

AKILCI ANTİVİRAL KULLANIMI

**DR. NURİYE TAŞDELEN FİŞGIN
BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD
FLORENCE NIGHTINGALE HASTANESİ**

Akılcı İlaç Kullanımı

- Tüm dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı çeşitli boyutlarda sorunlara neden olmakta
- Bu etkiler
 - Hastalık ve ölüm oranlarında artış
 - İlaçların yan etki riskinin artması
 - Kaynakların yanlış tüketilmesi sonucunda temel ilaçlara bile ulaşılabilirliğin azalması
 - Acil ve temel ilaçlara karşı gelişebilecek direnç nedeniyle tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetinin artması
- Akılcı ilaç kullanımı kavramı

Akılcı İlaç Kullanımı Nedir?

- Akılcı İlaç Kullanımı tanımı ilk defa 1985 yılında Kenya'da Dünya Sağlık Örgütü toplantısında yapılmıştır
 - Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre
 - uygun ilacı
 - uygun süre ve dozda
 - en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri
- olarak tanımlanmıştır

DSÖ'nün Akılcı İlaç Kullanımının Teşvik Edilmesi İçin Belirlediği ve Ülkelere Önerdiği Temel Düzeltici Faaliyetler

- ilaç kullanım politikalarını koordine edecek ve bunların etkilerini izleyecek kurum
- Klinik tanı ve tedavi rehberlerinden yararlanma
- İlk seçenek tedavileri esas alan temel ilaçlar listesi oluşturma
- Bölgelerde ve hastanelerde ilaç ve tedavi kurulları kurma
- Mezuniyet öncesi müfredat programında probleme dayalı farmakoterapi eğitimi vermeyi sağlama

DSÖ'nün Akılcı İlaç Kullanımının Teşvik Edilmesi İçin Belirlediği ve Ülkelere Önerdiği Temel Düzeltici Faaliyetler

- Hizmet içi sürekli tıp eğitimlerinin düzenlenmesi
- Kurumsal çerçevede izleme, değerlendirme ve geri bildirim sistemlerinin geliştirilmesi
- İlaç konusunda tarafsız bilgi kaynaklarını kullanma
- Kamuoyunun ilaçlar hakkında eğitilmesi
- Uygun ve zorunlu düzenlemelerin hayata geçirilmesi

Ülkemizde

- Sağlık Bakanlığı bünyesinde, akılcı ilaç kullanımı ile ilgili çalışmalar, yaklaşık 20 yıldır devam etmekte
- 2010 yılında **Akılcı İlaç Kullanımı Birimi** kurulmuş
- 2012 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Bünyesinde: Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi kurulmuş
- Koordinasyonu sağlamak amacıyla 81 ilde, İl Sağlık Müdürlükleri'nde Akılcı İlaç Kullanımı İl Temsilcisi belirlenmiş
- Hastane Hizmet Kalite Standartları gereğince, hastanelerde planlama yapmak ve faaliyetlerde bulunmak amacıyla Akılcı İlaç Kullanımı Ekipleri oluşturulmuş
- Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı (2014-2017) oluşturulmuş

Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı (2014-2017) Hekimler için

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Tıp ve Diş hekimliği eğitim müfredatına AİK'nın eklenmesi
- Asistan hekimlerin uzmanlık eğitim müfredatına AİK'nın eklenmesi
- Aile hekimleri için uzaktan eğitim programında bu konuya yer verilmesi
- Bilimsel toplantılarda konunun işlenmesi
- AİK konusunda konuşmacı ve eğitici havuzunun oluşturulması
- Reçete bildirim sisteminin işlerliğinin arttırılması
- E-reçete sistemi ile koordineli çalışan, ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri ile ilgili uyarı verebilen bir sistemin oluşturulması

...sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Rasyonel (Akılcı) Antibiyotik Kullanımı

Maksimum Tedavi Etkinliği, Minimum Direnç Geliştirme Riski

Akılcı İlaç Kullanım İlkeleri

- Etkinlik
- Güvenirlilik
- Uygunluk
- Maliyet

Etkinlik

Reçete edilmesi düşünülen ilacın etkinliğine ilişkin kanıtlar nelerdir?

Tedavi hedefleri ile endikasyon uyumlu mudur?

İlaç istenilen etkileri gösterebilir mi?

Güvenirlilik

Öngörülen tedavi süresince, özellikle kronik durumlarda, kullanılması düşünülen ilacın istenmeyen etkileri nelerdir?

Hastanın aldığı risk var mıdır?

İlacın istenmeyen etkileri kabul edilebilir sınırlarda mı?

Uygunluk

Reçete edilmesi düşünülen ilacın kontrendikasyonları nelerdir?

Gebede kullanılabilir mi?

İlacın veriliş yolu hasta için uygun mu?

İlaç kolayca kullanılabilir formda mı?

Maliyet

İlacın hastaya günlük toplam maliyeti nedir?

Tedavi etmemenin iş gücü kaybı vb nedeniyle toplumsal bir maliyeti var mıdır?

Komplikasyonlar (olası) çıkarsa tedavi maliyeti nasıl etkilenir?

Rasyonel (Akılcı) Antiretroviral Kullanımı

- Kompleks (çok ilaç) ve hayat boyu tedavi
- Yeni ve sürekli gelişme
- ART'nin uygunsuz kullanımı sonucunda;
 - Tedavi başarısızlığı
 - İlaç direncinin hızlı gelişimi
 - Artmış toksisite riski
 - Paranın boşa harcanması
- Sonuç: ART'nin akılcı kullanımı ilk günden beri önemlidir.



Özellikle düşük gelir ve eğitim seviyeleri, damgalanma ve ayrımcılık gibi sosyoekonomik faktörler tedavi hizmetlerini alıp almadıklarını etkileyebilir

Antiretroviral therapy for HIV infection

In the 1990s



Up to 20 pills daily, taken at different intervals throughout the day

Today



As little as 1 pill per day, delivering multiple drugs

#35YearsOfAIDS



ANTIRETROVIRAL THERAPY
CURE TO HIV/AIDS?



COMMUNITY RESEARCH INITIATIVE
of New England

617.502.1700 www.crine.org

HIV Medications

Integrase Inhibitors

Isentress (raltegravir or RAL) **Tivicay** (dolutegravir or DTG) **Vitekta** (elvitegravir or EVG)



Pharmacokinetic Enhancers

Norvir (ritonavir or RTV) **Tyboost** (cobicistat)



Nucleoside/Nucleotide Analogs (NRTIs)

Combivir (zidovudine/ lamivudine) **Emtriva** (emtricitabine or FTC) **Epivir** (lamivudine or 3TC) **Epzicom** (abacavir/ lamivudine) **Retrovir** (zidovudine ZDV or AZT) **Trizivir** (abacavir/ lamivudine/ zidovudine) **Truvada** (emtricitabine/ tenofovir DF) **Videx, Videx EC** (didanosine or ddi) **Viread** (tenofovir DF or TDF) **Zerit** (stavudine or d4T) **Ziagen** (abacavir or ABC)



Multi-Class Drug Combinations

Atripla (efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir DF) **Complera** (rilpivirine/ emtricitabine/ tenofovir DF) **Genvoya** (elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide) **Stribild** (elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir DF) **Triumeq** (dolutegravir/ abacavir/ lamivudine)



Non-Nucleosides (NNRTIs)

Edurant (rilpivirine or RPV) **Intenceo** (etravirine or ETV) **Rescriptor** (dolutegravir or DLV) **Sustiva** (efavirenz or EFV) **Viramune** (nevirapine or NVP)



Entry Inhibitors

Fuzeon (enfuvirtide or ENF) **Selzentry** (maraviroc or MVC)



Protease Inhibitors (PIs)

Aptivus (tipranavir or TPV) **Crixivan** (indinavir or IDV) **Evotaz** (atazanavir/ cobicistat) **Invirase** (saquinavir or SQV) **Kaletra** (lopinavir/ ritonavir) **Lexiva** (fosamprenavir or FPV) **Norvir** (ritonavir or RTV) **Prezcobix** (darunavir/ cobicistat) **Prezista** (darunavir or DRV) **Reyataz** (atazanavir or ATV) **Viracept** (nelfinavir or NFV)



Antiretroviral Tedavi Hedefleri

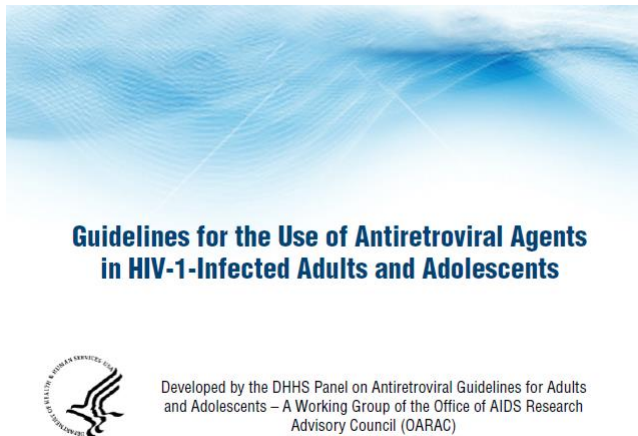
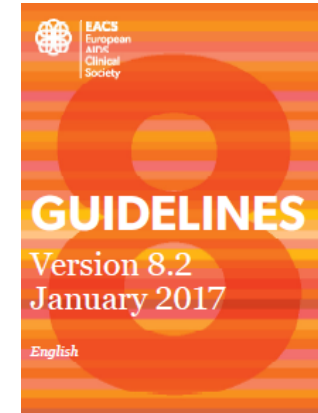
- Viral yükü maksimum olarak ve uzun süreli baskılamak,
- İmmunolojik fonksiyonları korumak ve iyileştirmek
- Yaşam kalitesini artırmak
- HIV'e bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak



Hastaya uygun tedavi seçimi
Tedaviye uyumun sağlanması
Yan etki yönetiminin yapılması
Direnç testi

Rehberler

- DHHS: Department of Human and Health Services
- EACS: European AIDS Clinical Society
- WHO: World Health Organization (DSÖ)
- BHIVA: British HIV Association
- Ulusal HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi



Tedaviye Başlama Kararı

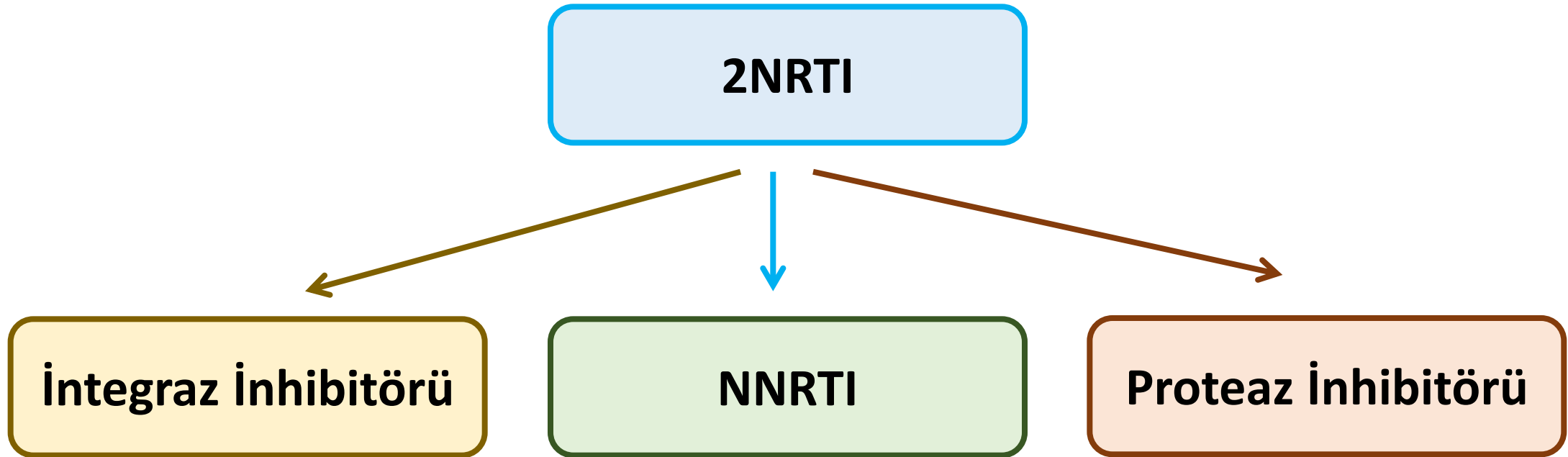
- Hastanın muayenesi yapıp ve ek problemleri belirlendikten sonra
- Tedaviye istekli ve hazır olması açısından değerlendirilir
- Tedavinin yarar ve riskleri ile ilaç uyumunun önemi hakkında hasta ile konuşulur
- İlk vizitte hemen tedavi başlanmamalı (acil başlamayı gerektiren bir durum yoksa)

- Hasta ile konuşulmalı
- Depresyon değerlendirilmeli
- Kognitif durum değerlendirilmeli
- Alkol ve uyuşturucu kullanımı
- Sosyal destek, ifşa durumu
- Sağlık sigortası,İşi
- Aile desteği
- Tedavi ile ilgili faktörler

Hızlı ART Başlanması Gereken Durumlar

- Gebelik
- AIDS tanımlayıcı hastalık, HIV-ilişkili demans ve AIDS-ilişkili malignite
- Fırsatçı enfeksiyonlar
- Düşük CD4 sayısı ($<200 /\text{mm}^3$)
- HIV ilişkili nefropati (HIVAN)
- Akut/erken enfeksiyon
- HIV/hepatitis B–C koinfeksiyonu

Antiretroviral Tedavi



EACS 2017-Önerilen Tedaviler

Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult HIV-positive Persons

A) Recommended regimens (one of the following to be selected) ^{*,**}

Regimen	Dose	Food requirement	Caution
ABC/3TC/DTG	ABC 300/50 mg, 1 tablet qd	None	None
TAF/FTC ⁽¹⁸⁾ or TDF/FTC + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd	None	None
TAF/FTC/EVG/c ⁽¹⁸⁾ or TDF/FTC/EVG/c ^(18, v6)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 tablet qd	With food	Co-administration of antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).
TAF/FTC ⁽¹⁸⁾ or TDF/FTC + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet bid	None	Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended. RAL 400 or 800 mg bid with rifampicin.
TAF/FTC ⁽¹⁸⁾ or TDF/FTC/RPV ⁽¹⁹⁾	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tablet qd	With food (min 390 Kcal required)	Only if CD4 count > 200 cells/μL and HIV-VL < 100 000 copies/mL. PPI contra-indicated. PPIs to be taken 1h before or 4h after.
2 NRTIs + P			
TAF/FTC ⁽¹⁸⁾ or TDF/FTC + DRV/c or + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	With food	None

ABC/3TC/DTG

RPV

**TAF/FTC
TDF/FTC**

**TAF/FTC
TDF/FTC**

DTG

**EVG
©**

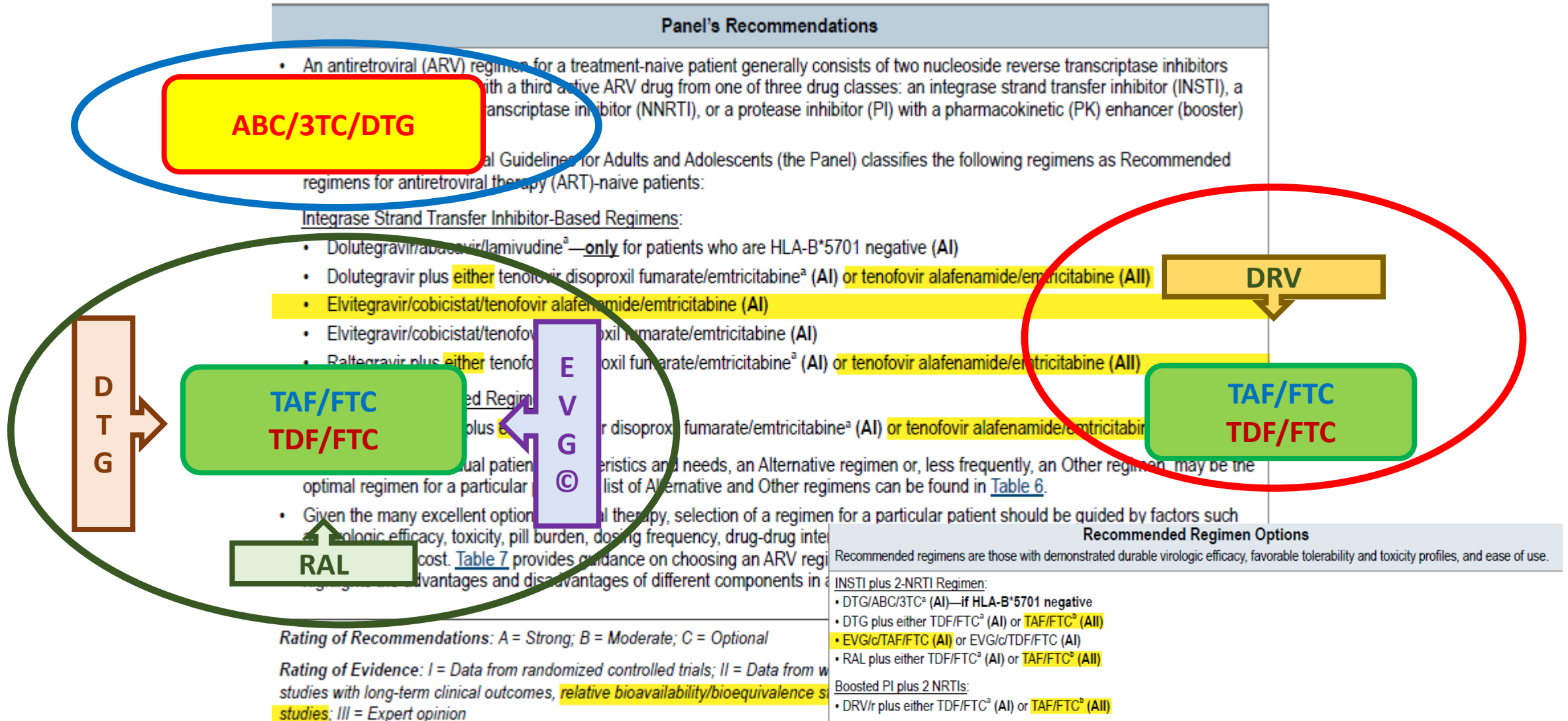
RAL

**DRV
®**

**TAF/FTC
TDF/FTC**

**DRV
©**

DHHS-Temmuz 2016-Önerilen Tedaviler



EACS 2017-Alternatif Tedaviler

ABC/3TC+RAL

to be used when none of the preferred regimens are feasible (e.g., for the reason)			
Dosing	Food requirement	Caution	
ABC/3TC ^(IV, II) + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + RAL 400 mg, 1 tablet bid	Do not administer with antacids containing aluminum hydroxide or simvastatin. Do not administer with rifampicin.	ATV [®]
2 NRTIs + NNRTI			
ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + EFV 600 mg, 1 tablet qd			ATV [®]
TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 tablet qd	At least 2 hours before dinner	Only if HIV-VL < 100,000 copies/mL	ATV [®]
2 NRTIs + PI/r or PIs			
ABC/3TC ^(IV, II) + ATV/c or + ATV/r ^(VII)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + ATV/c 300/150 mg, 1 tablet qd or + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg qd		ATV [®]
TAF/FTC ^(IV, V) or TDF/FTC ^(IV, V)	TAF/FTC 10/200 mg 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + ATV/c 300/150 mg, 1 tablet qd or + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg qd	With food	ATV [®]
ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg qd		Only if HIV-VL < 100,000 copies/mL	ATV [®]
TAF/FTC ^(IV, V) or TDF/FTC ^(IV, V) + LPV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + LPV 200 mg + RTV 50 mg, 2 tablets bid	With food	ATV [®]

DRV ©

ABC/3TC

DRV[®]

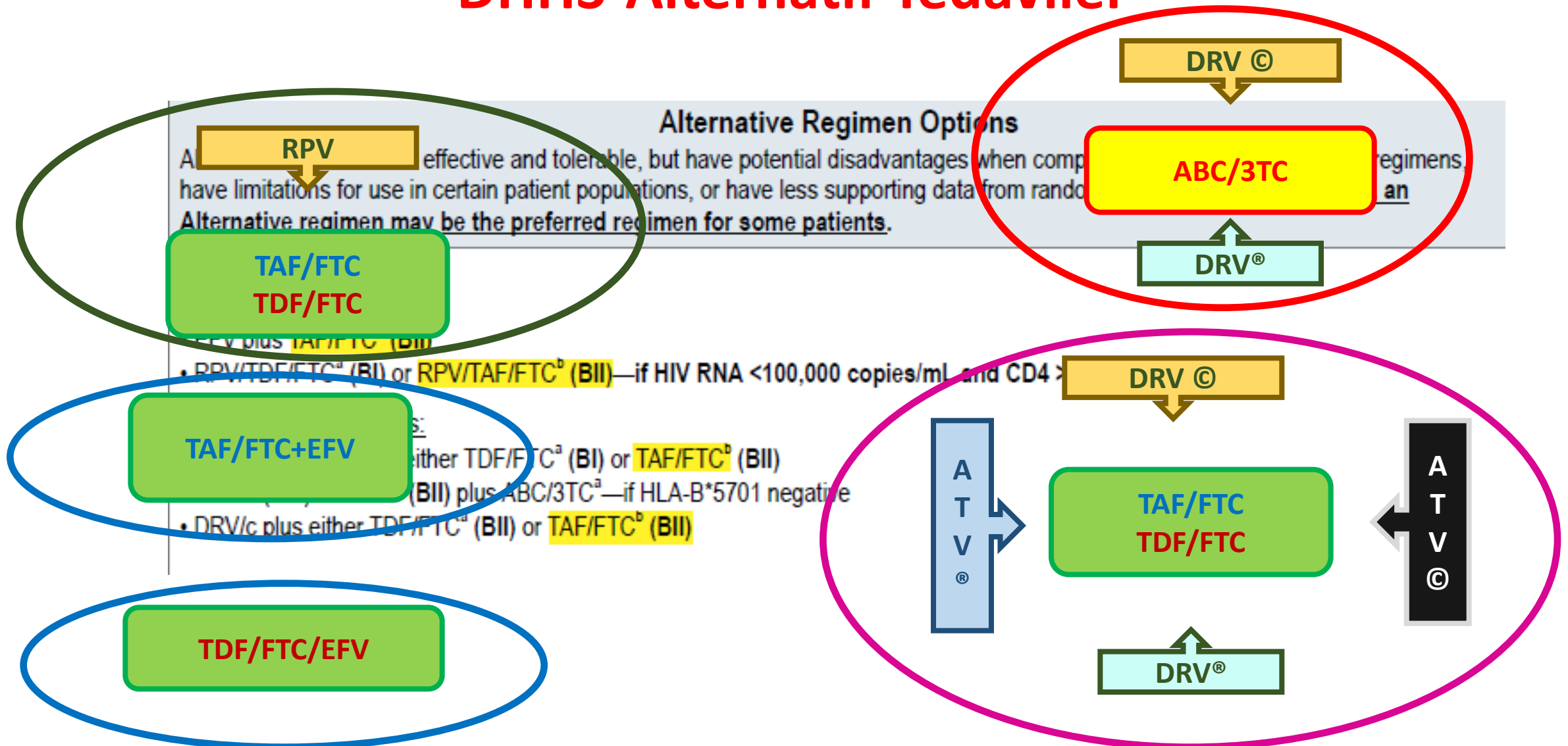
ABC/3TC+EFV

TDF/FTC/EFV

TAF/FTC
TDF/FTC

LPV[®]

DHHS-Alternatif Tedaviler



EACS 2017-Diğer Tedaviler

3TC+LPV[®]

Other combinations			
3TC ^(a) + LPV/r	3TC 300 mg, 1 tablet qd + LPV 200 mg, 2 tablets bid + RTV 50 mg, 2 tablets bid	With food	
RAL ^(a) + DRV/c or + DRV/r	RAL 400 mg, 1 tablet bid + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd	With food	Only if CD4 count > 200 cells/μL and HIV-VL < 100,000 copies/mL. Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended.

RAL+DRV[®]

RAL+DRV ©

DHHS-Diğer Tedaviler

Table 6. Recommended, Alternative, and Other Antiretroviral Regimen Options for Treatment-Naïve Patients (page 2 of 2)

When compared with the recommended regimen, these regimens may have reduced virologic efficacy, limited safety, higher pill burden, drug resistance, or other limitations for use.	Options	When compared with the recommended regimen, these regimens may have reduced virologic efficacy, limited safety, higher pill burden, drug resistance, or other limitations for use.
ABC/3TC+EFV	ATV[®]	ABC/3TC
3TC+LPV[®]		

If HIV RNA <100,000 copies/mL and HLA-B*5701 Negative:

- ATV/c (CIII) or ATV/r (CI) plus ABC/3TC
- EFV plus ABC/3TC^a (CI)

If TAF, TDF, or ABC Cannot be Used:
HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm³

¹ 3TC may be substituted for FTC, or vice versa, if a non-fixed dose NRTI combination is desired.

² The evidence supporting this regimen is based on relative bioavailability data coupled with data from randomized, controlled switch trials demonstrating the safety and efficacy of TAF-containing regimens.

Formulated products: ABC/3TC, LPV/TDF/FTC, TAF/FTC, and RAL+DRV[®].
ABC = abacavir; ATV/c = atazanavir/cobicistatine; ATV/r = atazanavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

ABC/3TC+RAL

Yan Etkiler-NRTI

COBI veya RTV
içeren
rejimlerde risk
yüksek

İleri HIV hastalığı
Uzun tedavi öyküsü
Düşük vücut ağırlığı
Önceden var olan
böbrek yetmezliği

TDF

Böbrek Yan Etkisi
Serum kreatinin ↑, proteinüri,
hipofosfatemi, glikozüri, hipokalemi
TDF GFR ≥ 70 ml/dak
TAF GFR ≥ 30 ml/dak

Kemik Yan Etkisi
Proximal renal tubulopati-osteomalazi
Kemik mineral yoğunluğu ↓

TAF

Lipid profili
açısından ABC
ve TAF'a
göre daha iyi

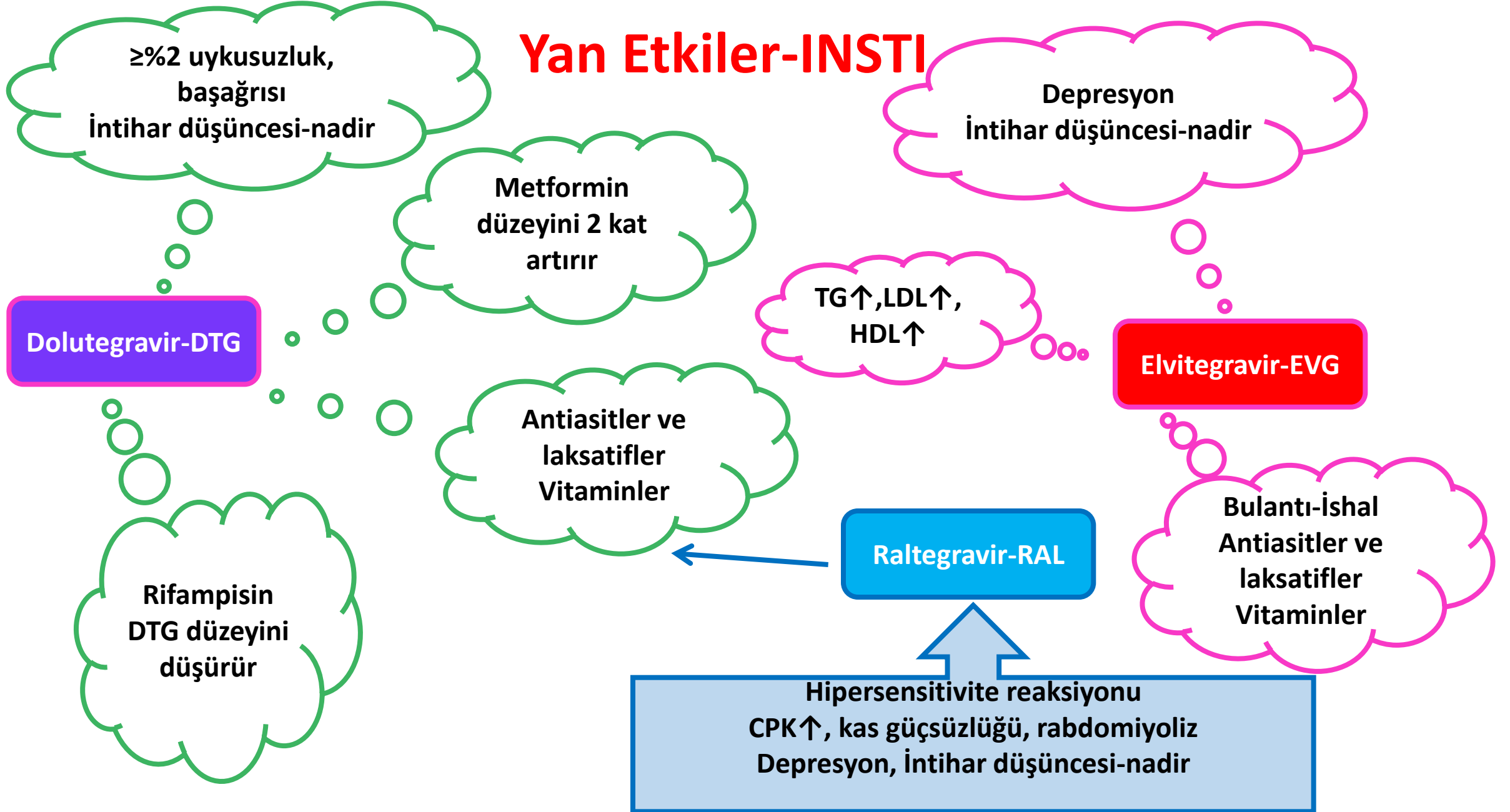
Yan Etkiler-NRTI

Kardiyovasküler
hastalık

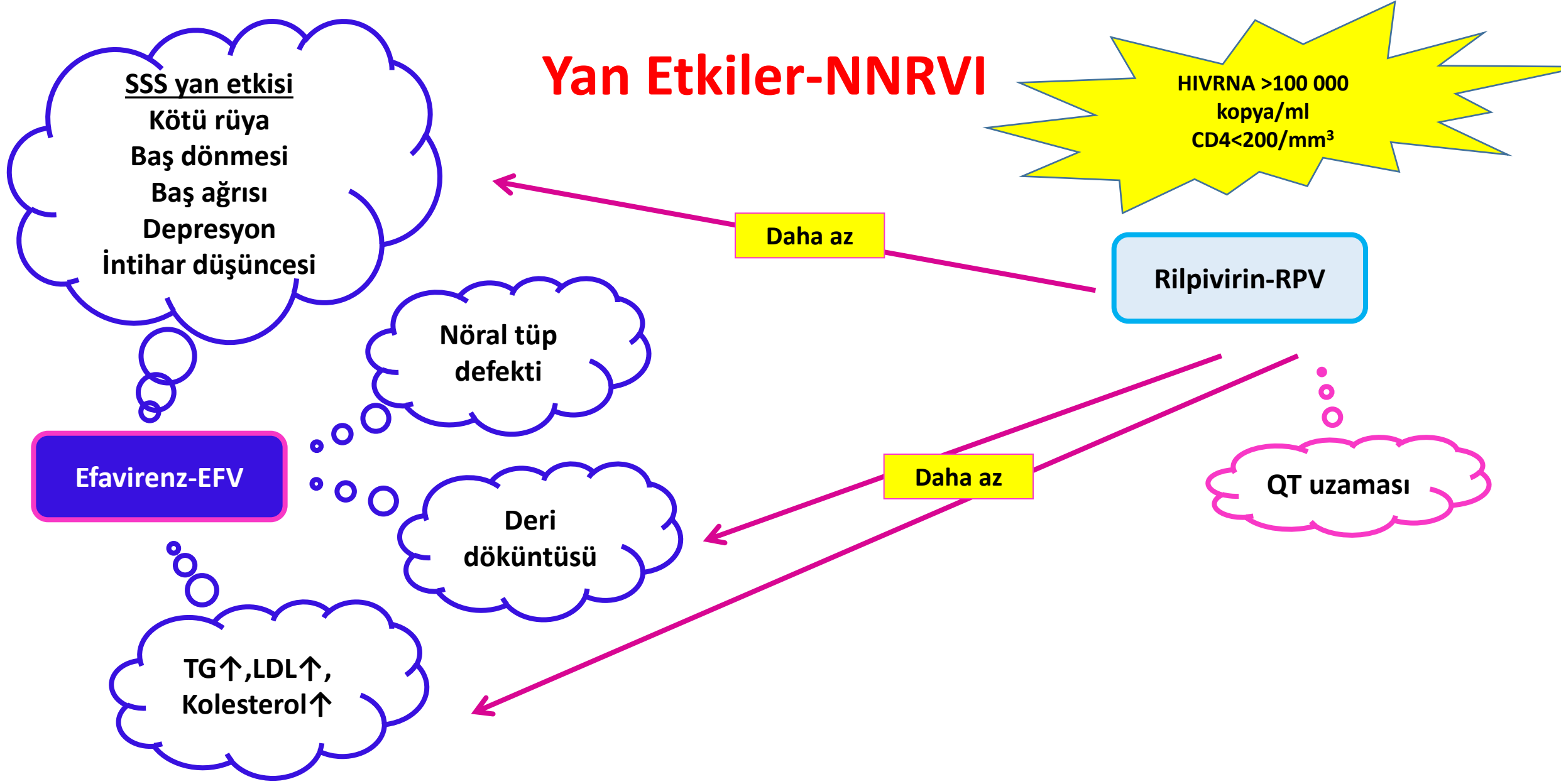
HLA-B*5701 (+)
Hipersensitivite
reaksiyonu

ABC

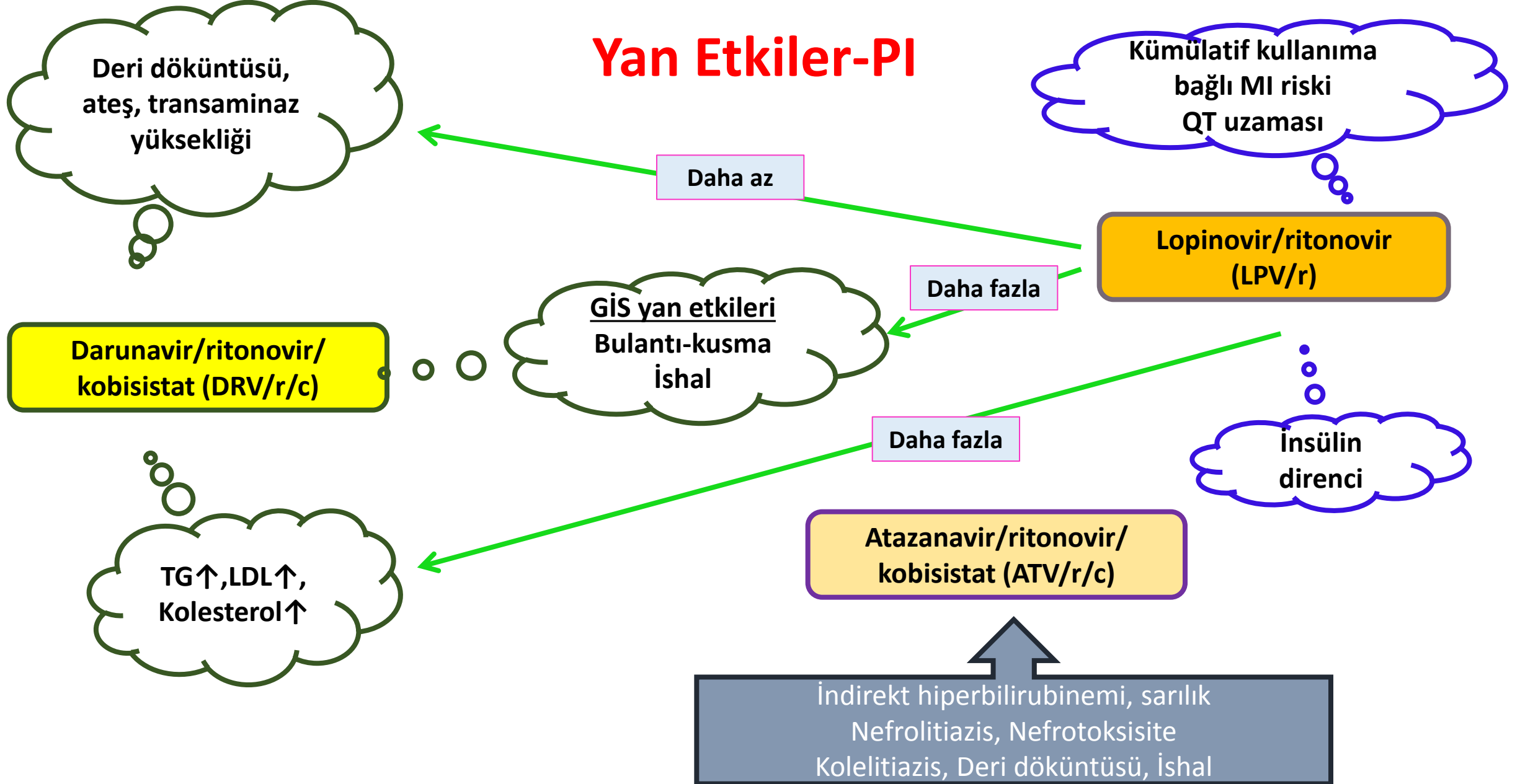
Yan Etkiler-INSTI



Yan Etkiler-NNRVI



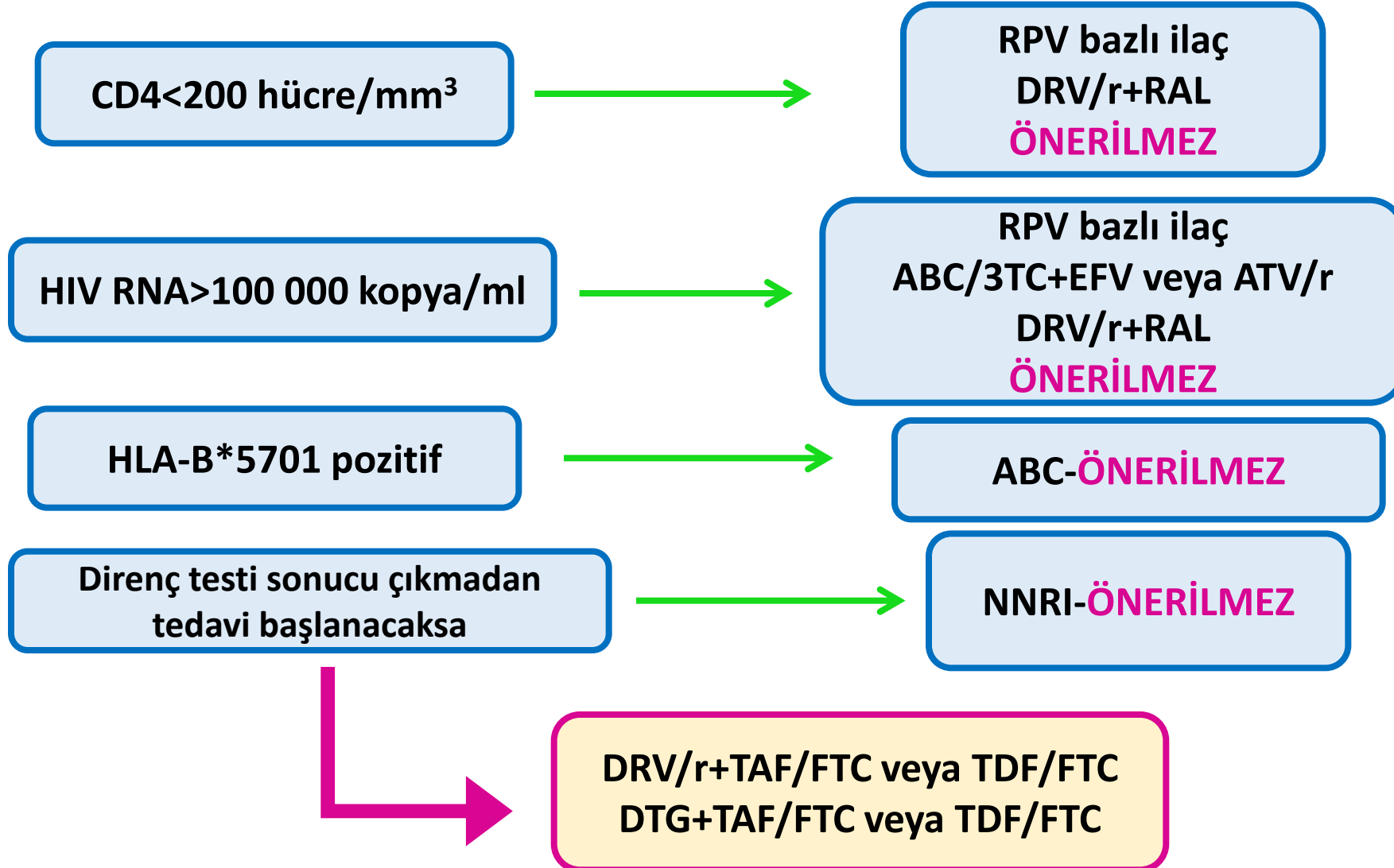
Yan Etkiler-PI



Neden Bireysel ART ?

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

Klinik Senaryolar



Klinik Senaryolar

Tek tablet kullanmak istiyorum



DTG/ABC/3TC
EFV/TDF/FTC
EVG/c/TAF/FTC
EVG/c/TDF/FTC
RPV/TAF/FTC
RPV/TDF/FTC

İlacımı yemeklerle mi
almalıyım?

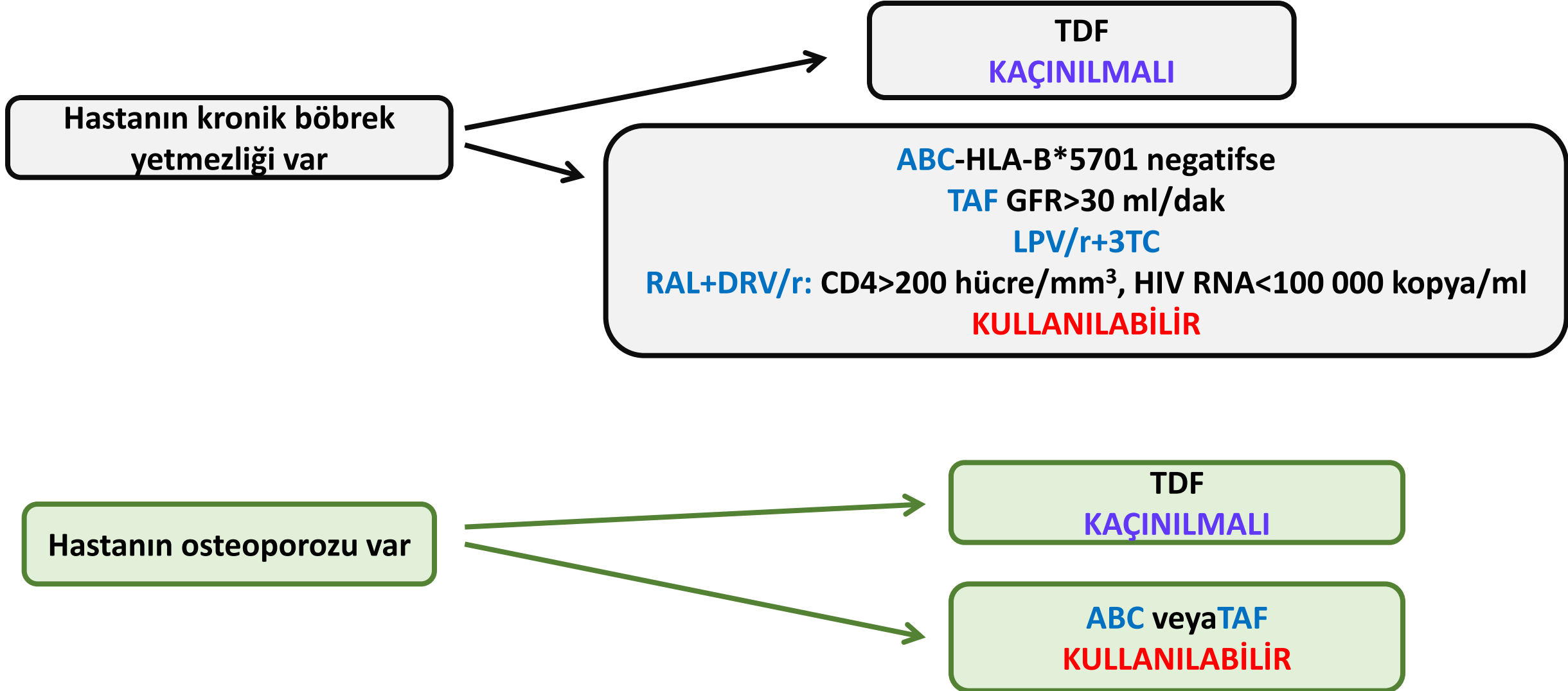


RAL ve DTG bazlı rejimler
HAYIR



ATV/r veya ATV/c
DRV/r veya DRV/c
RPV bazlı rejimler
EVG/c/TAF/FTC
EVG/c/TDF/FTC
EDET

Klinik Senaryolar



Klinik Senaryolar

Psikiyatrik sorunları olan hasta

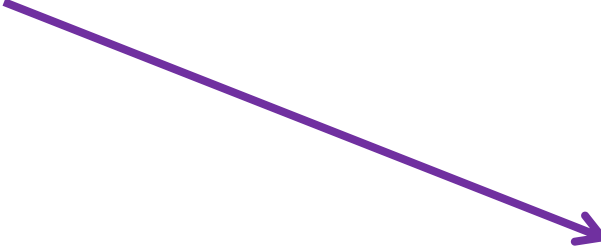


EFV ve RPV bazlı ilaçlar
KAÇINILMALI

HIV ilişkili demansı olan hasta



EFV bazlı ilaçlar
KAÇINILMALI



DRV veya DTG bazlı ilaçlar
KULLANILABİLİR

Klinik Senaryolar

Yüksek kardiyak riski olan hasta



ABC ve LPV/r bazlı ilaçlar
KAÇINILMALI

Hiperlipidemisi olan hasta



PI/r-PI/c
EFV
EVG/c
DİKKAT

Tedavi Değişimde Önemli Noktalar

HIVRNA<50 kopya/ml en az 6 ay süre ile

- Tanımlanmış bir veya birden fazla antiretroviral ilaca bağlı gelişen yan etki olması
 - Lipoatrofi (d4T, AZT)
 - Merkezi sinir sistemi yan etkileri (EFV)
 - Diyare (PI/r)
 - Sarılık (ATV)
- Uzun süreli toksisitenin önlenmesi amacıyla
 - d4T veya AZT alan kişilerde lipoatrofi önleme
- Ciddi ilaç-ilac etkileşimi durumunda

Tedavi Değişimde Önemli Noktalar

- Planlı hamilelik
- Kullanılan ilacın yaşlılık ve komorbidite üzerine olumsuz etkileri
 - KVH riski, metabolik parametreler
- Tedaviyi sadeleştirme; tablet sayısını azaltmak, gıda kısıtlamasını düzenlemek, uyumu artırmak
- Maliyeti azaltmak

Son Söz

Bireysel Tedavi Yaklaşımı Akılcı ART Kullanımı

INRUD-IAA (International Network for the Rational Use of Drugs initiative on ARV Adherence)
Peer Counsellors' Role in Supporting Patients' Adherence to ART in Ethiopia and Uganda

Our aim was to explore peer counselors' work and their role in supporting patients' adherence to antiretroviral treatment (ART) in resource-limited settings in Ethiopia and Uganda. Qualitative semi-structured interviews were conducted with 79 patients, 17 peer counselors and providers in ART facilities in urban and rural areas.

Multiple ART Programs Create a Dilemma for Providers to Monitor ARV Adherence in Uganda

Background: Increased availability and accessibility of antiretroviral therapy (ART) has improved the length and quality of life amongst people living with HIV/AIDS. This has changed the landscape for care from episodic to long-term care that requires more monitoring of adherence. This has led to increased demand on human resources, a major problem for most ART programs.

According to the World Health Organization (WHO), irrational medicine use is a chronic and serious global problem, with over half of medicines prescribed, dispensed, or sold inappropriately. SIAPS supports the use of medicines, including core strategies and interventions to improve the use of medicines, supervision information, essential medicines lists, standard treatment guidelines, and public education. SIAPS also promotes and supports diagnostic services, pharmaceutical care, case management, medication management, and continuous quality improvement strategies to enhance high-quality, cost-effective, and patient-centered treatment and care. SIAPS and its partners have also supported multiple medication adherence improvement strategies, including collaboration with the Rational Use of Drugs Initiative on Antiretroviral Therapy (RUIDT) to increase patient adherence to HIV and AIDS medicines, academia, health facilities, professional associations, and community-based organizations, and the private sector—to bring improved medicine use. This approach is rooted in evidence. Where possible, complementing national-level and facility-based approaches, SIAPS and its predecessors have addressed medicine use in the community through community-based surveys, treatment literacy toolkits for patients, and supportive supervision and job aids. To support integrated community case management in Guinea, for example, SIAPS helped develop a job aid to guide community health workers (CHWs) in observing the first dose of medication given to a child. The job aid also supports counseling of family caregivers to ensure proper medicine use and adherence through the course of treatment. To learn more about our work to promote RMU, please read our technical program update.

<https://www.msh.org/journal-tags/inrud-iaa-international-network-for-the-rational-use-of-drugs-initiative-on-arv>
<http://siapsprogram.org/approach/pharmaceutical-services/rational-medicine-use/>



Teşekkür Ederim