

5 EKİM 2019
DİVAN İSTANBUL

HIV İLE İLİŞKİLİ
KOMORBİDİTELER
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla
33

Rehberler Eşliğinde Akılcı Antiretroviral Kullanımı

DOÇ DR ULUHAN SİLİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD



Tıp Fakültesi

İLACIM

NE EKŞİK
NE FAZLA!

Akılcı İlaç Kullanımı



World Health
Organization

Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu



T.C. Sağlık Bakanlığı

Akılcı İlaç Kullanımı, DSÖ'nün 1985 yılında Nairobi'de tanımlamış olduğu şekliyle;

“Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre **uygun** ilacı, uygun **süre** ve **dozda**, en uygun **maliyetle** ve **kolayca** sağlayabilmeleridir.”

Bir endikasyon için uygun ilaç, **etkililik**, **güvenlik** ve **maliyet** kriterleri dikkate alınmışsa, **akılcı** olarak seçilebilir.



Akılcı İlaç Kullanımı

Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu



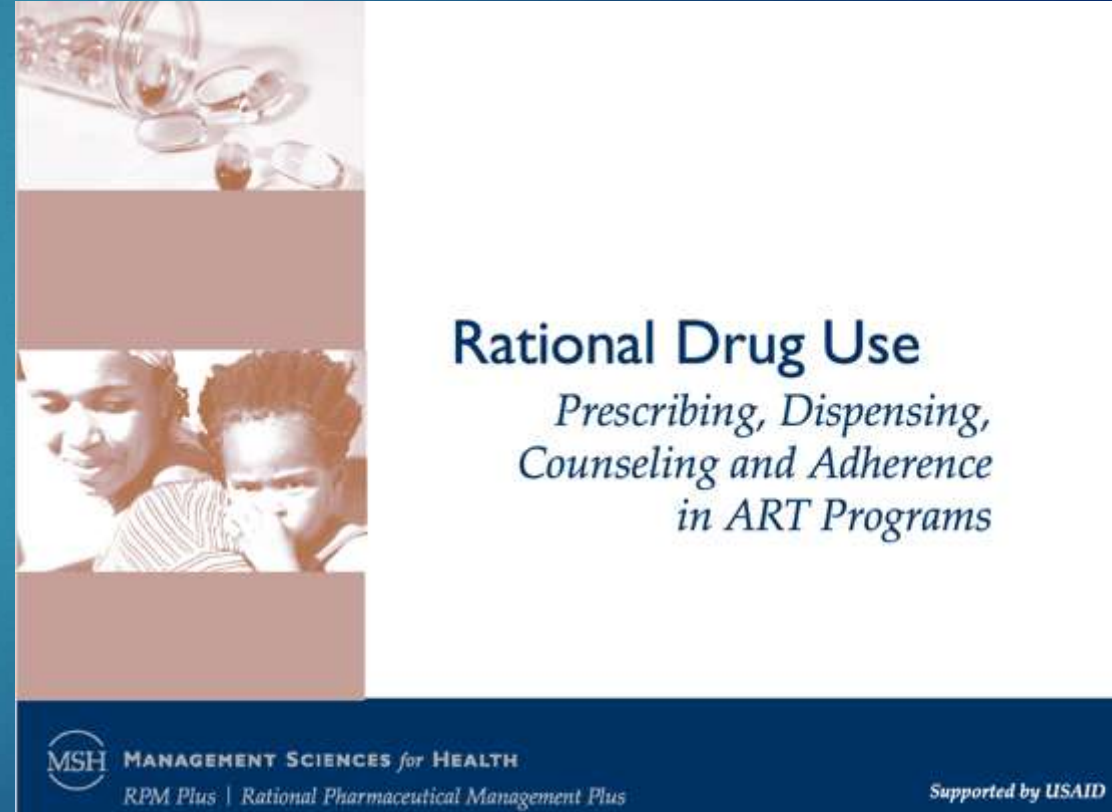
TC Sağlık Bakanlığı

Akılcı İlaç Kullanımının uygulanmasındaki hatalar nelerdir?

- ▶ Teşhisin doğru yapılmaması,
- ▶ Uygun olmayan tedavi ve ilaç seçimi,
- ▶ İlaçlı tedavi planlanıyorsa reçetenin eksik düzenlenmesi veya doğru düzenlenmemesi,
- ▶ İlaçların, doz ayarlamasının uygun olmayan şekilde planlanması,
- ▶ Hastaya doğru ilacın sunulmaması,
- ▶ İlaç kutularında yapılan işaretleme, bilgilendirme ve etiketlemelerin hatalı veya eksik yapılması,
- ▶ Hasta ile olan iletişim eksikliği,
- ▶ Hastalık, tedavi süreci, ilaç kullanımı, uygulama ve saklama koşulları, yan etkiler ile ilgili yeterli bilgilendirmenin hastaya yapılmaması veya eksik yapılması,
- ▶ Hasta uyumunun eksikliği

ART bağlamında Akılcı İlaç Kullanımı

- ▶ ART
 - ▶ çapraşık (complex)
 - ▶ birkaç ilacın kombinasyonu
 - ▶ hayat boyu alınması gereken bir tedavi
 - ▶ devamlı gelişim halinde
- ▶ ART kullanımı akılcı olmadığında
 - ▶ tedavi başarısızlığı
 - ▶ ilaç direnci gelişimi
 - ▶ toksisite riski
 - ▶ zarar, ziyan
- ▶ **ART için AİK ilk günden başlar!**



Rehberlerde birinci basamak ART

Antiretroviral tedavi	EACS (9.1) 2018	AIDSinfo 2019	IAS 2018
TAF/FTC/BIC	✓	✓	✓
ABC/3TC/DTG	✓	✓	✓
TAF/FTC + DTG	✓	✓	✓
TAF/FTC + RAL	✓	✓	-
TAF/FTC/RPV	✓	-	-
TAF/FTC + DRV/r	✓	-	-
TAF/FTC/EVG/c	-	-	-

ART başlamadan dikkate alınması gerekenler

Antiretroviral tedavi

TAF/FTC/BIC

ABC/3TC/DTG

TAF/FTC + DTG

TAF/FTC + RAL

TAF/FTC/RPV

TAF/FTC + DRV/r

TAF/FTC/EVG/c

Tüm hastalarda

- ▶ HIV-1 RNA düzeyi
- ▶ CD4 sayısı
- ▶ Genotipik direnç analizi
- ▶ HLA-B*5701 pozitifliği
- ▶ Kişisel tercih
- ▶ Rejime uyumç öngörüsü

ART başlamadan dikkate alınması gerekenler

Antiretroviral tedavi

TAF/FTC/BIC

ABC/3TC/DTG

TAF/FTC + DTG

TAF/FTC + RAL

TAF/FTC/RPV

TAF/FTC + DRV/r

TAF/FTC/EVG/c

Komorbid ve diğer bazı durumlar

- ▶ Kardiovasküler hastalık
- ▶ Hiperlipidemi
- ▶ Renal hastalık
- ▶ Hepatik hastalık
- ▶ Osteopeni/ osteoporoz
- ▶ Psikiyatrik hastalık
- ▶ Nörolojik hastalık
- ▶ Uyuşturucu ilaç/ narkotik replasman tedavisi
- ▶ Hamilelik veya potansiyeli
- ▶ Ko-enfeksiyonlar: HBV, HCV, TB

ART başlamadan dikkate alınması gerekenler

Antiretroviral tedavi

TAF/FTC/BIC

ABC/3TC/DTG

TAF/FTC + DTG

TAF/FTC + RAL

TAF/FTC/RPV

TAF/FTC + DRV/r

TAF/FTC/EVG/c

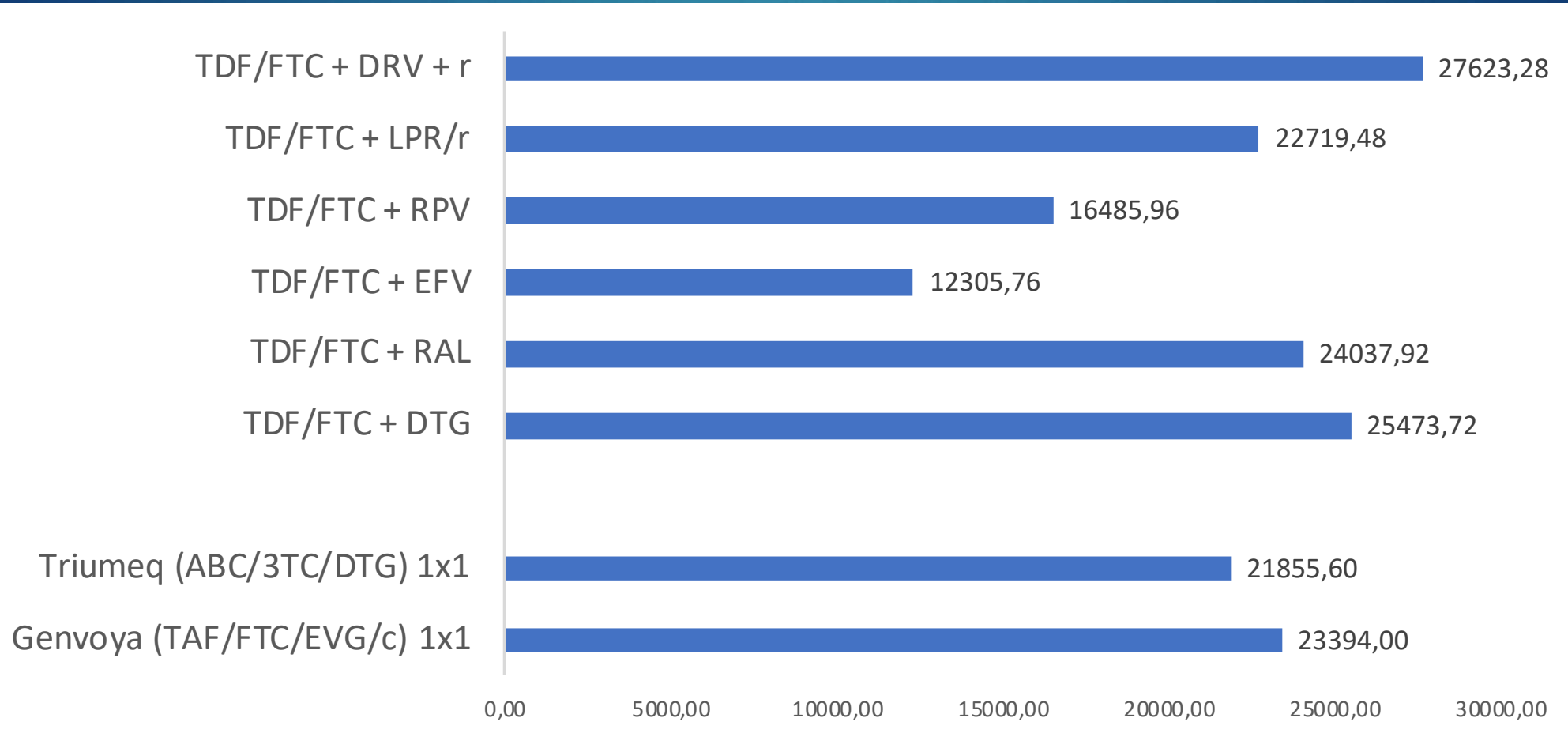
Rejime özel durumlar

- ▶ Direnç gelişim potansiyeli (genetik bariyer)
- ▶ Potansiyel yan etkiler
- ▶ Bilinen veya potansiyel ilaç etkileşimleri
- ▶ Kolaylık (convenience)
 - ▶ hap sayısı, doz aralığı, tek tablet, besin gereksinimi
- ▶ Maliyet ve ilaca ulaşım

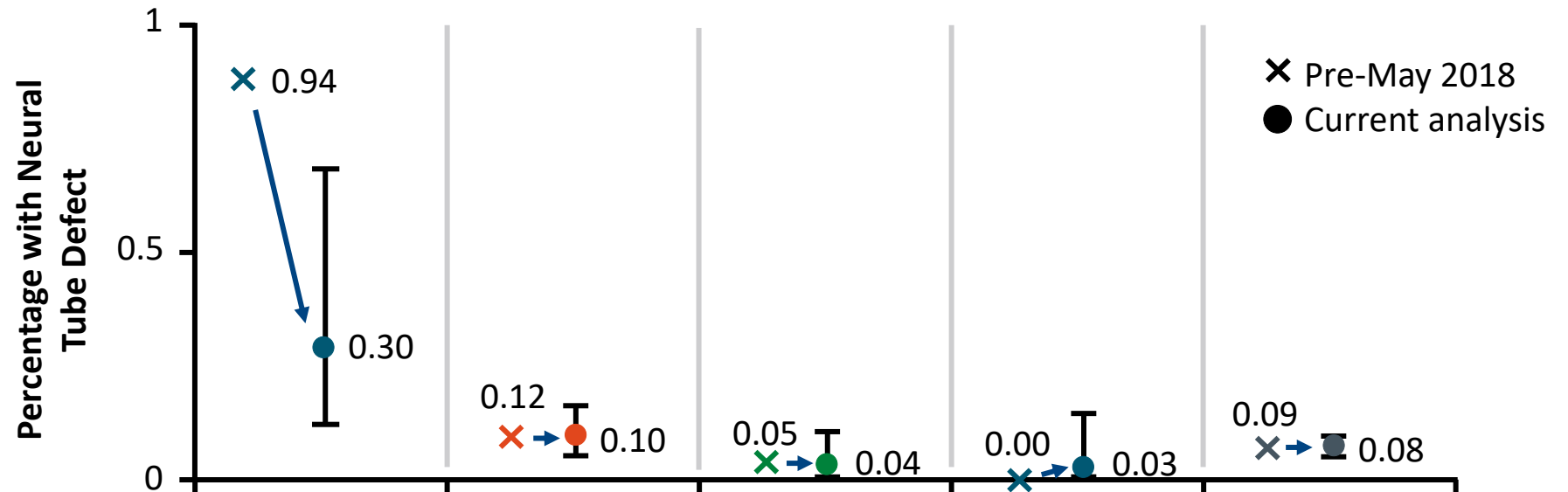
ART_MALİYET 10-2019

ART	Raporu olan hastada 1 aylık maliyet (kamuda ödenen fiyatı)
Truvada (TDF/FTC) 1x1	798,57
Sidatria (TDF/FTC) 1x1	798,52
Hivent (TDF/FTC) 1x1	798,52
Combivir (AZT/3TC) 2x1	221,83
Stocrine (Efavirenz) 1x1	226,91
Edurant (Rilpivirine) 1x1	575,26
Kaletra (LPR/r) 2x2	1094,72
Prezista 400mg (Darunavir) 1x2	1446,04
Norvir (Ritonavir) 1x1	57,33
Tivicay (Dolutegravir) 1x1	1324,24
Isentress (Raltegravir) 2x1	1204,59
Genvoya (TAF/FTC/EVG/c) 1x1	1949,50
Triumeq (ABC/3TC/DTG) 1x1	1821,30

ART_MALİYET_10-2019



Tsepamo: Prevalence of NTDs by ARV Exposure



	Conception			Pregnancy	HIV Negative (n = 89,372)
	DTG (n = 1683)	Non-DTG (n = 14,792)	EFV (n = 7959)	DTG (n = 3840)	
Total NTDs per exposures, n/N	5/1683	15/14792	3/7959	1/3840	70/89372
Prevalence difference, % (95% CI)	Ref	0.20 (0.01-0.59)	0.26 (0.07-0.66)	0.27 (0.06-0.67)	0.22 (0.05-0.62)
NTDs per exposures since May 2018, n/N	1/1275	1/3492	0/2172	1/1028	9/23,315

**UPDATE OF
RECOMMENDATIONS ON
FIRST- AND SECOND-LINE
ANTIRETROVIRAL REGIMENS**

JULY 2019

WHO recommends dolutegravir as preferred HIV treatment option in all populations

22 July 2019 | News release | Mexico City

Table 1. Preferred and alternative first-line ART regimens

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; PI/r: protease inhibitor boosted with ritonavir; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarate

^aEffective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

^bEFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10% or higher. DTG-based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

^cTAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

^dFor age and weight groups with approved DTG dosing.

^eRAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

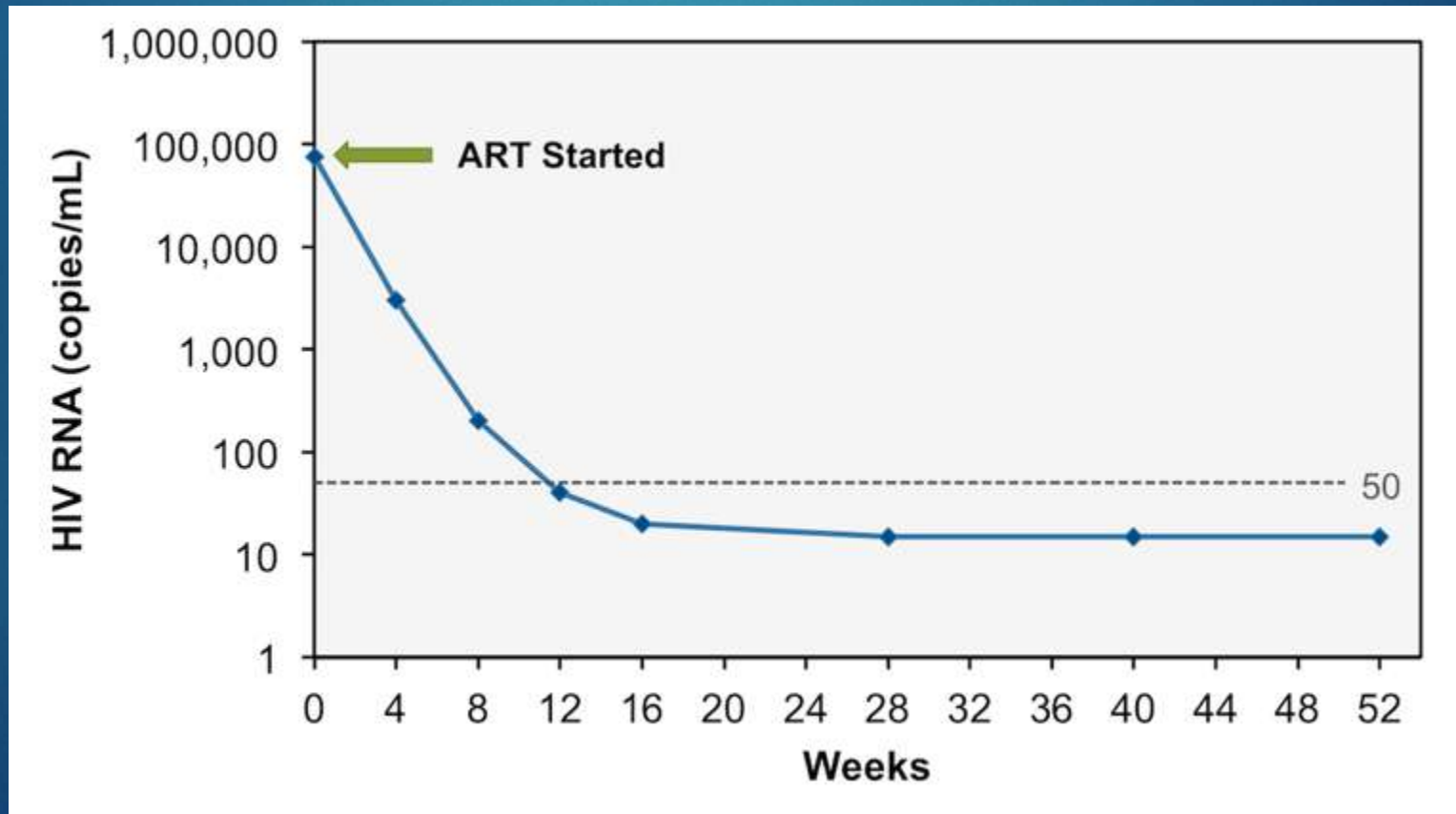
^fFor age and weight groups with approved TAF dosing.

^gEFV should not be used for children younger than three years of age.

^hNeonates starting ART with an RAL-based regimen should transition to an LPV/r solid formulation as soon as possible.

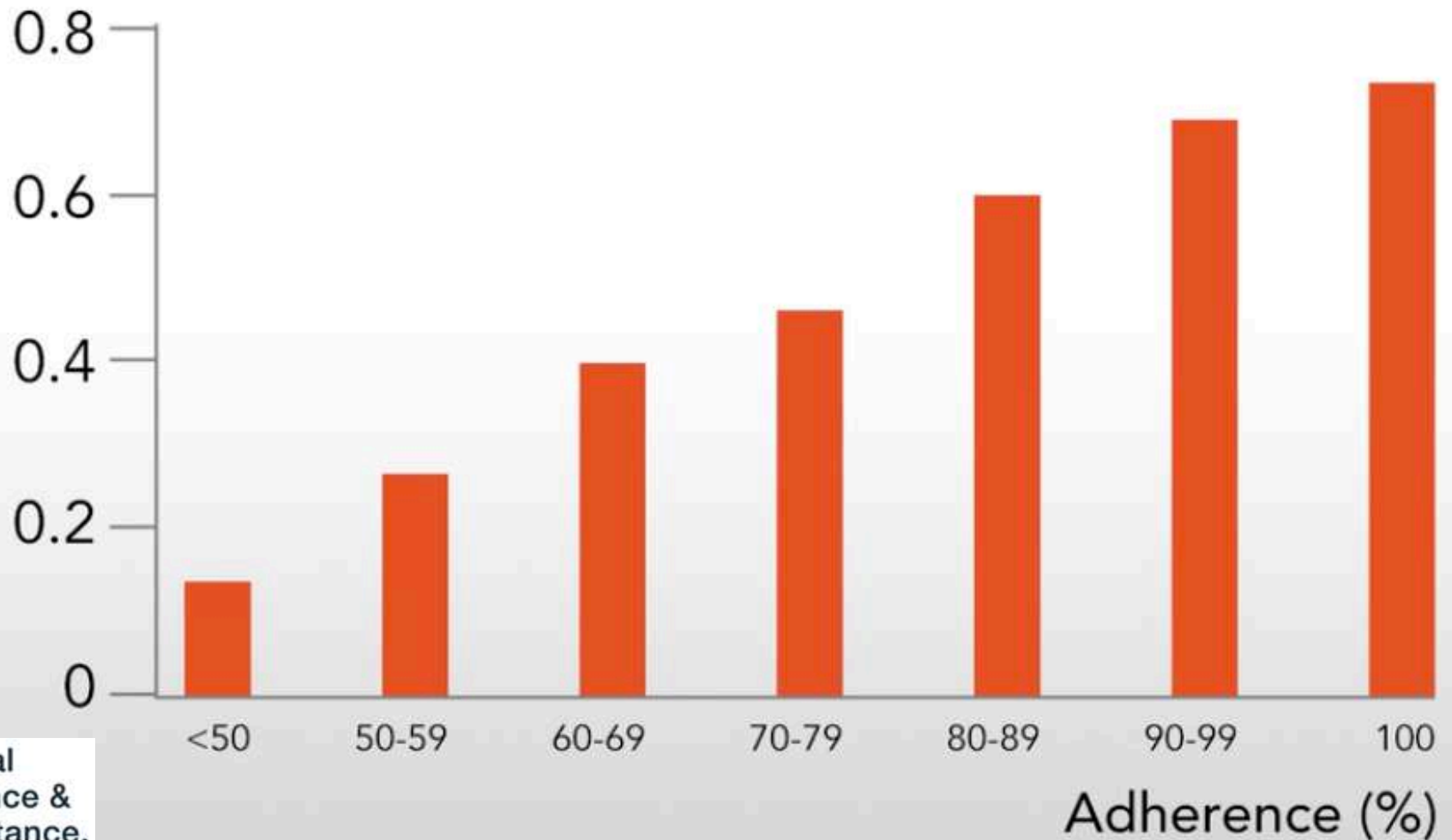
ⁱLPV/r syrup or granules can be used if starting after two weeks of age.

Virolojik baskılama (suppression)



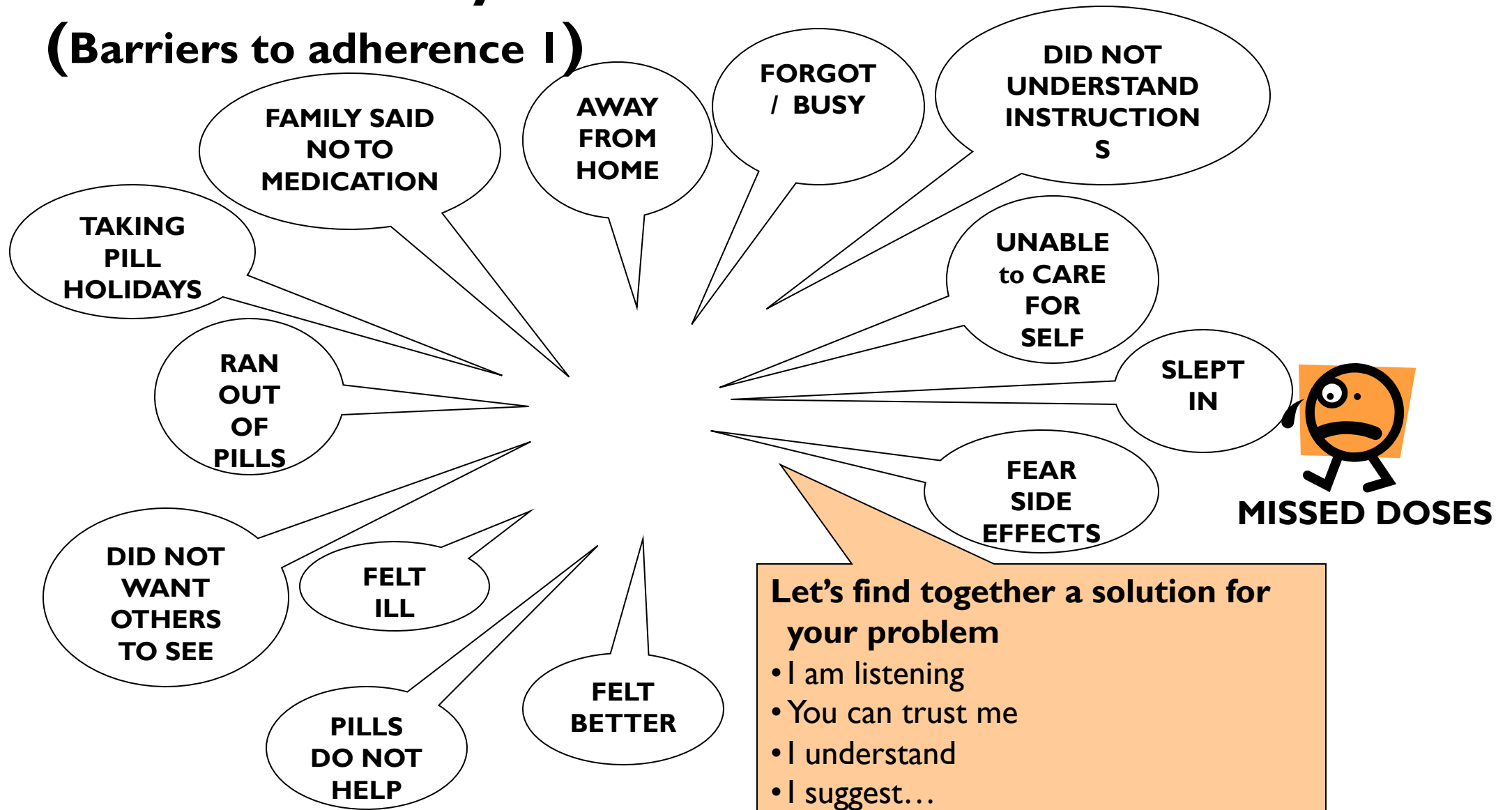
ADHERENCE TO HAART AND VIRAL SUPPRESSION

Proportion of patients with HIV-1 RNA <400 copies/ml



Adherence: Why do Patients Miss Doses?

(Barriers to adherence I)



Let's find together a solution for your problem

- I am listening
- You can trust me
- I understand
- I suggest...
- What do you think?
- I'll explain to you how to take these medicines

Olgu

- ▶ 49 yaşı, kadın
- ▶ eşi HIV pozitif
- ▶ PCP
- ▶ HIV-RNA 904229 kopya/mL
- ▶ CD4 56 hc/ μ L

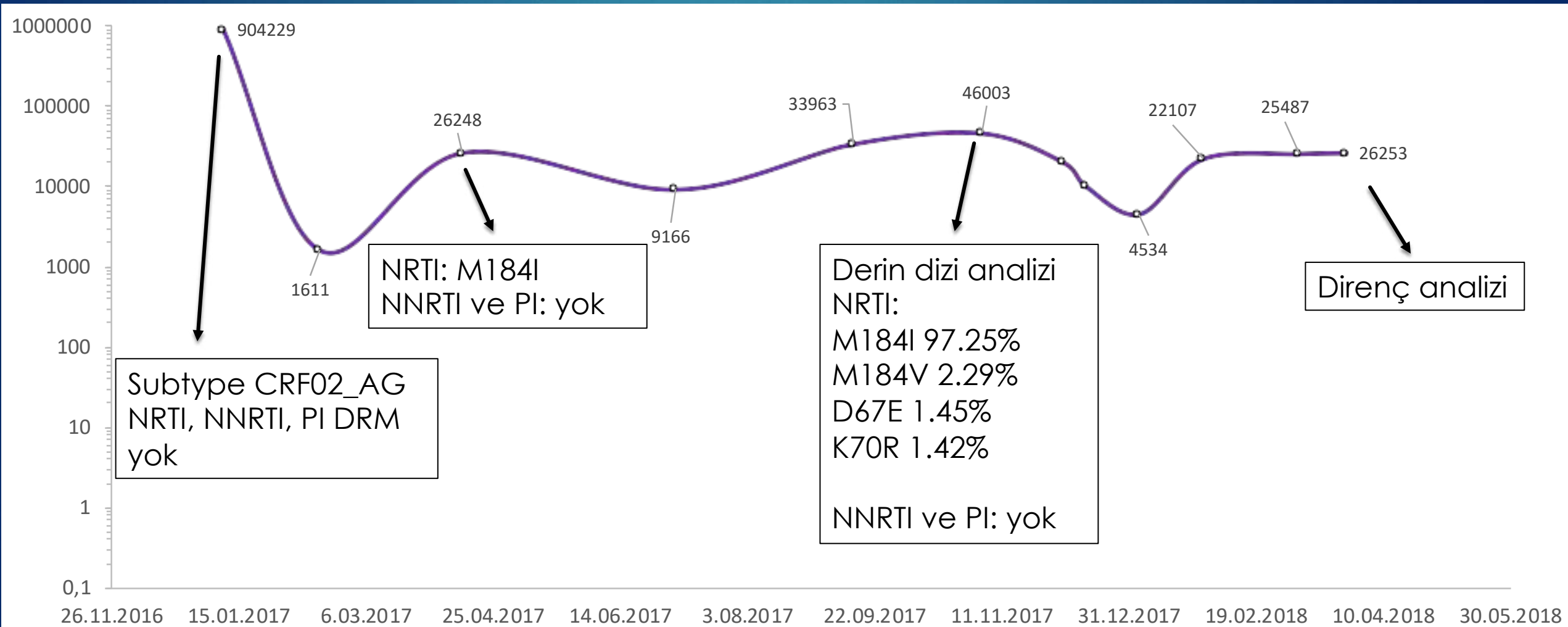


TDF/FTC/EVG/c

AZT/3TC+
LPV/r

TAF/FTC/EVG/c

+DRV



ARV Dispensing – Clear Patient Presentations

Dispensing Weekly Patient Reminder Pill Boxes:

d4T(40mg) + 3TC + NVP

- Patients OVER 60 Kg: d4T (40mg)+ 3TC + NVP

Dispense from the bottle/pack into the patient reminder boxes, one box for morning (blue), one box for night-time (pink), one section for each day of the week.



↑ examples of 1-week reminder pill boxes for AM & PM use by adults weighing over 60kg during the first 2 weeks of ART

↑ examples of 1-week reminder pill boxes for AM & PM use by adults weighing over 60kg after the first 2 weeks of ART

NOTE that for the first two weeks, the morning patient reminder box (blue) will only contain two tablets.

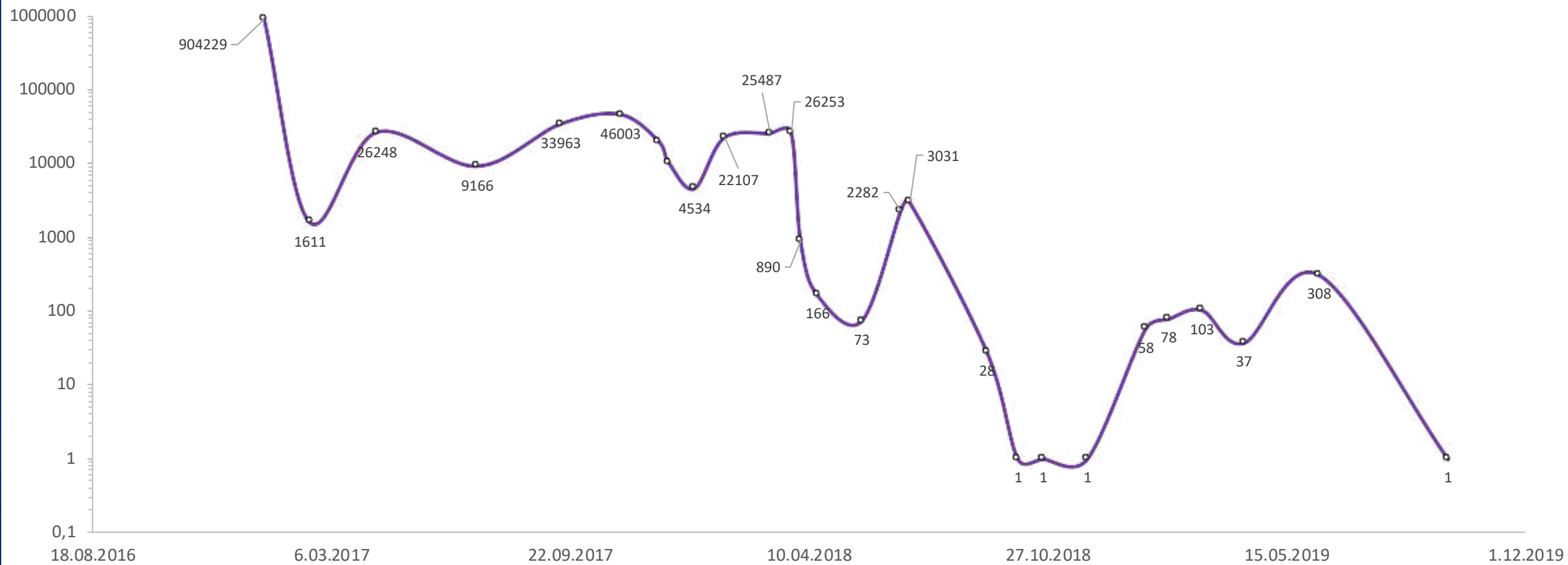
Nevirapine is to be taken only once a day for the first two weeks and by convention this is taken in the

TDF/FTC/EVG/c

AZT/3TC+LPV/r

TAF/
FTC/
EVG/
c

TAF/FTC/EVG/c + DRV



TAF/FTC/EVG/c uyumsuzluğunda

- ▶ Sanger:
 - ▶ NRTI: M184V, K70N
- ▶ Derin dizi analizi:
 - ▶ INSTI:
 - ▶ E92Q 99%
 - ▶ H51Y 89%
 - ▶ E157Q 6.27%

Drug Resistance Interpretation: IN

IN Major Resistance Mutations:	E92Q
IN Accessory Resistance Mutations:	H51Y, E157Q
Other Mutations:	None

Integrase Strand Transfer Inhibitors

bictegravir (BIC)	Low-Level Resistance
dolutegravir (DTG)	Low-Level Resistance
elvitegravir (EVG)	High-Level Resistance
raltegravir (RAL)	Intermediate Resistance

	ART (gün)	ART (ay)	ART (sene)	HIV-RNA (IU/mL)	lenfosit	%CD4	CD4	ART
1.07.2016	0	0	0,0	98502			654	TDF/FTC+EFV
1.10.2016	92	3	0,3	196449				TDF/FTC+EFV --> TDF/FTC/EVG/c
1.01.2017	184	6	0,5	77806				TDF/FTC/EVG/c
6.02.2017	220	7	0,6	188203				TDF/FTC/EVG/c
24.02.2017	238	8	0,7	135863				TDF/FTC/EVG/c
18.04.2017	291	10	0,8	94743				TDF/FTC/EVG/c --> DRV/r+DTG
1.05.2017	304	10	0,8	135853				DRV/r+DTG --> DRV/r+RAL
8.05.2017	311	10	0,9	135853				DRV/r+RAL --> TDF/FTC+DRV/r
19.06.2017	353	12	1,0	55656				TDF/FTC+DRV/r
21.07.2017	385	13	1,1	88399				TDF/FTC+DRV/r
18.09.2017	444	15	1,2	294506				TDF/FTC+DRV/r
7.11.2017	494	16	1,4	375100			220	TDF/FTC+DRV/r
18.12.2017	535	18	1,5	44468	1700	22	374	

Viroseq: NRTI, NNRTI ve PI ile ilişkili DRM **yok**
Illumina: INSTI ile ilişkili DRM **yok**



5 EKİM 2019
DİVAN İSTANBUL

HIV İLE İLİŞKİLİ
KOMORBİDİTELER
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla
33

Rehberler Eşliğinde Akılcı
Antiretroviral Kullanımı

Dikkatiniz için teşekkürler!

DOÇ DR ULUHAN SİLİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD



Tıp Fakültesi