Klinik HIV/AIDS Sempozyumu 2010

NE BAŞLAYALIM?

Dr. Deniz Gökengin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Antiretroviral tedavinin amaçları

- Plazma HIV viral yükünü azami düzeyde ve kalıcı biçimde baskılamak
- HIV ile ilişkili morbiditeyi azaltmak ve sağkalım süresini uzatmak
- Yaşam kalitesini artırmak
- İmmünolojik işlevleri yeniden kazandırmak ve korumak ve
- HIV bulaşını azaltmak

Tedavi seçerken

- Yandaş hastalıklar
- Olası yan etkiler
- Olası ilaç etkileşimleri
- Gebelik veya gebelik olasılığı
- Genotipik direnç testlerinin sonuçları
- Nevirapin kullanılacaksa cinsiyet ve bazal CD4 T hücresi sayısı
- Abakavir kullanılacaksa HLA-B*5701 testi
- Maravirok kullanılacaksa koreseptör tropizm testi
- Hastanın uyum olasılığı ve
- Kullanım kolaylığı

dikkate alınmalı!

DHHS. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

DHHS Kılavuzu
Önerilen rejimler

Önerilen rejimler: Etkinliği en üst düzeyde ve kalıcı, iyi tolere edilen, toksisitesi kabul edilebilir ve kullanımı kolay	
NNRTİ temelli	¡ EFV/TDF/FTC
RTV ile desteklenmiş Pİ temelli	¡ ATV/RTV + TDF/FTC
	¡ DRV/RTV + TDF/FTC
İNSTİ temelli	¡ RAL + TDF/FTC

DHHS. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

DHHS Kılavuzu

Alternatif rejimler

Alternatif rejimler: etkili ve tolere edilebilir olan, fakat önerilen rejimlerle kıyaslandığında dezavantajlara sahip rejimler; bazı hastalarda alternatif rejim, önerilen rejim olabilir	
NNRTİ temelli	¡ EFV + (ABC veya ZDV) + 3TC
	¡ NVP + ZDV/3TC
RTV ile desteklenmiş Pİ temelli	¡ ATV/RTV + (ABC veya ZDV) + 3TC
	¡ FPV/RTV (QD veya BID) + ([ABC veya ZDV] + 3TC) veya TDF/FTC
	¡ LPV/RTV (QD veya BID) + ([ABC veya ZDV] + 3TC) veya TDF/FTC
	¡ SQV/RTV + TDF/FTC

DHHS. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

DHHS Kılavuzu
Kabul edilebilir rejimler

Kabul edilebilir rejimler: bazı hastalar için seçilebilecek, fakat önerilen ya da alternatif rejimlerden daha az tatmin edici olan rejimler	
NNRTİ temelli	¡ **EFV + ddI + (3TC veya FTC)**
RTV ile desteklenmemiş Pİ temelli	¡ **ATV + (ABC veya ZDV) + 3TC**

EACS Kılavuzu

A kolonundan 1 ilaç ve B kolonundan 1 NRTİ kombinasyonu seçin	A	B
Önerilen	**NNRTİ** EFV NVP **Veya Pİ/r** ATV/r DRV/r LPV/r SQV/r	TDF/FTC ABC/3TC
Alternatif	SQV/r FPV/r RAL	ZDV/3TC ddI/3TC veya FTC

934 Çalışması:
TDF/FTC + EFV X ZDV/3TC + EFV

48. Hafta

Daha önce antiretroviral kullanmamış
HIV-1 RNA ≥ 10.000 kopya/mL
olan HIV ile enfekte hastalar
(S = 517*)

TDF 300 mg/g +
FTC 200 mg/g +
EFV 600 mg/g
(s = 255)

CD4 hücre sayısı < ve ≥ 200 hücre/mm³ olacak şekilde gruplama

ZDV/3TC 300/150 mg BID +
EFV 600 mg/g
(s = 254)

*8 hasta, daha önce ARV kullanmış olmaları ya da çalışma ilacını
Kullanmamaları nedeniyle TN analizine alınmamıştır

Arribas JR. J Acquir Immun Defic Synd 2008

934 Çalışması:TDF/FTC için üstün antiretroviral etkinlik

48. Hafta Sonuçları	TDF/FTC (s=244)	ZDV/3TC (s=243)	P değeri
HIV RNA <400 k/mL; s(%)	206 (84)	177 (73)	0,002
HIV RNA <50 k/mL; s(%)	194 (80)	171 (70)	0,02
Başlangıca göre CD4 sayısındaki ortalama artış (hücre/mm$^{3)}$	190	158	0,002
CD4 hücrelerinin ortalama yüzdesi	11	10	0,02
Ortalama uyum	90	87	0,04
Viral geri tepme; s(%)	7(3)	2(1)	AD

Arribas JR. J Acquir Immun Defic Synd 2008

934 Çalışması: TDF/FTC ile daha az yan etki

≥2 hastada tedavinin kesilmesini gerektirecek YE	TDF/FTC (s=257) S(%)	ZDV/3TC (s=254) S(%)	P değeri
Herhangi bir YE	10 (4)	23 (9)	0,02
Anemi	0(0)	14 n(6)	<0,001
Bulantı	1(<)	4(2)	
Halsizlik	0(0)	3(1)	
Kusma	0(0)	2(1)	

Arribas JR. J Acquir Immun Defic Synd 2008

ACTG 5202: ABC/3TC X TDF/FTC + EFV veya ATV/RTV

- **Randomize, çift kör, açık etiketli, faz IIIb çalışması**

HIV-1 RNA
< veya ≥ 100,000 copies/mL
olacak şekilde tabakalanmış

96. Hafta:
birincil sonlanma
noktası

HIV ile enfekte hastalar
HIV-1 RNA
> 1000 kopya/mL

(S = 1858)

TDF/FTC* 300/200 mg QD
+ **EFV**† 600 mg QD
S=464

ABC/3TC* 600/300 mg QD
+ **EFV**† 600 mg QD
S= 465

TDF/FTC* 300/200 QD
+ **ATV/RTV**† 300/100 mg QD
S=465

ABC/3TC* 600/300 mg QD
+ **ATV/RTV**† 300/100 mg QD
S=463

*Çift kör.
†Açık etiketli.

Sax PE, et al. IAC 2008. Abstract THAB0303.

ACTG 5202: VY yüksek ve ABC/3TC kullanan hastalarda VB daha kısa sürede

- ABC/3TC kullanan hastalarda VB gelişene dek geçen süre daha kısa
  - ABC/3TC ve TDF/FTC kullanan hastalarda VB oranları sırasıyla: 14% ve 7%
  - TO: 2.33 (95% güven aralığı [GA]: 1.46-3.72; *P* = .0003)

Akıbet, s	ABC/3TC (n = 398)	TDF/FTC (n = 399)
Virolojik başarısızlık (VB), toplam	**57**	**26**
¡ Erken VB; HIV-1 RNA < 200 kopya/mL düzeyine hiç inmeden	**19**	**9**
¡ Geç VB; HIV-1 RNA < 200 kopya/mL düzeyine hiç inmeden	**9**	**2**
¡ Geç VB HIV-1 RNA < 200 kopya/mL düzeyine indikten sonra	**29**	**15**

- 48. haftada TN analizde (rejim değişiklikleri ve virolojik başarısızlık dahil) çalışmanın iki kolunda VY < 50 k/mL olanların oranı benzer (*P* = .20)
- Post hoc analiz: tedavi ile VY < 50 k/mL düzeyine ulaşanlarda viral geri tepme riski açısından iki kolda anlamlı fark yok (*P* = .247)

Sax PE, et al. IAS 2008. Abstract THAB0303.

Mexico'da CD4+ sayısı <200 olan hastalarda EFV ile LPV/RTV tedavisinin karşılaştırılması

CD4+ hücre sayısı
> ve < 100 hücre/mm³ olacak şekilde
sınıflanmış

48. Hafta

Daha önce antiretroviral kullanmamış,
HIV ile enfekte hastalar
CD4+ hücre sayısı
< 200 hücre/mm³ ve
HIV-1 RNA ≥ 1000 kopya/mL

(S = 189)

EFV 600 mg QD
+ **ZDV/3TC***
(s = 95)

LPV/RTV yumuşak jel kapsül
400/100 mg BID
+ **ZDV/3TC***
(s = 94)

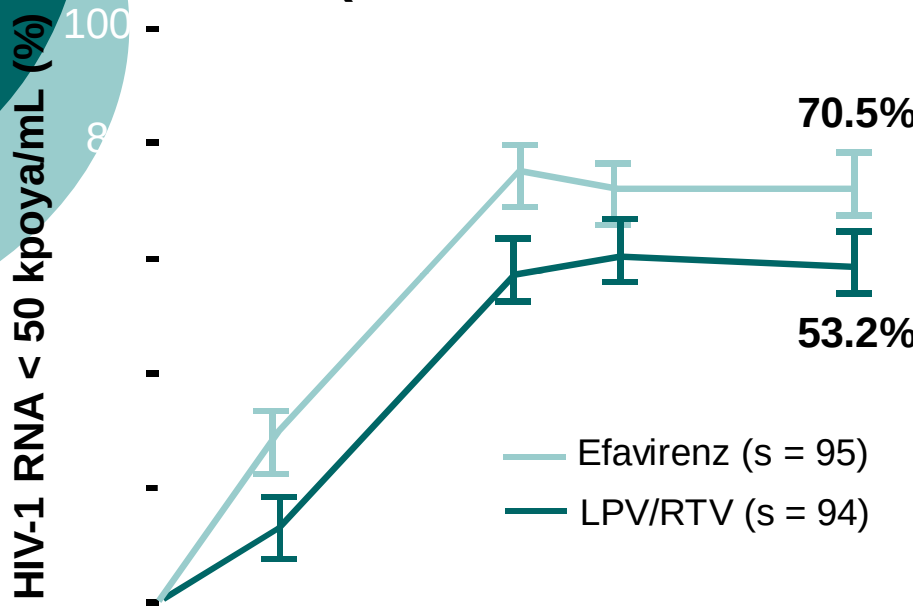
*ZDV yerine ABC kullanımına izin verilmiş.

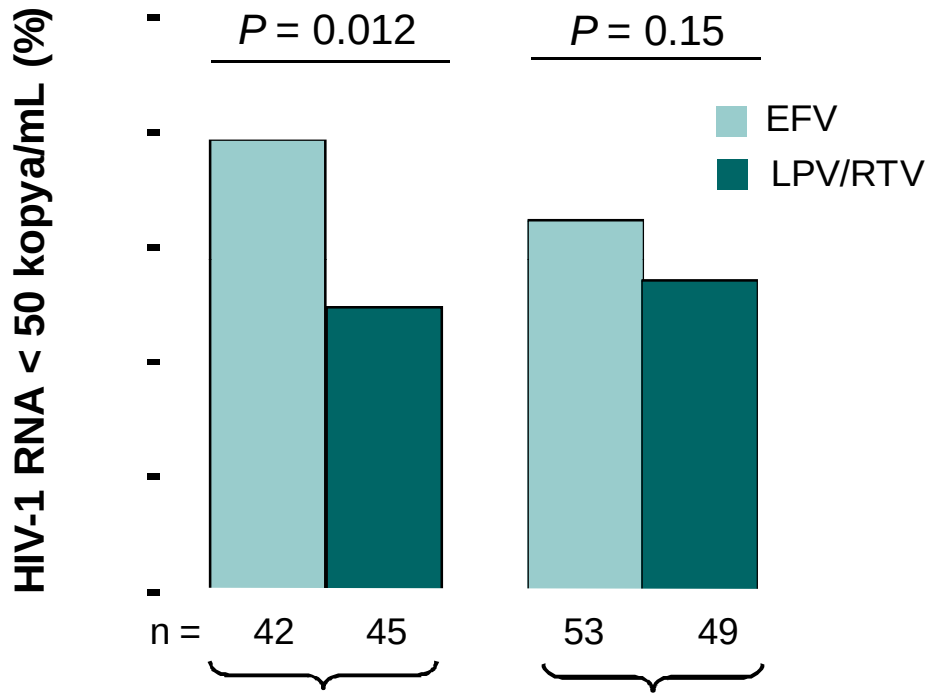
Madero JS, et al. IAC 2008. Abstract TUAB0104.

EFV ve LPV/RTV: 48. Haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/mL

EFV, LPV/RTV'den üstün olma ölçütlerine uygun bulunmuş:

Δ %17 (GA %95: %3.5 ile %31.0; *P* = .017)





Başlangıçtaki CD4+ hücre sayısına göre

HIV-1 RNA < 50 kopya/mL olan hasta sayısı

EFV	29	70	68	67
LPV	8	53	56	50

Madero JS, et al. IAC 2008. Abstract TUAB0104.

ACTG 5142: LPV/RTV X EFV X LPV/RTV + EFV

VY ≤ veya > 100.000,
hepatit koenfeksiyonu
ve NRTİ seçimi açısından gruplanmış

96. Hafta

Daha önce ARV kullanmamış hastalar
HIV-1 RNA >2000 k/mL
CD4+ hücre sayısı herhangi bir değer
(S=753)

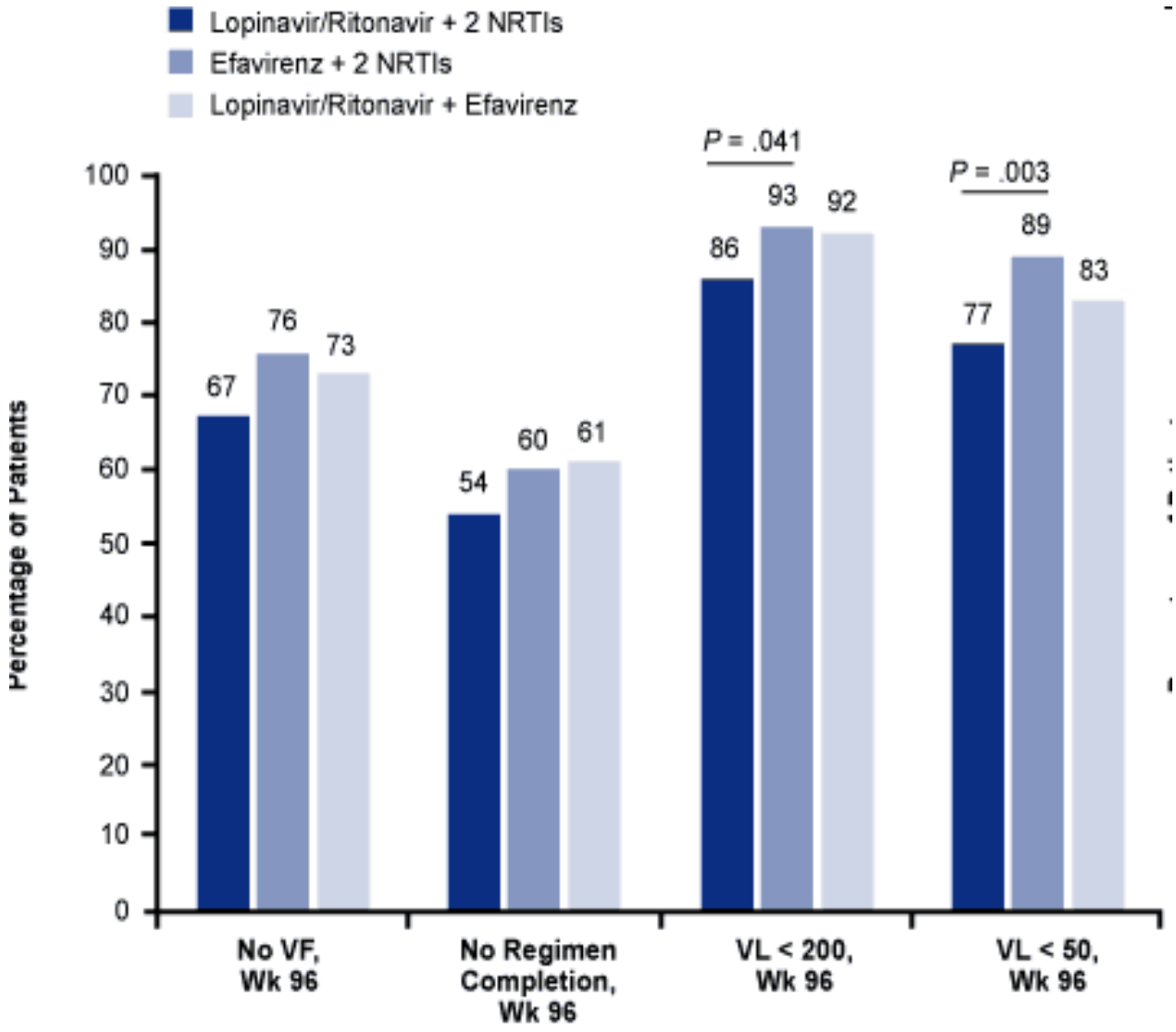
LPV/RTV 400/100 mg BID
+ 2 NRTİ*
(s=253)

EFV 600 mg QD
+ 2 NRTİ*
(s=250)

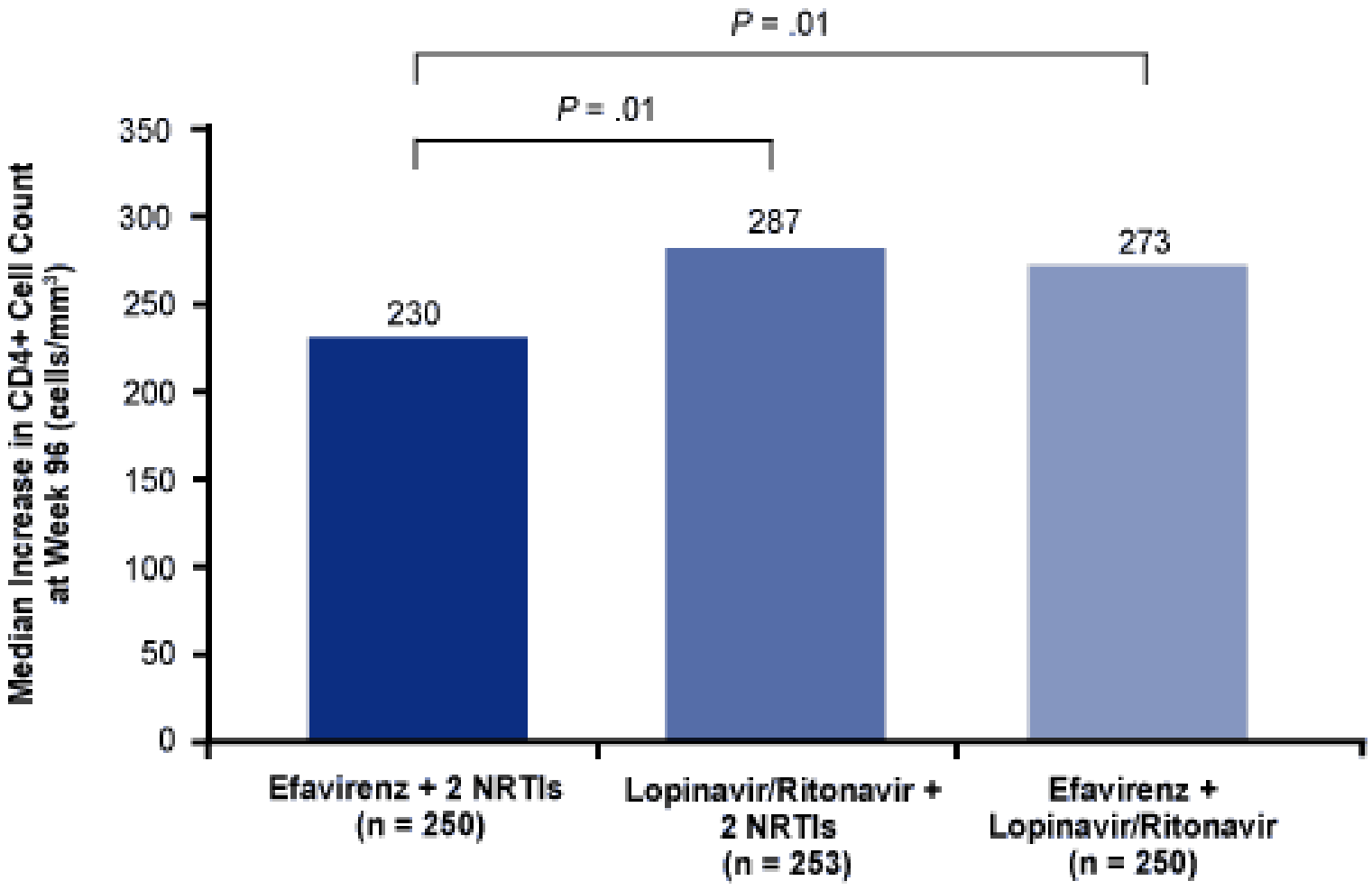
LPV/RTV 533/133 mg BID
+ EFV 600 mg QD
(s=250)

3TC artı ZDV/STVXR/TDF; randomizasyondan önce araştırmacı tarafından seçilmiş

ACTG 5142: EFV + 2NRTİ rejiminin ARV aktivitesi LPV/r + 2 NRTİ rejiminden üstün



ACTG 5142: CD4+ hücre sayısındaki artış LPV/RTV kolunda anlamlı düzeyde daha fazla



CASTLE: Başlangıç tedavisinde ATV/RTV QD ile LPV/RTV BID eşdeğer

HIV-1 RNA ≤ veya > 100.000, kopya/mL
ve coğrafi bölge açısından gruplanmış

48. Hafta

96. Hafta

Daha önce ARV kullanmamış hastalar
HIV-1 RNA ≥5000 k/mL
CD4+ hücre sayısı herhangi bir değer
(S=883)

ATV/RTV 300/100 mg QD +
TDF/FTC 300/200 mg QD
(s=440)

LPV/RTV 400/100 mg BID* +
TDF/FTC 300/200 mg QD
(s=443)

Çalışmanın ilk 48 haftasında yumuşak jel kapsül

Molina JM J Acquir Immun Defic Synd 2010

CASTLE: ATV/RTV içeren rejimin kan lipitleri üzerinde etkisi daha az

48. Hafta Sonuçları	ATV/RTV QD	LPV/RTV BID
HIV-1 RNA <50 k/mL	%78	%76
CD4 sayısında ortalama artış (hücre/mm³)	203	219
Tedaviyi bırakma (%)	9	13

Molina JM J Acquir Immun Defic Synd 2010

KLEAN: Başlangıç tedavisinde FPV/RTV X LPV/RTV

48. Hafta

Daha önce ARV kullanmamış hastalar
HIV-1 RNA >1000 k/mL
CD4+ hücre sayısı herhangi bir değer
(S=878)

FPV/RTV 700/100 mg BID +
ABC/3TC SDF 600/300 mg QD
(s=434)

Başlangıçtaki HIV-1 RNA düzeyine (< ve ≥ 100.000 k/mL) göre gruplama

LPV/RTV YJK 400/100 mg BID +
ABC/3TC SDF 600/300 mg QD
(s=444)

SDF: sabit dozlu formülasyon

Eron J ve ark. Lancet 2006

KLEAN: Eşdeğer etkinlik

48. Hafta Sonuçları	FPV/RTV BID	LPV/RTV BID
HIV-1 RNA <400 k/mL ve <50 k/mL	%73 %66	%71 %65
CD4 sayısında ortalama artış (hücre/mm³)	217	191
Tedaviyi bırakma (%)	12	10

Eron J ve ark. Lancet 2006

ARTEMIS: Başlangıç tedavisinde DRV/RTV X LPV/RTV

48. Hafta

Daha önce ARV kullanmamış hastalar
HIV-1 RNA >5000 k/mL
CD4+ hücre sayısı herhangi bir değer
(S=689)

DRV/RTV 800/100 mg QD +
TDF/FTC QD
(s=343)

LPV/RTV* +
TDF/FTC QD
(s=346)

- LPV/RTV isteğe bağlı olarak 400/100 bid veya 800/200 QD olarak verildi
- Kapsülden tablete geçişe izin verildi

Ortiz R ve ark. AIDS 2008

ARTEMIS:Antiviral etkinlik eşdeğer

48. Hafta Sonuçları	DRV/RTV	LPV/RTV
HIV-1 RNA <50 k/mL (%)	84	78
CD4+ hücre sayısında ortalama artış (hücre/mm³)	137	141

Ortiz R ve ark. AIDS 2008

ARTEMIS: Prognostik göstergeleri kötü olan hastalarda DRV/RTV daha etkin

48. Haftada HIV-1 RNA <50 k/mL (%)	DRV/RTV	LPV/RTV
Başlangıç HIV-1 RNA değeri		
¡ <100.000 k/mL	86	85
¡ ≥100.000 k/mL	79*	67
Başlangıç CD4 değeri		
>200 hücre/mm³	87	84
50-200 hücre/mm³	80	71
<50 hücre/mm³	77	67

Ortiz R ve ark. AIDS 2008

* P<0.5

STARTMRK: Başlangıç tedavisinde RAL X EFV

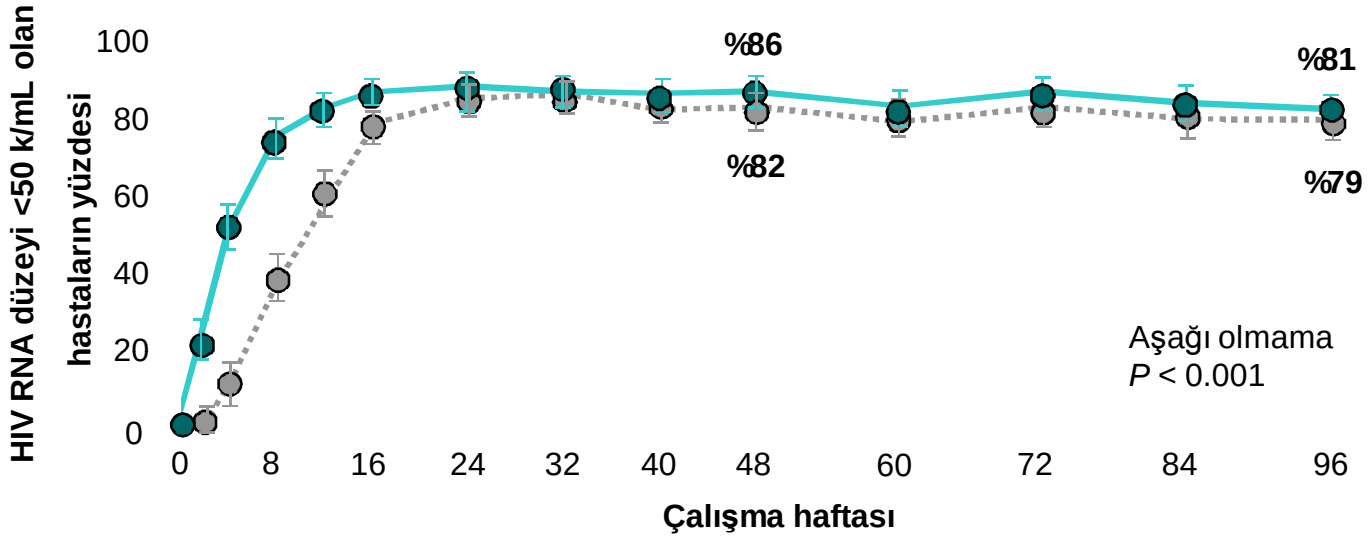
96. Hafta

Daha önce ARV kullanmamış hastalar
HIV-1 RNA >5000 k/mL
CD4+ hücre sayısı herhangi bir değer
(S=563)

RAL 400 mg BID +
TDF/FTC QD
(s=281)

EFV 600 mg +
TDF/FTC QD
(s=282)

96. Haftada HIV RNA <50 k/mL olan hastaların oranı (%) (%95 GA) [1,a]



Katkıda bulunan hasta sayısı

RAL 400 mg BID	281	281	281	279	278	280	280	281	281	280	281
EFV 600 mg QHS	282	282	281	282	280	281	281	282	282	281	282

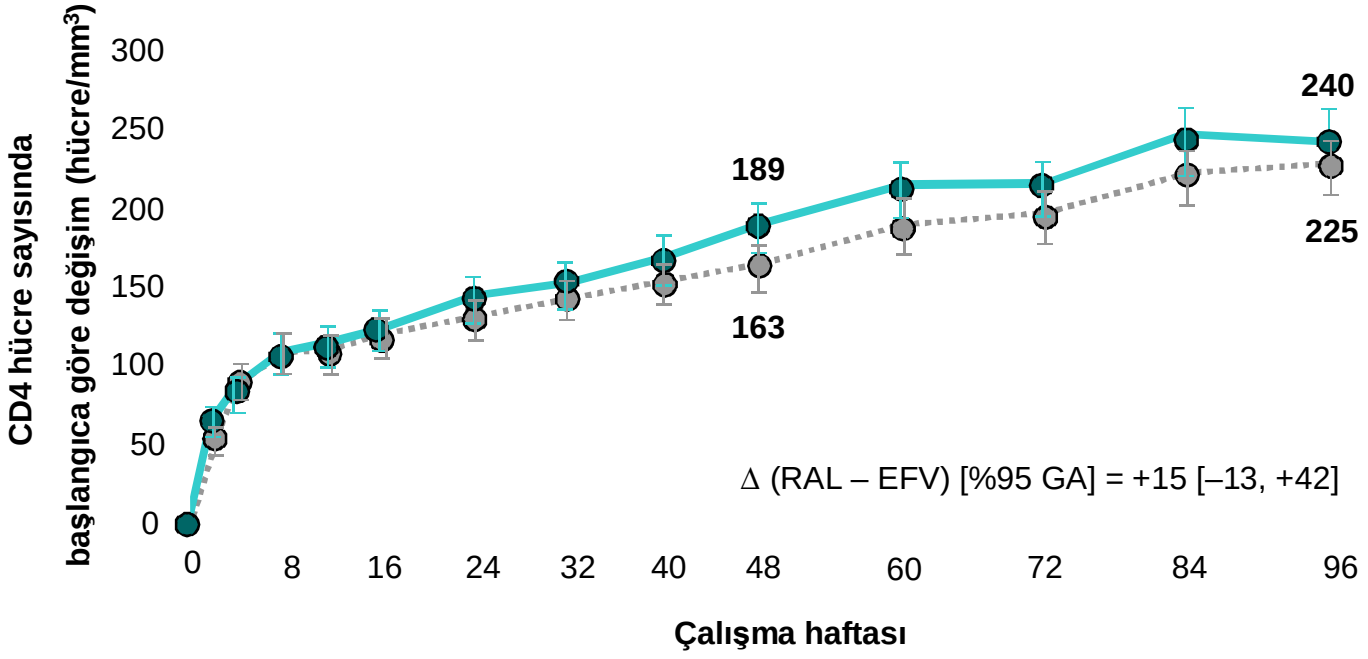
- 96. haftada HIV RNA <400 k/mL olan hastaların oranı (%) [a]
  - RAL grubu %85 ve EFV grubu %81
  - Aşağı olmama $P < 0.001$

GA = güven aralığı; EFV = efavirenz; RAL = raltegravir.

[a]Tamamlamayan = başarısızlık yaklaşımı.

1. Lennox J et al. Poster 49. ICAAC'ta sunulmuştur; 12–15 Eylül 2009; San Francisco, CA, USA. Poster H924b. http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/icaac/pdfs/1_Raltegravir.pdf. Şubat 18, 2010 itibariyle.

Başlangıca göre CD4 sayısındaki değişim[1]



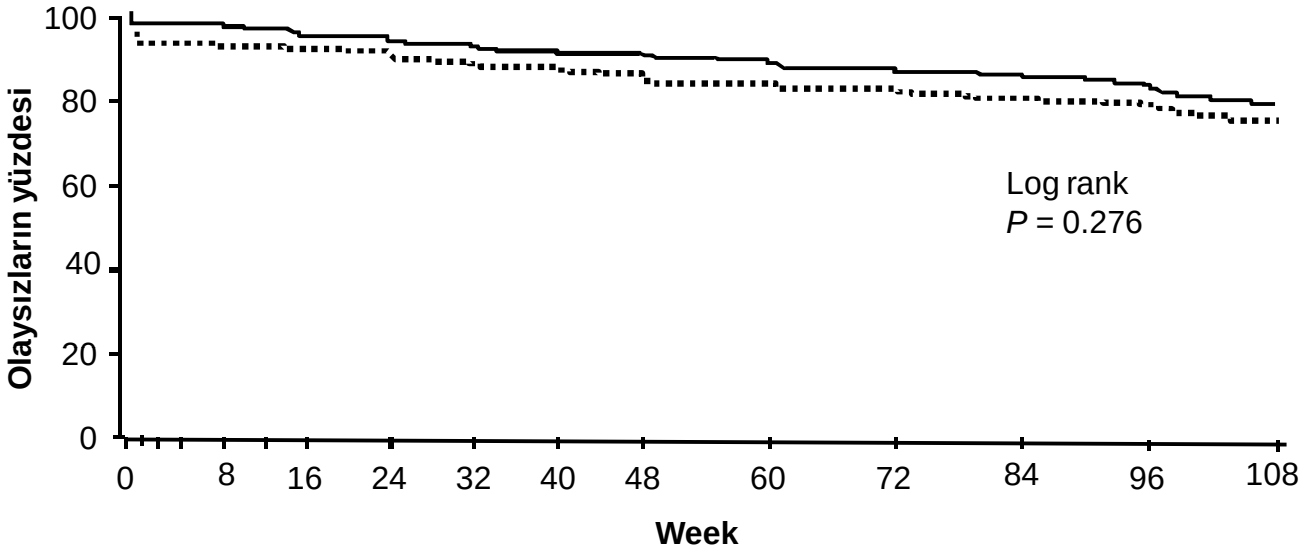
Katkıda bulunan hasta sayısı

RAL 400 mg BID	281	277	270	266	260	259	258	260	255	252	249
EFV 600 mg QHS	281	272	269	266	260	254	251	248	252	248	243

GA = güven aralığı; EFV = efavirenz; RAL = raltegravir.

1. Lennox J et al. 49. ICAAC'ta sunulmuştur; 12–15 Eylül 2009; San Francisco, CA, USA. Poster H924b. http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/icaac/pdfs/1_Raltegravir.pdf. Şubat 18, 2010 itibariyle.

Virolojik yanıt elde edilene dek geçen zaman (HIV RNA ≥ 50 kopya/mL)[1]



Risk altındaki hasta sayısı

RAL 400 mg BID	281	272	266	264	259	255	254	250	243	239	210	117
EFV 600 mg QHS	282	261	260	256	249	246	241	236	232	226	196	110

- Virolojik yanıt elde edilinceye dek geçen zaman,EFV grubu ile kıyaslandığında RAL grubunda anlamlı ölçüde daha kısa idi (log-rank testi *P*-değeri 0.001)

EFV = efavirenz; RAL = raltegravir.

1. Lennox J et al. Poster 49th ICAAC'ta sunulmuştur; 12–15 Eylül 2009; San Francisco, CA, USA. Poster H924b. http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/icaac/pdfs/1_Raltegravir.pdf. Şubat 18, 2010 itibariyle.

8. Haftada HIV RNA'da her 1 log düşüş için 48. ve 96. haftalarda CD4 sayılarında beklenen artış[1]

	48. hafta	96. Hafta
RAL	56 h/mm^3	56 h/mm^3
EFV	33 h/mm^3	47 h/mm^3

EFV = efavirenz; RAL = raltegravir.

1. Lennox J et al. Poster 49th ICAAC'ta sunulmuştur; 12–15 Eylül 2009; San Francisco, CA, USA. Poster H924b. http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/icaac/pdfs/1_Raltegravir.pdf. Şubat 18, 2010 itibariyle.

İstenmeyen klinik etkiler[1]

- **Tüm klinik yan etkiler:**
  - **RAL 266 (%94,7) ve EFV 275 (%97,5), *P* = 0,086**
- **İlaçla ilintili yan etkiler:**
  - **RAL 132 (%47,0) ve EFV 220 (%78,0), *P* < 0,001**
- **Ciddi klinik yan etkiler:**
  - **RAL 40 (%14,2) ve EFV 34 (%12,1), *P* = 0,457**
  - **Ölüm: RAL için 3 (%1,1) ve EFV için 0 (%0,0)**
  - **Ölüm nedenleri KS, metastatik akciğer kanseri ve serebral hemoraji**
    - **Ölümlerin hiçbiri ilaç ile ilişkilendirilmemiştir**
  - **Maliniteler: RAL için 3 (%1,1) ve EFV için 11 (%3,9)**
  - **7 KS; 1 B hücreli NHL; 1 anal kanser, 1 kemik, 1 akciğer kanseri ve 3 basal hücreli kanser**

EFV = efavirenz; KS = Kaposi sarcomu; NHL = non-Hodgkin lenfoma; RAL = raltegravir.

1. Lennox J et al. Poster 49. ICAAC'ta sunulmuştur; 12–15 Eylül 2009; San Francisco, CA, USA. Poster H924b. http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/icaac/pdfs/1_Raltegravir.pdf. Şubat 18, 2010 itibariyle.

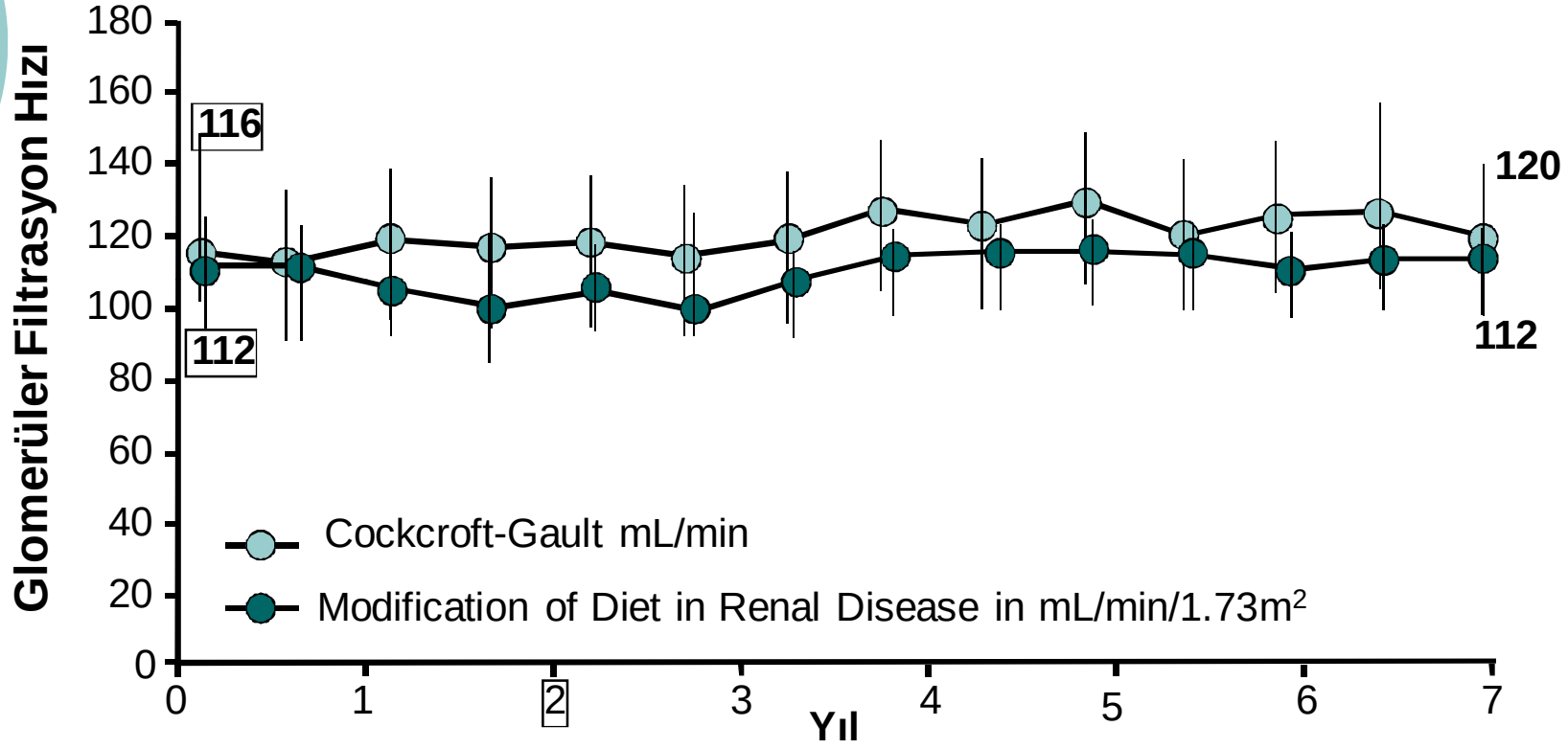
2. Lennox JL et al. *Lancet.* 2009;374:796–806.

GS 903E: Daha önce tedavi kullanmamış hastalarda 7 yıl boyunca TDF + 3TC + EFV

- Randomize, çift kör, faz III çalışmanın halen sürmekte olan açık etiketli uzatma fazı
- TDF + 3TC + EFV kullanan Güney Amerikalı hasta alt grubunun 7 yıllık verileri
- 7. yılda, hastaların çoğunluğunda virolojik baskılanma ve immünoloji düzelme sürmektedir
  - HIV-1 RNA < 50 kopya/mL: %80 (E = K)
  - CD4+ hücre sayısındaki ortalama değişiklik: +459 hücre/mm^3

Cassetti I, et al. IAC 2008. Abstract TUPE0057.

GS 903E: TDF + 3TC + EFV ile böbrek işlevinde önemli bir değişiklik yok



CG:	n = 86	85	86	86	81	77	73	70
MDRD:	n = 86	85	86	86	81	77	73	70

Cassetti I, et al. IAC 2008. Abstract TUPE0057.

NRTİ'ler

Bileşen	Avantajları	Dezavantajları
TDF/FTC	¡EFV, ritonavir ile desteklenmiş Pİ'ler veya RAL ile yüksek etkinlik ¡EFV ile QD kullanım için aynı preparat içinde formüle edilmiş	¡Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ¡Uzun vadeli nefrotoksisitesi ve tübüler toksisitesi tam olarak bilinmiyor ¡Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalı ¡Kemik toksisitesi olasılığı var

NNRTİ'ler

Bileşen	Avantajları	Dezavantajları
EFV	¡ Klinik çalışmalarda bu gruptan daha etkili bir ilaç yok ¡ Günlük hap sayısı az ¡ TDF/FTC ile EFV günde bir kez kullanım için aynı hapın içinde formüle edilmiş ¡ Yarılanma ömrü uzun	¡ Direnç eşiği düşük—tek mütasyon ¡ İlk kuşak NNRTİ'lerle çapraz direnç ¡ NNRTİ başarısızlığında NRTI direnci gelişmiş olma riski Pİ'lerle olan başarısızlığa göre daha fazla ¡ SSS üzerinde istenmeyen etkiler ¡ Teratojenite ¡ Olası ilaç etkileşimleri (CYP450)

Pİ'ler

Bileşen	Avantajları	Dezavantajları
DRV/RTV	¡ Tercih edilir lipit profili ¡ Virolojik başarısızlıkta Pİ veya NRTİ direnci gelişme olasılığı düşük	¡ Hastaların ~ %3'ünde döküntü; sülfa alerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalı ¡ Olası ilaç etkileşimleri (CYP450)
ATV/RTV	¡ Kontrollü klinik çalışmalarda EFV'den aşağı değil ¡ Tercih edilir lipit profili ¡ Ritonavirle desteklenmiş Pİ'lerde hap sayısı en düşük olan ¡ Virolojik başarısızlıkta Pİ veya NRTİ direnci gelişme olasılığı düşük	¡ Asit azaltıcı maddelerle birlikte kullanıldığında emilimi bozulur ¡ Hastaların ~ %4'ünde konjuge olmamış bilirübinde artışa ve skleral iktere neden olur ¡ Olası ilaç etkileşimleri (CYP450)

Giriş inhibitörleri

Bileşen	Avantajları	Dezavantajları
RAL	¡ Kontrollü klinik çalışmalarda EFV'den aşağı değil ¡ Tercih edilir lipit profili ¡ Bazı Pİ'lere göre metabolik toksisitesi daha az ¡ Tolere edilebilirliği yüksek	¡ İlk seçenek ilaçlar arasında BID dozu olan tek ilaç ¡ Direnç eşiği düşük—tek mütasyon ¡ İlk kuşak İNSTİ'lerle çapraz direnç ¡ İNSTİ ile olan virolojik başarısızlıklarda NRTİ direnci gelişme olasılığı Pİ'lerle olan başarısızlığa göre daha fazla ¡ İlk seçenek ilaçlar arasında en az deneyime sahip olduğumuz ilaç

Ülkemiz için öneriler

- **TDF/FTC + EFV**
- **TDF/FTC + LPV/RTV**
- **ZDV/3TC + LPV/RTV (gebelerde)**
- **ZDV/3TC + NVP (gebelerde-CD4 <250/mm^3 ise)**