



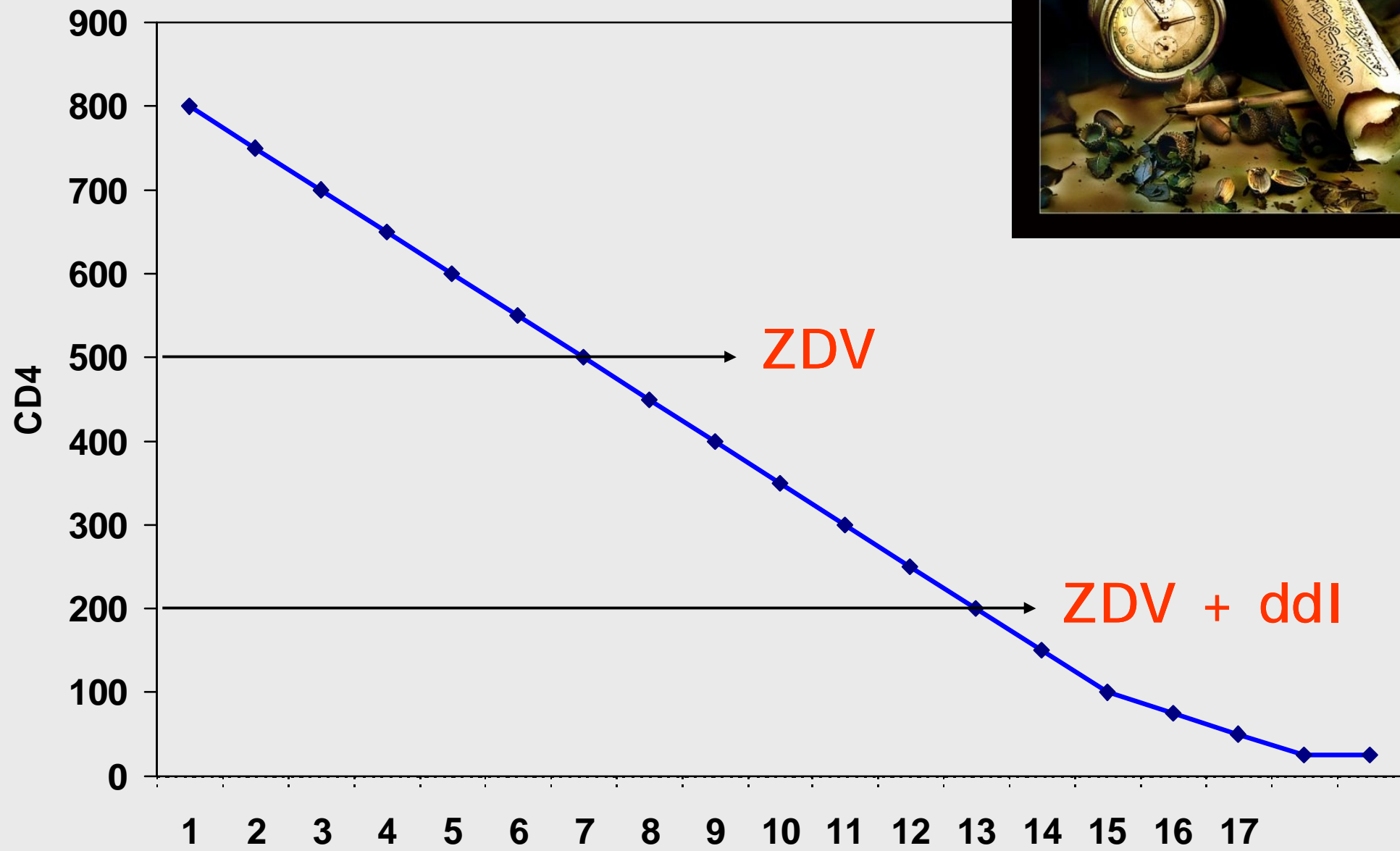
Klinik **HIV/AIDS**

Sempozyumu **2010**

# ART NE ZAMAN BAŞLAYALIM?

**Dr. Başak Dokuzoğuz**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1.Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



# IAS-USA 2000

International AIDS Society of USA

CD4 sayısı / mm <sup>3</sup>	Viral Yük < 5 000 kopya/ ml	Viral Yük 5 000 - 50 000 kopya/ ml	Viral Yük > 50 000 kopya/ ml
< 350/ mm <sup>3</sup>	Tedavi verin	Tedavi verin	Tedavi verin
350-500/ mm <sup>3</sup>	Tedavi verin	Tedavi verin	Tedavi verin
>500/ mm <sup>3</sup>	Ertele	Başlanabilir	Tedavi verin

**IAS- USA 2002**  
Tedaviye CD4 < 200 /mm<sup>3</sup> düzeyinde başlanmalı

# Neden CD4 200/ mm<sup>3</sup> ?

- ü İki kohort çalışma: < 200/mm<sup>3</sup> ART başlanırsa mortalite artar
  - ü Kısa süreli izlemin olduğu kohort çalışmaları
  - ü Ulaşılabilen en iyi kaynaklar
  - ü CD4 > 200 /mm<sup>3</sup> başlamanın yararı da net olarak bilmemekte
  - ü Aktif tbc, ağrı, özellikle CD4 düşük
  - ü İmmünrekonsolidasyon düşük CD4 düzeyinde
- ü İlaça bağlı yan etkiler
  - ü İlaç etkileşimleri
  - ü Erken ilaç direnci
- oların  
ir  
tablolar

# DHHS 2004

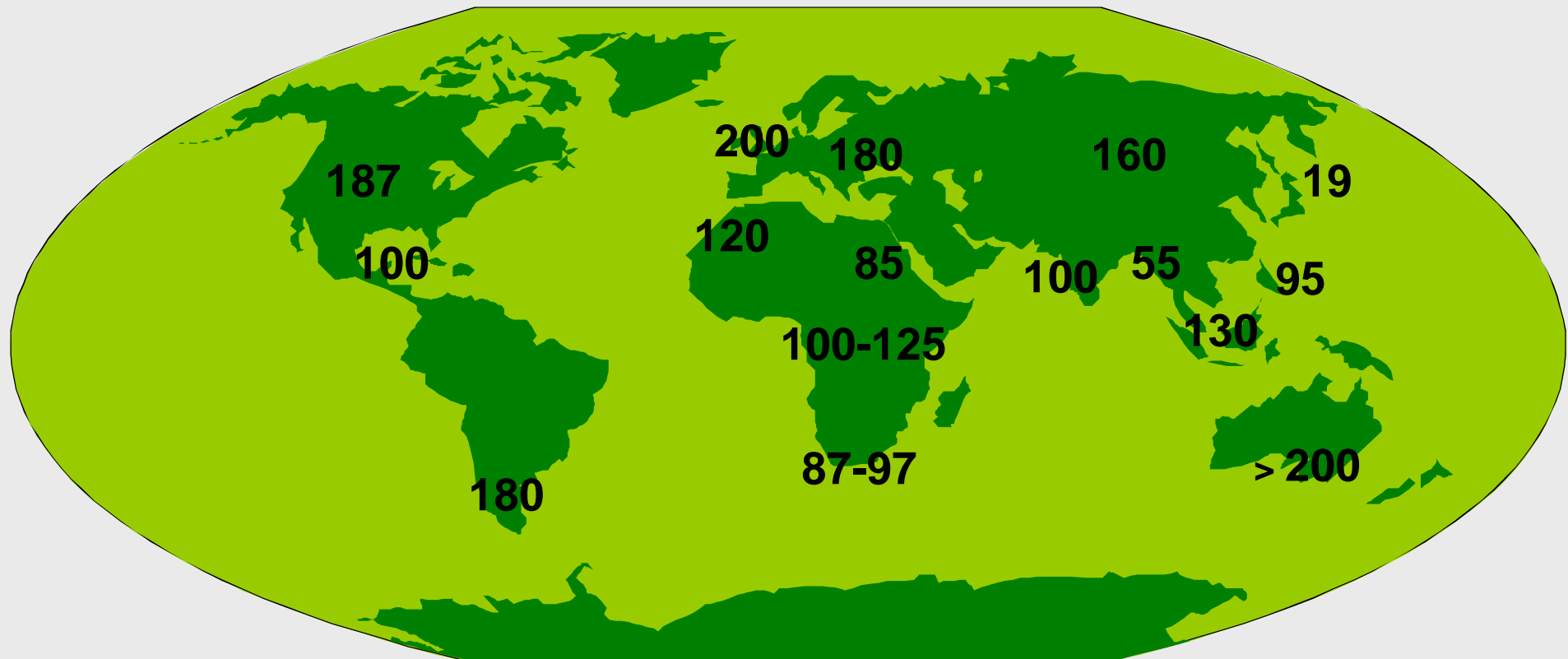
Klinik Kategori	CD4+ Hücre Sayısı	Plazma HIV-1 RNA	Önerilen
AIDS-tanımlayan hastalık veya ağır semptomatik hasta	Her hangi bir değer	Her hangi bir değer	Tedavi verin
Asemptomatik, AIDS	< 200	Her hangi bir değer	Tedavi verin
Asemptomatik	200-350	Her hangi bir değer	Tedavi ile ilişkili bütün olasılıkları değerlendirerek tedaviye karar veriniz
Asemptomatik	> 350	> 55 000	?
Asemptomatik	> 350	< 55 000	?

# DHHS 2005

Klinik Kategori	CD4+ Hücre sayısı	Plazma HIV-1 RNA	Önerilen
AIDS-tanımlayan hastalık veya ağır semptomatik hasta	Her hangi bir değer	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik, AIDS	< 200	Her hangi bir değer	Tedavi veriniz
Asemptomatik	200-350	Her hangi bir değer	Tedavi ile ilişkili bütün olasılıkları değerlendirerek tedaviye karar veriniz
Asemptomatik	> 350	> 100 000	?
Asemptomatik	> 350	< 100 000	Tedaviyi erteleyin

2003-2005

42 Ülke 176 Merkez (N= 33,008)



# DHHS 2008

KLİNİK KATEGORİ	CD4-T HÜCRE SAYISI	ÖNERİLEN
AIDS tanımlayıcı hastalık	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalı (AI)
Asemptomatik	< 200	Tedavi başlanmalı (AI)
Asemptomatik	200 - 350	Tedavi önerilir (AII)
Asemptomatik	> 350	???

# CIPRA

Comprehensive International Program of Research on AIDS

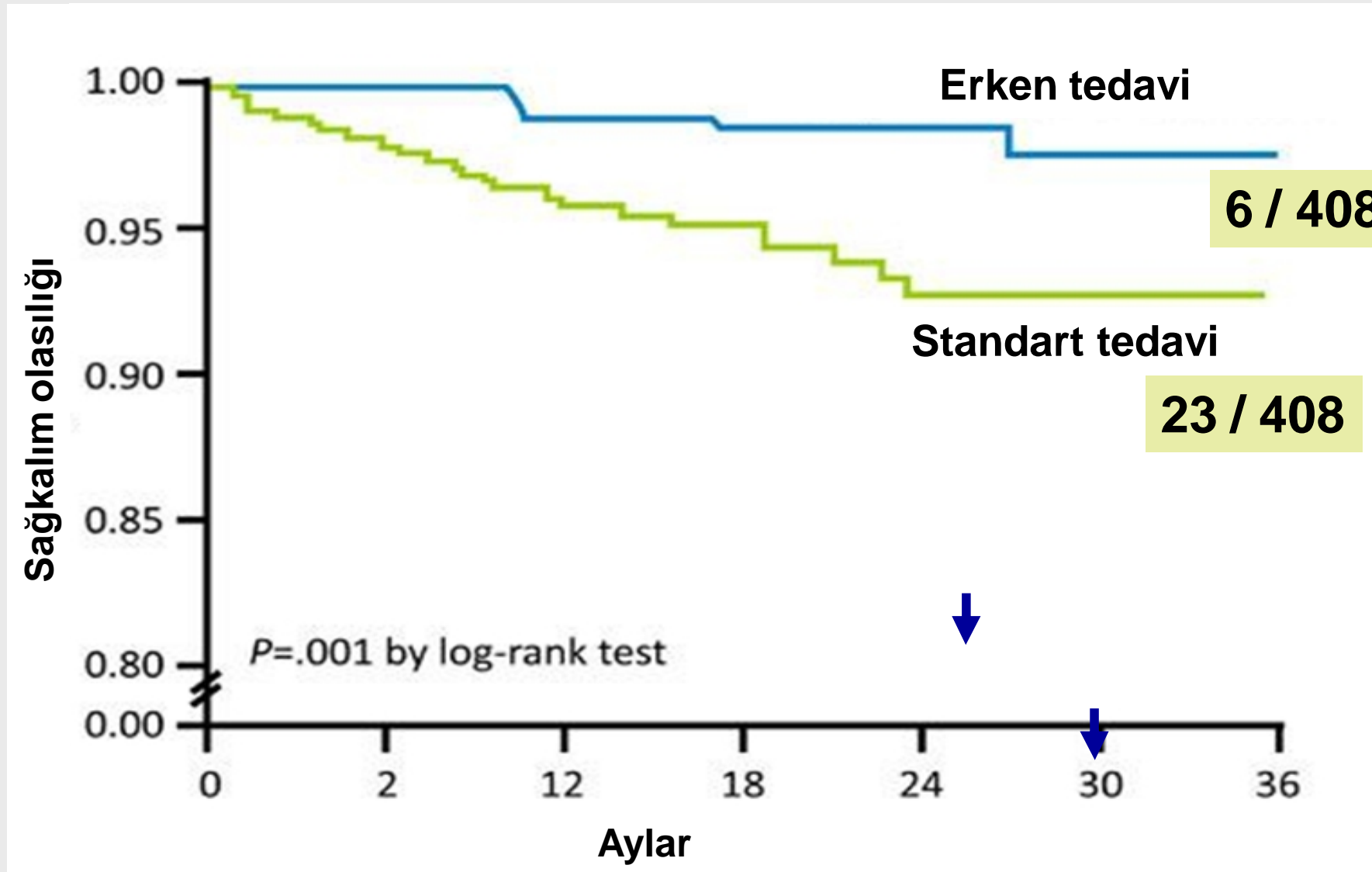
- 2005-2008
- 816 hasta
- CD4 200- 350/mm<sup>3</sup>

Erken tedavi  
2 hafta içinde

Standart tedavi  
CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

- Tedavi ZDV + 3TC + EFV
- 21 ay süre izlem

# CIPRA



# CI PRA

CD4 <350/ mm<sup>3</sup>.....ART

w Ölüm 4 kat ↓

w Tbc insidansı 2 kat ↓

w Erken tedavi grubu : 18

w Standart tedavi grubu: 36 HR 2.0; CI %95; p=0.01

w İlaç yan etkileri daha az

# SMART

## Strategies for Management of Antiretroviral Therapy

w Naiv veya tedaviye 6 ay ara vermiş hasta

w N: 467

w CD4 < 250/mm<sup>3</sup> vs CD4 < 350/mm<sup>3</sup>

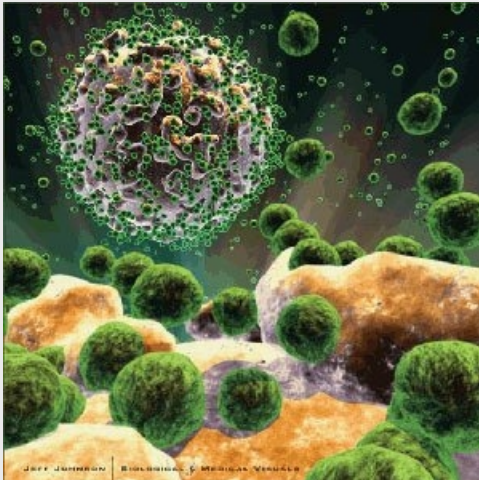
# SMART

## Strategies for Management of Antiretroviral Therapy

Klinik Durum 100 hasta yılı	Ertelenen tedavi (A) (n = 228)	Erken tedavi (B) (n = 249)	HR (A/B)	CI %95	<i>P</i>
FH/Ölüm	15 (4.8)	5 (1.3)	3.5	1.3-9.6	.02
FH	11 (3.5)	4 (1.1)	3.3	1.0-10.3	.04
AIDS dışı ciddi tablo	12 (3.9)	2 (0.5)	7.0	1.6-31.4	.01
Toplam	21 (7.0)	6 (1.6)	4.2	1.7-10.4	.002

# Erken Tedaviyi Destekleyen Bulgular

Tedavisiz HIV infeksiyonu yaşlanmayla oluşan immün sistem defektlerinin erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır



- Cao W.et al JAIDS 2009;50:137.
- Tenorio AR.et al Clin Immunol 2009;130:298.
- DesquilbetL.et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007 ;62:1279

HIV replikasyonu  
İnflamasyon

wProinflamatuvar sitokin artışı  
wT hücre yenilenmesinde azalma  
wTimus ve lenfoid dokuda fibrozis

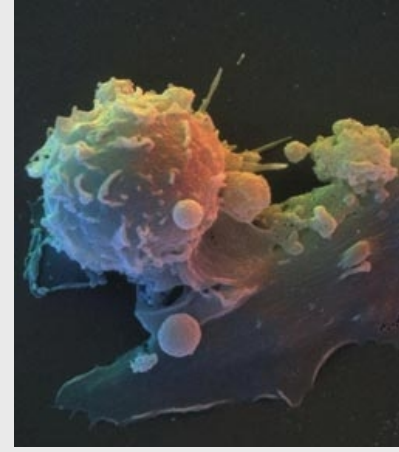
Etkin ART

Viral süpresyon

**İMMÜN YAŞLANMA**

wT hücre yaşlanması  
wProliferasyon defektleri  
wYıllarca sürer

# İmmün Yaşlanma



**w** Zayıf CD4 cevabı

**w** Hastalığın bütün evrelerinde süren hasar

**w** HIV infeksiyonunda asemptomatik faz yoktur

Deeks SG. Phillips BMJ 2009;338:a3172,

Gras L. Et al. JAIDS 2007;45:183.

Moore RD. Keruly JC. Clin Infect Dis 2007;44:441

# Erken Tedaviyi Destekleyen Bulgular

- w CD4 düşükken tedavi başlanan kişilerde
  - w tedavi başarılı olsa bile
  - w uzun süre HIV ile ilişkili inflamasyon ve immün aktivasyona maruz kalmalarına bağlı olarak
- w Daha fazla immün yaşlanma
- w Rezidüel inflamasyon
- w İmmün baskılanma
- w CD4 yüksekken başlanarlardan daha fazladır

# Erken Tedaviyi Destekleyen Bulgular

w Yaş

w Tedavi öncesi CD4 düzeyinin  
düşüklüğü

w Yüksek T hücre aktivasyonu

w Lenfoid fibrozis

CD4 T hücre  
yenilenmesini sınırlar

# Erken Tedaviyi Destekleyen Bulgular

Kardiyovasküler hastalık ve mortaliteyle ilişkili inflamatuvar marker

HIV (+)

vs

HIV (-) Aynı Yaş Cins Irk



w h- CRP

w IL6

w D-dimer

w Cystatin C

NeuhauseJ et al. J Infect Dis 2010; 201:1788

Yeni kardiyovasküler sorun riski %80 artmaktadır

Lichtenstein KA, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;47:27-35.

# HOPS KOHORT

## HIV Outpatient Study

Başlangıç CD4 /mm <sup>3</sup>	Anemi		Periferik Nöropati		Böbrek Yetmezliği	
	HR CI % 95	<i>P</i>	HR CI % 95	<i>P</i>	HR CI % 95	<i>P</i>
0-199	1.68 (1.05-2.69)	.030	1.54 (1.22-1.96)	< .001	2.22 (1.41-3.45)	< .001
200-349	1.34 (0.77-2.32)	.303	1.43 (1.05-1.93)	.022	2.23 (1.22-4.06)	.009
≥ 350	0.63 (0.33-1.21)	.165	0.88 (0.64-1.21)	.437	1.01 (0.52-1.94)	.983

# HIV/ AIDS – Kanser?

Silverberg M, et al. CROI 2010.

- Retrospektif
- HIV (+): 19 280 olgu vs HIV(-): 202 313 olgu

HR	CD4+ hücre sayısı /mm <sup>3</sup>			
	< 200	201-499	≥ 500	P
<b>İnfeksiyon ilişkili</b>	12.8	5.9	3.2	< .001
Anal	164.2	83.1	34.2	< .001
Hodgkin's lenfoma	55.0	11.0	11.6	< .001
Oral/faringeal	3.1	1.9	0.8	.030
<b>İnfeksiyon ilişkisiz</b>	1.8	1.2	1.1	.002
Akciğer	2.1	1.0	1.2	.083
Kolorektal	2.2	1.0	0.9	.050

# ART Ne Zaman Başlayalım?

w ART immünolojik hedefi ?

w CD4 sayısını yükseltmek

w Kaça kadar?

w Normal CD4 kaç?

w 400-500 hücre

w > 600

# CNICS

CFAR[centers for AIDS Research] Network of  
Integrated Clinical Systems

w CD4 <200/ mm<sup>3</sup> ART

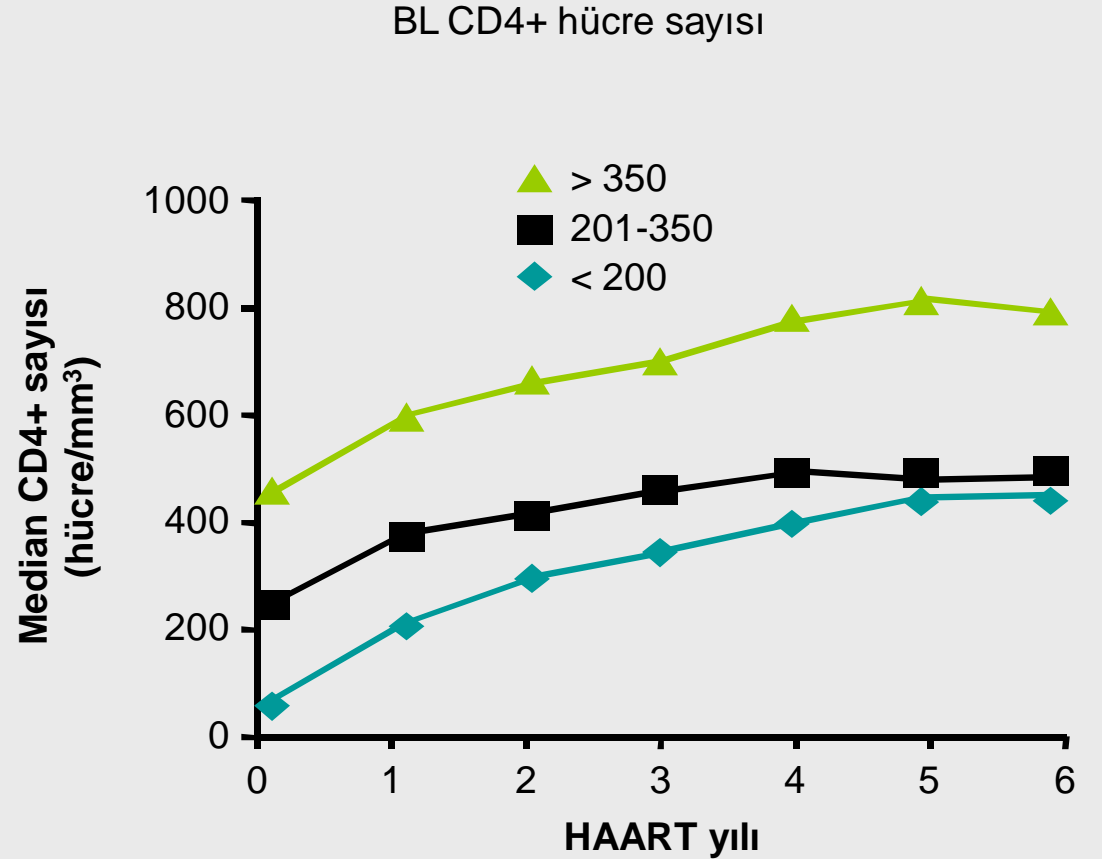
w Etkin tedavi

w 10.yılında

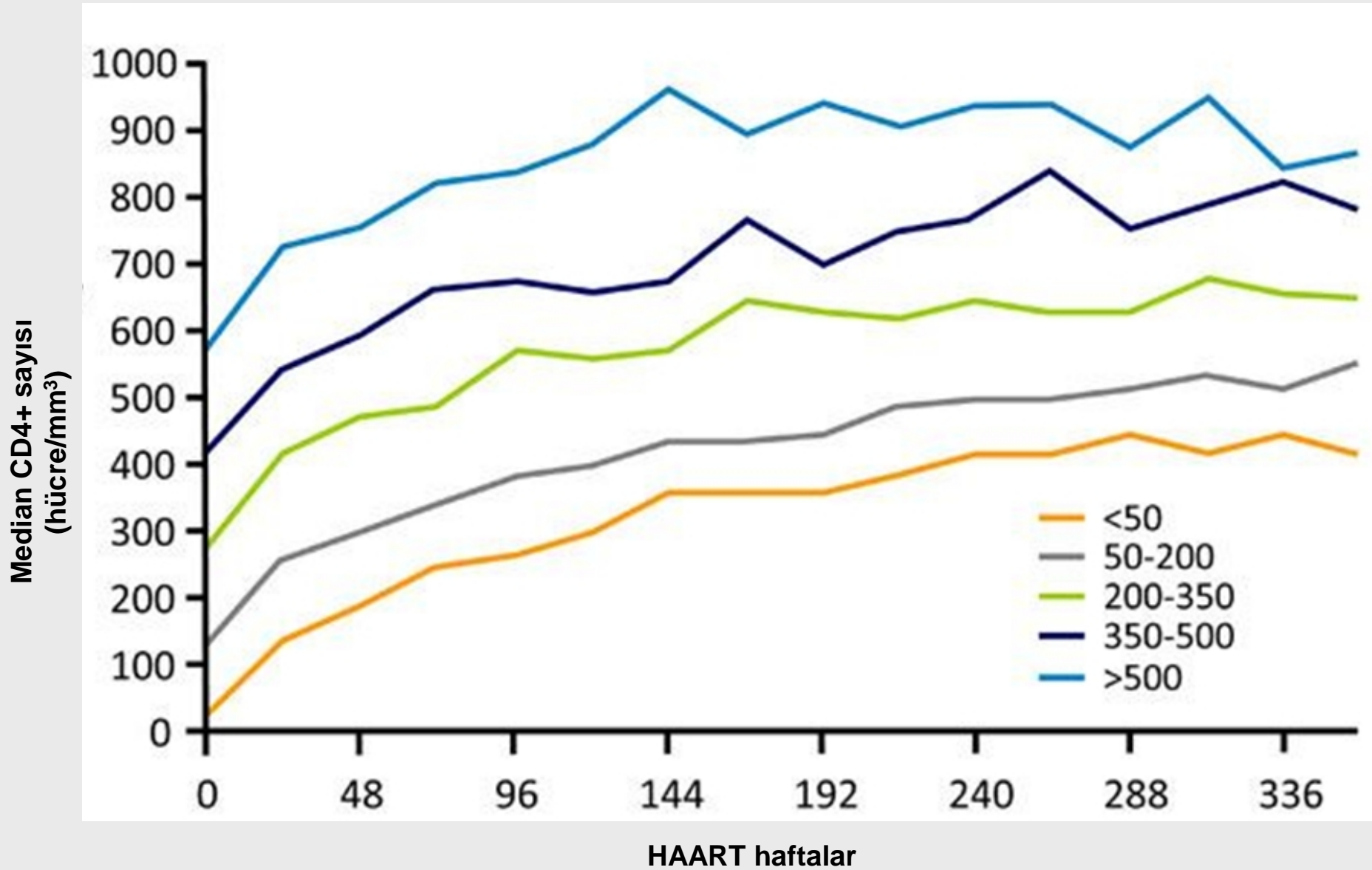
w CD4 sayısı < 500/ mm<sup>3</sup> %40 olgu

# Johns Hopkins HIV Clinical Cohort

Başlangıç CD4 + hücre sayısından bağımsız olarak tedavi ile CD4 sayısı 250-350 artmaktadır

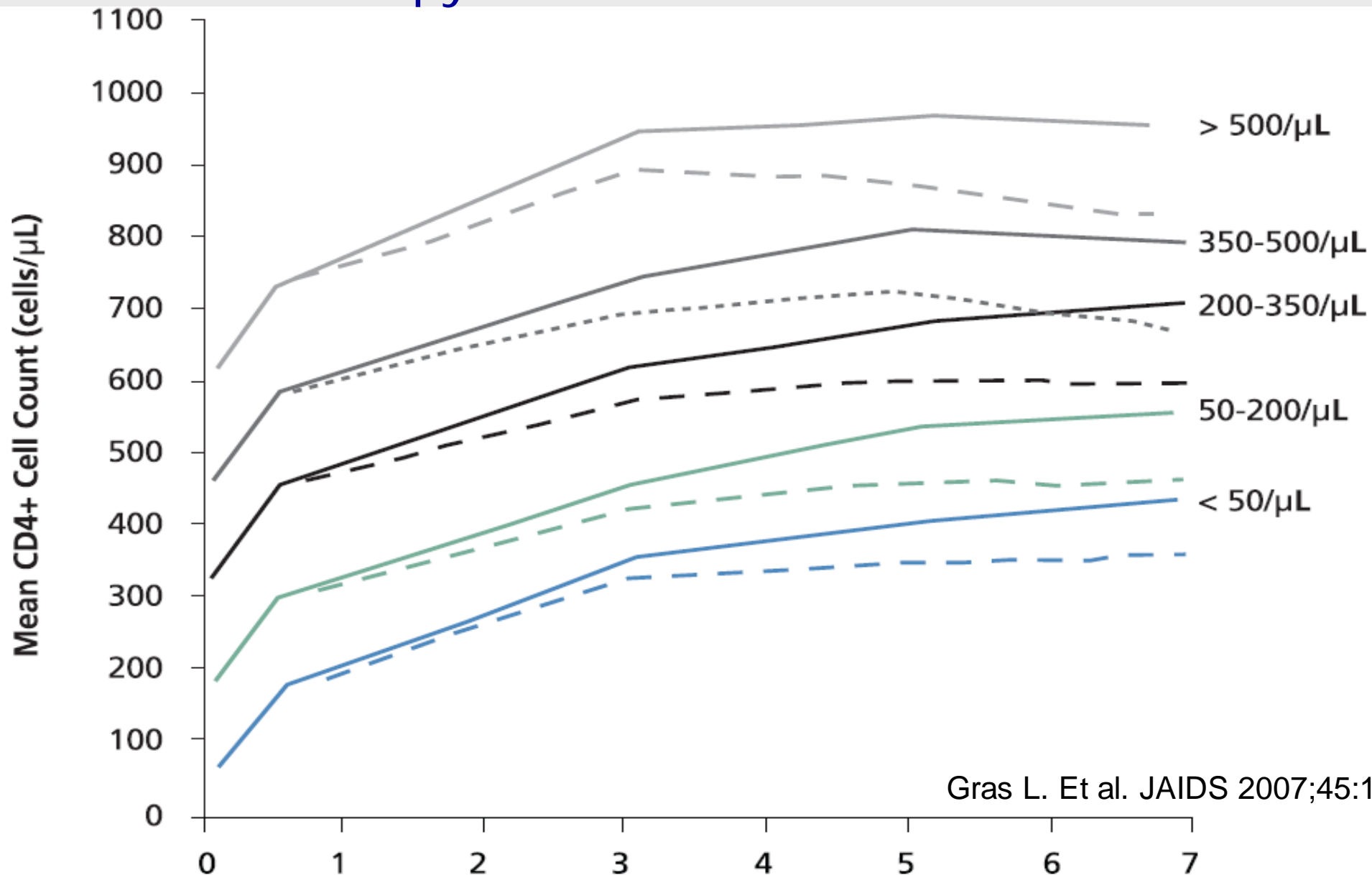


# ATHENA National Cohort



# ATHENA

## AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands



Gras L. Et al. JAIDS 2007;45:183

# NA- ACCORD

North America AIDS Cohort Collaboration on Research and Design

22 kohort

67 527 olgu

**W** CD4 351-500/mm<sup>3</sup>  
(n 8362)

\* Erken tedavi  
(n 2084)

\* Ertelenmiş tedavi  
CD4 351/mm<sup>3</sup>

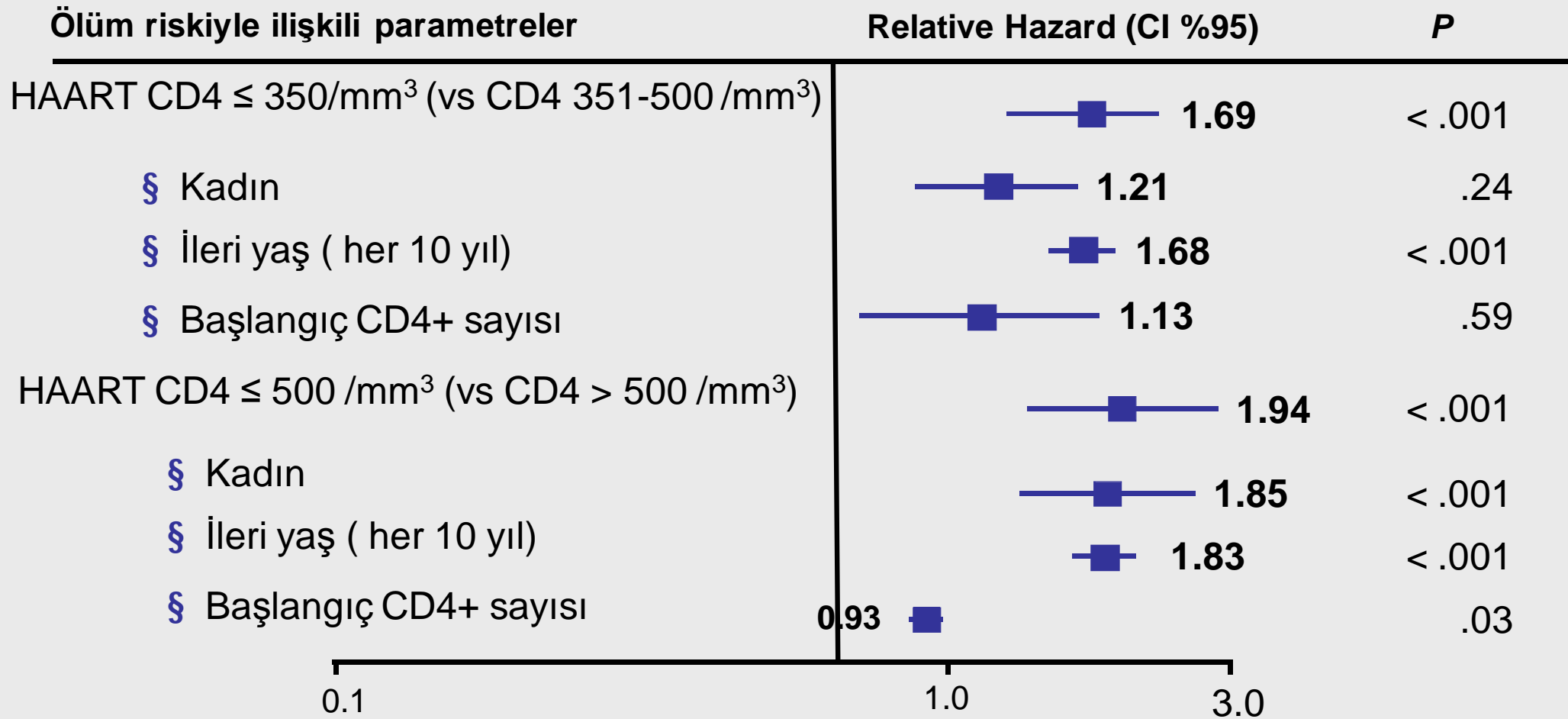
**W** CD4 > 500  
(n 9155)

\* Erken tedavi  
(n 2200)

Ertelenmiş tedavi  
CD4 <500/mm<sup>3</sup>

# NA- ACCORD

North America AIDS Cohort Collaboration on Research and Design



\*Per 100 cells/mm<sup>3</sup> increase.

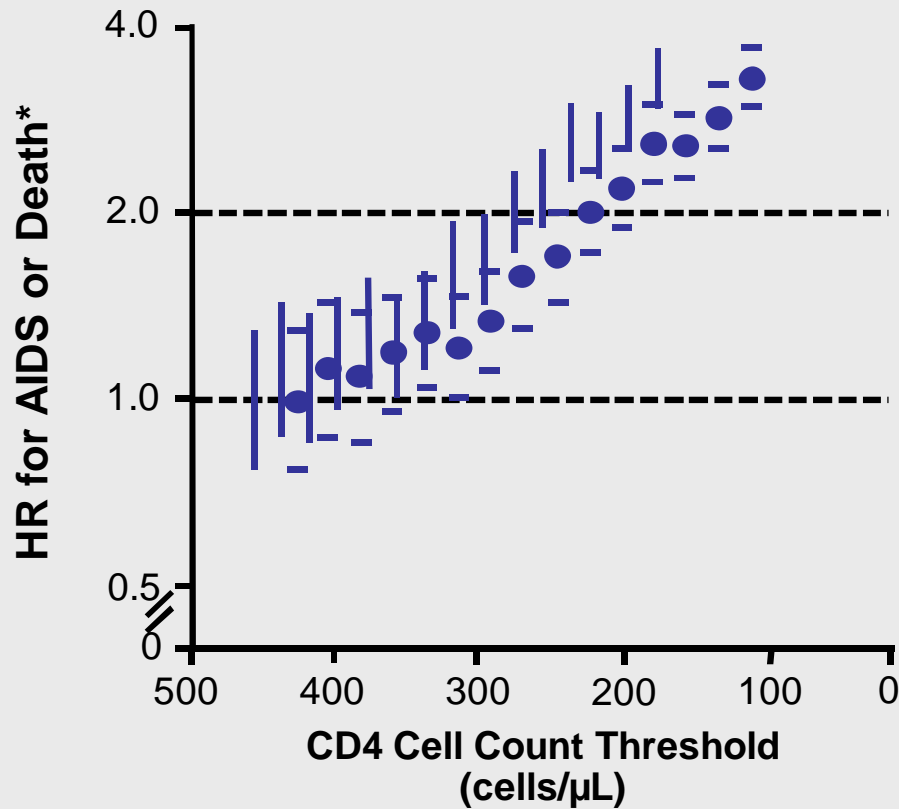
Kitahata MM, et al. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826.

# ART CC

## ART Cohort Collaboration

15 kohort

24 444 olgu



karşılaştırma	HR (CI %95 )
1-100 vs 101-200	3.35 (2.99-3.75)
101-200 vs 201-300	2.21 (1.91-2.56)
201-300 vs 301-400	1.34 (1.12-1.61)
251-350 vs 351-450	1.28 (1.04-1.57)
351-450 vs 451-550	0.99 (0.76-1.29)

# ART CC

## ART Cohort Collaboration

**w** CD4 > 350/mm<sup>3</sup> tedavi

**w** AIDS tanımlayıcı yeni bir durumu

**w** ölüm riskini

azaltmaz

**w** ART başlama açısından CD4 350/mm<sup>3</sup>  
sınırı uygundur

# ERKEN TEDAVİNİN POTANSİYEL RİSKLERİ

- w Tedavi ilişkili ilaç yan etkileri ve toksisite
- w Toplam tedavi süresinin uzaması
  - w Tedavi yorgunluğunda artış
- w Hastanın HIV enfeksiyonu, HIV tedavisi ile ilgili bilgi edinmesi için az zaman olması
  - w Tedaviye uyumun azalması

# ERKEN TEDAVİNİN POTANSİYEL RİSKLERİ

**w** Mevcut tedavi rejimleri

**w** Daha etkili, daha az toksik ve/veya daha iyi sonuçları olan kombinasyonların geliştirilmesi

**w** İlaç direnci gelişimi

**w** Sonraki ilaç seçeneklerinin azalması

**w** Dirençli virüslerin bulaşı

# Direnç Riski ?

- CD4 < 350/ mm<sup>3</sup>
- CD4 ≥ 350/ mm<sup>3</sup>

daha sık / fazla direnç mutasyonu saptanmıştır

# DHHS 2009

KLİNİK KATEGORİ	CD4-T HÜCRE SAYISI	ÖNERİLEN
AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalı (AI)
Asemptomatik	< 350	Tedavi başlanmalı (AI)
Asemptomatik	350 - 500	Tedavi önerilir (AII - BII)
Asemptomatik	> 500	Tedavi başlanabilir (BIII) Opsiyonel (CIII)

# DHHS 2009

CD4 hücre sayısından bağımsız tedavi önerilir

- w AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü olanlar
- w Akut fırsatçı infeksiyon gelişenler
- w Gebeler
- w HBV tedavisi gereken HIV-HBV koinfeksiyonu olanlar
- w CD4  $>100/\text{mm}^3/\text{yıl}$  düşenler
- w HIV RNA  $>100\ 000$  kopya/ml

EACS 2009

## SEMPTOMATİK

CDC Evre B ve C  
Tedavi önerilir

Fırsatçı enfeksiyon varlığı  
Tedavi mümkün olan en kısa zamanda başlanmalı

# EACS 2009

## ASEMPTOMATİK

CD4 - T  
HÜCRE  
SAYISI

ÖNERİLEN

< 200

**Hemen** Tedavi önerilir

200 - 350

Tedavi önerilir

# EACS 2009

## ASEMPTOMATİK

CD4-T HÜCRE SAYISI: 350 - 500

- HCV ko-infeksiyonu
- Tedavi gereken HBV ko-infeksiyonu
- HIV ilişkili nefropati veya diğer spesifik organ yetmezlikleri

Tedavi  
önerilir

- Viral yük  $> 10^5$
- CD4 sayısında düşüş 50 -100 hücre/mm<sup>3</sup>/ yıl
- Yaş  $> 50$
- Gebelik
- Yüksek kardiyovasküler risk
- Malignite

Tedavi  
düşünülebilir

# EACS 2009

## ASEMPTOMATİK

CD4 + HÜCRE SAYISI > 500

- Tedavi genellikle ertelenebilir
- Viral yük >  $10^5$  ise CD4 sayısı yakın takip edilmeli
- Eğer hasta tedavi için istekli ve tedaviye hazırsa tedavi teklif edilebilir

# American Medical Association 2010

CD4 sayısına bakılmaksızın

- w Semp
- w Hastalığı hızlı ilerleme riski olanlar
- w Asem
- w Hızlı CD4 düşüşü veya VY artışı
- w CD4 s
- w VY > 100 000 kopya /ml
- w > 60 yaş
- w Kronik hepatit B veya hepatit C varlığı
- w HIV ilişkili böbrek hastalığı
- w Yüksek kardiyovasküler risk
- w Fırsatçı hastalık varlığı -tbc
- w Serodiskordan eş

# DSÖ 2010

Hedef gurup	Klinik durum	Öneri
Asemptomatik olgu (Gebeler dahil)	DSÖ evre 1	CD4 <350 tedavi başlanır
Semptomatik olgu (Gebeler dahil)	DSÖ evre 2	CD4 <350 tedavi başlanır
	DSÖ evre 3-4	CD4 dikkate alınmadan tedavi başlanır
TBC ve Hepatit B koinfeksiyonu	Aktif Tbc infeksiyonu	CD4 dikkate alınmadan tedavi başlanır
	Tedavi gerektiren HBV infeksiyonu	CD4 dikkate alınmadan tedavi başlanır



- s** Hangi durumda CD4 sayısı tedavi başlamak için kontrendikasyon oluşturur ?
- s** Tanımlanan durumlarda hangi tedavi CD4 sayısı dikkate alınmadan başlanır

# Annals of Internal Medicine

Established in 1927 by the American College of Physicians

## Article

### When to Start Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings

Rochelle P. Walensky, MD, MPH; Lindsey L. Wolf, SB; Robin Wood, FCP, MMed, DTM&H; Mariam O. Fofana, AB; Kenneth A. Freedberg, MD, MSc; Neil A. Martinson, MBBCh, MPH; A. David Paltiel, PhD; Xavier Anglaret, MD, PhD; Milton C. Weinstein, PhD; Elena Losina, PhD; and for the CEPAC (Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications)-International Investigators\*

#### Abstract

**Background:** The results of international clinical trials that are assessing when to initiate antiretroviral therapy (ART) will not be available for several years.

**Objective:** To inform HIV treatment decisions about the optimal CD4 threshold at which to initiate ART in South Africa while awaiting the results of these trials.

**Design:** Cost-effectiveness analysis by using a computer simulation model of HIV disease.

**Data Sources:** Published data from randomized trials and observational cohorts in South Africa.

**Target Population:** HIV-infected patients in South Africa.

**Time Horizon:** 5-year and lifetime.

w Tedavisiz grup

w ART

CD4 < 250/mm<sup>3</sup>

CD4 < 350/mm<sup>3</sup>

w 5 yıl 4.7 milyon olgu

w 2006 yerel dolar kuru  
(6.8 rand = 1\$)

**Scenario and ART Initiation Criteria**

**Opportunistic Diseases, *n***

**Deaths, *n***

**Discounted  
Costs, \$**

**At 10% HIV case identification and linkage to care**

CD4 count  $<0.350 \times 10^9$  cells/L or opportunistic disease

1 599 859

1 664 458

9 974 640 200

CD4 count  $<0.250 \times 10^9$  cells/L or opportunistic disease

1 621 969

1 689 739

9 832 663 100

Difference\*

(22 110)

(25 281)

141 977 100

**At 30% HIV case identification and linkage to care**

CD4 count  $<0.350 \times 10^9$  cells/L or opportunistic disease

1 406 618

1 348 856

10 436 784 100

CD4 count  $<0.250 \times 10^9$  cells/L or opportunistic disease

1 472 947

1 424 699

10 010 852 800

Difference\*

(66 329)

(75 843)

425 931 300

**At 100% HIV case identification and linkage to care**

CD4 count  $<0.350 \times 10^9$  cells/L or opportunistic disease

730 272

244 249

12 054 287 800

CD4 count  $<0.250 \times 10^9$  cells/L or opportunistic disease

951 370

497 059

10 634 516 900

Difference\*

(221 097)

(252 810)

1 419 770 900

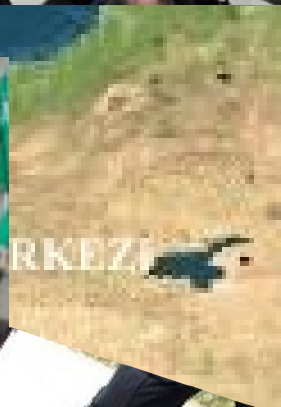


Erken tedavi ile  
Yayıılımın  
Önlenmesi

?



Türkiye





Teşekkür Ederim