

# Antiretroviral Tedavi Kılavuzlarında Yenilikler

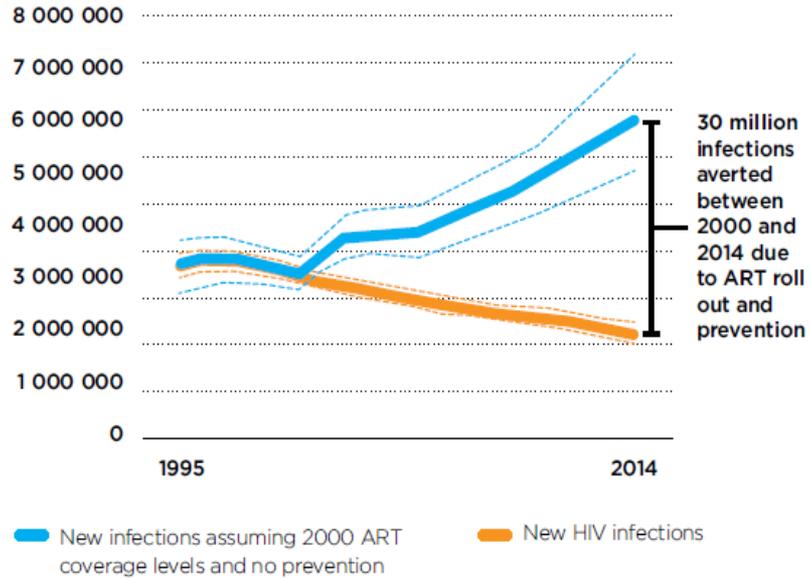
Dr.Gülşen Mermut

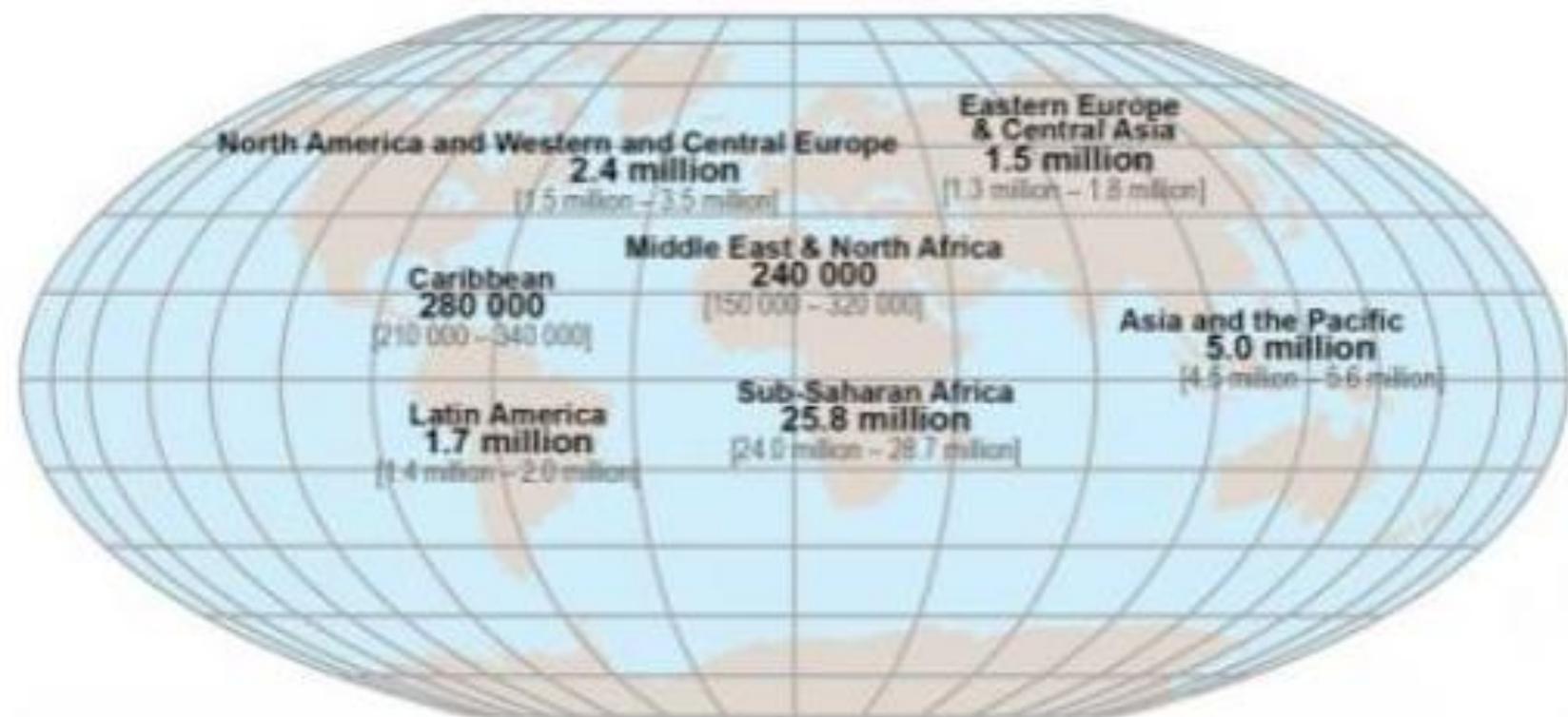
EÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD-  
KLİMİK İzmir - 26.05.2016

# Yeni HIV enfeksiyonu

- Yeni HIV enfeksiyonunda 2000'den beri **% 35** azalma
  - 2014'de 2 milyon

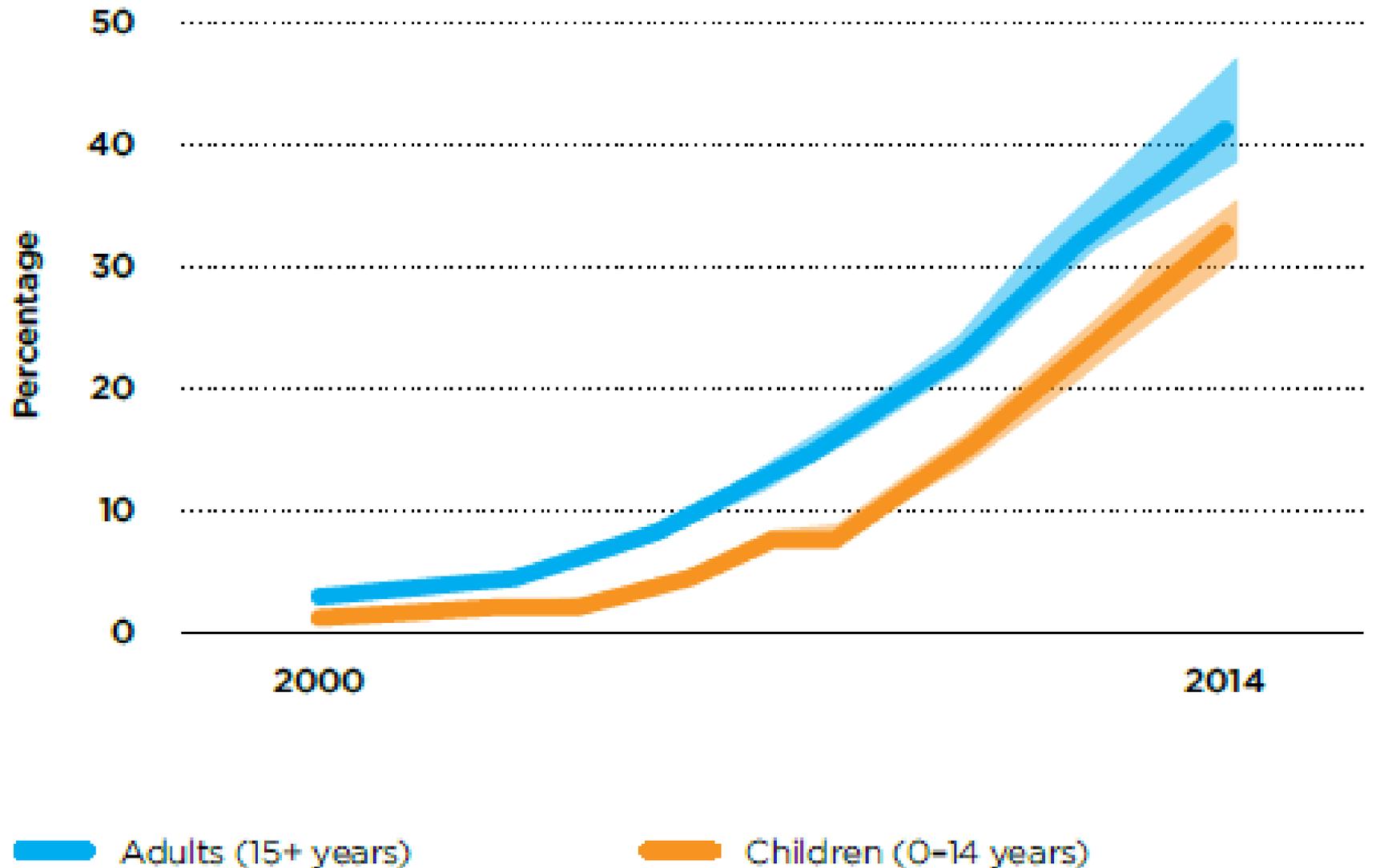
New HIV infections





**Total: 36.9 million** [34.3 million - 41.4 million]

# Antiretroviral therapy coverage in adults and children, 2000-2014



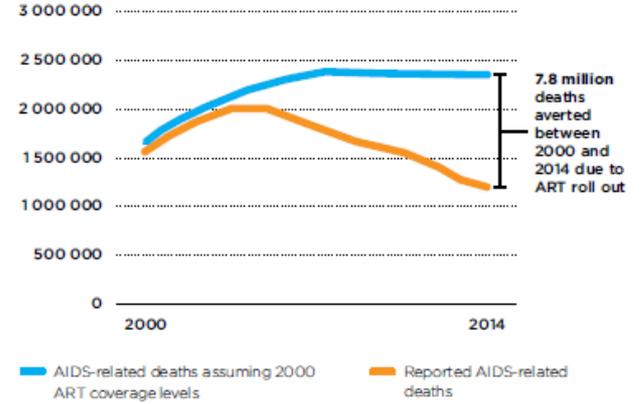
# AIDS ilişkili ölüm ve tüberküloz

- AIDS ilişkili ölümden 2004'den beri

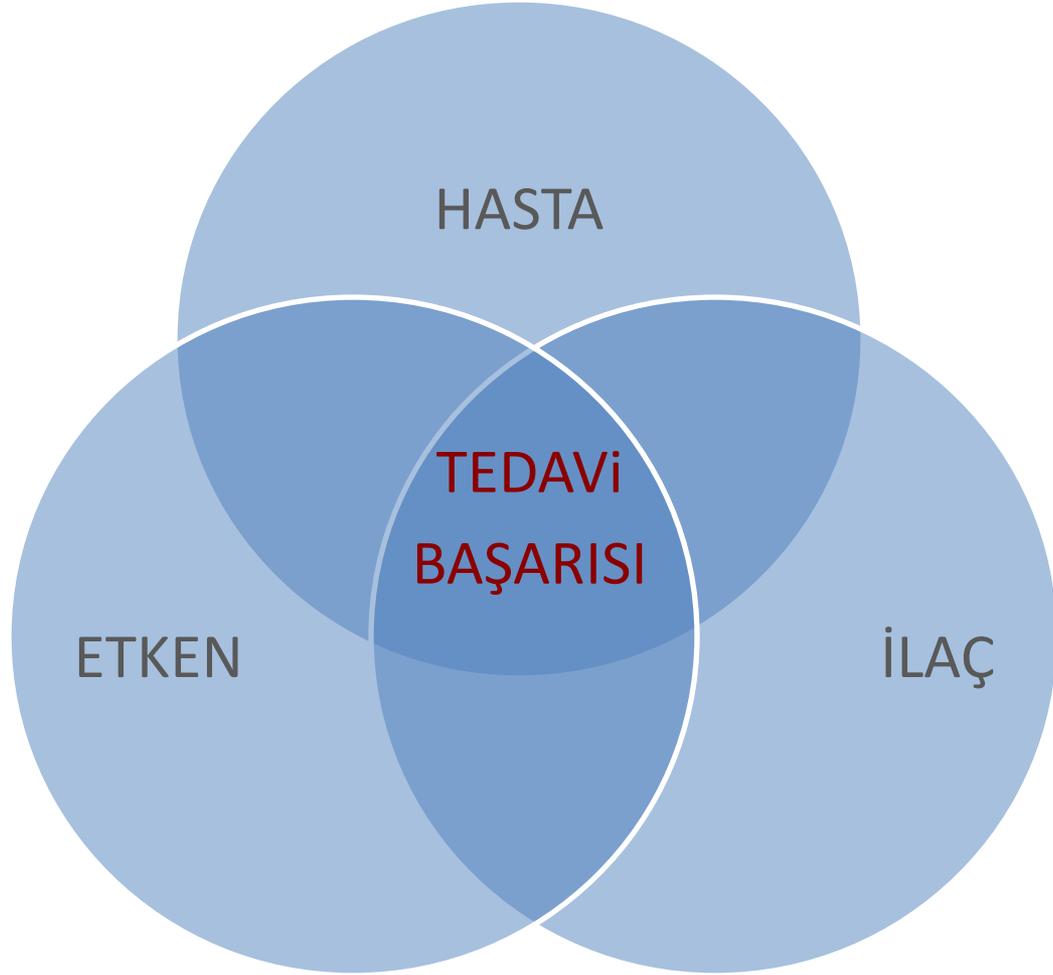
**% 42** azalma

- 2005' de 2 milyon
- 2014' de 1.2 milyon

AIDS deaths, global, 2000-2014



- Tüberküloz ilişkili ölümlerde 2004'den beri **% 32** azalma
  - Tüberküloz AIDS ilişkili ölümlerin 1/3 sebebi



ART başarısızlık nedeni

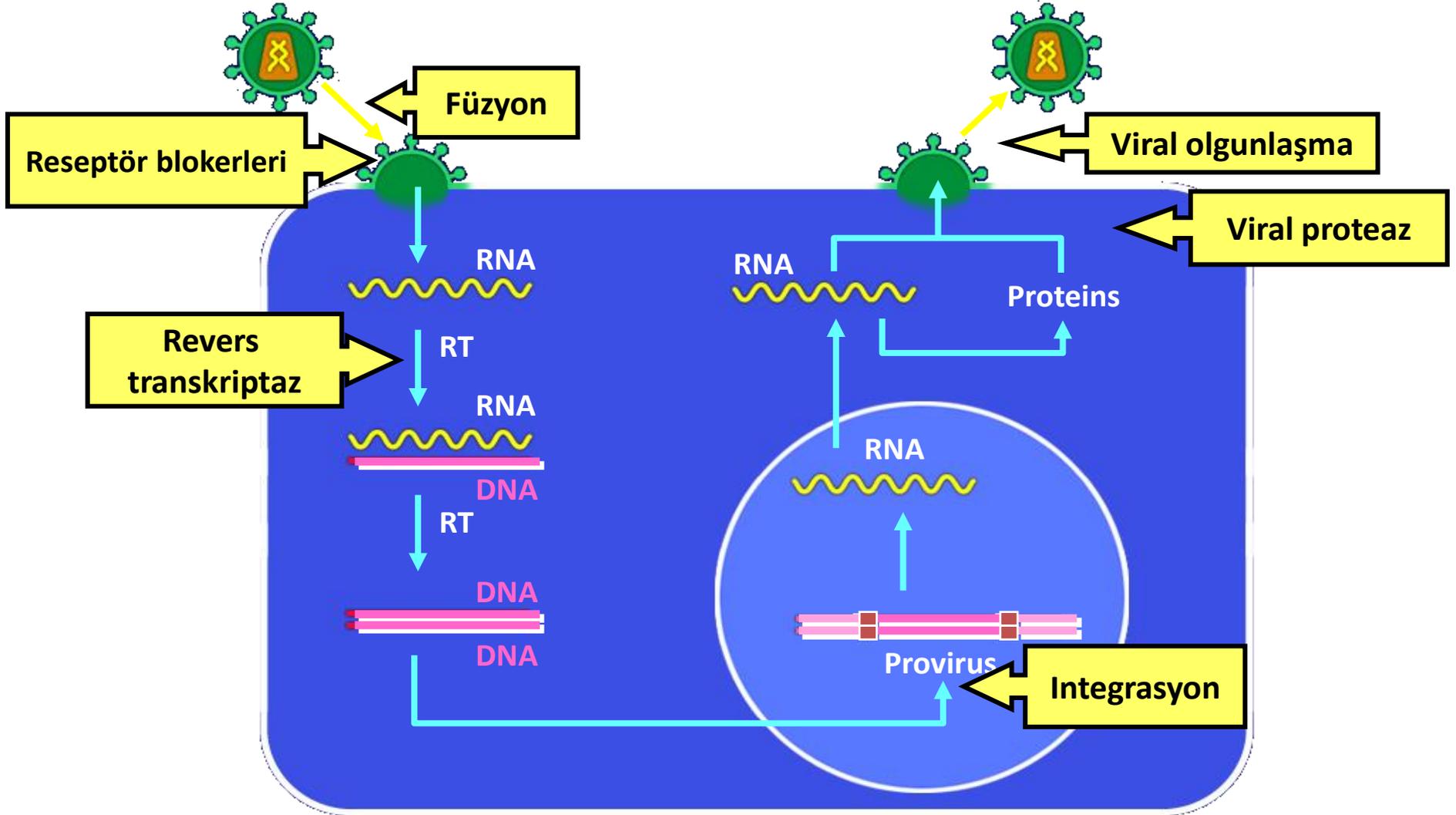


Tedaviye uyumsuzluk



ilaç yan etkisi

# Antiretroviral ilaçların hedefleri



1987: İlk onay

1987: Zidovudin

1991: Didanozin

1992: Zalsitabin

1994: Stavudin

1995: Pİ

1995: Lamivudin, Sakinavir

1996: NNRTİ

1996: Nevirapin, Ritonavir, Indinavir

**HAART**

1997: Delavirdin, Nelfinavir

1998: Abakavir, Efavirenz

1999: Amprenavir

2000: Lopinavir/ritonavir

2001: Tenofovir

2003: Füzyon  
inhibitörü

2003: T-20, Atazanavir, Emtrisitabin,  
Fosamprenavir

2005: Tipranavir

2006: Darunavir

2007: İntegriz  
inhibitörü

2007: Raltegravir, Maravirok

2008: Etravirin

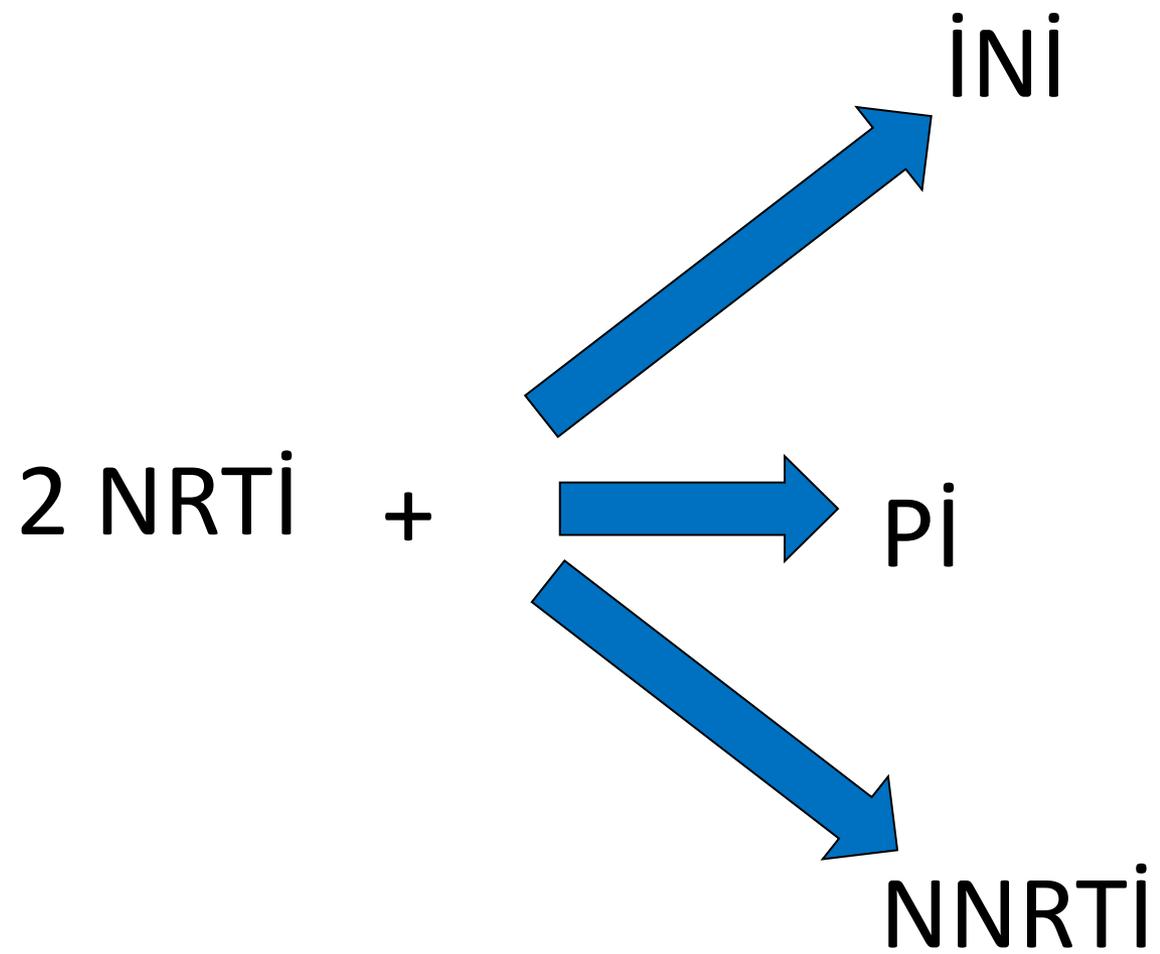
2011: Rilpivirin

2012: Elvitegravir/kobistat

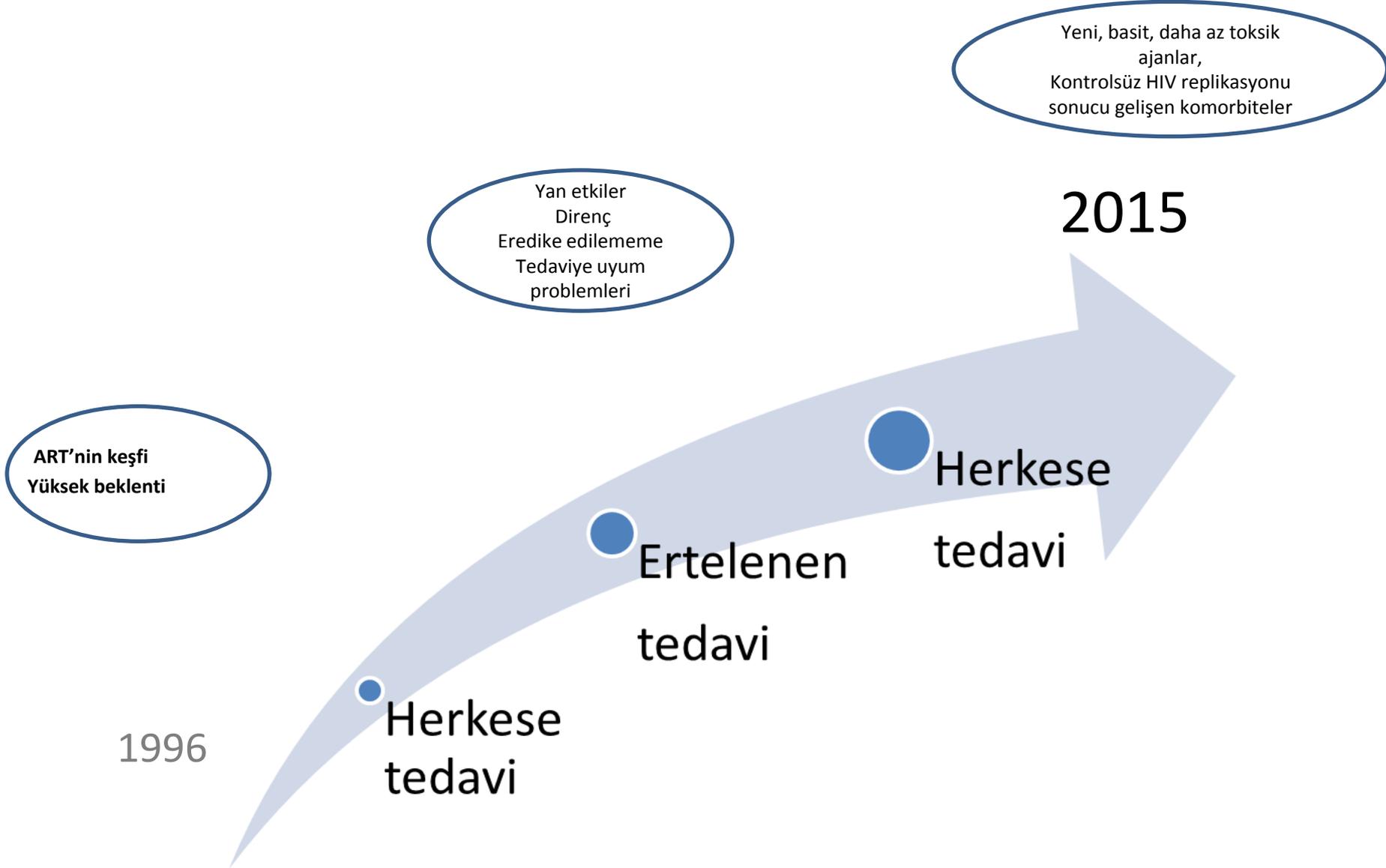
2013: Dolutegravir

# FDA onaylı antiretroviral ilaçlar

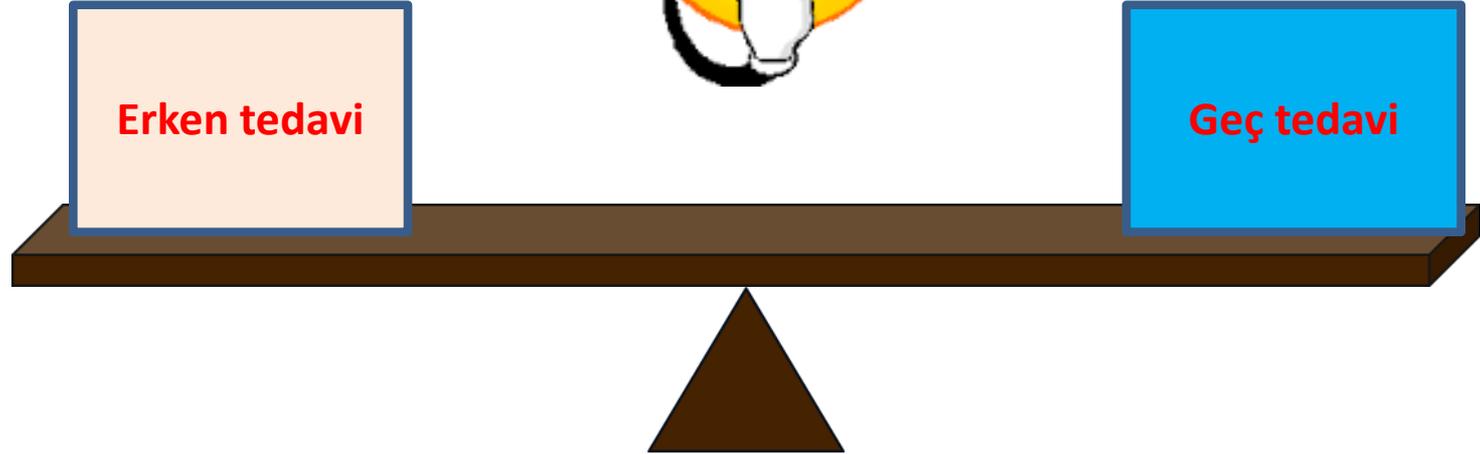
<b>NRTI (Nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörleri)</b>	<b>NNRTI (Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri)</b>	<b>PIs (Proteaz inhibitörleri)</b>	<b>Füzyon inhibitörü</b>	<b>CCR5 Ko-reseptör Antagonisti</b>	<b>İntegrasyon inhibitörleri</b>
<b>Abakavir (ABC)</b> <b>Didanozin (DDI)</b> Stavudine (D4T) Zalsitabin (DDC) <b>Tenofovir (TDF)</b> <b>Emtrisitabin (FTC)</b> <b>Lamivudin (3TC)</b> <b>Zidovudin (ZDV)</b>	Delavirdine (DLV) <b>Efavirenz (EFV)</b> <b>Nevirapin (NVP)</b> Rilpivirin (RPV) <b>Etravirin (ETV)</b>	<b>Sakinavir (SQV)</b> <b>Indinavir (IDV)</b> <b>Ritonavir (RTV)</b> Nelfinavir (NFV) <b>Lopinavir (LPV/r)</b> Atazanavir (ATV) <b>Darunavir (DRV)</b> Fosamprenavir (f-APV) Tipranavir (TPV)	Enfurvirtide (ENF)	Maraviroc (MRV)	<b>Raltegravir (RAL)</b> <b>Elvitegravir (EVG)</b> <b>Dolutegravir (DTG)</b>



# Tedaviye başlama zamanı ile ilgili değişim



# Geçmişte



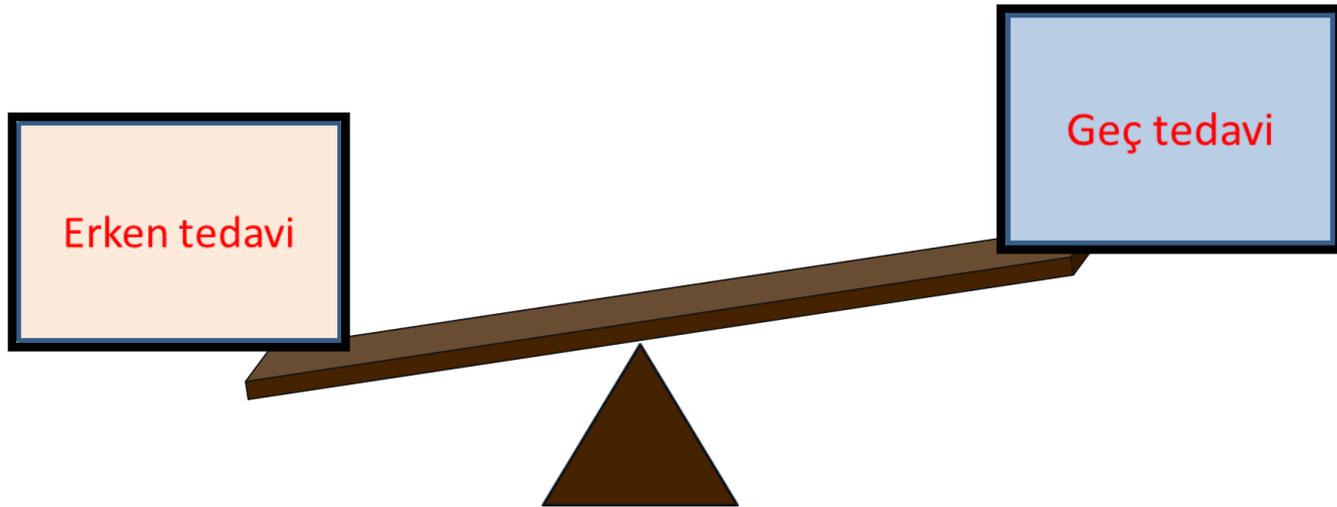
# Tedavi yaklaşımı

- HPTN
- SMART
- START

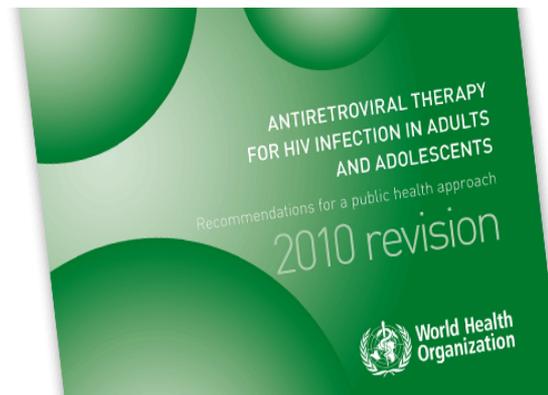
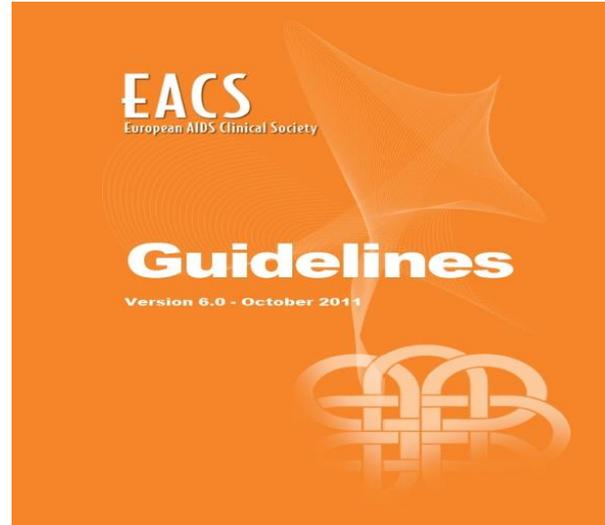
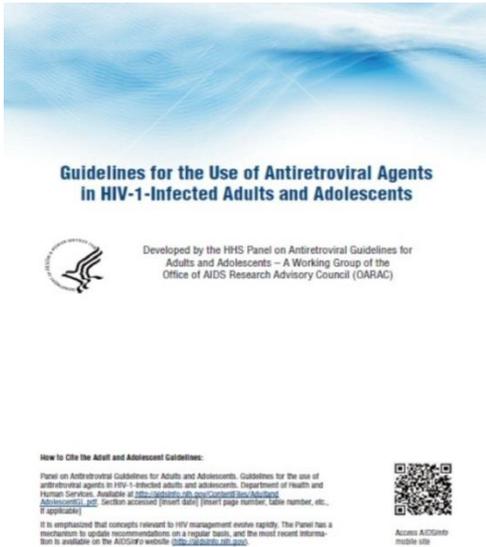
# Günümüzde

**Daha potent ajanlar**  
**Daha az yan etki profili**  
**Daha çok tedavi seçeneđi**  
**Kullanımı daha kolay ajanlar**  
**Direnç profili düşük ajanlar**  
**İmmün iyileşme**  
**Kontrolsüz vireminin engellenmesi**  
**Seksüel bulaşın azalması**

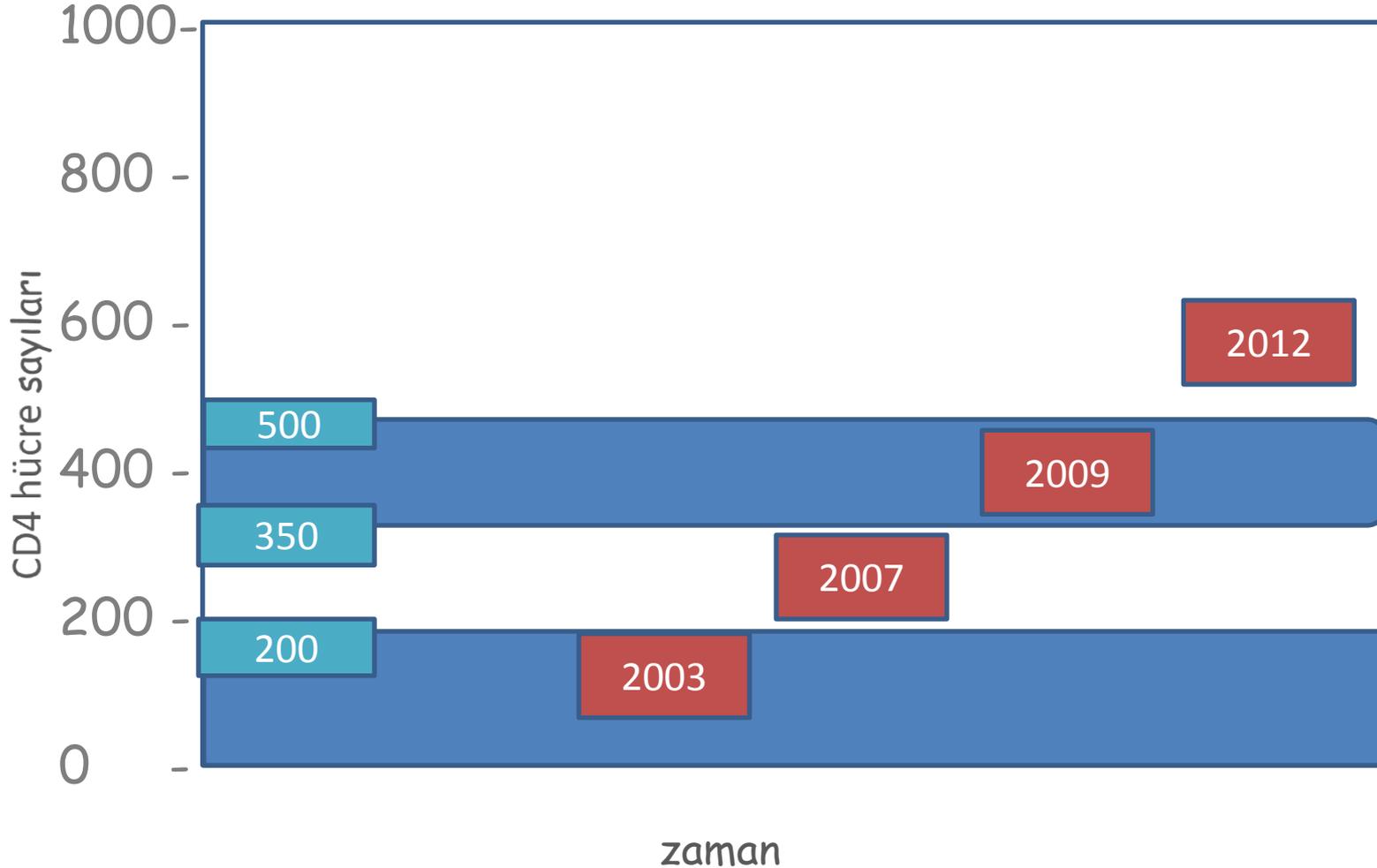
**Maliyet**  
**Uzun dönemde bilinmeyen riskler**  
**Direnç**  
**Yan etkiler**  
**Yaşam kalitesinin bozulması**



# ART Rehberleri



# DHHS; yıllar içinde tedavi başlama zamanı önerilerinde değişim





## Statement by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Regarding Results from the **START** and **TEMPRANO** Trials Date: July 28, 2015

Source: AIDSinfo

Results for two pivotal randomized controlled trials (START1 and TEMPRANO2) were recently published, both demonstrating that the clinical benefits of antiretroviral therapy (ART) are greater when ART is started early, with pre-treatment CD4 T lymphocyte (CD4) counts  $>500$  cells/mm<sup>3</sup>, than when initiated at a lower CD4 cell count threshold. The Panel already recommends ART for all HIV-infected patients to reduce the risk of disease progression. However, until the results of these two studies became available, the Panel's recommendations for starting ART in patients with CD4 cell counts 350 to 500 cells/mm<sup>3</sup> (AII)a and  $>500$  cells/mm<sup>3</sup> (BIII)a were primarily based on data from observational cohort studies and expert opinion.

With the availability of the START and TEMPRANO trial results, the Panel's overall recommendation remains the same:

ART is recommended for all HIV-infected patients regardless of pre-treatment CD4 count. However, the strength of the recommendation will be changed to **A<sub>Ia</sub>** (strong recommendation based on data from randomized controlled trials) for all patients.

# DHHS 2015

## Acil tedavi başlanması gereken durumlar

- AIDS göstergesi hastalık öyküsü (HIV ilişkili demans dahil) (AI)
- Gebelik (AI)
- Akut fırsatçı enfeksiyonlar
- CD4  $<200/\text{mm}^3$  (AI)
- Yüksek viral yük ( $>100.000$  kopya/ml) (BII)
- HIV-ilişkili nefropatili hasta (AII)
- HIV/HBV ko-enfeksiyonlu hasta (AII)
- HIV/HCV ko-enfeksiyonlu hasta (BII)
- CD4 sayısında hızlı düşüş ( $>100/\text{yıl}$ ) (AIII)
- Akut/erken HIV enfeksiyonu (BII)

# DHHS ( 2016 güncelleme)

- ART, HIV ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın tüm HIV enfekte hastalara önerilir (AI)
- ART başlanacağı zaman, ART'e ilişkin düşünce ve yararlarını dikkate almaları için hastalar eğitilmeli

# EACS 2014

Durum	CD4 hücre sayısı 350 -500	CD4 hücre sayısı > 500
Asemptomatik HIV enfeksiyonu	Tedaviyi düşün	Tedaviyi düşün
Semptomatik hastalık (CDC B ve C kategori)	Tedavi öner	Tedavi öner
<b>Bulaşı azaltmak için</b>	<b>Tedaviyi düşün</b>	<b>Tedaviyi düşün</b>
Primer HIV enfeksiyonu	Tedaviyi düşün	Tedaviyi düşün
Gebelik (1.trimestr sonrası)	Tedavi öner	Tedavi öner
HIV-ilişkili hastalıklar HIV-ilişkili böbrek hastalığı HIV-ilişkili nörokognitif bozukluklar Hodgkin lenfoma HPV-ilişkili kanserler Kemoterapi ve/veya radyoterapi gerektiren AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler Otoimmün hastalıklar (açıklanamamış) Yüksek KVH riski (10 y risk >%20 veya KVH öyküsü)	Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner Tedaviyi düşün Tedaviyi düşün Tedaviyi düşün	Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner Tedaviyi düşün Tedaviyi düşün
Kronik viral hepatitler Tedavi gerektiren HBV enfeksiyonu Tedavi gerektirmeyen HBV enfeksiyonu Tedaviye uygun olan HCV enfeksiyonu Tedavi uygun olmayan HCV enfeksiyonu	Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner Tedavi öner	Tedavi öner Tedaviyi düşün Tedaviyi düşün

# EACS 2015

<b>Semptomatik hasta</b>	<b>Aseptomatik hasta</b>	
<b>CD4 sayısından bağımsız</b>	<b>CD4 &lt;350/mm<sup>3</sup></b>	<b>CD4 ≥350/mm<sup>3</sup></b>
ART (güçlü öneri)	ART (güçlü öneri)	ART (öneri)

# Tedavi başlama

- ART başlanacak hastanın tedaviye **istekli** ve **hazır** olması, tedavinin yarar ve riskleri ve ilaç **uyumu**nun önemi hakkında bilgilendirilmesi gerekir (AIII)
- Hasta tedaviyi ertelemek isteyebilir ya da klinik ve/veya psikososyal faktörler nedeniyle hekimler ART'i erteleyebilir



# BHIVA 2013

- CD4 hücre sayısı  $\leq 350/\text{mm}^3$  ise
- Bazı özel durumlar varsa tedavi önermekte
  - AIDS varlığı
  - HIV ilişkili hastalıklar (HIVAN, ITP, nörokognitif bozukluklar)
  - Kronik hepatit B ( $\text{CD4} < 500/\text{mm}^3$ )
  - Tedavi endikasyonu olan kronik hepatit B ( $\text{CD4} \geq 500/\text{mm}^3$ )
  - Kronik hepatit C ( $\text{CD4} > 500/\text{mm}^3$ )
  - AIDS dışı malignite (RT, KT planlanıyorsa)

# BHIVA 2015

- **CD4** sayısından **bağımsız** olarak başlanmalı (1A)
- Bulaş riskini azaltmak için ART **herkese** önerilmeli (1A)
- Mümkün olan **en kısa** sürede başlanmalı

# IAS 2014

- **CD4** hücre sayısından **bağımsız** olarak tedavi önerilir
- CD4 hücre sayısı düştükçe ve bazı **özel durumlarda** tedavi önerisi güçlenmekte
  - Gebelik (A1a)
  - Kronik hepatit B (A1a)
  - HCV koenfeksiyonu (C11)
  - > 60 yaş (B1a)
  - HIVAN (A1a)
  - Primer HIV enfeksiyonu (B11)

# WHO 2015

- **CD4** hücre sayısına **bakılmaksızın** tüm hastalara ART başlanmalı

# Türkiye Rehberi 2013

Klinik kategori	CD4 hücre sayısı	Öneri
Semptomatik hasta	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalıdır
Aseptomatik hasta	< 350 hücre/mm <sup>3</sup>	Tedavi başlanmalıdır
Aseptomatik hasta	350 – 500 hücre/mm <sup>3</sup>	Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir
Aseptomatik hasta	> 500 hücre/mm <sup>3</sup>	Tedavi başlanabilir Hastanın özel koşulları değerlendirilerek istekli ve hazırsa tedavi önerilebilir

# Türkiye Rehberi

## CD4 hücre sayısına bakılmaksızın ART başlanması önerilen durumlar

- Hastalığı hızlı ilerleme riski olanlar
  - CD4 hücre sayısında hızlı azalma (100 hücre/mm<sup>3</sup>/yıl)
- Viral yükün > 100.000 kopya/ml
- > 50 yaş
- Kronik hepatit B veya hepatit C varlığı
- HIV ile ilişkili böbrek hastalığı
- Yüksek kardiovasküler risk
- Fırsatçı hastalık varlığı
- Gebelik
- Malignite varlığı
- Serolojik açıdan uyumsuz eş

# Rehberler

	DHHS	EACS	DSÖ	BHIVA	Türkiye
CD4 <350/mm <sup>3</sup>	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
CD4 350-500/mm <sup>3</sup>	Evet	Evet	Evet	Evet	Düşünülür
CD4 >500/mm <sup>3</sup>	Evet	Evet	Evet	Evet	Düşünülür

# Hangi ART



# DHHS 2015

## İlk seçenek

### İNİ temelli

- DTG + ABC/3TC (AI)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan hastalar)
- DTG + TDF/FTC (AI)
- EVG/cobi/TDF/FTC (AI)  
(sadece KrKl  $\geq 70$  mL/dak ise)
- EVG/cobi/TAF/FTC  
(sadece KrKl  $\geq 30$  mL/dak ise)
- RAL + TDF/FTC (AI)

### Pi temelli

- DRV/r + TDF/FTC (AI)

## Alternatif

### NNRTİ temelli

- EFV/TDF/FTC (BI)
- RPV/TDF/FTC (BI)  
(sadece tedavi öncesi viral yükü  $< 100.00$  kopya/ml ve CD4 sayısı  $> 200/mm^3$  olan hastalar)

### Pi temelli

- ATV/c + TDF/FTC (BI)  
(sadece KrKl  $\geq 70$  mL/dak olan hastalar)
- ATV/r + TDF/FTC (BI)
- DRV/c veya DRV/r+ABC/3TC (DRV/r BII;DRV/c BIII)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan hastalar)
- DRV/c+TDF/FTC (BII)  
(sadece KrKl  $\geq 70$  mL/dak olan hastalar)

# DHHS 2015

## Diğer Tedaviler

### İNİ temelli

- RAL + ABC/3TC (CII)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan hastalar)

### NNRTİ temelli

- EFV + ABC/3TC (CI)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan ve tedavi öncesi viral yükü <100.000 kopya/ml olan hastalar)

### Pİ temelli

- ATC/c veya ATV/r + ABC/3TC (ATV/r CI, ATV/c CII)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan ve tedavi öncesi viral yükü <100.000 kopya/ml olan hastalar)
- LPV/r (günde bir kez ya da iki kez) + ABC/3TC (CI)  
(sadece HLA-B\*5701 negatif olan hastalar)
- LPV/r (günde bir kez ya da iki kez) + TDF/FTC (CI)

### TDF veya ABC kullanılmadığında diğer seçenekler

- DRV/r + RAL (CI)  
(sadece tedavi öncesi viral yükü <100.000 kopya/ml ve CD4 sayısı >200/mm<sup>3</sup> olan hastalar)
- LPV/r + 3TC (CI)

# Tenofovir alafenamid (TAF)

- **HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Includes a Fixed-Dose Combination of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Among the Recommended Regimens for Antiretroviral Treatment-Naive Individuals with HIV-1 Infection**
- Date: November 18, 2015
- **Based on efficacy and safety data from phase 3 randomized clinical trials, EVG/c/FTC/TAF will be added as one of the Recommended Initial Regimens for ART-naive adults and adolescents with estimated creatinine clearance  $\geq 30$  mL/min (AI)**

# DHHS 2015

Klinik durum	Öneriler
CD4 < 200 hücre/mm <sup>3</sup>	RPR temelli rejimler DRV/r + RAL kullanılmamalı
HIV RNA > 100.000 kopya/ml	RPR temelli rejimler DRV/r + RAL ABC /3TC + EFV veya ATZ/r kullanılmamalı
HLA- B*5701 pozitif	ABC temelli rejimler kullanılmamalı
HIV direnç sonuçları olmadan ART başlanan durumlar	NNRTİ içeren rejimler kullanılmamalı

# DHHS 2015

Klinik durum	Öneri
e-GFR<60 ml/dak	<p><b>TDF'den kaçınılmalı</b> e-GFR is &gt; 70 mL/dak</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• EVG/c/TDF/FTC veya</li><li>• ATV/c + TDF/FTC veya</li><li>• DRV/c + TDF/FTC</li></ul> <p><b>KBY'li hastada tercihler:</b> HLA-B*5701 negatif ise <b>ABC/3TC</b> kullanılmalı</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• HIV RNA &gt;100.000 kopya/ ise ABC/3TC + EFV veya ATV/r kullanılmamalı</li></ul> <p>• <b>KrKl &lt;50 mL/dak, ABC/3TC temelli rejimler kullanılmamalı (3TC doz ayarı)</b></p> <p>Diğer tercihler:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>DRV/r + RAL</b> (HIV RNA&lt;100,000kopya/mL ve CD4 &gt;200/mm<sup>3</sup>) veya</li><li>• <b>LPV/r + 3TC</b> veya</li><li>• <b>TDF dozunu değiştirmek gerekir</b></li></ul>

# DHHS 2015

Klinik durum	Öneri
<b>Psikiyatrik hastalık</b>	EFV temelli rejimlerden kaçınılmalı
<b>HIV ilişkili demans</b>	EFV temelli rejimlerden kaçınılmalı DRV veya DTG temelli rejimler tercih edilmeli
<b>Osteoporoz</b>	TDF'den kaçınılmalı HLA-B*5701 negatif ise ABC/3TC kullanılmalı

# DHHS 2015

Klinik durum	Öneriler
Narkotik replasman tedavisi	Hasta metadon kullanıyorsa EFV temelli rejimlerden kaçınılmalı EFV kullanılıyorsa metadon dozunun arttırılması gerekebilir
<b>Yüksek kardiyak risk</b>	<b>ABC veya LPV/r temelli rejimlerden kaçınılmalı</b>
Hiperlipidemi	<b>Lipid düzeyleri üzerine olumsuz etkileri olan rejimler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• PI/r</li><li>• ABC</li><li>• EFV</li><li>• EVG/c</li></ul> <b>(TDF ABC'ye kıyasla tercih)</b>
Gebelik, tüberküloz, kronik HBV/HCV	Etkileşim

# EASC 2015

## İlk seçenekler

### İni

- DTG/ABC/3TC
- DTG+TDF/FTC
- EVG/cobi/TDF/FTC
- RAL+TDF/FTC/NNRTİ

### NNRTİ

- **RPV/TDF/FTC**

(viral yük<100.000 kopya/ml ve CD4 hücre sayısı >200/mm<sup>3</sup>)

### Pi

- DRV/r+TDF/FTC

## Alternatif seçenekler

### İni

- RAL+ABC/3TC

### NNRTİ

- EFV+(TDF/FTC veya ABC/3TC)

### Pi

- (ATV/c veya ATV/r)+ (TDF/FTC veya ABC/3TC)
- DRV/r + (TDF/FTC veya ABC/3TC)
- **DRV/c + TDF/FTC**
- **LPV/r + TDF/FTC**

# EASC 2015

- TDF veya ABC kullanılmadığında diğer seçenekler
  - DRV/r + RAL  
(sadece tedavi öncesi viral yükü  $<100.00$  kopya/ml ve CD4 sayısı  $> 200/\text{mm}^3$  olan hastalar)
  - LPV/r + 3TC

# BHIVA 2015

	İlk tercih	Alternatif
<b>NRTİ belkemiği</b>	TDF/FTC	ABC/3TC (HLA-B* 5701 negatif)
<b>3. ilaç</b>	ATV/r DRV/r DTG EVG/cobi (K <sub>Cr</sub> ≥70 mL/dak olan hastalar) RAL RPV (viral yük < 100.000 kopya/ml)	EFV

# WHO 2015

Tercih edilen tedaviler	TDF + 3TC ( veya FTC) + EFV
Alternatif tedaviler	AZT + 3TC + EFV ( veya NVP) TDF + 3TC ( veya FTC) + NVP
Özel durumlar	ABC, d4T ve güçlendirilmiş Pİ içeren rejimler

# Türkiye rehberi 2013

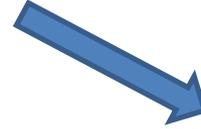
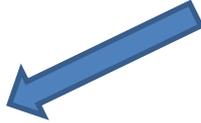
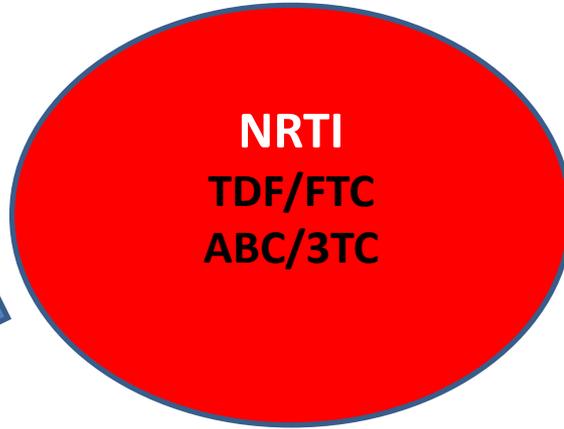
## İlk seçenek

<b>NRTİ-NNRTİ</b>	<b>TDF/FTC +EFV</b>
<b>NRTİ-Pi</b>	TDF/FTC+LPV/r veya TDF/FTC+DRV/r veya TDF/FTC+ATV/r
<b>NRTİ-İNİ</b>	<b>TDF/FTC+RAL</b>

# Türkiye rehberi 2013

## İkinci seçenek

<b>NRTİ-NNRTİ</b>	ZDV/3TC + EFV veya NVP ABC/3TC + EFV TDF/FTC + NVP
<b>NRTİ-Pİ</b>	ZDV/3TC + LPV/r veya ABC/3TC + DRV/r veya TDF/FTC + ATV/r  ABC/3TC + LPV/r veya ABC/3TC + DRV/r veya ABC/3TC + ATV/r
<b>NRTİ-İNİ</b>	ZDV/3TC + RAL



# Sonuç

- Günümüzde daha etkin ART
- Erken tedavi
- Tedavi uyumu açısından hasta bilgilendirilmesi önemli



*Teşekkür ederim*