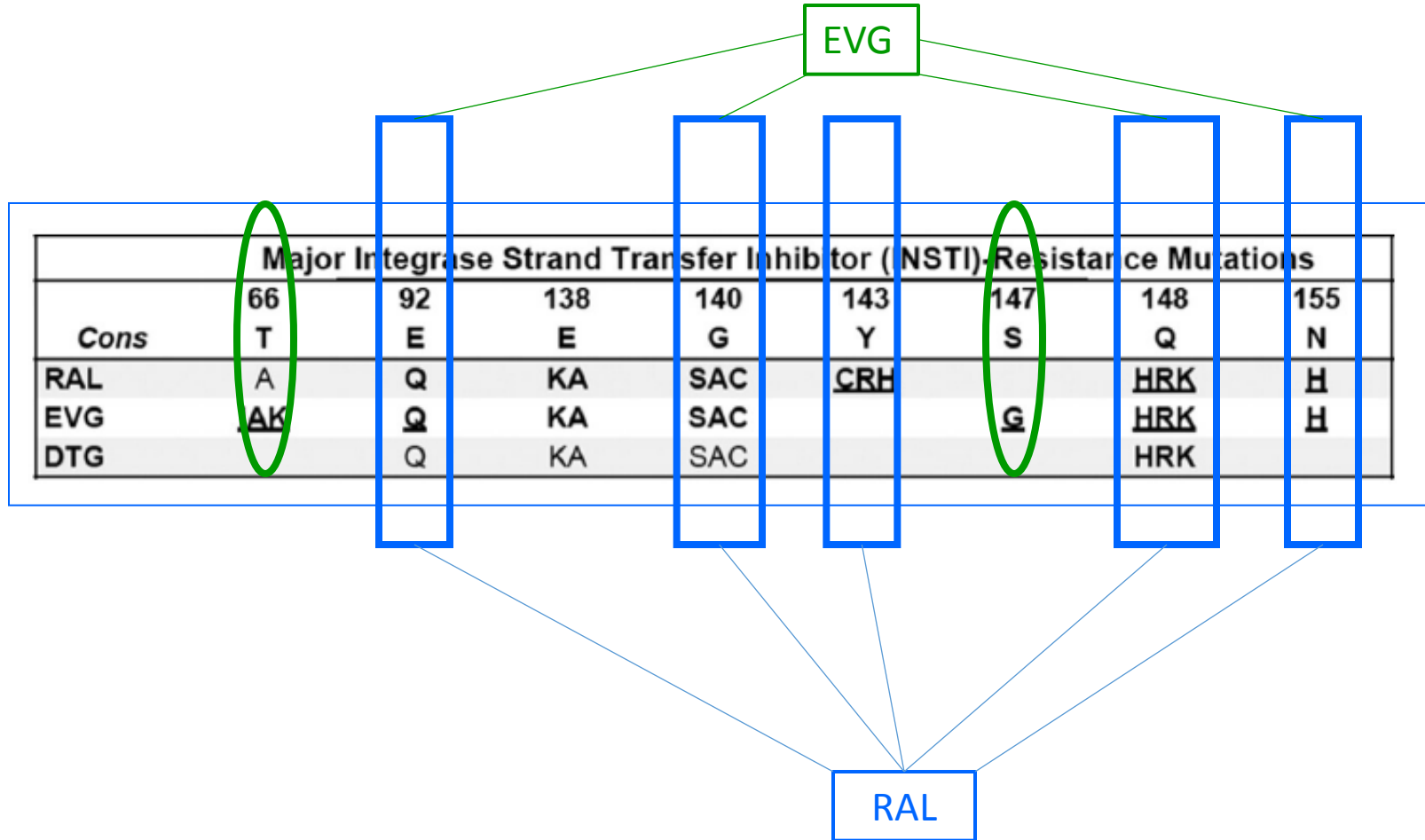
ATV

Major Protease Inhibitor (PI) Resistance Mutations												
	24	32	46	47	48	50	54	76	82	84	88	90
Cons	L	V	M	I	G	I	I	L	V	I	N	L
ATV/r		I	IL	V	VM	L	VTAM		ATSF	V	S	M
DRV/r		I		VA		V	LM	V	F	V		
LPV/r	I	I	IL	VA	VM	V	VTALM	V	ATSF	V		M

PI direnç mutasyonları

- Direnç olan yüksek genetik bariyerlerinden ötürü LPV/r ve DRV/r sıklıkla tedavi başarısızlıklarında kullanılırlar
 - Hasta PI-deneyimli olsa bile
- Bu tür hastalarda LPV/r'e klinik yanıtı tahmin için multipl modellerde 10 ve daha fazla PI mutasyon pozisyonunu içeren bilgiler gösterilmiştir
- PI-deneyimli hastalarda DRV/r'e cevabı başlangıç mutasyonlarının etkisini değerlendiren çalışmalarda 3-5 DRV mutasyonunun yanıtı azalttığı saptanmış:
 - V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V

INSTI direnç mutasyonları



Bu mutasyonların ikisi bir arada olursa RAL için >150 kat duyarlılık azalması

INSTI direnç mutasyonları

- RAL ve EVG'in aksine DTG için multipl mutasyon gerekli
 - Q148 mutasyonu ile E138 ± G140 veya
 - Q148 mutasyonu ile N155H olması VF riskini artırır
- İki yayın var:
 - Tedavi deneyimli, INSTI-naiv hastada gelişen VF,
 - R263K, zayıf bir DTG direnç mutasyonu,
 - DTG duyarlılığında 2-5 kat azalmaya neden olduğu saptanmış
- İki yayın:
 - DTG monoterapisi alan hastalarda
 - G118R mutasyonu, DTG tarafından seçilen

Farklı rejimlerde gelişen virolojik
başarısızlıklarda yaklaşım

ilk basamak rejimlerde başarısızlık

NRTI + NNRTI rejiminde başarısızlık

- NNRTI bazlı rejimlerde direnç sıklıkla NNRTI'ya karşı görülür
 - Lamivudin ve/veya emtrisitabin direnciyle birlikte olabilir

- NRTI + boosted PI

- NRTI + PI/r

LPV/r

veya

- PI + INSTI kullanılabilir

- PI + RAL

NRTI direnci olsa
bile bu rejimlerle
tedavi edilebilir (AI)

ETR

veya

EVG

/

DTG

+

boosted PI

NRTI + boosted PI rejiminde başarısızlık

- Yetersiz uyum
- İlaç-ilaç etkileşimi
- İlaç-besin etkileşimi
- Uyumu artırarak aynı rejime devam etmek
- Direnç testi yapılmalı
- Uyumsuzluk ve etkileşim sorunu devam ediyorsa farklı bir boosted PI veya PI içermeyen rejimlere geçilebilir

NRTI + INSTI rejiminde başarısızlık

- 2 NRTI + RAL
- TDF/FTC/EVG/c



- 3TC veya FTC direnci
- Olası INSTI direnci

- RAL veya EVG direncinde virüs sıklıkla DTG'e duyarlıdır
- İlk basamak INSTI başarısızlığında henüz klinik çalışma yok
- NRTI + boosted PI kullanılabilir (AII)
- Eğer INSTI direnci yoksa boosted PI + INSTI (BII)
 - Direnç varsa boosted PI + DTG

Tedavi değişikliği

- DRV/r +
- RAL +
- AZT



Nisan 2014'de geçildi

- Mayıs 2014
 - CD4: 26 → 68 (%8)
 - HIV RNA: 521 000 kopya/ml → ?
 -

İkinci basamak rejimlerde
başarısızlık

Tam virolojik baskılanma sağlayacak tedavi seçeneklerinde direnç

- Tedavi öyküsü ve direnç verileriyle aktif ilaç grupları belirlenebilir, örneğin;

- PI direnci yok

veya

- Daha önce PI kullanmamış



Muhtemelen bu virüs
PI grubuna tam
duyarlıdır



bu durumda

NRTI veya INSTI +
boosted PI

- Eğer tam duyarlı bir boosted PI seçeneği yoksa en az iki, tercihen üç tam aktif ilaçla yeni bir rejim oluşturulmalı
 - Direnç verileri, tedavi öyküsü, tropizm testi vb

- Hasta takiplerine gelmedi
- 1 yıl 3 ay sonra Ağustos 2015'te Acil Servis'e halsizlik yakınmasıyla başvurdu
 - Hasta ilaçlarını kullanmamış
 - FM: İkterik görünümlü, oryantasyonu tam değil, konuşması yavaş, diğer sistemler doğal
 - ALT: 102
 - T.bil: 9
 - Hb: 7,8
 - Lökosit: 5170 (lenfosit: 1280)
 - Trombosit: 50 000
 - INR: 2,5

- Eylül 2015

- HIV RNA: 400 000 kopya/ml
- CD4: 16

- Ek hastalıklar

- CMV hepatiti
- Pnömoni+bronşiyolit
- PML
- Uygunsuz ADH sendromu
- Genital verruka

- TDF/FTC + DTG + DRV/r

- Ekim 2015

- HIV RNA: 53 600 kopya/ml
- CD4: 38

- Aralık 2015

- CD4: 125
- HIV RNA: 1200 kopya/ml

- Mart 2016

- CD4: 163
- HIV RNA: 2940 kopya/ml

- Haziran 2016

- CD4: 264
- HIV RNA: 47 kopya/ml

- Eylül 2016

- CD4: 264
- HIV RNA: 48 kopya/ml

Çoklu ilaç direnci

- Günümüzdeki mevcut ARV ilaçlarla pek olası değil
- Ancak mevcut çoğu ilaca direnç varlığı durumunda virolojik baskılama sağlanamıyorsa amaç;
 - İmmunolojik fonksiyonun korunması,
 - Klinik ilerlemenin önlenmesi,
 - İlaç gruplarına karşı direnç artışının önlenmesi
- NNRTI, T20, EVG, RAL direnci varsa ilaç kesilmeli
 - Özellikle INSTI'de diğer seçeneklere çapraz direnç gelişebilir

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Association of knowledge on ART line of treatment, scarcity of treatment options and adherence



Habib O. Ramadhani^{1,2*}, Charles Muiruri⁴, Venance P. Maro¹, Michael Omondi⁴, Julian B. Mushi⁵, Eileen S. Lirhunde⁶ and John A. Bartlett^{3,4}

Table 1 Demographic and Clinical Characteristics of HIV-Infected Patients Receiving Care at Five Care and Treatment Centers in Kilimanjaro Region, Moshi, Tanzania 2004–2015

Characteristics	All Patients <i>n</i> = 402	Optimal Adherence <i>n</i> = 223	Sub-optimal Adherence <i>n</i> = 179
Age			
< 30	19 (4.7)	14 (6.3)	5 (2.8)
30–55	301 (74.9)	169 (75.8)	132 (73.7)
> 55	82 (20.4)	40 (17.9)	42 (23.5)
Gender			
Male	131 (32.9)	87 (39.0)	44 (24.6)
Female	271 (67.1)	136 (61.0)	134 (75.4)
Education			
≤ primary school education	332 (82.6)	188 (84.3)	144 (80.4)
> primary school education	70 (17.4)	35 (15.7)	35 (19.6)
Marital status			
Not married	57 (14.1)	33 (14.8)	24 (13.4)
Married	162 (40.3)	92 (41.3)	80 (39.1)
Divorced/Separated/Widowed	183 (45.5)	98 (43.9)	75 (47.5)
CD4 at the time of interview			
< 350 cells/mm ³	224 (55.7)	129 (57.9)	95 (53.1)
≥ 350 cells/mm ³	178 (44.3)	94 (42.1)	84 (46.9)
Duration on treatment			
< 36 months	130 (32.3)	67 (30.0)	63 (35.2)
36–60 months	73 (18.2)	49 (22.0)	24 (14.4)
> 60 months	199 (49.5)	107 (48.0)	92 (51.4)
Knowledge of ART			
No	301 (74.9)	158 (70.8)	143 (79.9)
Yes	101 (25.1)	65 (29.2)	36 (20.1)
Knows is on first-line ART			
No	321 (79.9)	173 (77.6)	148 (82.7)
Yes	81 (20.1)	50 (22.4)	31 (17.3)
Knows other options are limited			
No	317 (78.9)	168 (75.3)	149 (83.2)
Yes	85 (21.1)	55 (24.7)	30 (16.8)

Table 2 Crude and Adjusted Risk Factors of Optimal Adherence to First-Line ART among HIV-Infected Adults Receiving Care at Five Care and Treatment Centers in Kilimanjaro Region, Moshi, Tanzania 2004–2015

Characteristics	Bivariable Analysis Prevalence Ratio 95 % CI	Multivariable Analysis Prevalence Ratio 95 % CI
Age		
< 30	1	1
30–55	0.8 (0.6–1.0)	0.8 (0.6–1.1)
> 55	0.7 (0.5–0.9)	0.8 (0.6–1.0)
Gender		
Male	1	1
Female	1.3 (1.1–1.6)	1.1 (1.0–1.3)
Education		
≤ primary school education	1	1
> primary school education	0.9 (0.7–1.1)	0.9 (0.8–1.1)
Marital status		
Not married	1	1
Married	1.0 (0.8–1.2)	1.0 (0.8–1.3)
Divorced/Separated/Widowed	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.8–1.3)
CD4 at the time of interview		
< 350 cells/mm ³	1	1
≥ 350 cells/mm ³	0.9 (0.8–1.1)	1.0 (0.9–1.1)
Duration on treatment		
< 36 months	1	1
36–60 months	1.3 (1.0–1.6)	1.2 (1.0–1.3)
> 60 months	1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.9–1.2)
Knowledge of ART		
No	1	1
Yes	1.2 (1.0–1.5)	1.1 (1.0–1.3)
Plasma HIV RNA level		
< 1000 c/ml	1	1
≥ 1000 c/ml	0.6 (0.5–0.7)	0.8 (0.7–0.9)
Sites		
KCMC	1	1
Mawenzi	1.3 (1.0–1.8)	1.2 (1.0–1.4)
Others	1.1 (0.8–1.6)	1.1 (0.9–1.4)

Abbreviations: KCMC Kilimanjaro Christian Medical Center; NA Not applicable; HIV RNA Human Immunodeficiency Virus Ribonucleic Acid.

GUEST EDITORIAL

I Can See Clearly Now: Using Active Visualisation to Improve Adherence to ART and PrEP

Annie S. K. Jones¹ · Keith J. Petrie¹ 

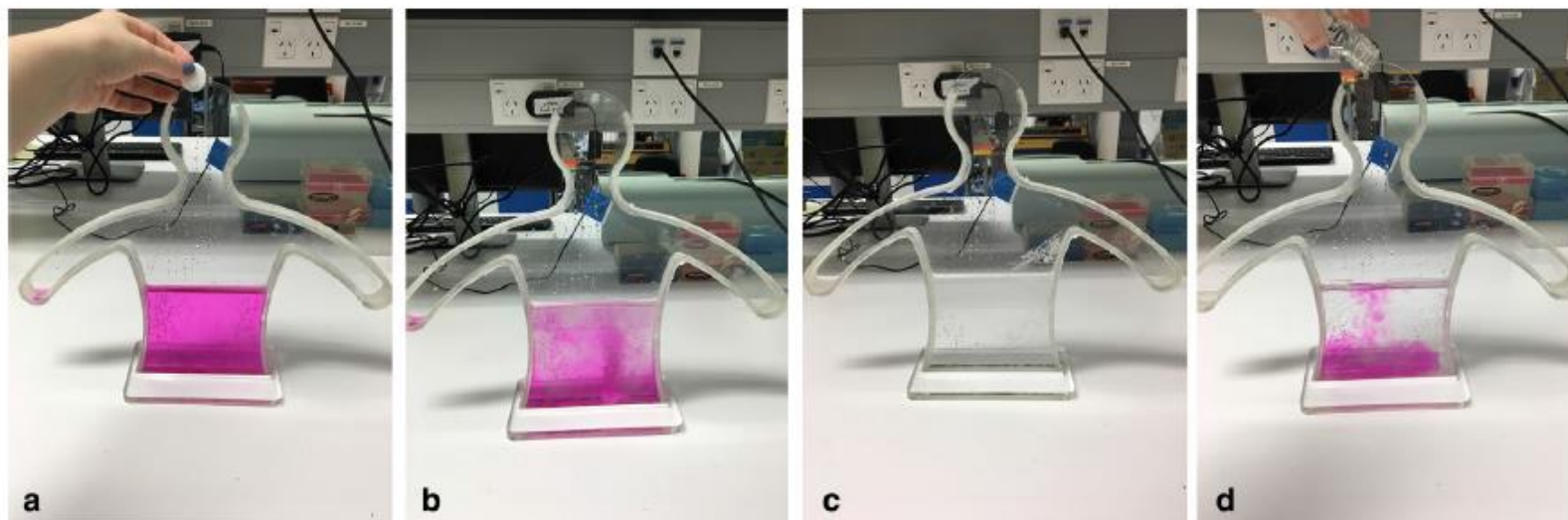


Fig. 1 The active visualisation device demonstrating the need for adherence to ART. a–c show the medicine controlling the virus inside the body, and d shows the ‘virus’ still being present the next day (indicating that medication needs to be taken once again) (Color figure online)

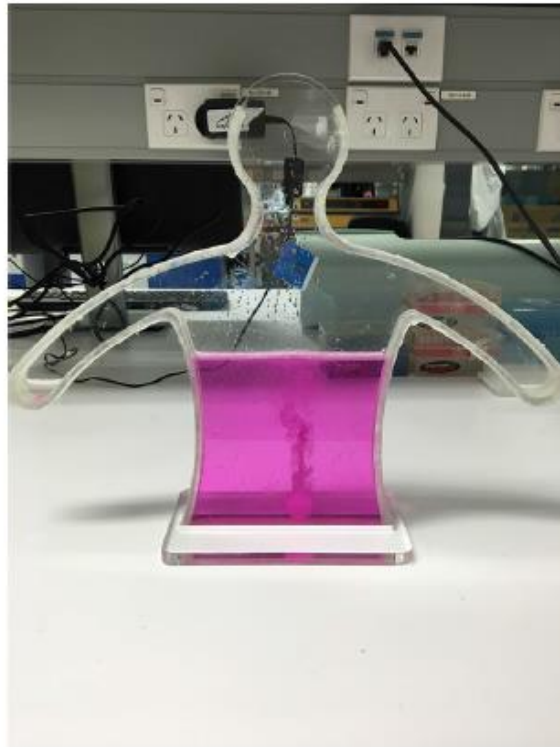


Fig. 2 The active visualisation device demonstrating what happens when a patient is not adherent to their medication. Medicine is added but the solution does not change to clear (Color figure online)

UYUM: Önemli!!

