

# Uyumsuz Hastada Tedavi Yaklaşımı

Dr. Dilara İnan

16 Aralık 2017

KLİMİK V. HIV AIDS Kursu, İstanbul

# Antiretroviral Tedavi

- Günümüzdeki başlangıç tedavisinde önerilen ARV ilaçlarla HIV RNA düzeyini saptama düzeylerinin altına indirebilmek ve bunu devam ettirebilmek mümkün

# 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

# Vaka

- 1970 doğumlu, erkek hasta
- Turizmci (şoför)
- Bekar (2010 yılında eşinden boşanmış)
- Heteroseksüel
- İlk tanı tarihi: Temmuz 2012
- Olası bulaş yolu: Cinsel yol

- Temmuz 2012

- HIV RNA: 517 000 kopya/ml
- CD4 sayısı: 8 (%4)
- Hb: 11,7
- Lökosit: 4100
- Trombosit: 337 000
- ALT: 49
- Kreatinin: 0,55

- Hasta başka bir hastanede PCP, anemi, sinüs ven trombozu, hairy lökoplaki tanılarıyla 45 gün yatırılarak izlenmiş
- Temmuz 2012'de ART başlanmış
  - TDF/FTC + EFV
- Tedavi öncesi direnç testi ?? ulaşılamadı
- 3 ay sonra kontrole çağırılmış

# 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

- Hasta ilk kontrolüne 1 yıl sonra gitmiş
- İlk 6 ay ilaçlarını düzenli kullanmış, sonra kesmiş
- Kontrole gittiğinde aktif şikayeti yokmuş
  - CD4: 11 saptanmış
  - HIV RNA istenmiş
  - Aynı tedaviye tekrar başlanmış

- 11 Mayıs 2015'te polikliniğimize başvurdu
- Takiplerine devam ettiğini belirtiyor
- İlaçlarını ara sıra (?!) düzensiz kullandığını söylüyor
- Tetkikleri istendi
- 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

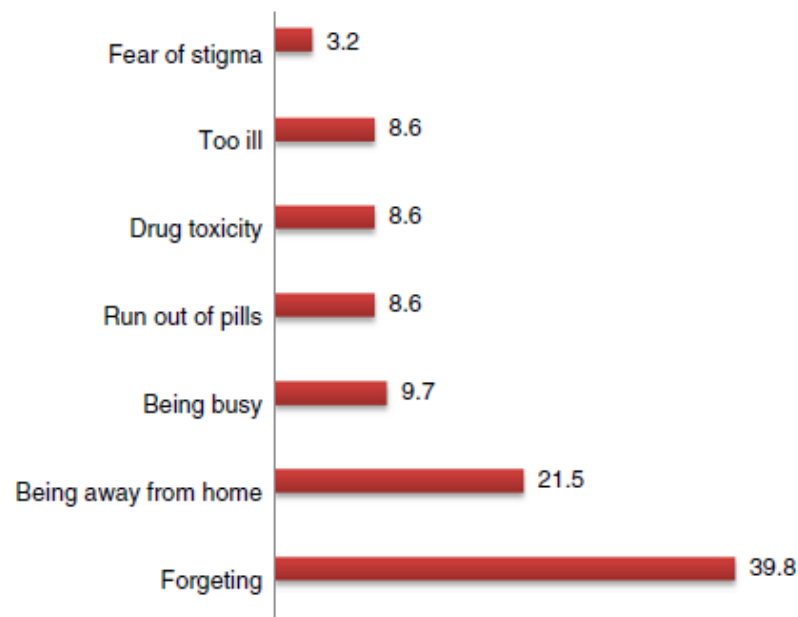
Open Access



CrossMark

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

Shiferaw Letta<sup>1\*</sup>, Asrat Demissie<sup>2</sup>, Lemessa Oljira<sup>3</sup> and Yadeta Dessie<sup>3</sup>



**Fig. 1** Reasons for skipping ARV drugs among adult patients on ART in public health institutions in Harar and Dire Dawa towns, Eastern Ethiopia, 2012

**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                    |
| Depressiom           |                  |                    |                    |                      |
| 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                |                   |
| 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 (10.8) | 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                |                   |
| 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                |                   |
| 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                |                   |

\*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<sup>1\*</sup>, Lucy Ng'ang'a<sup>2</sup>, John Williamson<sup>2</sup>, Joyce N. Wamicwe<sup>1</sup>, Shobha Vakil<sup>1</sup>, Abraham Katana<sup>2</sup>, Andrea A. Kim<sup>2</sup>

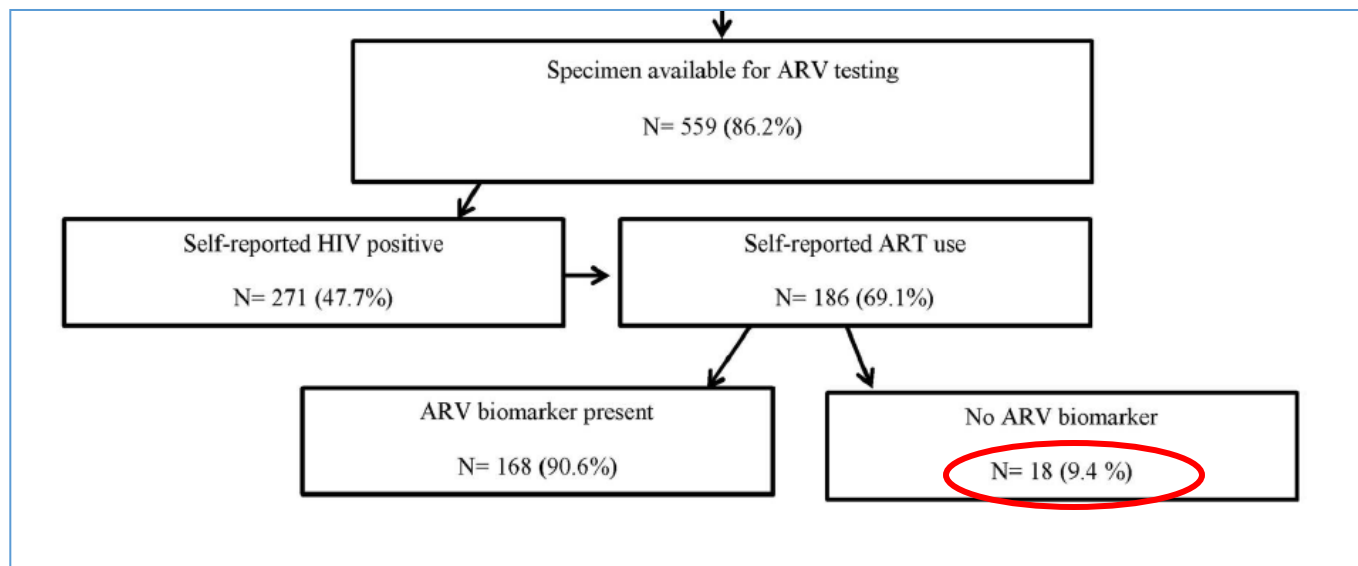


Table 1. Non-adherence to ARV drugs among HIV-infected persons receiving ART by select characteristics, Kenya, 2012.

| 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) <sup>a</sup> |
| <b>Total</b>                                                     | 186                                | 18                                                                           | 9.4 (4.9–13.8)                   |
| <b>Demographic characteristics</b>                               |                                    |                                                                              |                                  |
| <b>Sex</b>                                                       |                                    |                                                                              |                                  |
| Male                                                             | 45                                 | 4                                                                            | 10.4 (0.5–20.3)                  |
| Female                                                           | 141                                | 14                                                                           | 8.9 (4.2–13.5)                   |
| <b>Age category (years)</b>                                      |                                    |                                                                              |                                  |
| 15–29                                                            | 25                                 | 7                                                                            | 28.7 (10.3–47.0)                 |
| 30+                                                              | 161                                | 11                                                                           | 6.7 (2.7–10.6)                   |
| <b>Educational level</b>                                         |                                    |                                                                              |                                  |
| Complete primary or below                                        | 86                                 | 12                                                                           | 14.0 (6.2–21.8)                  |
| Secondary+                                                       | 100                                | 6                                                                            | 5.7 (0.4–11.0)                   |
| <b>Marital status</b>                                            |                                    |                                                                              |                                  |
| Not currently married                                            | 99                                 | 10                                                                           | 9.2 (3.2–15.2)                   |
| Currently married                                                | 87                                 | 8                                                                            | 9.5 (2.8–16.3)                   |
| <b>Wealth index</b>                                              |                                    |                                                                              |                                  |
| 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)                   |
| <b>Residence</b>                                                 |                                    |                                                                              |                                  |
| Rural                                                            | 105                                | 16                                                                           | 14.4 (7.4–21.5)                  |
| Urban                                                            | 81                                 | 2                                                                            | 2.3 (0.0–5.4)                    |
| <b>Sexual partners and risk behavior</b>                         |                                    |                                                                              |                                  |
| <b>HIV-positive partner in past year</b>                         |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                               | 145                                | 16                                                                           | 11.4 (5.6–17.2)                  |
| Yes                                                              | 41                                 | 2                                                                            | 3.8 (0.0–9.1)                    |
| <b>Sexually active in past year</b>                              |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                               | 65                                 | 8                                                                            | 10.8 (3.0–18.5)                  |
| Yes                                                              | 121                                | 10                                                                           | 8.7 (3.0–14.4)                   |
| <b>Multiple partners in past year</b>                            |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                               | 169                                | 17                                                                           | 9.3 (4.7–14.0)                   |
| Yes                                                              | 17                                 | 1                                                                            | 9.4 (0.0–27.2)*                  |
| <b>Condom use at last sex in past year</b>                       |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                               | 124                                | 14                                                                           | 10.4 (4.8–16.0)                  |
| Yes                                                              | 62                                 | 4                                                                            | 7.4 (0.4–14.4)                   |
| <b>Ever received money, gifts, or favors in exchange for sex</b> |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                               | 168                                | 17                                                                           | 9.3 (4.7–13.8)                   |
| Yes                                                              | 18                                 | 1                                                                            | 10.0 (0.0–29.1)*                 |
| <b>Ever gave money, gifts, or favors in exchange for sex</b>     |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                               | 167                                | 15                                                                           | 7.7 (3.8–11.5)                   |
| Yes                                                              | 19                                 | 3                                                                            | 21.0 (1.5–40.5)*                 |
| <b>Ever engaged in anal sex</b>                                  |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                               | 180                                | 18                                                                           | 9.7 (5.1–14.3)                   |
| Yes                                                              | 6                                  | 0                                                                            | -                                |
| <b>Recreational drug use in past year<sup>b</sup></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) <sup>a</sup> |
| Yes                                                                    | 18                                 | 3                                                                            | 28.8 (2.2–55.4)*                 |
| <b>Clinical characteristics</b>                                        |                                    |                                                                              |                                  |
| <b>Symptoms of sexually transmitted infection in past year</b>         |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                                     | 159                                | 14                                                                           | 8.4 (3.9–12.9)                   |
| Yes                                                                    | 27                                 | 4                                                                            | 15.2 (0.4–30.1)                  |
| <b>Currently on TB treatment</b>                                       |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                                     | 180                                | 16                                                                           | 8.7 (4.4–12.9)                   |
| Yes                                                                    | 6                                  | 2                                                                            | 28.7 (0.0–71.6)*                 |
| <b>Currently taking cotrimoxazole</b>                                  |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                                     | 3                                  | 0                                                                            | -                                |
| Yes                                                                    | 182                                | 18                                                                           | 9.6 (5.0–14.1)                   |
| <b>Currently taking nutritional supplements</b>                        |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                                     | 135                                | 15                                                                           | 10.5 (5.0–16.1)                  |
| Yes                                                                    | 51                                 | 3                                                                            | 6.3 (0.0–13.3)                   |
| <b>Received a HIV care box</b>                                         |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                                     | 105                                | 10                                                                           | 8.1 (2.7–13.5)                   |
| Yes                                                                    | 81                                 | 8                                                                            | 10.8 (3.8–17.8)                  |
| <b>Last HIV clinic attendance<sup>c</sup></b>                          |                                    |                                                                              |                                  |
| 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)                  |
| <b>CD4 count &lt;350 cells/mm<sup>3</sup><sup>c</sup></b>              |                                    |                                                                              |                                  |
| No                                                                     | 73                                 | 5                                                                            | 5.1 (0.0–10.6)                   |
| Yes                                                                    | 31                                 | 4                                                                            | 10.2 (0.7–19.7)                  |
| <b>Suppressed viral load HIV RNA concentration &lt;1000 copies/mL)</b> |                                    |                                                                              |                                  |
| 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<sup>a</sup>, Sarah M. Gerver<sup>b</sup>, Sarah Fidler<sup>c</sup> and Helen Ward<sup>b</sup>

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 <sup>a</sup> |                   |             |           |
| 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
  - Adolesanlar 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)                |

# 11 Mayıs 2015

| Tetkik        | Sonuç         |
|---------------|---------------|
| Hemoglobin    | 13,4          |
| Lökosit       | 8300          |
| Lenfosit      | 2400          |
| Trombosit     | 307 000       |
| BUN/kreatinin | 12/0,8        |
| GFR           | 112           |
| ALT/AST       | 23/19         |
| Sedim/CRP     | 30/0,8        |
| CD4           | 264           |
| HIV RNA       | 5730 kopya/ml |

Hasta bu sonuçları 15.07.2015'te getirdi

# ART ve tanımlar

|                                  | Tanım                                                                                                                                          |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virolojik supresyon              | ART ile 6. ayın sonunda HIV RNA'nın kullanılan yöntemin tespit sınırının altına inmiş olması                                                   |
| 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 başlandıktan 6 ay 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 ve konfirme edilmesi                                      |
| Virolojik blip                   | Virolojik supresyon sağlandıktan sonra, izole, saptanabilir HIV RNA düzeyleri olması, akabinde tekrar virolojik supresyon sağlanması           |
| Düşük düzey viremi               | Konfirme edilmiş, saptanabilir HIV RNA (<200 kopya/ml)                                                                                         |

# ART ve tanımlar

|                                  | Tanım                                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Virolojik supresyon              | ART ile 6. ayın sonunda HIV RNA <50 kopya/ml altına inmiş olması                    |
| Virolojik başarısızlık (failure) |                                                                                     |
| Tam olmayan virolojik yanıt      | ART ile 6. ayın sonunda HIV RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin üzerinde olması          |
| Virolojik rebound                | Virolojik supresyon sağlandıktan sonra, HIV RNA'nın 50 kopya/ml'nin üzerinde olması |
| Virolojik blip                   |                                                                                     |

# ART ve direnç

- ART'nin amacı HIV replikasyonunu baskılayarak seviyesini ilaç direnci gelişmeyecek düzeyin altında tutmak
- Tartışmasız olarak; HIV RNA düzeyi sürekli bir şekilde günümüzdeki mevcut testlerin saptama sınırının altında tutulursa ilaç direnç mutasyonu görülmez
- Ancak çalışmalarda düşük düzey viremi varlığının (<200 kopya/ml) viral rebound açısından bir gösterge olduğu ve ilaç direnci varlığı ile birlikte olabileceği gösterilmiştir

## HIV RNA $\geq 200$ kopya/ml

- Sürekli olarak plazma HIV RNA düzeyinin  $\geq 200$  kopya/ml olması virolojik başarısızlık olarak kabul edilmelidir
- Sıklıkla ilaç direnci mutasyonu ile birlikte
- Özellikle HIV RNA  $> 500$  kopya/ml ise bu birliktelik çok daha fazladır

# Virolojik başarısızlık; nedenleri

- **Hasta/Uyum ile ilgili faktörler**

- Uyumu etkileyen komorbiditeler (yasa dışı ilaç kullanımı, mental hastalıklar, nörokognitif bozukluklar gibi)
- Barınma veya diğer psikososyal sorunlar
- Klinik randevuları kaçırmaları
- ART'ye ulaşımın kesintiye uğraması veya kesilmesi
- ART'nin maliyeti
- İlaç yan etkileri
- İlacın doz sıklığı, fazla tablet sayısı

# Virolojik başarısızlık; nedenleri

- **AR ilaçlarla ilgili faktörler**

- Suboptimal farmakokinetik (değişken emilim, metabolizması ve rezervuarlara etki)
- Suboptimal virolojik etkinlik
- Dirence karşı düşük genetik bariyer
- Önceki suboptimal rejimlere bağlı azalmış etkinlik
- İlacın emilim için besin gerektirmesi
- İlaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimleri
- Reçeteleme hataları

# Virolojik başarısızlık; nedenleri

- **HIV ile ilişkili faktörler**

- Aktarılan veya kazanılmış ilaç direnci
- Önceki tedavi başarısızlıkları
- HIV-2 enfeksiyonu/koinfeksiyonuna bağlı doğal direnç
- Tedavi öncesi yüksek HIV RNA (bazı rejimler daha az etkili)

# Virolojik başarısızlık; ne yapmalı

- Virolojik başarısızlığın nedenini ortaya koymak gerekli, çünkü sonrasındaki yaklaşımlar farklı
- Konfirme edilir
- Uyum
- İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi sorgulanır

# Virolojik başarısızlık; ne yapmalı

- **HIV RNA testin tespit alt sınırı ile <200 kopya/ml arasında ise**

- Konsensus yok ancak tedavi değişikliği gerekmez
- Bu grup direnç riski düşük grup
- Mevcut tedaviye devam edilir, 3 ay aralarla izlenir

- **HIV RNA  $\geq 200$  ve <1000 kopya/ml ise**

- 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; ne yapmalı

- **HIV RNA >1000 kopya/ml ve direnç saptanmadığında**
  - Hemen her zaman uyumun iyi olmadığını gösterir
  - Uyumun düzeyi, uyumsuzluk nedenleri sorgulanır
  - Gerekiyorsa tedavi basitleştirilir (tablet sayısı, besin gereksinimi vb)
  - Yan etkiler sorgulanır, çok hafif yan etkiler bile uyumu etkileyebilir
  - Mevcut rejimle yan etki yoksa devam edilir
  - İyi tolere edilemiyorsa veya etkileşim varsa değişiklik düşünülür
  - Gerekirse TDM
- **HIV RNA >1000 kopya/ml ve direnç saptandığında**
  - En kısa zamanda ARV ilaçlar değiştirilir
  - İlk basamak rejimlerde başarısızlık
  - İkinci basamak rejimlerde başarısızlık

# Virolojik başarısızlık; ne yapmalı

- **HIV RNA >50 ve <500 kopya/ml ise:**

- Uyum sorgulanmalı
- Viral yük 1-2 ay sonra kontrol edilmeli
- Genotipik test mümkün değilse, ilaç değişikliği düşünülmeli, geçmişte aldığı ilaçlar ve direnç öyküsüne göre

- **HIV RNA >500 kopya/ml ve konfirme edildi ise:**

- En kısa sürede ilaç değişikliği düşünülmeli:
- Direnç mutasyonu saptanmadıysa; tekrar uyum sorgulanmalı ve ilaç düzeyi izlenmeli
- Direnç mutasyonu saptandı ise; geçmişte aldığı ilaçlara göre yeni supresif ilaç şeması oluşturulmalı
- Yeni şemanın amacı: 6 ay içinde viral yükü <50 kopya/ml yapmak

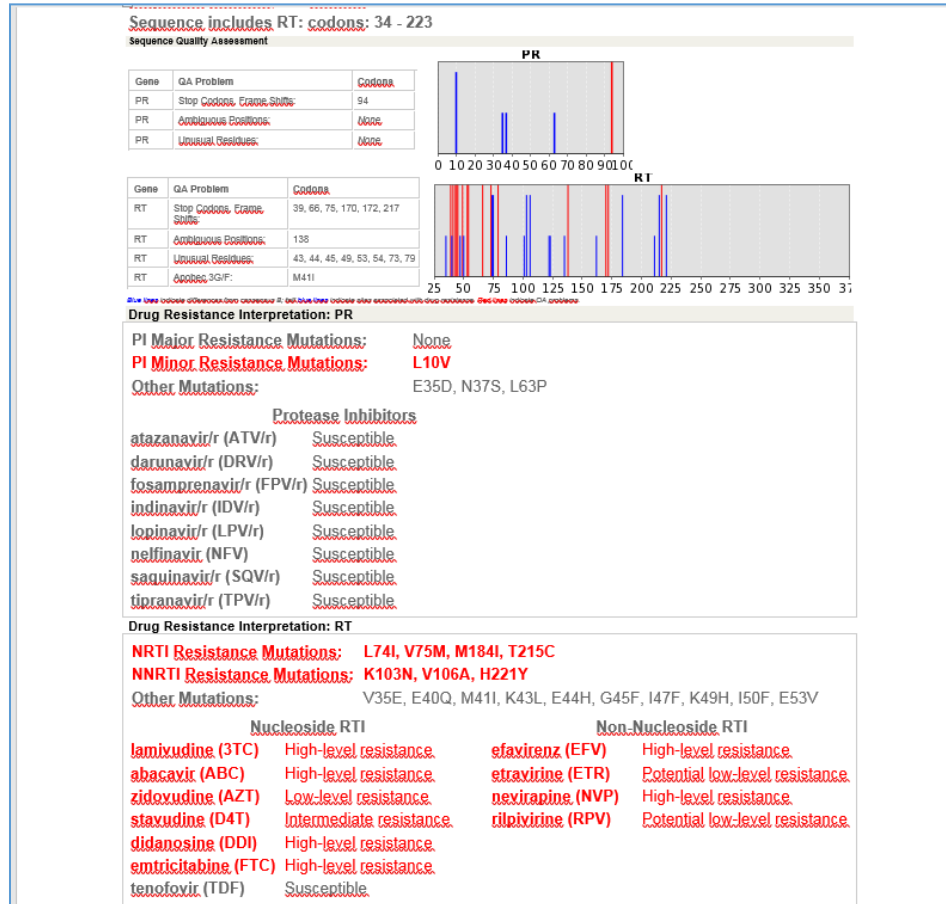
# Tetkikleri tekrar istendi

Direnç testi  
yapılmasına  
karar verildi

| Tetkik        | 11.05.2015    | 15.07.2015 |
|---------------|---------------|------------|
| Hemoglobin    | 13,4          | 14         |
| Lökosit       | 8300          |            |
| Lenfosit      | 2400          |            |
| Trombosit     | 307 000       |            |
| BUN/kreatinin | 12/0,8        |            |
| GFR           | 112           |            |
| ALT/AST       | 23/19         |            |
| Sedim/CRP     | 30/0,8        |            |
| CD4           | 264           |            |
| HIV RNA       | 5730 kopya/ml | 3          |

Ama;  
Hasta bir sonraki kontrolüne 15.07.2016'da geldi

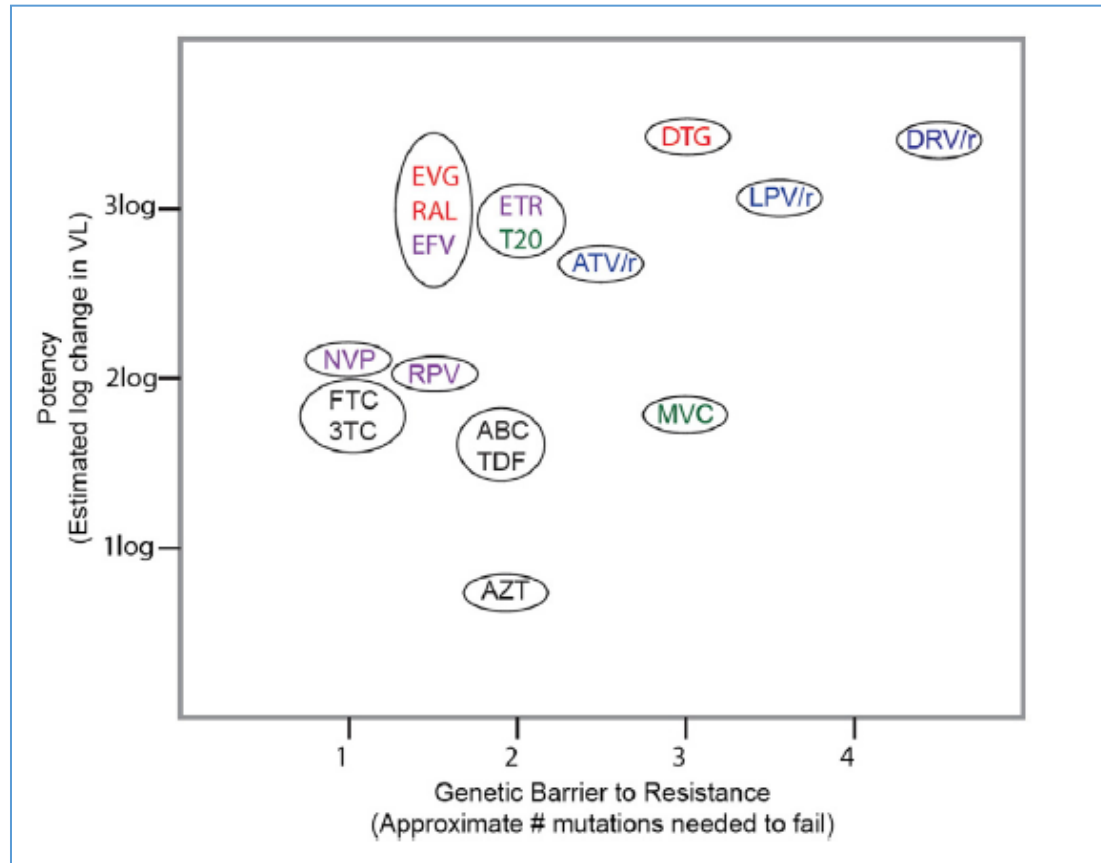
# Direnç testi sonucu



# 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



Farklı rejimlerde gelişen virolojik  
başarısızlıklarda yaklaşım

# Yeni Antiretroviral Rejim Oluşturulması

- Oluşturulacak yeni ARV Rejim, en az iki, tercihen üç tam aktif ilaçtan oluşmalı
  - Hastanın ART öyküsü, yeni ve önceki direnç testi sonuçları
- İlaç direncine rağmen bazı ARV ilaçlar kurtarma tedavisinin parçası olabilirler
  - NRTI veya PI'lar bu anlamda kullanılabilir
  - Bazı ilaçların ise kesilmesi gerekli; yeni direnç mutasyonlarının birikimine ve aynı sınıftan ilaçların kullanımını tehlikeye atabilir
    - Enfuvirtide; NNRTI'lar, özellikle EFV, NVP ve RPV, birinci jenerasyon INSTI'leri RAL veya EVG
- Kullanılacak yeni ilaç hastanın daha önce kullanmadığı bir ilaç olmalı, aynı ilaç sınıfları içinde çapraz direnç riski olabileceği unutulmamalı

# Yeni Antiretroviral Rejim Oluşturulması

- Kurtarma tedavisi oluştururken ilaçların sayısından çok ilacın etkinliği ve viral duyarlılık testleri önemli
- Direnç testleri
  - Hasta hali hazırda viral başarısızlık oluşmuş ilaçları alırken yapılabilir
  - İlaçlar kesildikten sonraki ilk 4 hafta içinde yapılabilir (HIV RNA >1000 kopya/mL ise), (hatta 500-1000 kopya/ml olsa bile)
  - Bazı hastalarda tedavi kesintiye uğratıldıktan 4 haftadan fazla süre geçmiş bile olsa direnç testi yapılmalı
  - Bazı direnç testleri NRTI, NNRTI ve PI direncine bakıyor, INSTI-direnç testini ayrıca istemek gerekiyor
    - Hastada INSTI temelli bir rejimde virolojik başarısızlık olduysa INSTI-direnç testi istenmeli

# Yeni Antiretroviral Rejim Oluşturulması

- Düşük seviyede veya aşikar viremisi olanlarda tedaviyi kesmek veya kısa bir süre için ara vermek önerilmez
  - HIV RNA'da hızlı artışa ve CD4 sayısında düşmeye neden olabilir
- HBV/HIV koinfeksiyonu olan hastalarda yeni rejimde HBV'ye aktif etkin ilaçlara devam edilmeli
  - Kesilmesi durumunda HBV reaktivasyonu ve ciddi hepatosellüler hasar gelişebilir

ilk basamak rejimlerde başarısızlık

# NRTI + NNRTI rejiminde başarısızlık

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

LPV/r

- NRTI + PI/r veya INSTI
  - NRTI + PI/r veya RALveya
- PI/r + INSTI kullanılabilir
  - PI/r + RAL

NRTI direnci olsa  
bile bu rejimlerle  
tedavi edilebilir  
(AIII)

# NRTI + NNRTI rejiminde başarısızlık

- DAWNING çalışması: 2 NRTI + LPV/r ile 2 NRTI + DTG
- NNRTI bazlı ilk basamak rejimlerde başarısızlık olduğunda seçeneklerden birisi;
  - **2 NRTI + INSTI**
  - Seçilen NRTI'lerden sadece birisi tam aktif ise veya uyum ile ilgili endişe duyuluyorsa
  - DTG tercih edilmeli (RAL ve EVG yerine)

# NRTI + boosted PI rejiminde başarısızlık

- Yetersiz uyum
- İlaç-ilaç etkileşimi
- İlaç-besin etkileşimi
- Bunlar yoksa; uyumu artırarak aynı rejime devam etmek
- Direnç testi yapılmalı
- Uyumsuzluk ve etkileşim sorunu devam ediyorsa farklı bir boosted PI veya PI içermeyen rejimlere geçilebilir (2 NRTI + INSTI gibi)
  - Seçilen NRTI'lerden sadece birisi tam aktif ise veya uyum ile ilgili endişe duyuluyorsa
  - DTG tercih edilmeli (RAL ve EVG yerine)

# NRTI + INSTI rejiminde başarısızlık

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



## başarısızlık

- 3TC veya FTC direnci
- Olası INSTI direnci

- RAL veya EVG direncinde virüs sıklıkla DTG'e duyarlıdır
- İlk basamak INSTI başarısızlığında henüz klinik çalışma yok
- Eğer INSTI direnci yoksa
  - 2 NRTI (en az biri tam aktif) + boosted PI (AIII)
  - boosted PI + INSTI (BII)
  - 2 NRTI (en az biri tam aktif) + DTG kullanılabilir (AIII)

# NRTI + INSTI rejiminde başarısızlık

- Eğer RAL ve EVG direnci var, DTG'e duyarlı ise;
  - 2 NRTI (en az biri tam aktif) + boosted PI (AIII)
  - 2 tam aktif NRTI + günde iki kez DTG (AIII)
  - boosted PI + günde iki kez DTG (AIII)

# Tedavi değişikliği (15.07.2016)

- **NRTI + NNRTI rejiminde başarısızlık**

- NRTI + PI/r veya
- NRTI + INSTI veya
- PI/r + INSTI kullanılabilir

NRTI dir  
bile bu r  
tedavi edilebilir  
(AIII)

- **2 NRTI + INSTI**

- Seçilen NRTI'lerden sadece birisi tam aktif ise veya uyum ile ilgili endişe duyuluyorsa
- DTG tercih edilmeli (RAL ve EVG yerine)

- TDF/FTC + DTG'e geçildi



# izlem

TDF/FTC  
+ DTG

| Tetkik        | 11.05.2015    | 15.07.2015      | 15.07.2016      | 26.09.2016   |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Hemoglobin    | 13,4          | 14,2            | 14,8            | 15,1         |
| Lökosit       | 8300          | 7550            | 6030            | 6240         |
| Lenfosit      | 2400          | 1860            | 1120            | 1460         |
| Trombosit     | 307 000       | 357 000         | 313 000         | 297 000      |
| BUN/kreatinin | 12/0,8        | 12/0,7          | 11/0,7          | 14/0,9       |
| GFR           | 112           | 115             | 117             | 96           |
| ALT/AST       | 23/19         | 30/18           | 33/24           | 46/25        |
| Sedim/CRP     | 30/0,8        | 24/0,5          | 21/0,6          |              |
| CD4           | 264           | 223             | 144             | 189          |
| HIV RNA       | 5730 kopya/ml | 32 500 kopya/ml | 94 700 kopya/ml | 158 kopya/ml |

İkinci basamak rejimlerde  
başarısızlık

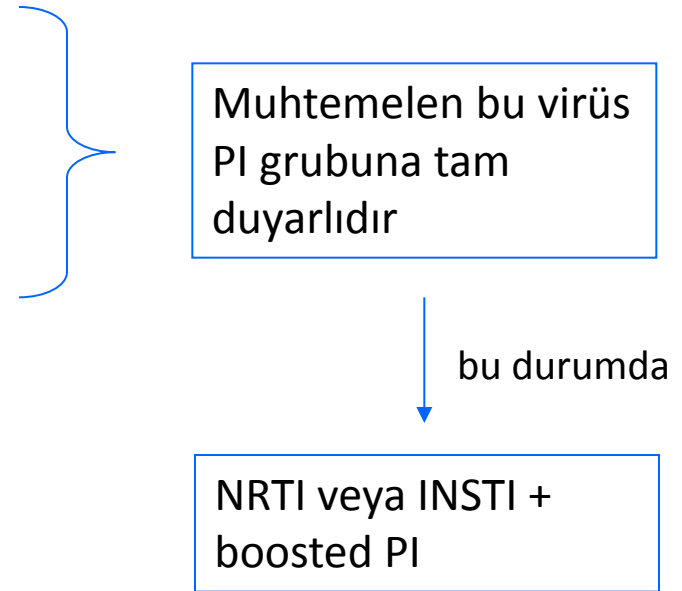
# Tam virolojik baskılanma sağlayacak tedavi seçeneklerinde direnç

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

- PI direnci yok

veya

- Daha önce PI kullanmamış



- 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

# Tam aktif ARV seçeneği olmayan 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

# İzlem

TDF/FTC  
+ DTG

| Tetkik        | 11.05.2015       | 15.07.2015      | 15.07.2016         | 26.09.2016   | 25.07.2017      |
|---------------|------------------|-----------------|--------------------|--------------|-----------------|
| Hemoglobin    | 13,4             | 14,2            | 14,8               | 15,1         | 13,6            |
| Lökosit       | 8300             | 7550            | 6030               | 6240         | 5340            |
| Lenfosit      | 2400             | 1860            | 1120               | 1460         | 1530            |
| Trombosit     | 307 000          | 357 000         | 313 000            | 297 000      | 279 00          |
| BUN/kreatinin | 12/0,8           | 12/0,7          | 11/0,7             | 14/0,9       | 12/0,7          |
| GFR           | 112              | 115             | 117                | 96           | 109             |
| ALT/AST       | 23/19            | 30/18           | 33/24              | 46/25        | 45/32           |
| Sedim/CRP     | 30/0,8           | 24/0,5          | 21/0,6             |              | 19/1,2          |
| CD4           | 264              | 223             | 144                | 189          | 168             |
| HIV RNA       | 5730<br>kopya/ml | 32 500 kopya/ml | 94 700<br>kopya/ml | 158 kopya/ml | 58 700 kopya/ml |

# İzlem

TDF/FTC  
+ DTG

| Tetkik        | 11.05.2015       | 15.07.2015         | 15.07.2016         | 26.09.2016   | 25.07.2017         | 25.08.2017     |
|---------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------------------|----------------|
| Hemoglobin    | 13,4             | 14,2               | 14,8               | 15,1         | 13,6               | 14             |
| Lökosit       | 8300             | 7550               | 6030               | 6240         | 5340               | 6970           |
| Lenfosit      | 2400             | 1860               | 1120               | 1460         | 1530               | 1900           |
| Trombosit     | 307 000          | 357 000            | 313 000            | 297 000      | 279 00             | 306 000        |
| BUN/kreatinin | 12/0,8           | 12/0,7             | 11/0,7             | 14/0,9       | 12/0,7             | 15/1           |
| GFR           | 112              | 115                | 117                | 96           | 109                | 84             |
| ALT/AST       | 23/19            | 30/18              | 33/24              | 46/25        | 45/32              |                |
| Sedim/CRP     | 30/0,8           | 24/0,5             | 21/0,6             |              | 19/1,2             |                |
| CD4           | 264              | 223                | 144                | 189          | 168                | 228            |
| HIV RNA       | 5730<br>kopya/ml | 32 500<br>kopya/ml | 94 700<br>kopya/ml | 158 kopya/ml | 58 700<br>kopya/ml | 84<br>kopya/ml |

# izlem

TDF/FTC  
+ DTG

| Tetkik        | 11.05.2015       | 15.07.2016         | 26.09.2016   | 25.07.2017         | 25.08.2017  | 20.10.2017 |
|---------------|------------------|--------------------|--------------|--------------------|-------------|------------|
| Hemoglobin    | 13,4             | 14,8               | 15,1         | 13,6               | 14          |            |
| Lökosit       | 8300             | 6030               | 6240         | 5340               | 6970        |            |
| Lenfosit      | 2400             | 1120               | 1460         | 1530               | 1900        |            |
| Trombosit     | 307 000          | 313 000            | 297 000      | 279 00             | 306 000     |            |
| BUN/kreatinin | 12/0,8           | 11/0,7             | 14/0,9       | 12/0,7             | 15/1        | 15/1,2     |
| GFR           | 112              | 117                | 96           | 109                | 84          | 68         |
| ALT/AST       | 23/19            | 33/24              | 46/25        | 45/32              |             |            |
| Sedim/CRP     | 30/0,8           | 21/0,6             |              | 19/1,2             |             |            |
| CD4           | 264              | 144                | 189          | 168                | 228         | 237        |
| HIV RNA       | 5730<br>kopya/ml | 94 700<br>kopya/ml | 158 kopya/ml | 58 700<br>kopya/ml | 84 kopya/ml | Negatif    |

RESEARCH ARTICLE

Open Access

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



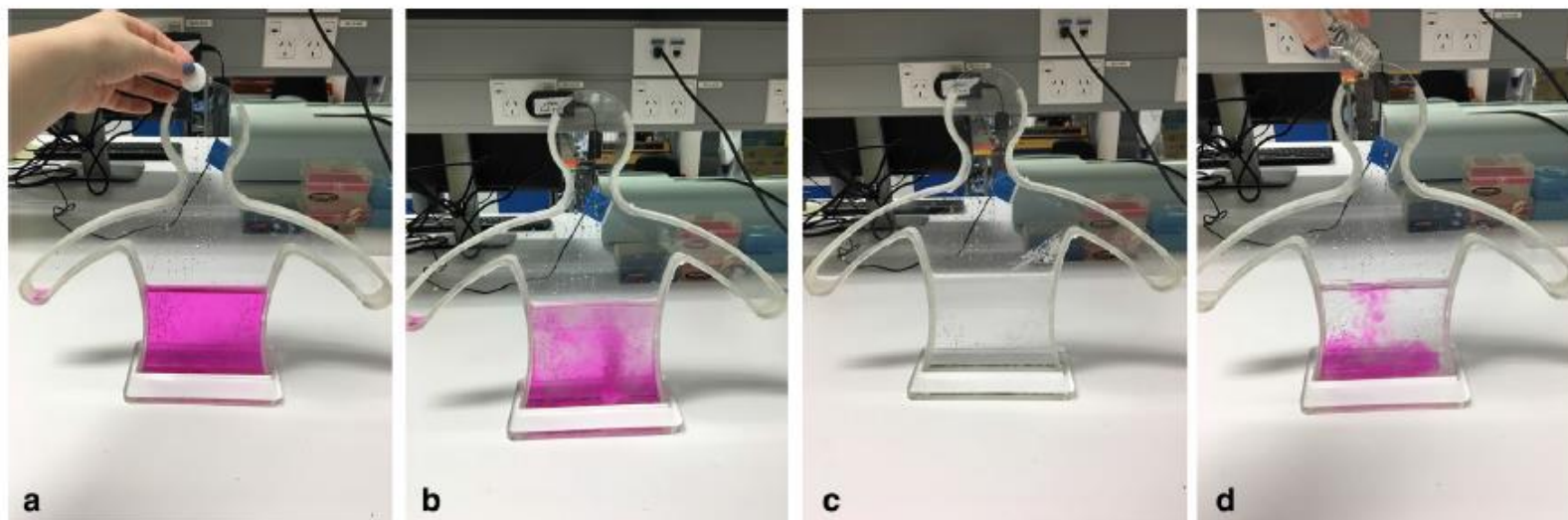
Habib O. Ramadhani<sup>1,2\*</sup>, Charles Muiruri<sup>4</sup>, Venance P. Maro<sup>1</sup>, Michael Omondi<sup>4</sup>, Julian B. Mushi<sup>5</sup>, Eileen S. Lirhunde<sup>6</sup> and John A. Bartlett<sup>3,4</sup>

| Characteristics                 | All Patients<br><i>n</i> = 402 | Optimal Adherence<br><i>n</i> = 223 | Sub-optimal Adherence<br><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 <sup>3</sup>     | 224 (55.7)                     | 129 (57.9)                          | 95 (53.1)                               |
| ≥ 350 cells/mm <sup>3</sup>     | 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)                               |

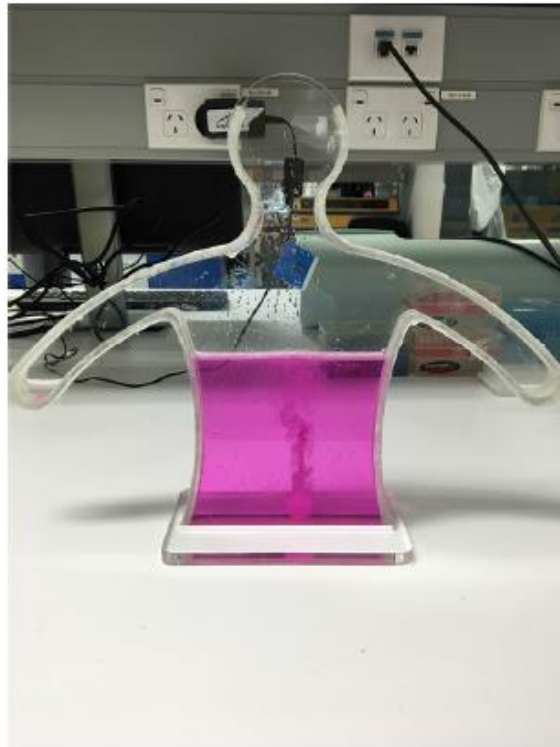
GUEST EDITORIAL

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

Annie S. K. Jones<sup>1</sup> · Keith J. Petrie<sup>1</sup> 



**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!!

