

# Antiretroviral Tedavi Ne Zaman Başlamalı?

Prof. Dr. Rabin SABA  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
- Memorial Sağlık Grubu

## Tedavi hedefleri

- HIV'e baęlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Viral yükü maksimal ve en uzun süreli şekilde bastırmak.
- İmmun fonksiyonların restorasyonu ve korunması
- Yaşam kalitesinin yükseltilmesi
- HIV bulaşını engellemek

# Tedavi hedeflerine ulaşma yolları

- Tedavi başlanma zamanı
- Tedavi rejiminin seçimi
- Tedaviye uyum
- Direnç testlerinin kullanılması



## Tedavi hedeflerine ulaşma yolları

- **Tedavi başlanma zamanı**
- Tedavi rejiminin seçimi
- Tedaviye uyum
- Direnç testlerinin kullanılması

# CD4 <200/mm<sup>3</sup> vs >200/mm<sup>3</sup>

- CD<sub>4</sub><200
- Mortalite yüksek
- Fırsatçı infeksiyonlar daha fazla

1. HIV Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1999;353(9169):2014-2025.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725-733.
3. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. *Lancet*. 1998;352(9142):1725-1730.
5. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. *JAMA*. 2001;286(20):2568-2577.
6. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. *Lancet*. 2009;373(9672):1352-1363.
7. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. *AIDS*. 2008;22(7):841-848.
8. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. *Ann Intern Med*. 2003;138(8):620-626.



# CIPRA HT-001

Comprehensive International Program of Research on AIDS

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

Erken tedavi  
2 hafta içinde

CD4 < 200/mm<sup>3</sup>  
Veya AIDS tanımlayıcı  
Hastalık gelişince

# CIPRA

**CD4 350-200 vs <200 /mm<sup>3</sup>**

- ◆ **Ölüm 4 kat**
- ◆ **Tbc insidansı 2 kat**
  - ◆ **Erken tedavi grubu : 18**
  - ◆ **Standart tedavi grubu: 36; p=0.01**
- ◆ **İlaç yan etkileri daha az**



## Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival *NEJM* 30, 2009 vol. 360 no. 18

- ABD ve Kanada 17517 asemptomatik hasta
- 1986-2005
- Daha önce tedavi almamışlar
- CD4 sayısına göre
  - 350- 500
  - >500

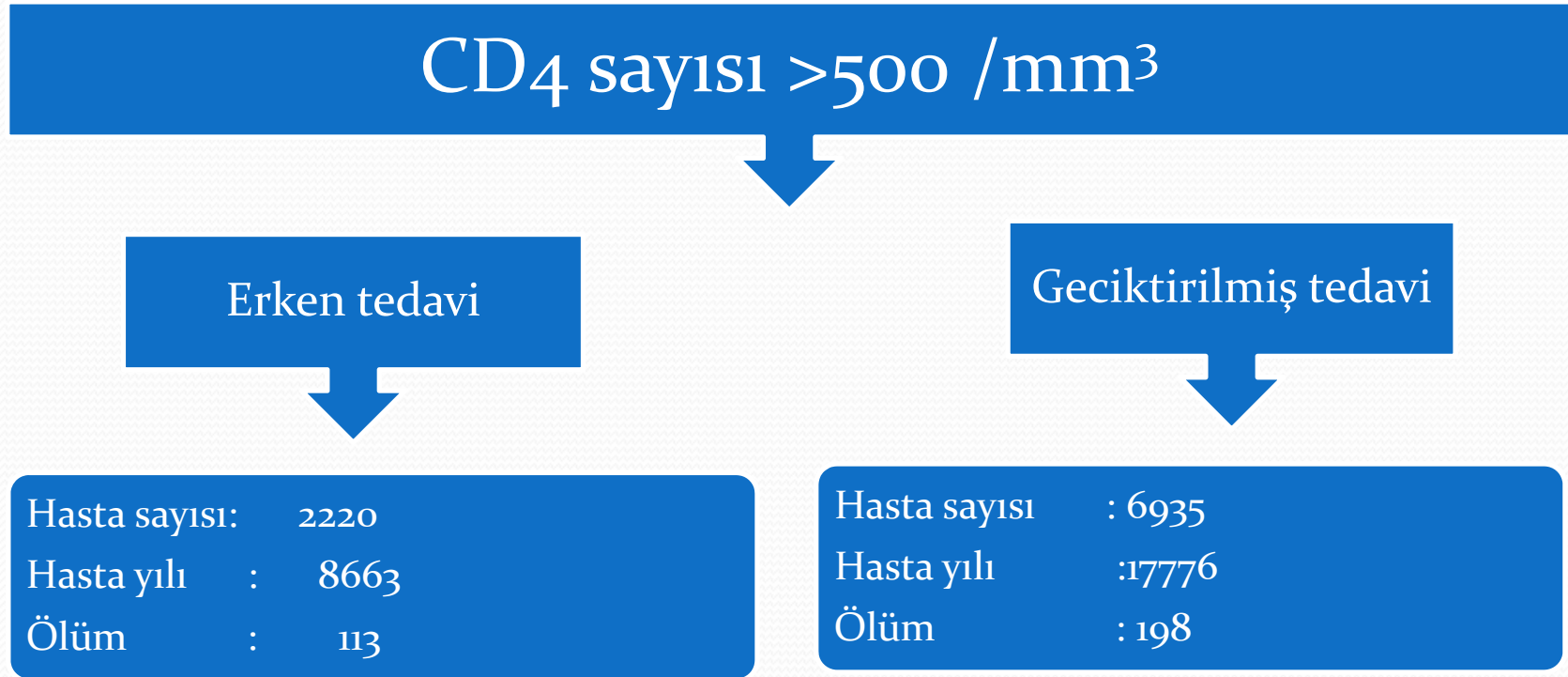


# Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival *NEJM* 30, 2009 vol. 360 no. 18



Geciktirilmiş grupta mortalite 1.64 kat daha fazla  $p < 0.001$

# Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival *NEJM* 30, 2009 vol. 360 no. 18



Geciktirilmiş grupta mortalite 1.94 kat daha fazla  $p < 0.001$

## TARTIŐMA

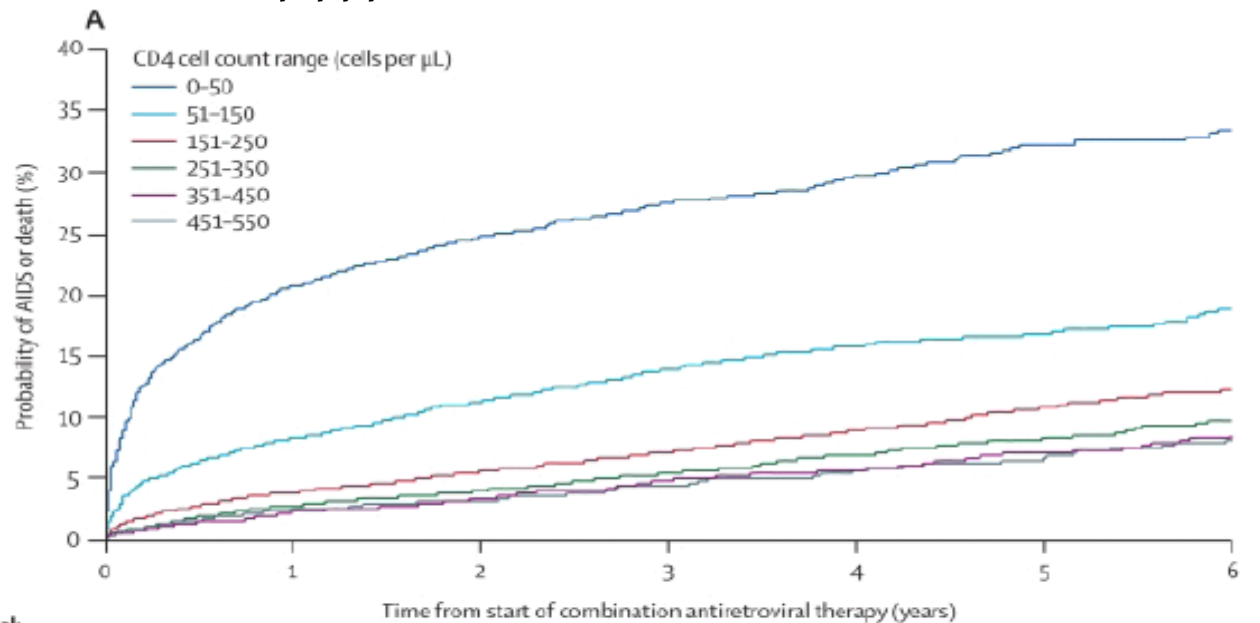
- Bu alıŐma ile CD4 sayısı 350-500 arasında olan ve tedavisi ertelenen grupta erken tedavi grubuna göre risk %69 artmıŐ.
- CD4 500'n üzerinde tedavisi ertelenen grupta erken tedavi grubuna göre risk %94 artmıŐ.
- ÇalıŐmanın çeŐitli sınırlılıkları mevcut. llemeyen sosyoekonomik ve diğer faktörler.



# Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies

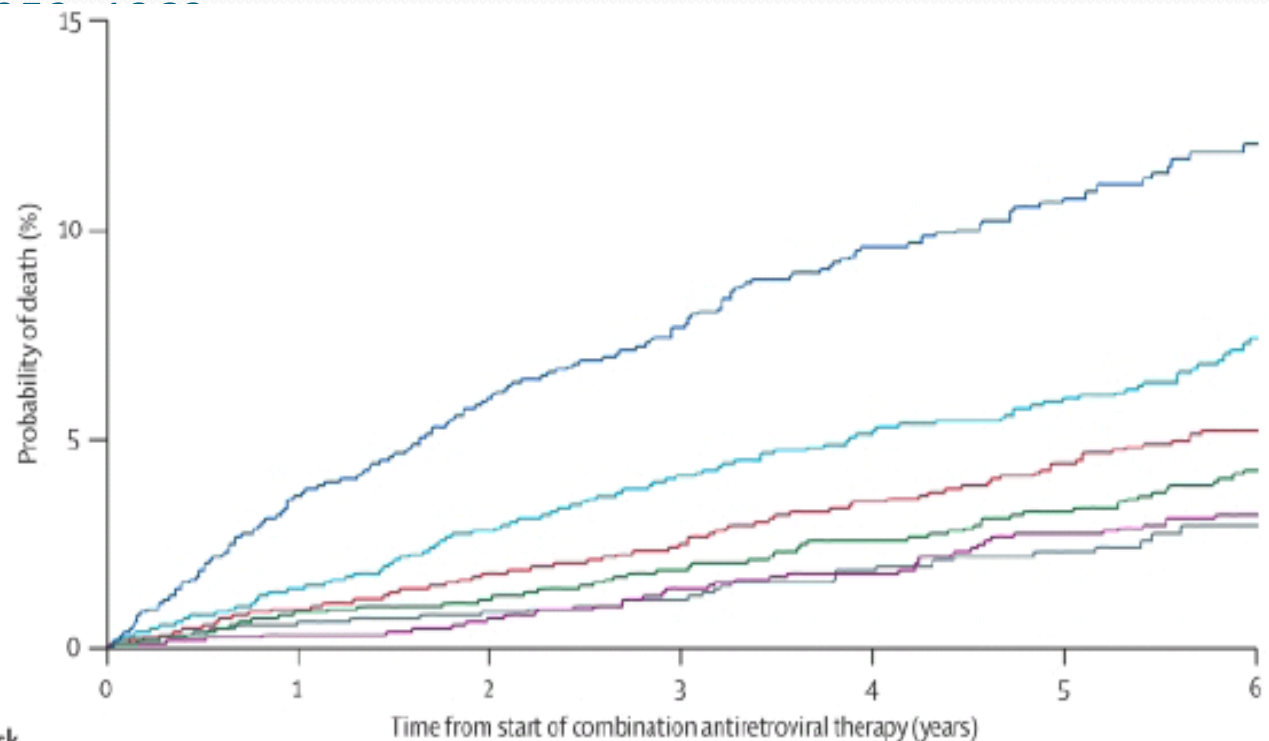
*Lancet. 2009 ;373(9672): 1352–1363*

24 444 hasta



Number at risk								
0-50 cells per µL	2594	1800	1417	1091	784	512	300	
51-150 cells per µL	4638	3607	2875	2184	1570	1038	597	
151-250 cells per µL	6406	4963	3763	2766	1957	1279	763	
251-350 cells per µL	5753	4565	3570	2760	2058	1444	861	
351-450 cells per µL	3260	2719	2315	1855	1492	1095	681	
451-550 cells per µL	1793	1529	1326	1108	899	684	437	

## Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1- infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies *Lancet. 2009*



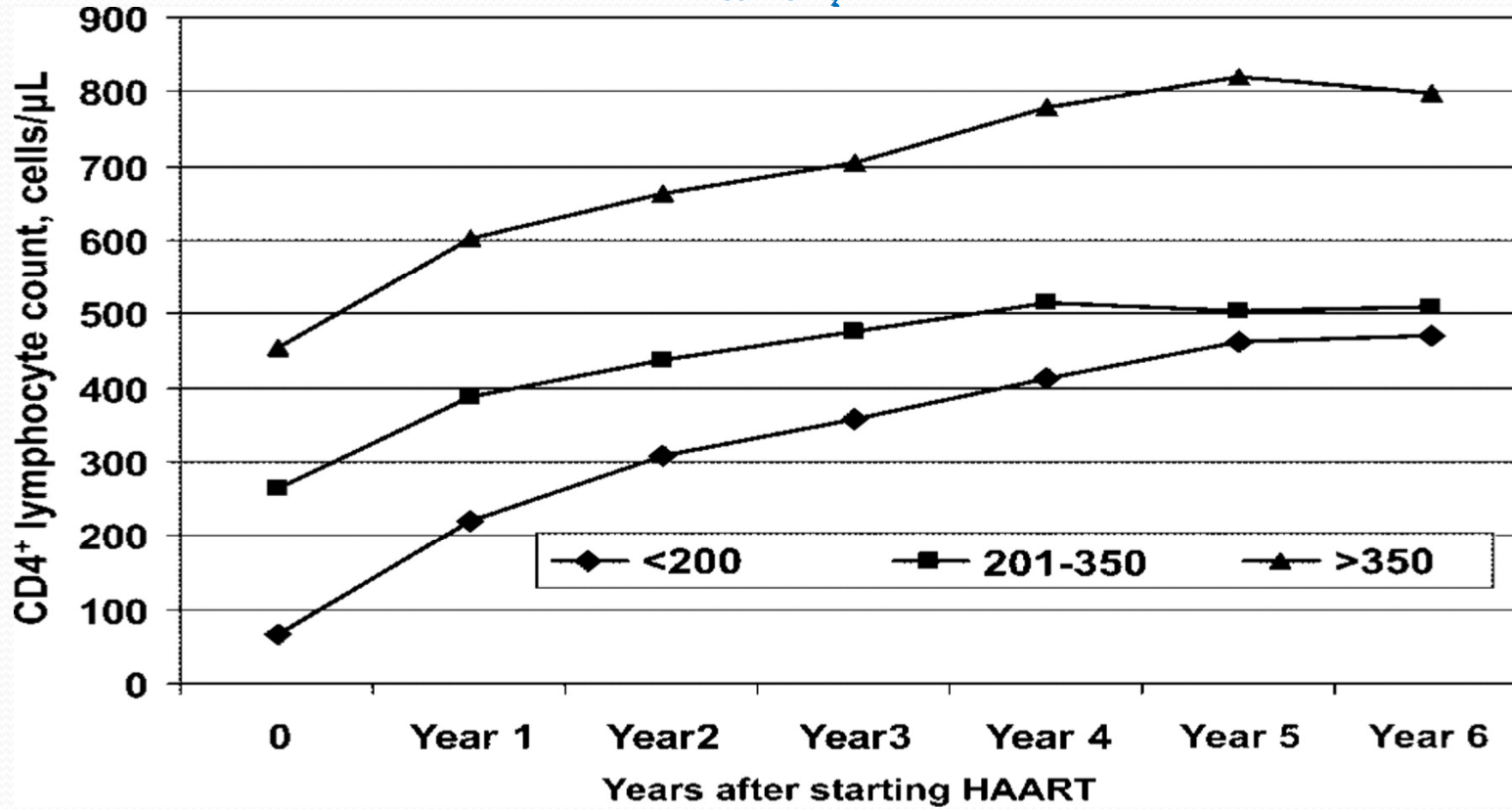
Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
0-50 cells per µL	2594	2230	1842	1465	1077	728	419
51-150 cells per µL	4638	3919	3215	2516	1856	1227	718
151-250 cells per µL	6406	5177	4029	3005	2163	1439	860
251-350 cells per µL	5753	4707	3756	2947	2238	1576	943
351-450 cells per µL	3260	2793	2413	1965	1604	1188	740
451-550 cells per µL	1793	1576	1384	1182	976	744	479

# İmmün fonksiyonların restorasyonu ve korunması

- HIV replikasyonu ve inflamasyon, proenflamatuvar sitokin artışına, T hücrelerinin yenilenmesinde azalma ile birlikte timus ve lenfoid dokuda fibrozise neden olmaktadır.
- “İmmün yaşlanma” olarak tanımlanan bu immün hasarın, etkin ART uygulansa bile özellikle ART geç başlananlarda yıllarca sürdüğü, tedavi alan kişilerde viral baskılanma sağlansa bile T hücrelerindeki yaşlanmanın ve proliferasyon kusurlarının devam ettiği ve bu kişilerde CD4 cevabının zayıf olduğu gösterilmiştir.



## Bazal CD4+ sayısına göre yıllar içinde CD4+ sayısındaki artış



KLİNİK KATEGORİ	CD4 HÜCRE SAYISI	DHHS rehberi	IAS rehberi	EAS rehberi
Semptomatik hasta	Herhangi bir değer	Önerilir	Önerilir	Önerilir
Aseptomatik hasta	<350/mm <sup>3</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilir
Aseptomatik hasta	350-500/mm <sup>3</sup>	Önerilir	Önerilir	Düşünülmeli
Aseptomatik hasta	>500/mm <sup>3</sup>	%50 -%50 düşünülmesi-optional	Düşünülmeli (elit kontrolur değilse..)	Geciktirilmeli

Önerilir: recommended  
Düşünülmeli: considered  
Geciktirilmeli:Deferred

# CD4 >500/mm<sup>3</sup>

## Lehte

- Yararını gözderen bir kohort çalışma
- Non-infeksiyöz komplikasyonlar azalabilir
- Bulaş azalır
- Yeni ilaçların kullanımı

## Alehte

- Kanıta dayalı tıp
- Ömür boyu ilaç kullanımı
- Yan etkiler
- Direnç gelişimi
- Maliyet



KLİNİK KATEGORİ	CD4 T HÜCRE SAYISI	ÖNERİLEN
Semptomatik hasta	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalı
Aseptomatik hasta	<350/mm <sup>3</sup>	Tedavi başlanmalı
Aseptomatik hasta	350-500/mm <sup>3</sup>	Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir.
Aseptomatik hasta	>500/mm <sup>3</sup>	Tedavi başlanabilir. Hastanın özel koşulları değerlendirilerek, istekli ve hazırsa tedavi önerilebilir.

## Tedavinin hemen-hızlı başlanması gerekenler

- Gebelik
- AIDS-tanımlayıcı hastalık
- Akut fırsatçı enfeksiyon
- Düşük lenfosit sayısı  $<200$  cells/mm<sup>3</sup>)
- CD4 sayısının hızlı düşmesi (e.g.,  $>100$  hücre /mm<sup>3</sup>/yıl)
- HIVAN

# CD4 sayısından bağımsız tedavi başlanma

- **Hastalığı hızlı ilerleme riski olanlar**
  - **CD4 T hücrelerinin sayısında hızlı azalma ( $>100/\text{mm}^3/\text{yıl}$ )**
- Viral yük  $>100\ 000$  kopya/ml
- $>50$  yaş
- Kronik hepatit B veya hepatit C varlığı\*
- HIV ile ilişkili böbrek hastalığı
- Yüksek kardiyovasküler risk
- Fırsatçı hastalık varlığı
- Gebelik
- Malignite varlığı
- Serolojik açıdan uyumsuz eş



# Ne Zaman Başlanmamalı?

- Uyum sorunu varsa
  - Özellikle  $CD_4 > 500$
- Kullanmak zorunda olduğu diğer ilaçlar ile uyumsuz ise
- Yapılacak cerrahi nedeniyle uzun süre oral alamayacaksa
- Altta yatan hastalığı nedeniyle tedavi verilmeme kararı var ise
- Elit kontroller ise..

# Sonuç

## Antiretroviral tedavi

- CD<sub>4</sub><350/mm<sub>3</sub> ise
- CD<sub>4</sub> 350-500 ise
- AIDS tanımlayıcı hastalık mevcut ise
- Gebe ise
- HIVAN var ise
- Tedavi gerektiren Hepatit B varlığında mutlaka başlanmalı

- 
- **ZERO NEW HIV INFECTIONS.**
  - **ZERO DISCRIMINATION.**
  - **ZERO AIDS-RELATED DEATHS.**