



ART Uyum ve ART Kalma Stratejileri

Dr.Yeřim TAőOVA

**Çukurova Ünı Tıp Fak Enfeksiyon Hast.
Ve Klin Mikrobiyoloji AD, ADANA**



-
- ▶ 1990-2003 yılları arasında AIDS ölüm oranları % 80 azaldı.

- ▶ HAART girişı
- ▶ HAART'a uyum
- ▶ Sağlık Kontrollerine uyum



Tedaviye uyum ART'nin aşıl topuğudur.

Simoni, et.al. Topics in HIV Medicine, 2003

- ▶ **Tanı konduğu andan** itibaren sağlık bakım kurallarına uyum gereklidir.
- ▶ Viral rebound gelişmeden uyumsuzluğu yakalamak önemlidir – **Proaktif izleme.**
 - ▶ Viral rebound - viral direnç anlamına da gelebilir.
- ▶ İlk tedavide viral rebound sonraki uyumu bozar.

Proaktif İzleme

- ▶ Hasta-sağlık çalışanı arasında güvene dayalı ilişkiyi geliştirmek
- ▶ HIV bulaşı ve risk azaltıcı yöntemler için **danışmanlık** yapmak
- ▶ Tedaviye başlamayı beklerken hastalık progresyonunu takip etmek



TANIMLAR

- ▶ “International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research” (ISPOR)
- ▶ **Uyum:** Hastanın reçete edilen doz ve ve intervallere uygun davranması
- ▶ **Tedavide Kalma:** Reçete edilen süreler için tedavinin devamı yönünde hareket edilmesi
- ▶ Her ikisi de ilaç etkinliği için gereklidir.



UYUM NEDİR?

- ▶ **Doza uyum** – alınan dozun sayısı ve oranı
- ▶ **Programaya uyum** – dozların zamanında alınması
- ▶ **Diyete uyum** – yiyecekler ile soğru olarak alınması
- ▶ **Sağlık bakımına uyum** – klinik randevulara düzenli gelme.

UYUM NEDİR?

- ▶ Hasta kendisini sağlıklı hissetse bile tedaviyi tam olarak tüm hayatı boyunca alması



- ▶ Diğer tedavileri de alması (örn TMPSMX)



- ▶ Tedaviye ara vermemesi



Uyumsuz Nedir?

- ▶ Tedavinin hepsini almama
- ▶ Tedaviyi yanlış zamanda alma
- ▶ Yanlış dozlarda alma .
- ▶ Tedaviyi erkenden sonlandırmak
- ▶ Yan etkileri hafifletmek için dozları kendi kendine düzenlemek
- ▶ Reçetede ki ilaçları almama
- ▶ Klinik randevulara gelmeme

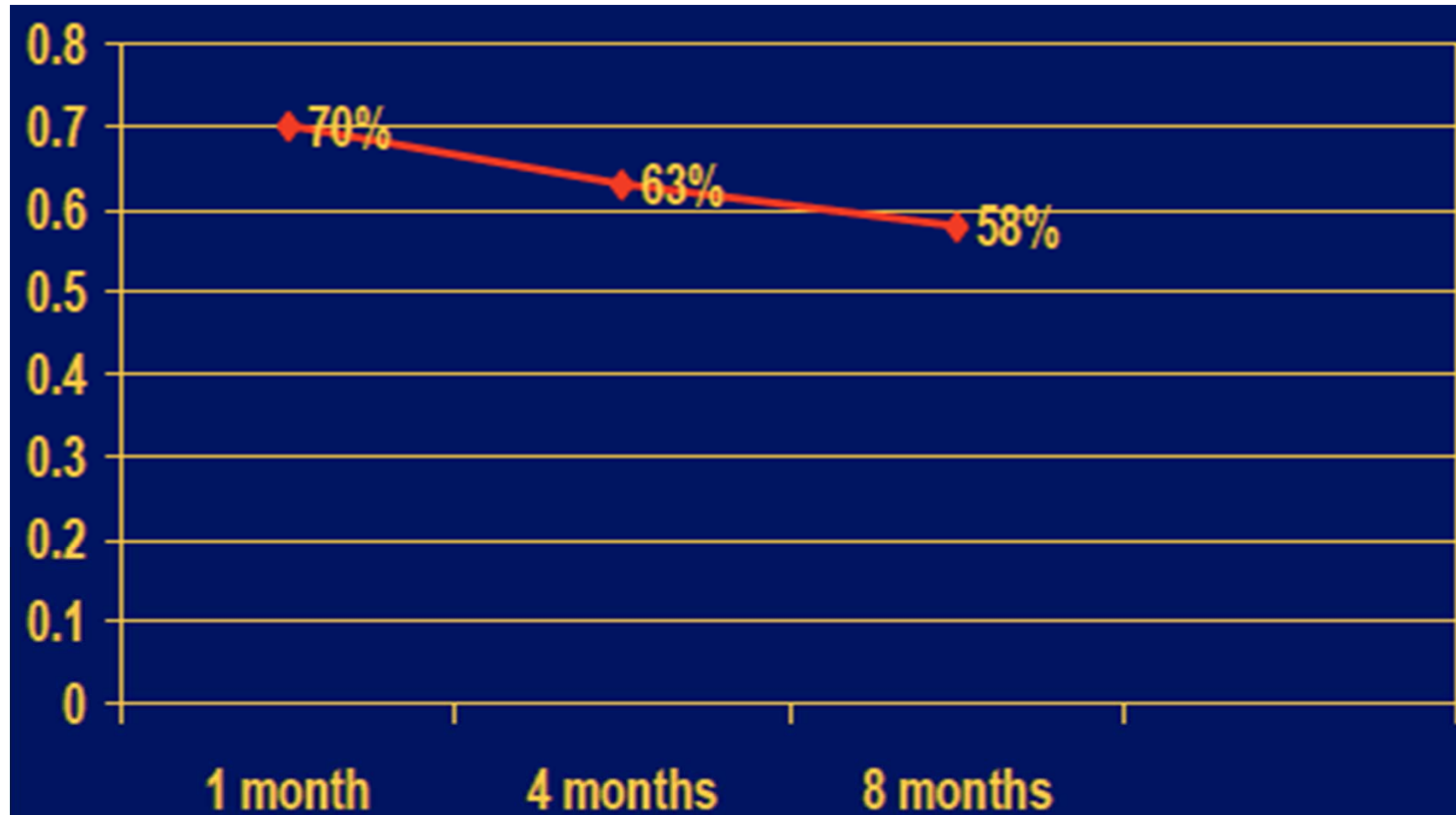


Tedaviye Zayıf Uyum

Neden ?

- ▶ **Sağlık okur yazarlığı – semptomlar yokken tedavi**
- ▶ **Zayıf sosyal destek**
- ▶ **Mental sağlık sorunları örn: depresyon**
- ▶ **Açığa çıkma korkusu**
- ▶ **Madde bağımlılığı**
- ▶ **Unutkanlık,**
- ▶ **Tedaviden şüphe etmek**
- ▶ **Tedavinin karışıklığı ve yan etkiler**
- ▶ **Kendi kendine motivasyon ve etkinlik**

Uyum Zamanla Azalıyor



Mannerherimer et al IAC 2000

Tedavide Kalma

- ▶ Önemi son zamanlarda daha belirginleşti
- ▶ Hasta ve programın klinik başarısı için gereklidir.
- ▶ Randevulara aksatmadan gelme önemlidir.
- ▶ ART öncesi ve sırasında tedavide kalmada başarısızlık (zayıf)
 - ▶ Gelir düzeyinden bağımsız daha fazla mortaliteye yol açar.
- ▶ HIV bakımında kalmada başarısız
 - ▶ hasta daha hasta ve uzun dönem klinik sonuçları daha kötü.

Lucas et al 1999
Rastegar et al 2003
Berg et al 2005
Nachega et al 2006

Amuron et al 2009
Giordano et al 2007
Rosen et al 2007

Jarrett, Mwamburi 2009



HIV Bakımında Aksama Prediktörler

▶ **Demografik özellikler**

- ▶ Genç yaş
- ▶ Kadın
- ▶ Irk veya etnik azınlık
- ▶ Sigortasızlık
- ▶ Düşük sosyoekonomik durum
- ▶ Kırsal kesimde yaşama
- ▶ Sağlık bakımı için alışılmış kaynaklar yok

▶ **Hastalığın ağırlığı**

- ▶ Daha az ileri HIV hst
- ▶ Daha az non-HIV ilişkili komorbidler

▶ **Psikososyal özellikler**

- ▶ Madde bağımlılığı
- ▶ Hastanın istekiz olması
- ▶ Düşük sosyal destek

▶ **Yardımcı servislerin kullanımının az olması**

Uyum İçin Ana Başlıklar

► Ne kadarı yeterlidir?

- Erken çalışmalar %90-95 uyum gerekir – viral supresyon için
- Farklı rejimler farklı eşik noktaları gerektirebilir.

► Uyum nasıl ölçülür ve izlenir?

- Multipl ölçüm parametreleri
- Altın standart yoktur

Uyumda %10 iyileşme AIDS progresyonunda %28 azalmaya yol açar.

Bangsberg et al AIDS 2001;15:1181

ORANLAR

Mills et al JAMA 2006;296:679
28,689 hasta – 228 çalışma

Afrika ve Kuzey Amerika
Zengin ülkelerde uyum %55
Fakir ülkelerde % 77

Patel, A., Hirschhorn, L., Fullem, A., Ojikutu, B., Oser, R. *Adult Aherence to Treatment and Retention in Care*. Arlington VA: USAID | AIDSTAR-ONE PROJECT, Task Order I.

Hastalar Kaybolabilir

- Kaynakları sınırlı ülkelerde ART tedavisine başladıktan sonra **ilk 6 ay** içinde takip sırasında hastaların **% 5 – 40** kaybolur.

Nachega JB et al Curr Opin HIVAIDS 2010;5:70

- Ortalama kaybolma süresi 7,7 ay

Toure S et al. AIDS 2008;22:873

Tedavide Kalma

► Sahra altı Afrika ülkeleri

► Tedaviye başladıktan sonra tedavide kalma oranı

6 .Ay	% 79
12.Ay	% 75
24.Ay	% 62

► Tahmin edilen ortalama tedavide kalma oranı % **24 - 77**

Rosen S et al PLoS Med 2007;4(10):e298



Pediatric Hastalarda Uyum Orta-Düşük Gelirli Ülkeler

- ▶ **Düşük ve orta gelirli ülkelerde
çocuklarda ART'ye uyum oranları**

% 49-100

- ▶ > % 76 makalede uyum > % 75

- ▶ **Uyumsuzluk nedenleri:**

- ▶ Aile yapısı, sosyoekonomik durum, açığa çıkma, tedavi rejimi

Vreeman RC et al. Pediatr Infect Dis 2008;27:686



Tedaviye Uyumun Etkileri

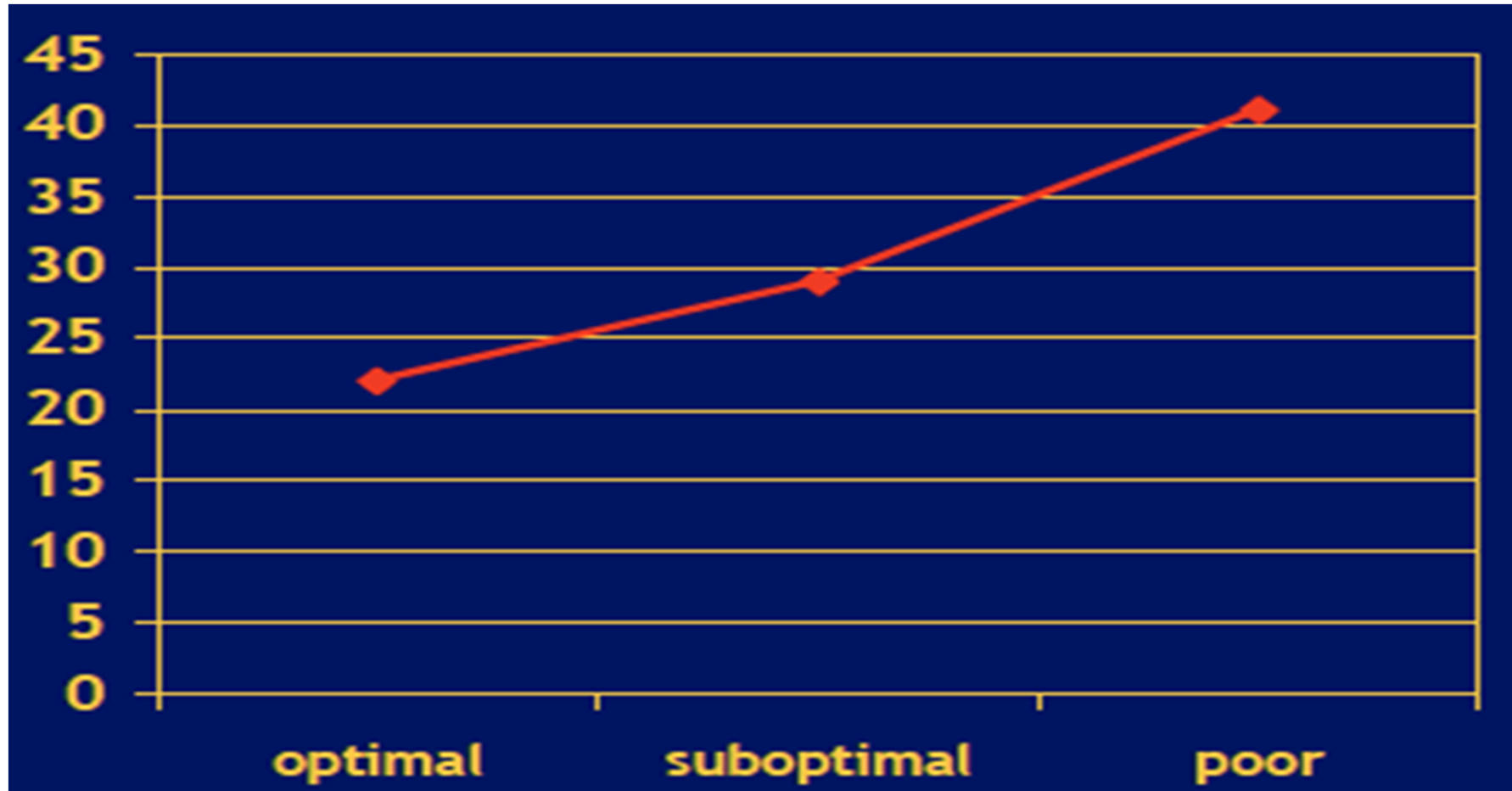
Uyum aşağıdakiler ile güçlü olarak koreledir

- ▶ Viral supresyon
- ▶ Direnç oranlarında azalma
- ▶ Sağ kalımda artış
- ▶ Yaşam kalitesinin iyileřmesi



Viral Yük ve Uyum Arasındaki İlişki

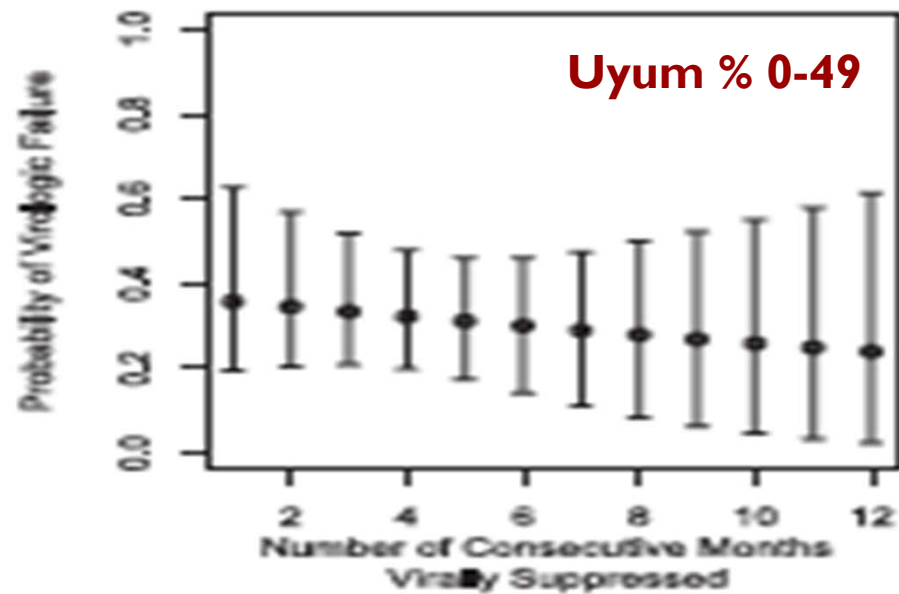
Viral yükü saptanamayan hasta oranı %



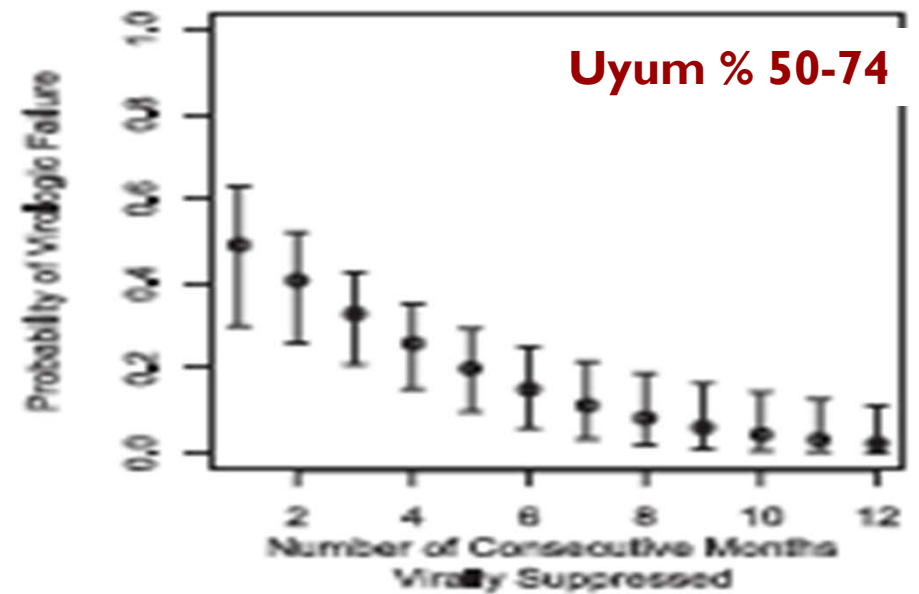
George K alınmıştır

Goldam JD et al AIDS Res Hum Retro 2008;24(8)

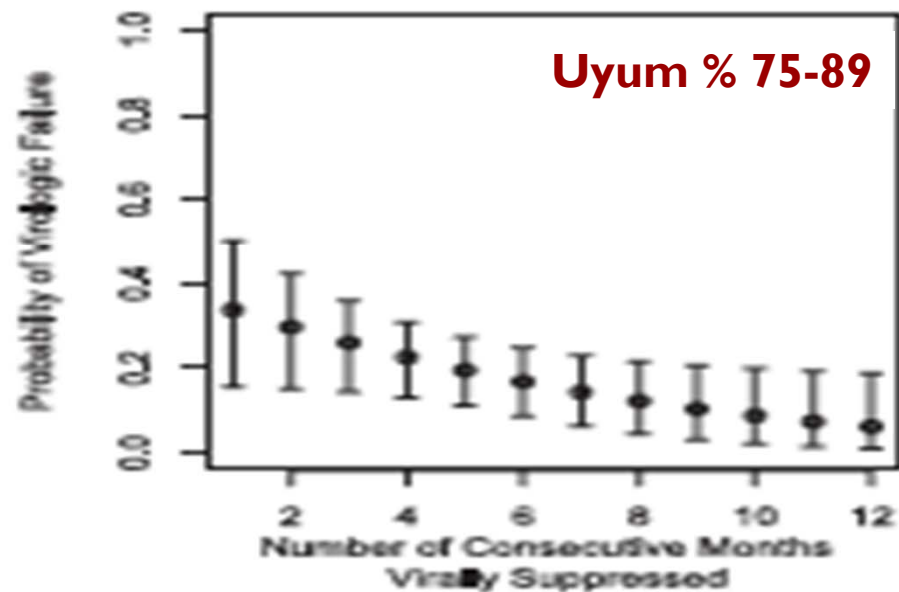
**Risk of Virologic Failure
with Adherence Set to 0-49%**



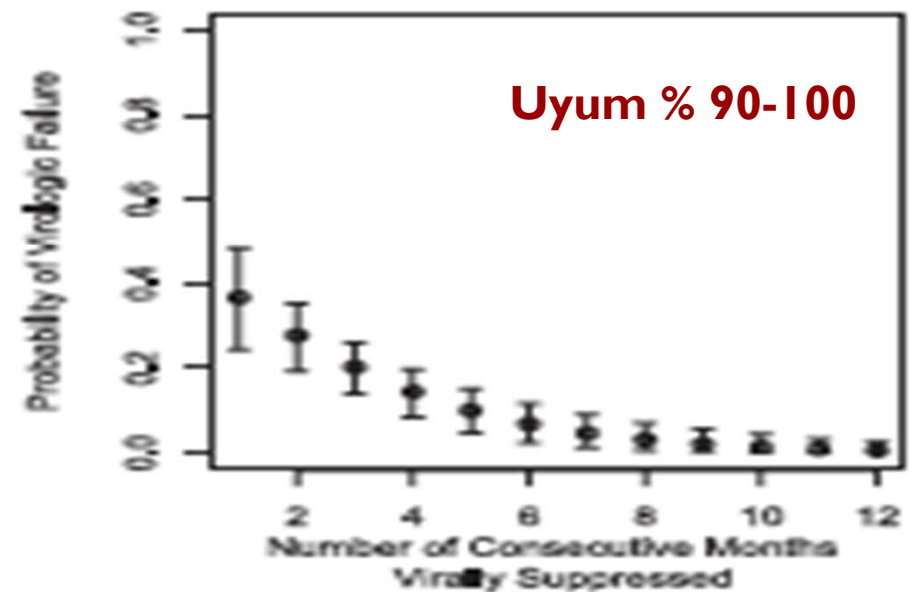
**Risk of Virologic Failure
with Adherence Set to 50-74%**



**Risk of Virologic Failure
with Adherence Set to 75-89%**

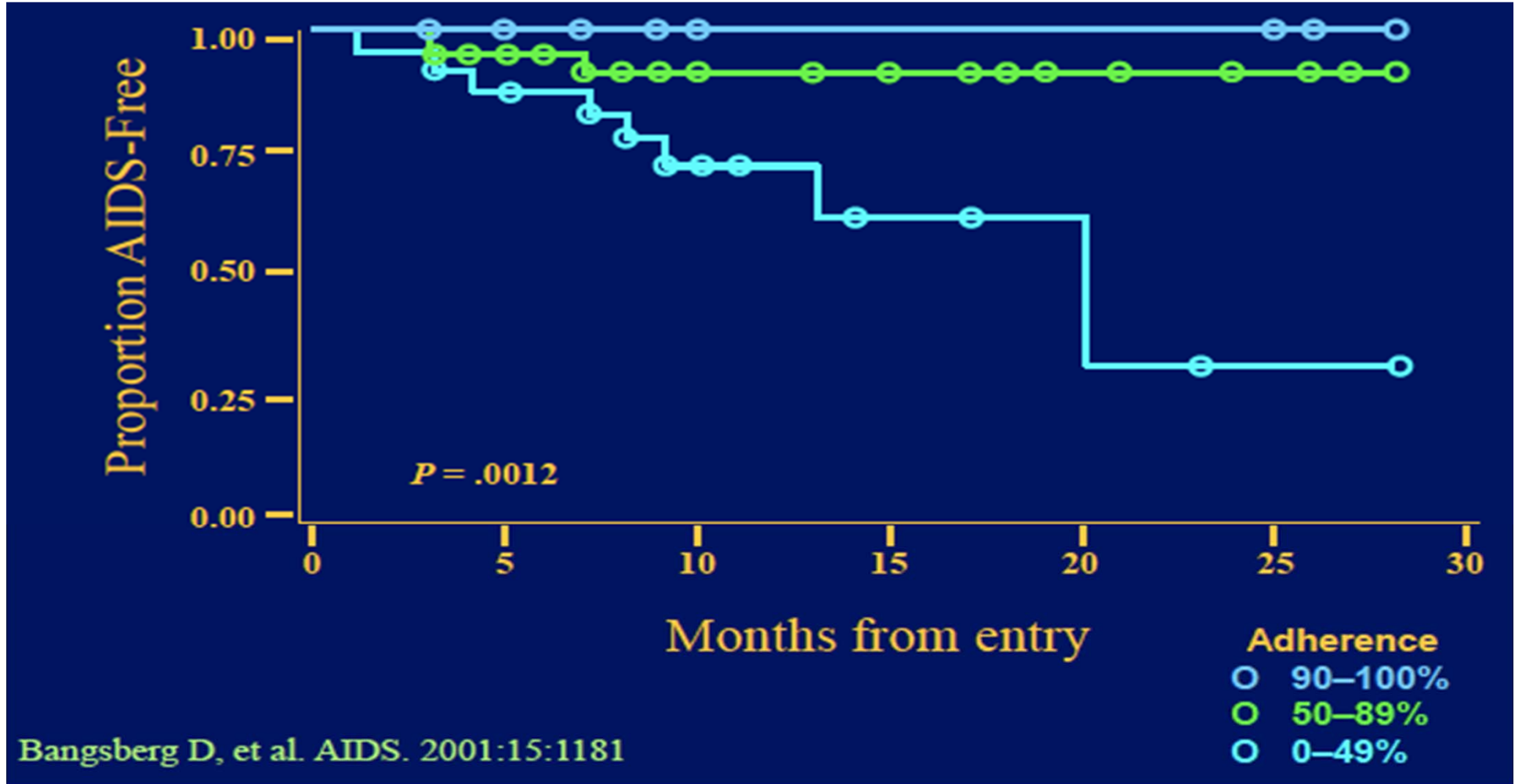


**Risk of Virologic Failure
with Adherence Set to 90-100%**



Uyum ve AIDS-SİZ Sağkalım

%10 uyum farkı = %21 AIDS riskinde azalma



İstikrarlı Uyumun Yararları

98 hasta

**% 58 hasta istikrarlı
uyum gösteren hasta**

- Yaşam kalitesinde iyileşme
- Daha yüksek CD4 sayısı
- Daha düşük sağlık harcaması

İstikrarlı uyanlar vs uymayanlar	P değeri
Daha iyi fiziksel kondüsyon	0.001
Genel sağlık daha iyi	0.009
Vitabilite artar	0.016
Daha iyi sosyal fonksiyonlar	0.001
Mental sağlık	0.023
CD4 daha yüksek	0.028

- Chesney MA. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(Suppl 1):S149-155.
- World Health Organization (WHO). Adherence to long term therapies – evidence for action. 2003.
http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.

ART UYUM

- ▶ **ART ömür boyu süren bir çabadır.**
- ▶ ART tedavisine başlandığında genelde
 - ▶ Hastanın sağlığı iyi
 - ▶ HIV hastalığına ait belirgin bulgu ve belritleri göstermez.
- ▶ Hasta ve sağlık çalışanlarının sorumluluğu, bağlılığını gerektirir.



HIV/AIDS Hastası Takip Edenlere Göre ART'ye Zayıf Uyum Gösteren Hastalar

HIV	Zayıf uyum oranı (%)
Aktif alkol kullanımı	93
Aktif IVDU	92,5
Evsiz	88
Deprese hastalar	69
IV ilaç kullanım öyküsü olan kişiler	53
Alkol alışkanlığı öyküsü olan kişiler	43,4
Küçük çocuklu kadınlar	38
Daha az eğitilmiş kişiler	37
Düşük gelirli kişiler	15,8
Küçük ırk/etnik gruplar	11,4

TEDAVİYE UYUMU DEĞİŞKEN OLAN HASTA GRUPLARI

- ▶ **Evsizler**
- ▶ **Madde bağımlıları**
- ▶ **Psikolojik faktörler**
- ▶ **Adolesan ve genç erişkinler**
- ▶ **Kadınlar**



Tedaviye Uyum ve Tedavide Kalmayı Zorlaştıran Durumlar

BARİYERLER		TEDAVİ	BAKIM
HASTAYA AİT FAKTÖRLER			
Psikososyal	Depresyon	X	
	Stigma	X	X*
	Madde kullanımı / alkol kullanımı	X	X*
Sosyoekonomik	Transport maliyeti	X	X
	Yiyeceklerin güvenli olmaması	X*	X*
	Düşük okur yazarlık	X	X*
Demografik özellikler	Genç yaş	X	
	Cins		
Klinik	Önceki ve/veya medikal komorbiditler	X	X*

Hastaya Ait Faktörler

- Nevirapine bağlı döküntü kadınlarda daha fazla
- Afro-Amerikanlar – efavirenz konsantrasyonu daha fazla
- SSS yan etkileri – başdönmesi, uyku, tedaviye uyumda azalma

- ▶ **Cins, etnik köken gibi pek çok demografik faktör uyumu etkilemiyor.**
- ▶ Bu faktörler ilaç seviyesindeki değişiklik, yan etkiye duyarlılık, etkinlik gibi faktörleri etkileyebilir.



▶ **Psikososyal faktörler fakir/zengin ülkelerde uyumu kuvvetle etkiler ve yaşam kalitesini bozar.**

- ▶ **Depresyon** uyumu azaltır.
- ▶ Depresyondaki hasta 7 kat daha fazla uyumsuz
- ▶ Depresyon tedavisi ile uyum artar (%25)*

Horbert et al JAIDS 2008;47(3)

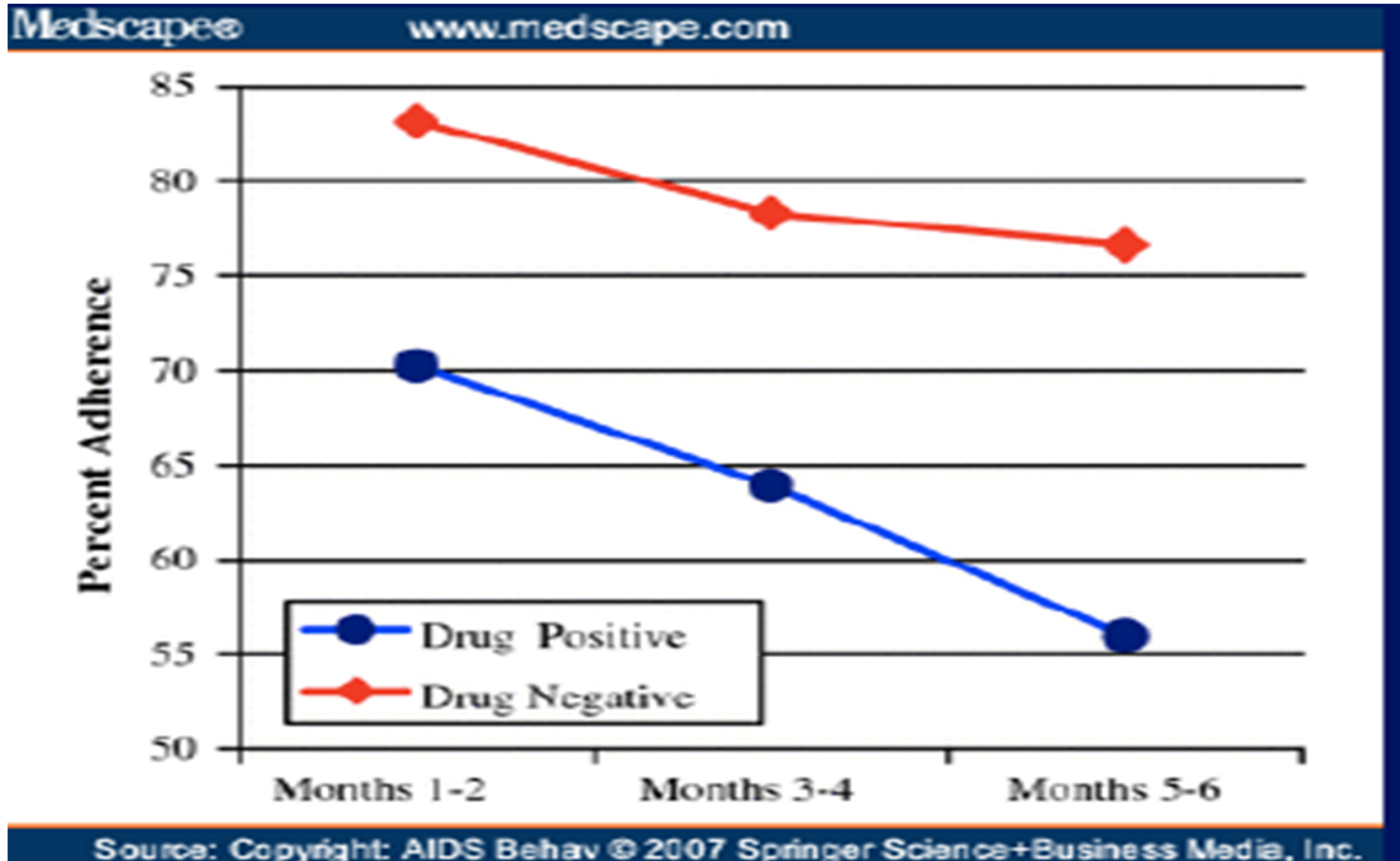
***Safran et al Health Psychol Jan 2009(1)I**

- ▶ **Damgalanma** çok önemli
- ▶ Yetersiz sosyal destek ve cesaretlendirme –
 - ▶ Çevreye hissettirmeden tedavi almak –tedavide aksamalar



Madde Kullanımı ve Uyum

6 aylık takip



Hinkin et al AIDS and Behavior 2007;11(2)

Alkol Ve Tedaviye Uyum

- ▶ İçki içenler içmeyenlere göre iki daha fazla uyumsuz ve doz kaçırıyorlar.

Hendershot et al 2009
Kip et al 2009



Cooke et al 2001

- ▶ İçki içilen günlerde tedaviye uyumsuzluk 9 kat artıyor
- ▶ Her bir içki oranı %20 arttırır.

Parsons et al 2008

► **Hastanın sosyoekonomik seviyesi**

- Geliri ve eğitimi
- Diğer faktörler (işsizlik, stabil olmayan yaşam koşulları gibi)
- Bilgisizlik, okur-yazar olmama vb

Kaynağı kısıtlı ülkelerde hastanın

*** tedaviyi,**

*** uyum ve hastalık progresyonu arasındaki ilişkiyi iyi anlaması**

daha iyi uyuma yol açıyor.

Crane et al 2006

Watt et al 2009

Tedaviye Uyum ve Tedavide Kalmayı Zorlaştıran Durumlar

BARİYERLER		TEDAVİ	BAKIM
SİSTEME AİT FAKTÖRLER			
Giriş	Mesafe	X	
	Uzun bekleme süresi	X	X
	Medikasyon için yard. Harcamaların maliyeti	X	
Çevre		X*	X*
Sağlık çalışanı ile ilişki		X*	X*
Destek servisleri		X	X*

Sağlık Sistemine Ait Faktörler

- ▶ Tedaviye başlamada engeller – ilaç yok, zamanında ilaçların sağlanamaması
- ▶ Hasta-sağlık çalışanı arasındaki ilişki
 - ▶ Kaynakları yeterli ülkelerde gösterildi ama kaynakları kısıtlı ülkelere ?

uyumu yanlış değerlendiriyor.

• Doğru değerlendirememenin nedenleri Paterson Ann Inter Med 2000;133:21

- Uyumu değerlendirecek uzman yok
- Uyumu tartışacak zaman yok

Murri et al JAIDS 2002;31 (Supl 3) :S158

Tedaviye Uyum ve Tedavide Kalmayı Zorlaştıran Durumlar

BARİYERLER		TEDAVİ	BAKIM
TOPLUMSAL FAKTÖRLER			
Bilgi ve farkındalık eksikliği		X*	
Stigma		X	X
MEDİKASYONA AİT FAKTÖRLER			
Tablet yükü		X	
Doz sıklığı		X	
Diyet kısıtlamaları / gerekleri		X	
Yan etkiler		X	

Toplumsal Faktörler

- ▶ Toplum ve kişiler arası destekler önemlidir.
- ▶ Toplumda HIV hakkında bilgisizlik, farkında olmama vb nedenler ile yüksek düzeyde stigma
- ▶ Sosyal izolasyon

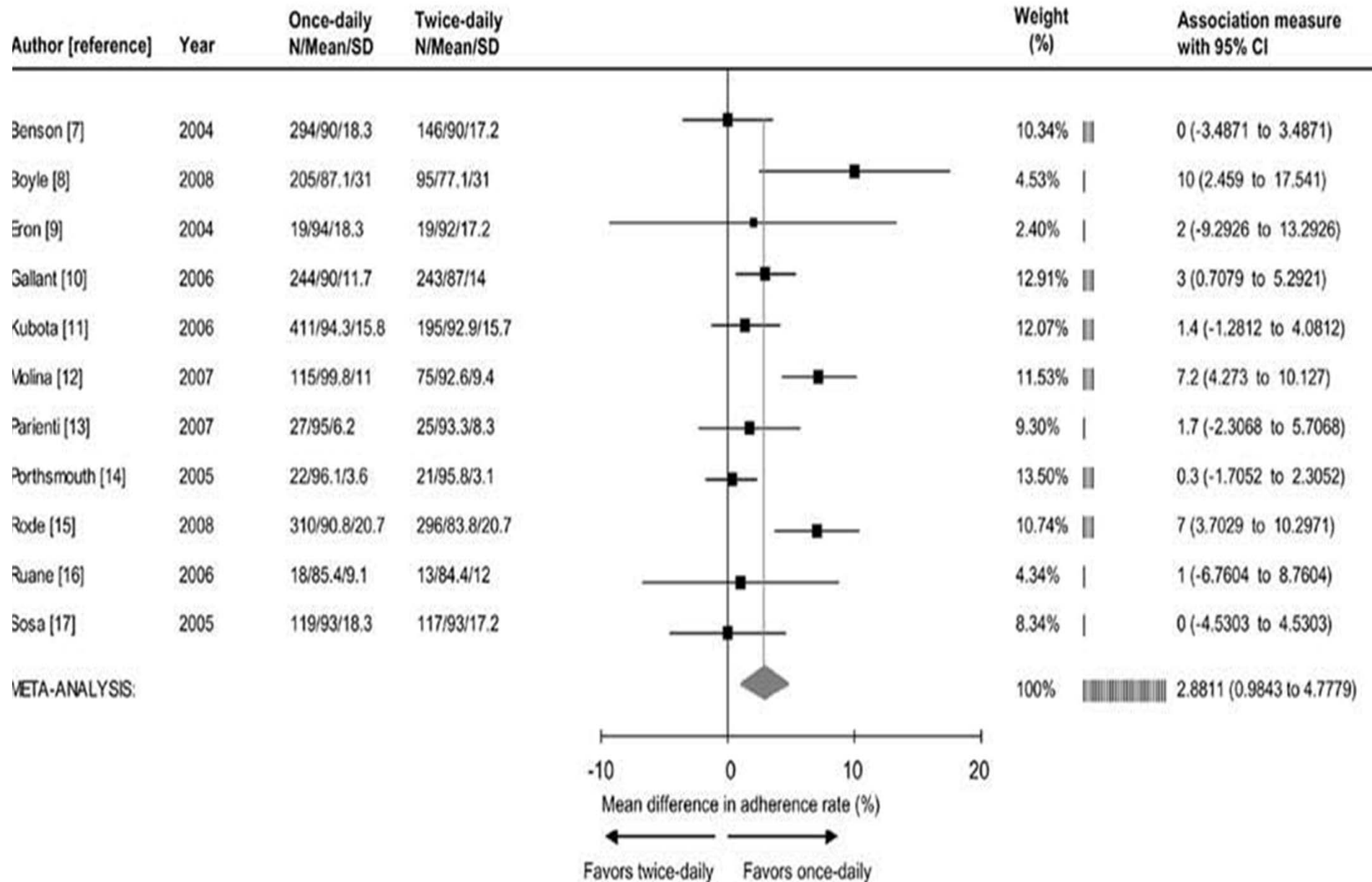
Medikasyona Ait Faktörler

- ▶ **Karmaşık tedavi , tedavi yorgunluğu**
- ▶ **Yan etkiler uyumu etkiler**
 - ▶ Yan etkiler konusunda deneyimli olan hastalarda uyumsuzluk ve düzensiz ilaç alma daha fazla
- ▶ **ART + TB tedavisi = artmış yan etki**
 - ▶ Toksitite nedeni ile ilaç kesilme zorunluluğu
 - ▶ Rifampisin ile pek çok ART kullanılan ilaçlar ile tedavi eksikliği

11 randomize çalışma – metaanaliz

Günde tek doz rejimlerde uyum daha iyi

Parienti JJ CID 2009;48(4):484



Uyumu İyileştirme Yöntemleri Gereklidir

- ▶ 19 randomize kontrollü çalışma
- ▶ % 95 tedavi uyumu
 - ▶ Herhangi bir tedaviye uyumu iyileştirme yöntemi kullanılırsa **1,5 kat** daha fazla
 - ▶ Viral yük başarısı **1,25 kat**
- ▶ Ne yapılmalı ?

Simoni JM et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S23



Uyumu İyileştirme Girişimleri

- ▶ **Hasta ile birlikte tedavi kararı ve hastaya uygun tedavi en önemli köşe taşıdır.**
- ▶ Anlaşılır bir plan çerçevesinde hastanın kararı ve sorumluluğu alması – **İLK ADIM**
- ▶ Zamanla iyi ilişki ve karşılıklı güven geliştirilmesi uzun süreli uyumu sağlamada önemlidir.
- ▶ Doktorun tedavi öncesi birkaç ziyaret ile tedaviye hazırlaması

Simoni JM et al. J Acq Immun Defic Syndr 2006;43(suppl 1):S23
Williams A et al. AIDS Clin Care 1997;9:51



Uyumu İyileştirme Girişimleri

► İlk reçete öncesi değerlendirilmesi gerekenler:

- Hastanın tedaviyi alma gönüllüğünü
- Uyumu kısıtlayıcı durumlarını (psikiatrik hastalık, aktif ilaç/alkol kullanımı vb) saptama ve düzeltme
- Ek destekleri (gönüllü, eğitilmiş akranlar, hasta – sağlık çalışanı arasındaki ilişki vb)
- Hastalığı ve rejimi anlamalıdır.
- Sosyal destek (aile üyeleri, arkadaşlar, vb)
- Konaklama
- İş ve ev hali

► Günlük programı

Kalichman SC et al. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2005;16(5):3

Remien RH et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(Suppl 1):S69

Mannheimer SB et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(Suppl 1):S41

Uyumu İyileştirme Girişimleri

- ▶ **Hastanın hastalığı ve ilk rejimi anlaması önemli – Basit olmalı**
 - ▶ Uzun süreli uyum
 - ▶ Direnç gelişimini azaltmak
- ▶ **Her hastanın programı kişiye özel olmalı**
 - ▶ Psikolojik destek
 - ▶ Öğrenme desteği
 - ▶ Okur-yazar durumunun değerlendirilmesi



Uyumu İyileştirme Girişimleri

- ▶ **Hastanın hazırlanması -eğitim**

- ▶ Sıkı uyumun yararı, direnç gelişim potansiyeli, ilk tedavinin en iyi şansı olduğu konusunda tam eğitim verilmesi

- ▶ **Uyumu bozacak kültürel inanışları ve yanlış bilgilendirmeleri araştır ve değerlendir**

- ▶ Alkol ile ilaçların birlikte alınmaması, kendi kendine ilaç bırakmanın zararlı olabileceği

- ▶ **Multidisipliner takımın kullanımı - geniş kapsamlı bir olgu yönetiminin planlanması**

- ▶ Tıbbi yönetim ekibi, eczacı, diyetisyen, psikiyatrist vb

Uyumu İyileştirme Girişimleri

- ▶ **Hasta ve bakan kişi arasındaki ilişkiyi güçlendirmek**
 - ▶ Güvenli, sürekli temas
- ▶ **Yan etkilerin yönetimi**
 - ▶ Hastayı olası yan etkilere hazırla, etkilerini tanımla,
 - ▶ Mümkün ise agresif ve profilaktif olarak tedavi et
- ▶ **Doğru raporlama için cesaretlendirirken uyumsuzluğu tartışırken kabul edici ve empatik ol**



Uyumu İyileştirme Girişimleri

- ▶ **Düzenli olarak uyumu değerlendirir.**
 - ▶ Dikkatli değerlendirme olmaz ise uyumsuzlar ayırt edilemez
 - ▶ Açık uçlu sorular

- ▶ **Uyum bariyerlerini araştırmaya ve incelemeye devam et**
 - ▶ Madde bağımlılığı, depresyon, günlük yaşam ile ilgili problemler (sınırlı gelir, konaklama durumu, çocuk bakım ihtiyaçları vb)

- ▶ **Problem çöz**
 - ▶ Hastayı uyum sınırlarını tanımlamak için cesaretlendir ve araştırmak için beyin fırtınaları yap



Uyumu İyileştirme Girişimleri

- ▶ **Hatırlatıcı araçların kullanımı için cesaretlendirilmesi**
 - ▶ Tablet kutuları, günlük, tlf alarmları
 - ▶ Tüm hastalar için yeterli olmayabilir

 - ▶ **Hastanın mükemmel uyum raporlarını ihmal etme**
 - ▶ Yüreklenilmeye, desteklenmeye ihtyacı vardır.

 - ▶ **Spesifik, pratik stratejileri ve sloganları kabul et**

 - ▶ **Sosyal destekler için ön ayak ol**
 - ▶ Tedaviye uyumu için atanmışları belirle
 - ▶ Aile üyeleri, arkadaşlar, akranlar gibi
-



Eğitim Kime ?

- ▶ Hasta eğitimi yeterli mi?
- ▶ Medikasyon uyum danışmanı
- ▶ Akranlar
- ▶ Aile
- ▶ Sağlık çalışanları



Uyumu İyileştirme Girişimleri

► Ev vizitleri / Koordine Çalışma

- Hastanın aile fertleri ve arkadaşları ile birlikte uygun sosyal ve logistik destek sağlayarak tedaviye uyumunu sağlamak
- Hastaya tedavisini zamanında almayı hatırlatma
- Tedaviye ve randevulara devamı sağlamak
- Emosyonel destek ...



Uyumu İyileştirme Girişimleri

- ▶ **Klinik Ulaşılabilirliği Arttırmak**
 - ▶ Hastanın yolda geçirdiği zaman ve klinikte bekleme süresi
 - ▶ Tetkikler için bekleme süresi vb
 - ▶ Geldiğinde her şeyin düzenli işlemesi gerekli
- ▶ Kırsal kesimlerde mobil topluma dayalı terapötik bakım ekibi
 - ▶ Doktor, hemşire, lab teknisyeni,
 - ▶ Tedavi ve profilaksi ilaçlarının temini verilmesi



Uyumu İyileştirme Girişimleri

► Teşvik / Sosyal Destek

- Örneğin besin desteği önemlidir.
- Besin desteği verilenler ve kontrol tedaviye uyum
 - % 95 vs % 48
 - VL ve CD4 düzelme

Cantrell RA et al. J Acq Immun Defc Synd 2008;49:190

► Topluma Dayalı Sosyal Yardım ve Eğitim

- Toplumun eğitimi bilinçlendirme, grupların hastalara destek olması için toplumda organizasyonlar düzenlenmesi vb
- Medyayı kullanma



Tedavide Kalma Stratejileri

Umuhoza et al 2009

Rwanda

Veri takımı – Elektronik veri sistemi ile randevuyu kaçıran hasta yakalanır ve klinisyene haber verilir (> 90 gün randevuya gelmeyen)

Toplum takımı – Sosyal çalışanlar ve toplum gönüllüleri ile koordinasyon kurar ve her hastaya ulaşır.

Hastayı belirleyen takım randevuya gelmeme nedenleri ayırt eder ve klinisyen ve veri takımı ile bağlantı kurarak hastanın bakıma geri dönüşünü hızlandırır.

Klinik veri yönetimi ve toplum kaynaklı aktiviteler randevuların kaçırılmasını azaltır.

Tedavide Kalma Stratejileri - Örnek

- ▶ Hastaya randevuları SMS mesajlar ile hatırlatılır ve kaçırılan randevunun yeniden rogramlanması için “lütfen beni ara” mesajı gönderilir.
- ▶ **Sonuç**
 - ▶ Randevuların kaçırılma oranı azaldı.
 - ▶ Randevuya gelen hasta oranı % 87’den %96 arttı – 3 aylık periyot
 - ▶ “lütfen beni ara” mesajları ile randevuların tekrar programlanması tedavide kalmaya katkı sağlar.

Neethling M et al 2009



UYUMU DEĞERLENDİRME VE İZLEME

► **Altın standart yok**

- Hastanın kendi raporları
- Tablet sayısı
- Elektronik izleme
- Eczane formları
- Biyolojik göstergeler – CD4, viral yük, ilaç seviyeleri
- İlaç düzeyi takibi

**Kaynakları kısıtlı ülkelerde
en çok kullanılan metotlar**

Kendi kendine raporlama

Eczane kayıtları

- Birden fazla metot kullanılmalı
- Birden fazla kişi kontrol etmeli



-
- ▶ **ART başladıktan 2 hafta sonra uyum ve yan etkileri kontrol etmeye başla.**

- ▶ DHHS Jan 2011 – Avustralya yorumu

- ▶ **Amaç:**

**Viral rebound gelişmeden uyumsuzluğu
saptamak**

Uyumu Değerlendirme Metotları

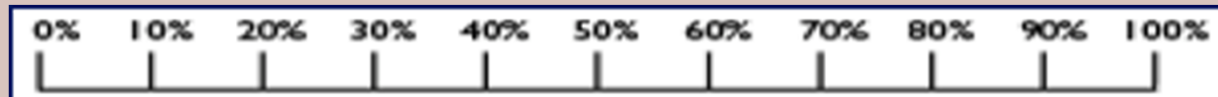
Metot	Avantaj	Dezavantaj	Karşılaştırmalı Doğruluk
Hastanın kendi raporlaması	Basit, rutin kullanıma uygun, Ucuz, maliyet etkin Spesifik,	Doğru olmayan bildirim, yanlış zamanda alınan dozun tanımlanması başarısızlık, %20 fazladan bildirim Duyarlılık düşük Viral reboundu saptanmadan önce kötü uyumu saptamaz.	Viral yük ile ilişkisi hala zayıf (Kanıt düzeyi)
Arnsten JH et al CID 2001; 33: 1417 Simoni JM et al.AIDS Behav 2006;10:227			

Format

- Basit
- Önyargısız
- Yapılandırılmış format
- Mükemmel uyumdan daha az normalize olmalı
- Arzu edilen yanıtların sosyal olarak en aza indirmeli

Kendi kendine rapor teknikleri

- Görüşme
- Günlük
- Kısa süreli geri çağırma (3 veya 7 gün veya daha fazla)
- Vizuel analog skala



- Geçerli sorular
- Hasta medikasyon uyum soruları
- CASE indeks

A. How many doses have you missed?

in the last 3 days _____

in the last week _____

in the last month _____

B. Why did you miss doses?

C. Do you feel healthier on or off HIV medications?

On

Off

Don't know

Ne Tür Sorular Sorulmalı / Sorulmamalı ?

--	--

Web Tabanlı Hasta Bildirimi

- ▶ Maliyet düşük
- ▶ Devamlı izleme
- ▶ Doğru bilgi

AMA

- ▶ Hastanın internete girebilmesi gerek
- ▶ Raporlarken rutin davranışları ve raporlamayı hatırlama
- ▶ Her yerde internet girişinin olmaması



Uyumu Değerlendirme Metotları

- ▶ **Direkt gözlemsel tedavi (DOT).**
 - ▶ Kaynakları kısıtlı olan ülkelerde toplum tabanlı DOT kullanımı başarılı olmuştur.
 - ▶ İş yükü gerektirir ve yoğundur ama etkilidir.
 - ▶ Klinik duruma, yerel koşullara göre modifiye edilirse başarılı olur.

Altice FL et al. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):770

Behforouz HL et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(1):642

Goggin K, et al. *Public Health Rep.* 2007;122(4):472-481



Uyum Metotları

► DOT hastanın

- tedaviyi anlamasını destekler
- İyi tedavi alma alışkanlığının gelişmesini sağlar
- İlk ART başlandığında erken dönem yan etkilerinin gözlenmesini sağlar
- sağlık çalışanına güvenini ve sağlık çalışanının hastayı daha iyi tanımasını sağlar.



Modifiye DOT

- ▶ **Modifiye DOT / DAART (directly administered ART)**
- ▶ Hastanın **belirli bir periyotta** ART tedavisinin **bir kısmının** aldığı gözlenmesi
 - ▶ araştırmacı, klinik personel, eğitilmiş akran
- ▶ Hasta ART'nin geri kalan kısmını kendi alır
- ▶ Zamanla desteksiz tedavinin tümünü alacak davranış kalıbının gelişmesi amaçlanır.



▶ **ART için mDOT**

- ▶ Uygulanabilir
- ▶ Pek çok ortama ve hedef populusyona kolay adapte edilebilir.

Goggin K et al Public Health Rep 2007,122:472

- ▶ mDOT yorucu ve davetsiz ev vizitleri – **dezavantajları**
- ▶ Ama hastalar memnun
- ▶ En az 30 vizit ile uyum % 93
- ▶ Akranlar ile yapılırsa % 95



Pearson CR et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006,43(Suppl 1):S134

mDOT vs Standart Bakım

- ▶ Afrika'da ortalama tedaviye uyum

- ▶ 6 ayda - % 93 vs % 85
- ▶ 12 ayda %94 vs % 88

Pearson CR et al. J AIDS 2007;46:238

- ▶ mDOT maliyet etkin mi? – Özellikle fakir ülkeler ve kırsal kesim için

- ▶ Ek personel / ek kaynaklar gerekli
- ▶ Sonucu hesaba katıldığında maliyet etkin



Myung P et al. Am J Public Health 2007;97:974

Zengin Ülkelerde DOT-ART

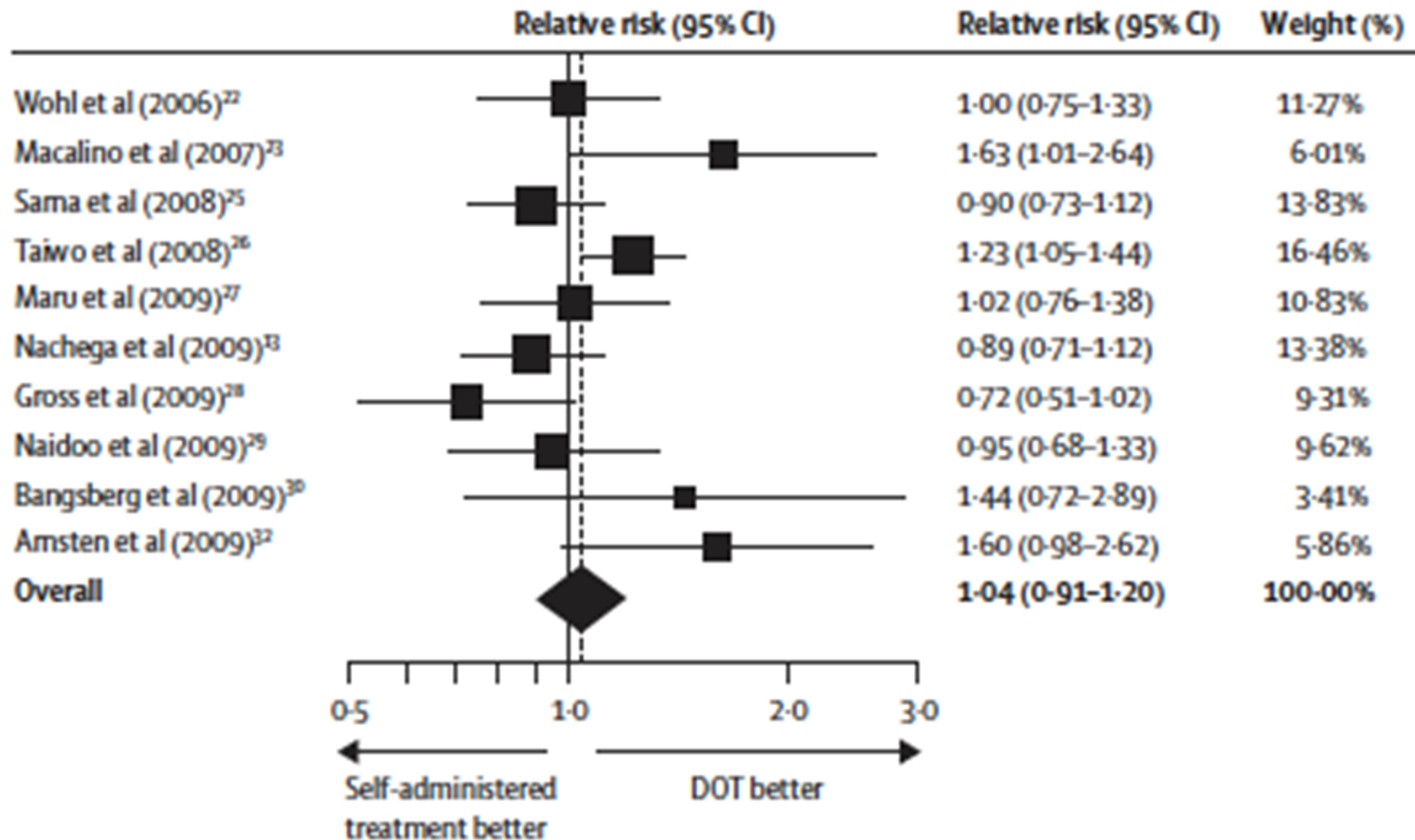
Author	N	Setting	Country	Study design	Duration	Viral load <400 or <50 copies/ml
Babudieri <i>et al.</i> [38]	37	Prison	Italy	Non-RCT	9 months	62 vs. 34%; $P=0.01$
Fischl <i>et al.</i> [39]	50	Prison	USA	Non-RCT	12 months	100 vs. 68%, $P<0.01$
Clarke <i>et al.</i> [40]	39	Methadone clinic	UK	Cohort	12 months	65 vs. 51%; $P<0.01$
Lucas <i>et al.</i> [41]	75	Methadone clinic	USA	Non-RCT	12 months	56 vs. 32%; $P<0.009$
Wohl <i>et al.</i> [42]	250	Community unselected	USA	Non-RCT	6 months	54 vs. 54%; $P>0.05$
Macalino <i>et al.</i> [43]	87	Community IDU	USA	RCT	3 months	No effect in ART-naïve patients; OR for VL suppression is 2.8 (95% CI 2–7) ART-experienced patients
Altice <i>et al.</i> [44]	141	Community IDU	USA	RCT	6 months	70.5 vs. 54.7%; $P=0.02$
Gross <i>et al.</i> [45 [*]]	274	Community unselected	Mainly USA, Caribbean	RCT	6 months	72 vs. 78%; $P=0.19$

Orta-Zayıf Gelir Ülkelerde DOT-ART

Author	n	Setting and provider	Country	Design	Duration	Viral load <400 or <50 copies/ml
Farmer <i>et al.</i> [46]	60	Community (worker)	Haiti	Case series	Not reported	91%
Jack <i>et al.</i> [47]	17	TB-HIV clinic patients	South Africa	Case series	18 months	88%
Idoko <i>et al.</i> [48]	175	Community (family/friend)	Nigeria	Cohort	12 months	91% (daily DOT), 88% (twice weekly DOT), 84% (weekly DOT) vs. 79% ($P<0.01$)
Pearson <i>et al.</i> [49]	350	Community (family/friend)	Mozambique	RCT	12 months	No VL data better mean adherence in DOT vs. self-ART
Sarna <i>et al.</i> [51]	234	Clinic (nurse)	Kenya	RCT	18 months	90 vs. 55%; week 72; $P<0.02$
Taiwo and Idoko [50]	500	Community (family/friend)	Nigeria	RCT	6 months	62 vs. 50%; week 24; $P<0.006$
Bussmann <i>et al.</i> [52]	350	Community (family/friend)	Botswana	RCT	24 months	No effect; low virologic failure rate
Gandhi <i>et al.</i> [53]	119	Community TB-HIV patients (family/friend)	South Africa	Case series	12 months	88%
Nachege <i>et al.</i> [31]	274	Community (family/friend)	South Africa	RCT	24 months	73 vs. 70% at 12 months ($P=0.42$); 56 vs. 52% ($P=0.62$) at 24 months

DOT vs Hastanın Kendi Kendine Tedavi Alması

DOT ile hastanın kendi kendine tedaviyi alması arasında fark yok



mDOT Kime?

- **Madde kullananlar**
- **Uyum sorunu yaşayanlar- geçmişte başarısız ART tedavisi alan deneyimli hastalar**
- **ART tedavi değiştirenler**
- **Çocuklar ve adolesanlar**



Minimum DOT ve Personel Eğitim Gereksinimleri

▶ DOT için min gereksinimler

- ▶ Dozların en az bir kısmını fiziksel olarak gözlemek
- ▶ Güvenilir profesyonel ilişki sağlayan mDOT personeli
- ▶ Gizli olarak hastayı koruma duyarlılığı
- ▶ Takiplere gelmeyen hastanın izini sürme sadakati
- ▶ Kişisel ve/veya fleksibl prgramlar
- ▶ Ek kaynaklar ile bağlantı sağlanması/ temini

▶ Minimum personel eğitim gereksinimleri

- ▶ ART medikasyonu ve uyum
- ▶ HIV 101 (bulaşı, sekonder önlemler ve hastanın yönetimi)
- ▶ Güvenli eğitim
- ▶ Profesyonel sınırlandırma
- ▶ Gölgeleştirme

-
- ▶ ▶ Devamlı spervizyon

Uyumu Değerlendirme Metotları

Metot	Avantaj	Dezavantaj	Karşılaştırmalı Doğruluk
Viral yük testi	Objektif	Pahalı, teknik zorluklar İnvazif ?	Viral direnç, önceki tedavi başarısızlığı veya ilacın zayıf absorpsiyonu
İlaç serum düzeyi	Spesifik ve çok duyarlı Uyumdaki kesilmeleri saptayabilir. Viral reboundu saptanmadan önce kötü uyumu saptar.	Rutin kullanıma uygun değil Maliyet etkin mi?	

Uyum Değerlendirme Metotları

Metot	Avantaj	Dezavantaj	Karşılaştırmalı Doğruluk
Tablet sayısı	Basit, objektif, Duyarlı, ve spesifik Rutinde uygulanabilir.	Sayım öncesi tbl atma, tbl kim aldı?, zamanlama nasıl? Doğruluk zayıftır Maliyet etkin değil Duyarlılık düşük Viral reboundu saptanmadan önce kötü uyumu saptamaz.	VL ve CD4 ile ilişkisi orta seviyede Beklenmedik tbl sayımı VL ile ilişkisi kendi kendine raporlamadan daha etkin

Uyumu Desteklemek İçin Teknolojinin Kullanımı

- ▶ **Elektronik hatırlatıcılar – hafızası bozulan hastalar**
 - ▶ Depresyon, demans, madde kullanımı, HIV progresyonu
- ▶ **“ Disease Management Assistance System”
DMAS aleti**
 - ▶ 58 hasta
 - ▶ Hafızası bozulmuş hastada %77 uyum vs %57 *
 - ▶ Hafızası normal olanlarda uyum %83 vs % 77

Disease Management Assistance System” DMAS aleti



Figure 1. The Disease Management Assistance System device. When it is time for a remainder, the device beeps, and the light above the “play” button blinks. The patient then presses the “play” button to hear the voice message. The light above the “yes” button then blinks, and the patient presses this button, which prompts the device to record the time and day when the medication was taken.

Uyum Metotları

Metot	Avantaj	Dezavantaj	Karşılaştırmalı Doğruluk
Eczane kayıtları	Basit- Ucuz, Objektif Duyarlı Rutin kullanım Maliyet etkin Erken dönemde kötü uyumu saptayabilir.	İlaçları kim aldı ? Dozlar uygun mu?	VL, CD4 ve AIDS ile ilişkili mortalitede azalma – orta ve güçlü ilişki

Eczane kayıtlarının incelenmesi ve tablet sayısının kontrolü

► Tedavi grubu

- Doktorun uyumsuzluğu saptaması % 30,5
- Eczane kayıtları ile % 58,1

► Kontrol grubu

- Doktor uyumsuzluğu saptayamadı
- Eczane kayıtları ile %57,1

► Tedavi grubunda daha sık tedavi değişikliği yapılıyor ($p < .001$)



Bieszk N et al. Am J Health Sys Pharmacy 2003;60:360

Uyum Metotları

Metot	Avantaj	Dezavantaj
Elektronik tbl kapları (MEMS caps)	Spesifik ve çok duyarlı Uyumdaki kesilmeleri saptayabilir	Viral breakthrough saptanmadan önce kötü uyumu saptamaz. Maliyet etkin değil
Elektronik Web-tabanlı tbl kutusu	Spesifik ve çok duyarlı Uyumdaki kesilmeleri saptayabilir Rutin kullanılabilir. Viral breakthrough saptanmadan önce kötü uyumu saptar.	Maliyet etkin mi?



MEMS 6 monitor (MEMS 6 SmartCap, with LCD display):



MEMS okuyucu

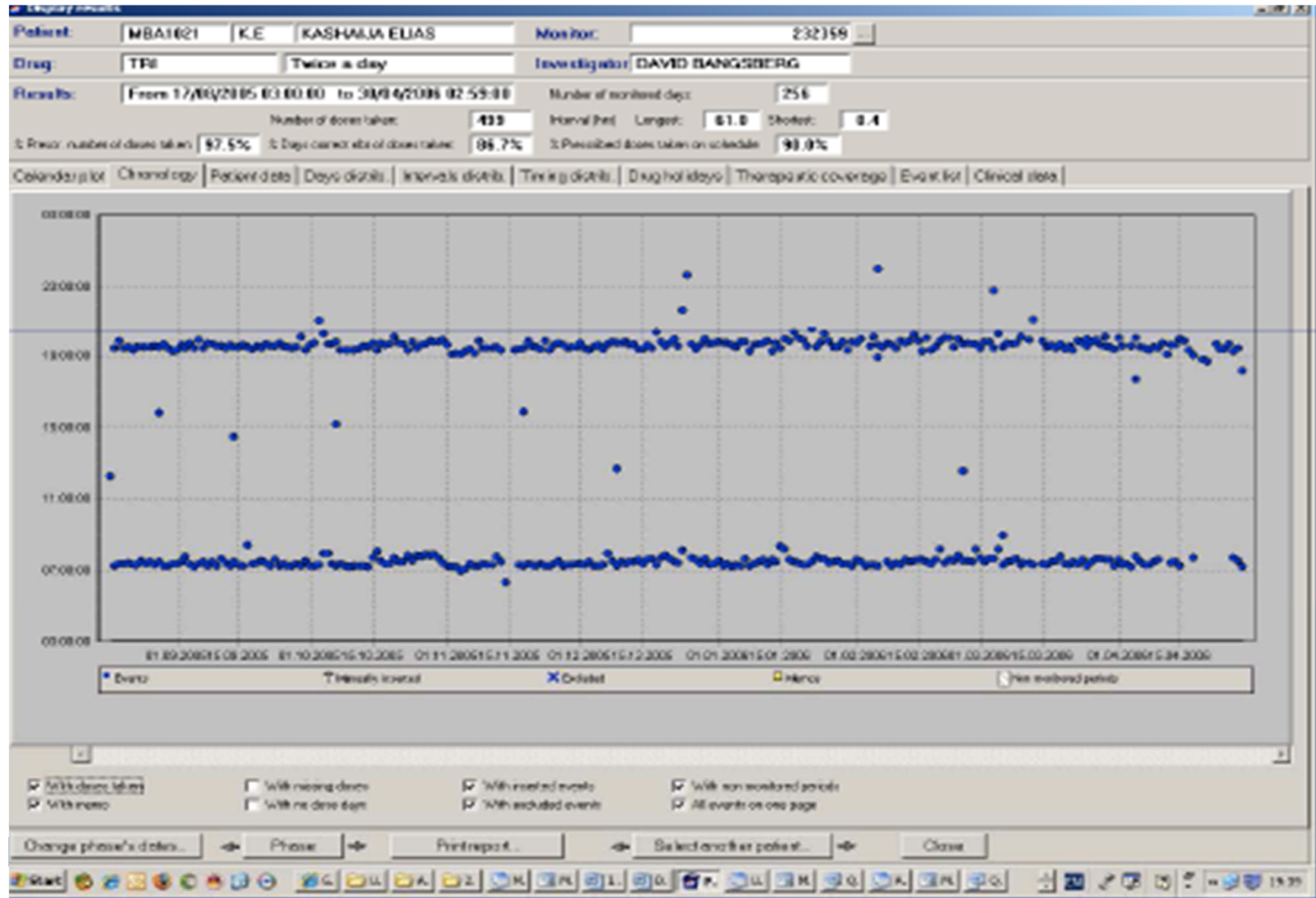
**İlaç kutusu açıldığında
zamanı ve tarihi kaydeden
ve saptayan**

**bir bellek + batarya +
microswitch**

Sonuç



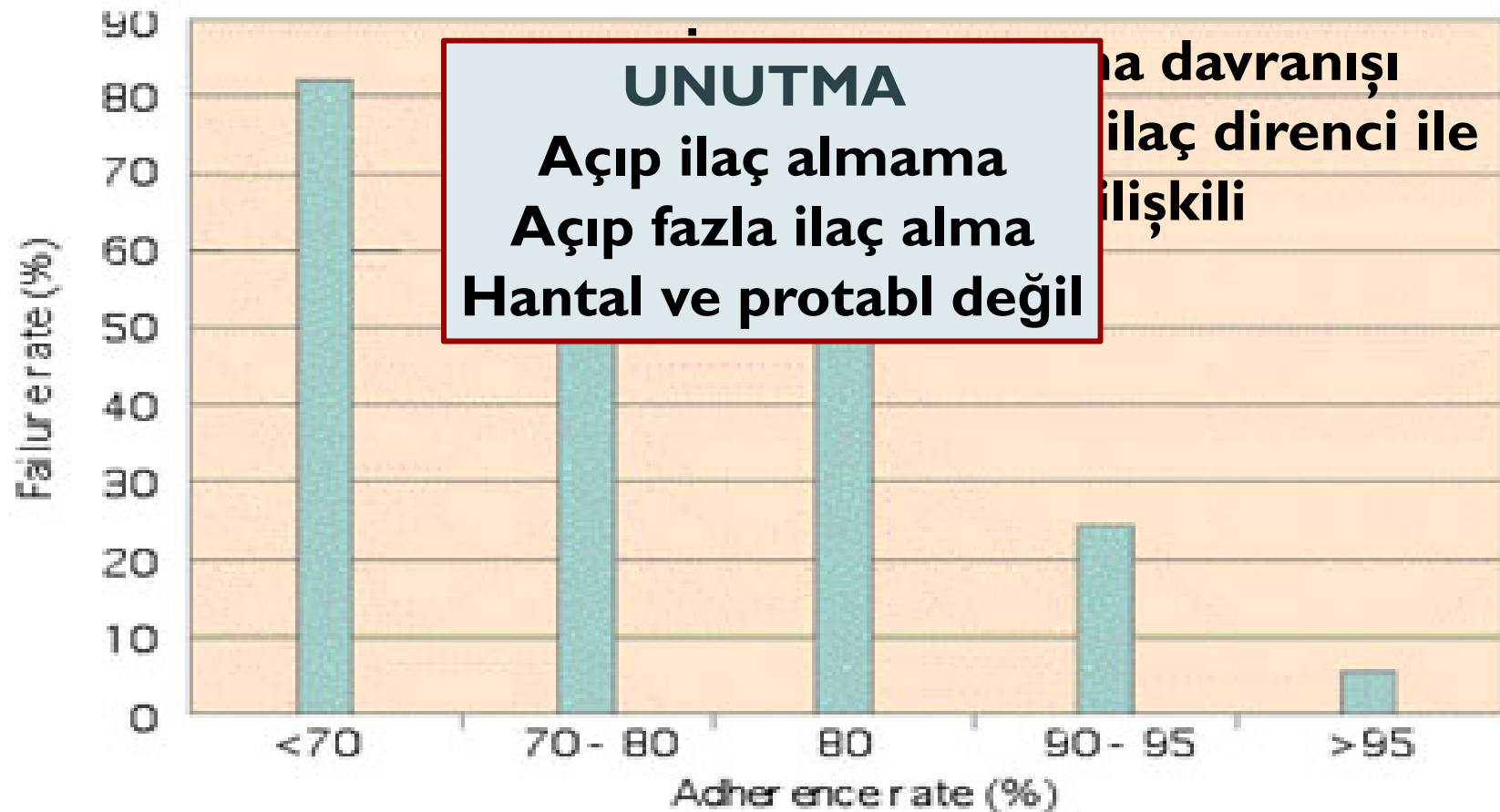
Kutu açıldıkça öğlen öncesi ve sonrası dozlar kaydediliyor.



Medication Event Monitoring System - MEMS Caps

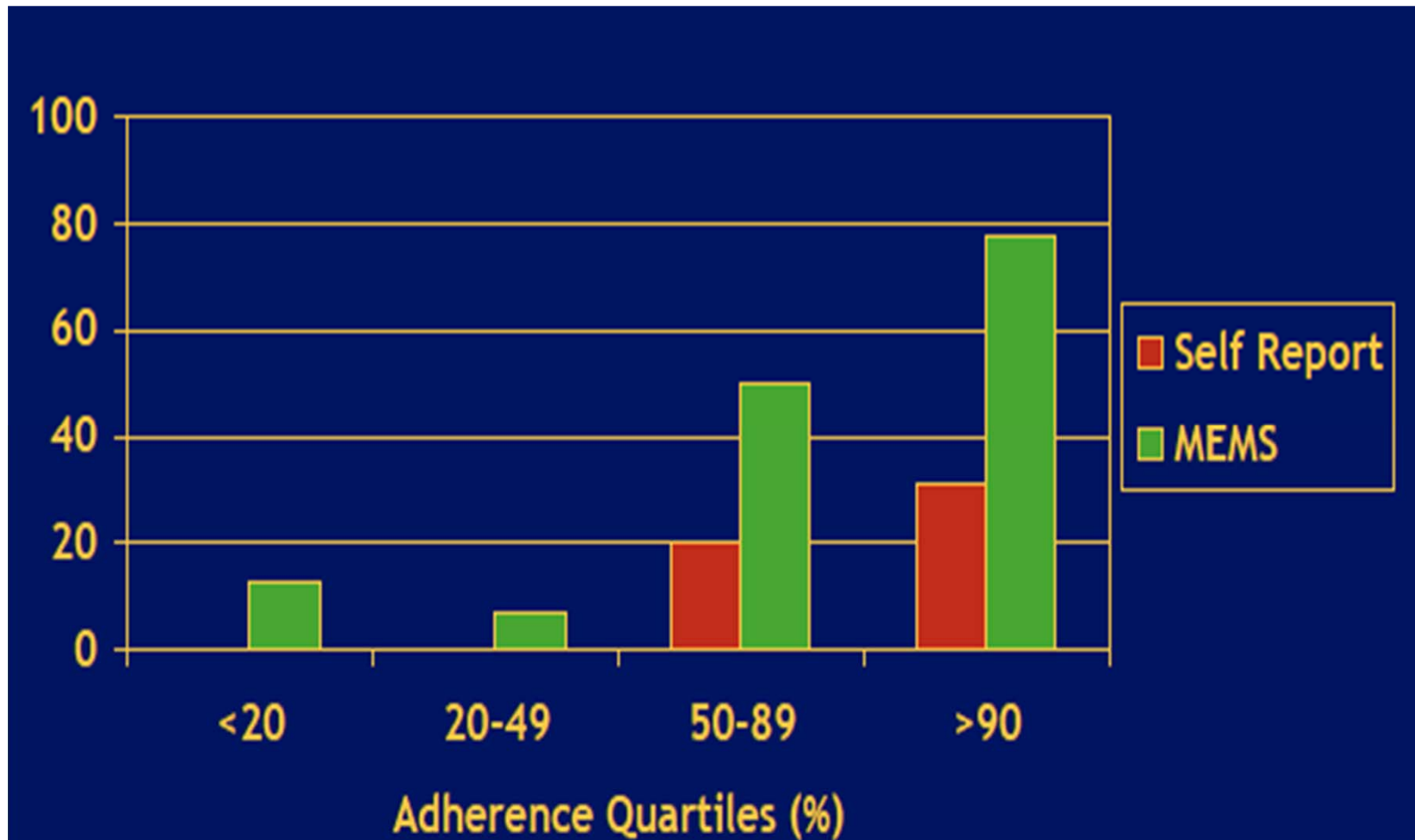
Hastaya dayalı değil

Medscape® www.medscape.com



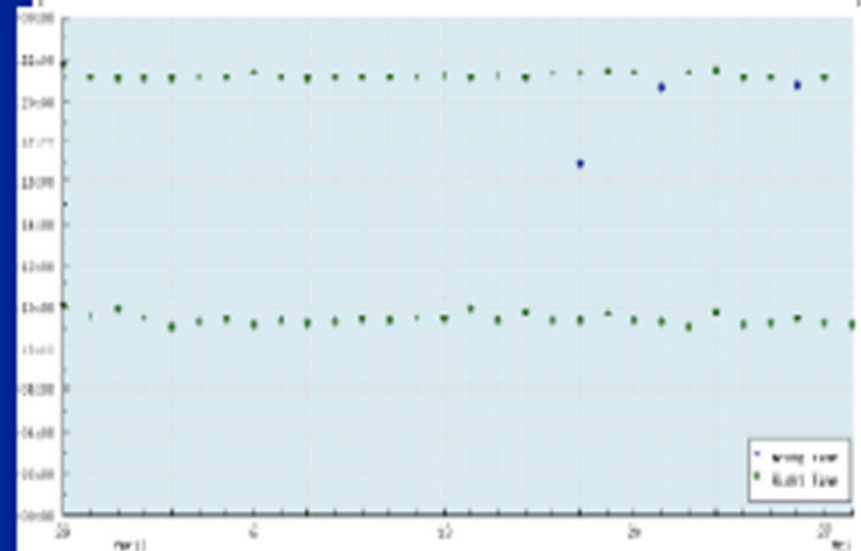
Kendi kendine raporlama vs MEMS

Viral yükü saptanamayan hasta oranı %



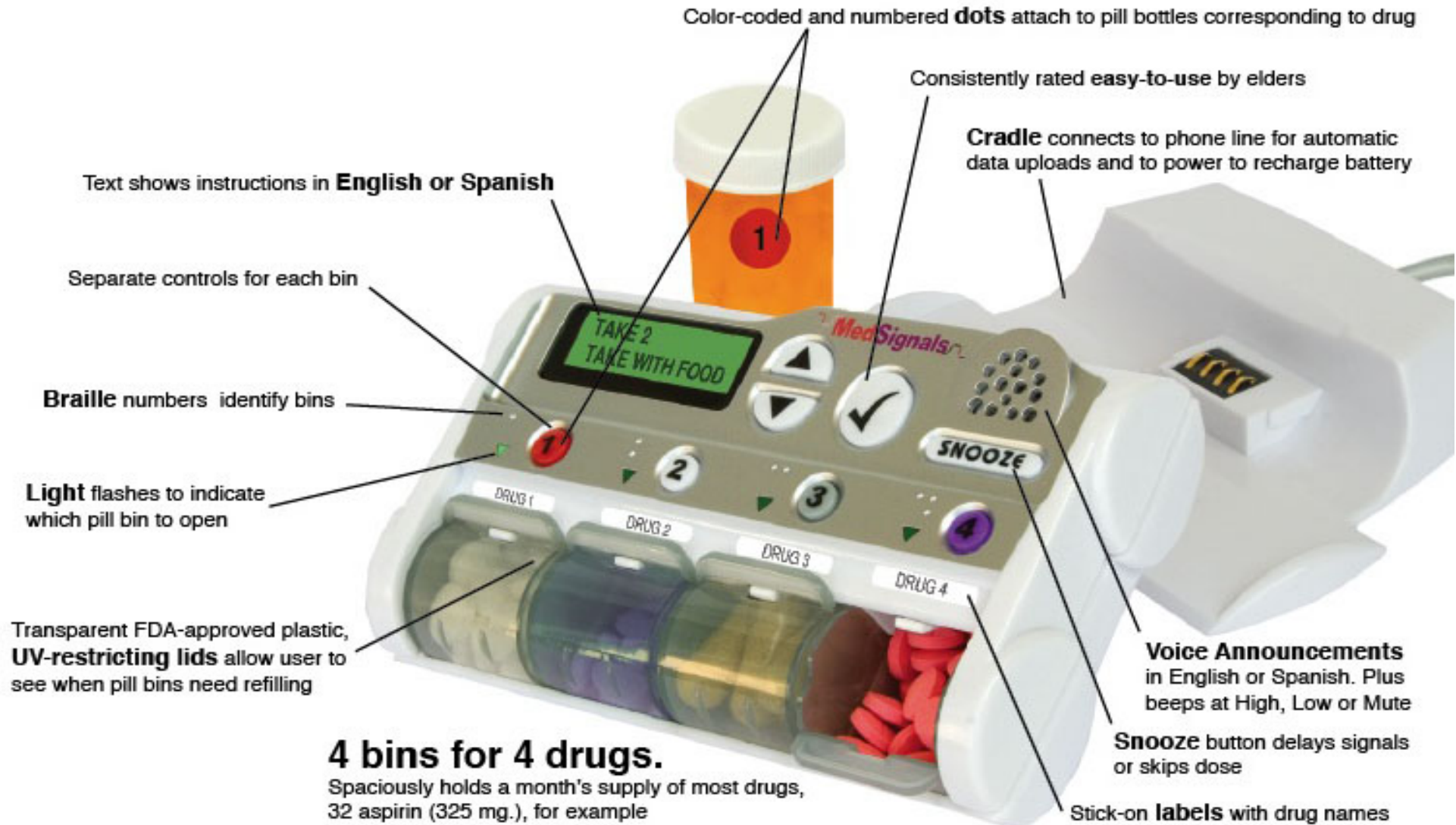
Gerçek Zamanlı İzleme

Bangsberg, Deeks Ann IntMed 2010



Medsignal

<http://www.medsignals.com>



“Pharmacy Adherence Measures” PAM

PAM ve virolojik sonuçlar arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilemedi

- ▶ Kısa uyum takip süreleri (**< 6 ay**)
- ▶ Küçük çalışma grupları (**< 115 hasta**)
- ▶ Yüksek geliri olan ülkeler
- Önceden tedavi alan deneyimli hastalar

PAMs

- ▶ Objektif
- ▶ Diğer amaçlar için veri toplarken bu da kolayca toplanabilir.
- ▶ NNRIT ile gelişen direnç eşlik eden uyumsuzluk paternleri hakkında bilgi vermez.
- ▶ Kişisel ve populasyon seviyesinde uyumu izlemede önemli bir rolü olabilir.
- ▶ PAM ile hasta uyumunun rutin surveyansı yapılabilir.



“Pharmacy Adherence Measures” PAM

▶ **Medication possession ratio (MSR) – ilaç bulundurma oranı**

▶ **Tablet sayısı**

▶ (Reçete edilen tbl sayısı – geri dönen tbl sayısı) / belli periyotta günlerin sayısı

▶ (Reçete ARVtbl gün sayısı – geri dönen ARV tbl gün sayısı) / belli periyotta günlerin sayısı

▶

▶ **Tablet avı (pickup)**

▶

Medication Possession Ratio: **MPR**

Reçete edilen veya dağıtılan ART günleri / belli bir periyotta günlerin sayısı

Medication Possession Ratio



$$\text{MPR} = \frac{30 \text{ Day refills} * 5 \text{ times} = 150 \text{ Days of Medication}}{\text{January 1 through May 19(+30days)} = 187 \text{ Days}} = 80\%$$

[†] Days supply of the last refill is added to estimate expiration of supply.

AVANTAJ

Düşük maliyete daha geniş değerlendirme yapar.

Davranışsal değişikliğe kılavuzluk eder

Olası rejim modifikasyonlarını bildirir

MPR

SINIRLARI

Aynı kişinin birden fazla ilaç kullanımı
(veri toplanmasını komplike edebilir)

Hesaplama zorluk olabilir

Viral rebound saptamak için devamlı, gerçek zamanlı veri toplamak gerekir.

PAMs

Çalışmalar heterojen

Kendi kendine raporlamadan daha iyi

Hangi PAM daha iyi ?

MPR ve PPU daha iyi

PAM son durumu ön görmede geleceği ön görmeye göre daha iyidir.



Doz rejimi ve uyum

85 çalışma sonucu

Tek doz rejimler

Uyum daha kolay ve elverişli

AMA

Doz kaçırmamanın sonuçları daha vahim

Uzun süreli suboptimal serum seviyesi (iki doza göre)

Viral rebound daha yüksek

Tek doz bile olsa viral rebound 5 kat daha fazla

▶ **Son bir ayda ≥ 2 doz kaçırılması viral yükün > 10 kopya / ml olması için tek bağımsız risk faktörüdür.**

▶ **Beş kat daha fazla risk (OR 0,18)**

▶ **≥ 6 kat viral başarı şansı azalır.**



-
- ▶ Hasta raporu ≥ 2 tedavi kesilmesi > 48 st ise direnç direncinin reboundu ile koreledir.

Parienti et al CID 2004;38:1311

- ▶ > 48 st ilaç kesilme varsa direnç gelişimi % 63 (yoksa %0).

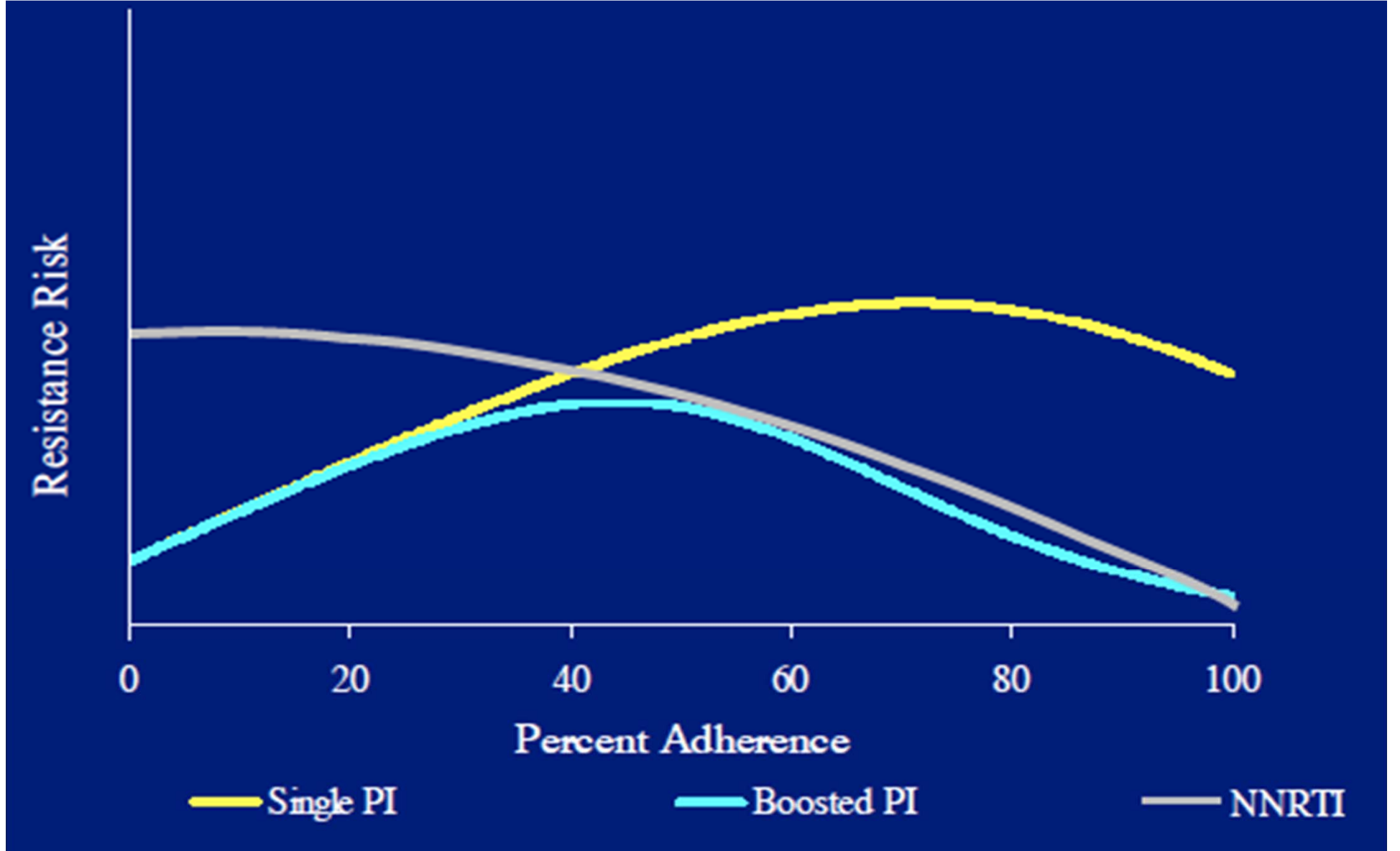
Oyugi, Bangsberg AIDS 2007



Doz Kaçırma – Nasıl ?

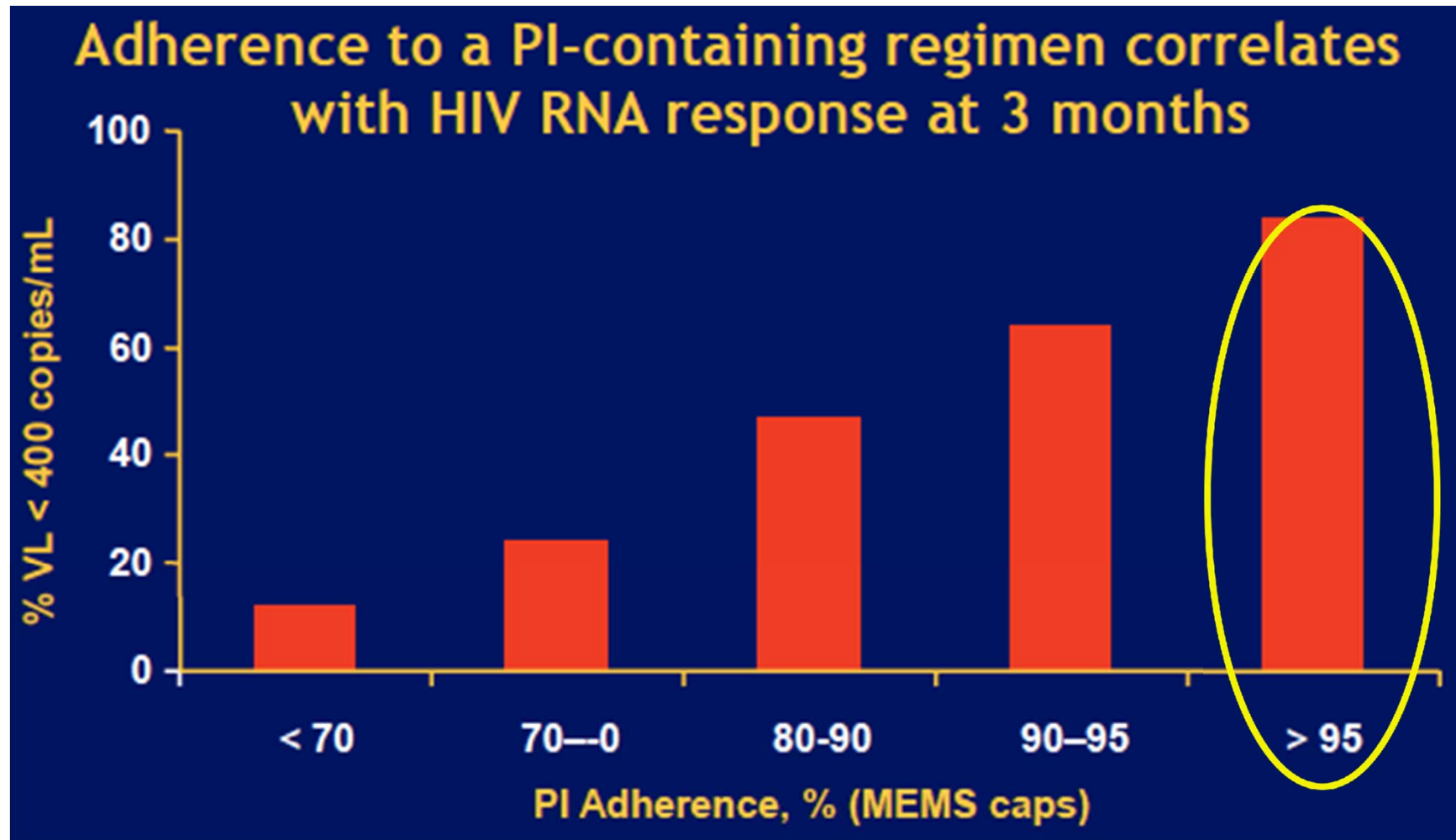
- ▶ Tedavi kesilme süresi viral rebound ile ilişkili
 - ▶ 16,2 gün vs 6,1 gün ($p < 0,002$)
- ▶ > 7 gün tedavinin kesilmesi viral rebound ile ilişkilisi var.
 - ▶ Duyarlılık % 94 özgüllük %100
- ▶ Aynı sayıda değişik zamanlarda tedavinin kesilmesine göre sürekli – devamlı kesilmesi daha fazla viral rebouna yol açar.

Uyum ve İlaç Sınıfı ile Uyum Riski



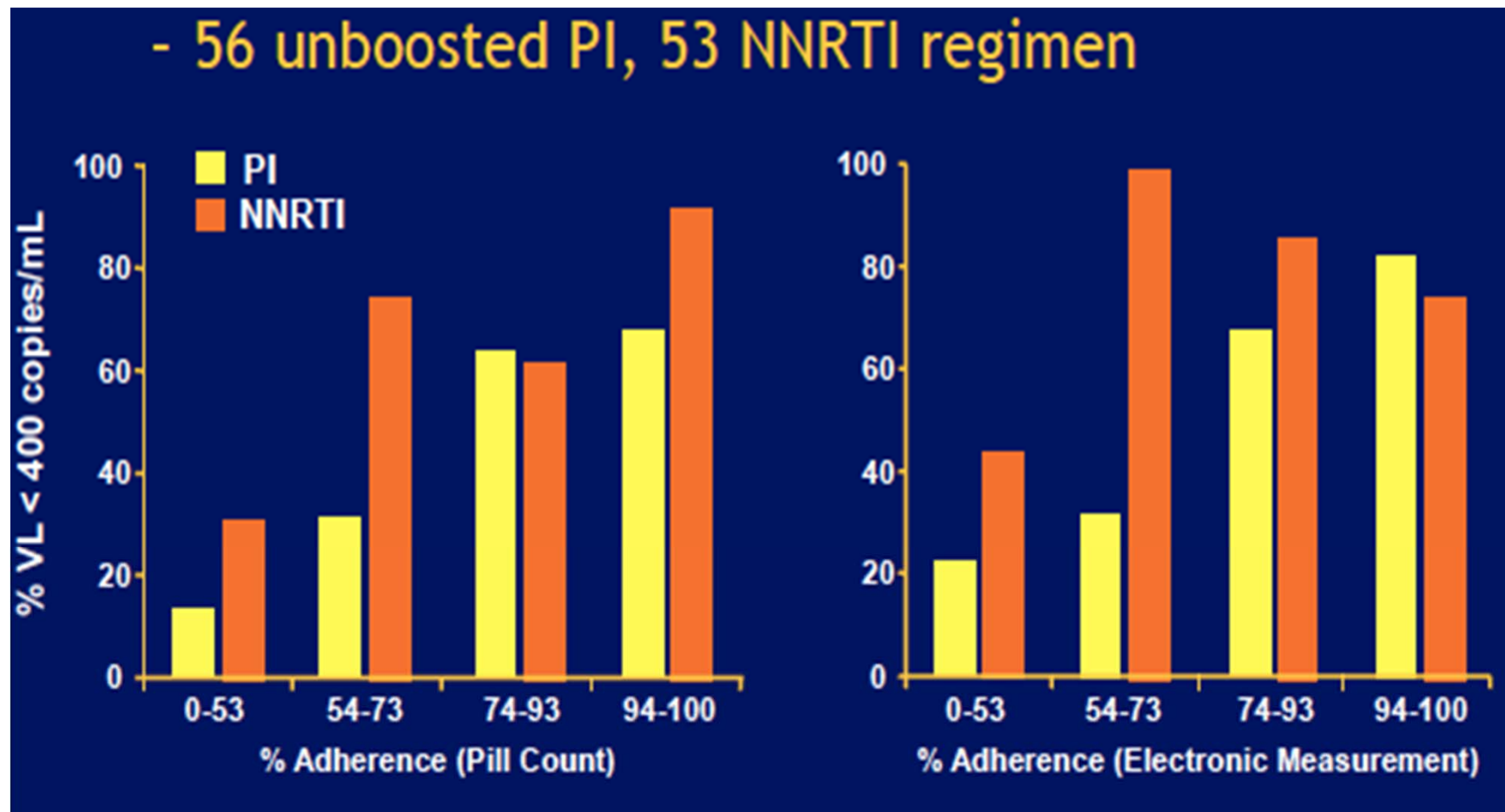
“Unboosted PI” ile Uyum Derecesi Ne Olmalı?

Patersen DL et al Ann Inter Med 2000;133:21



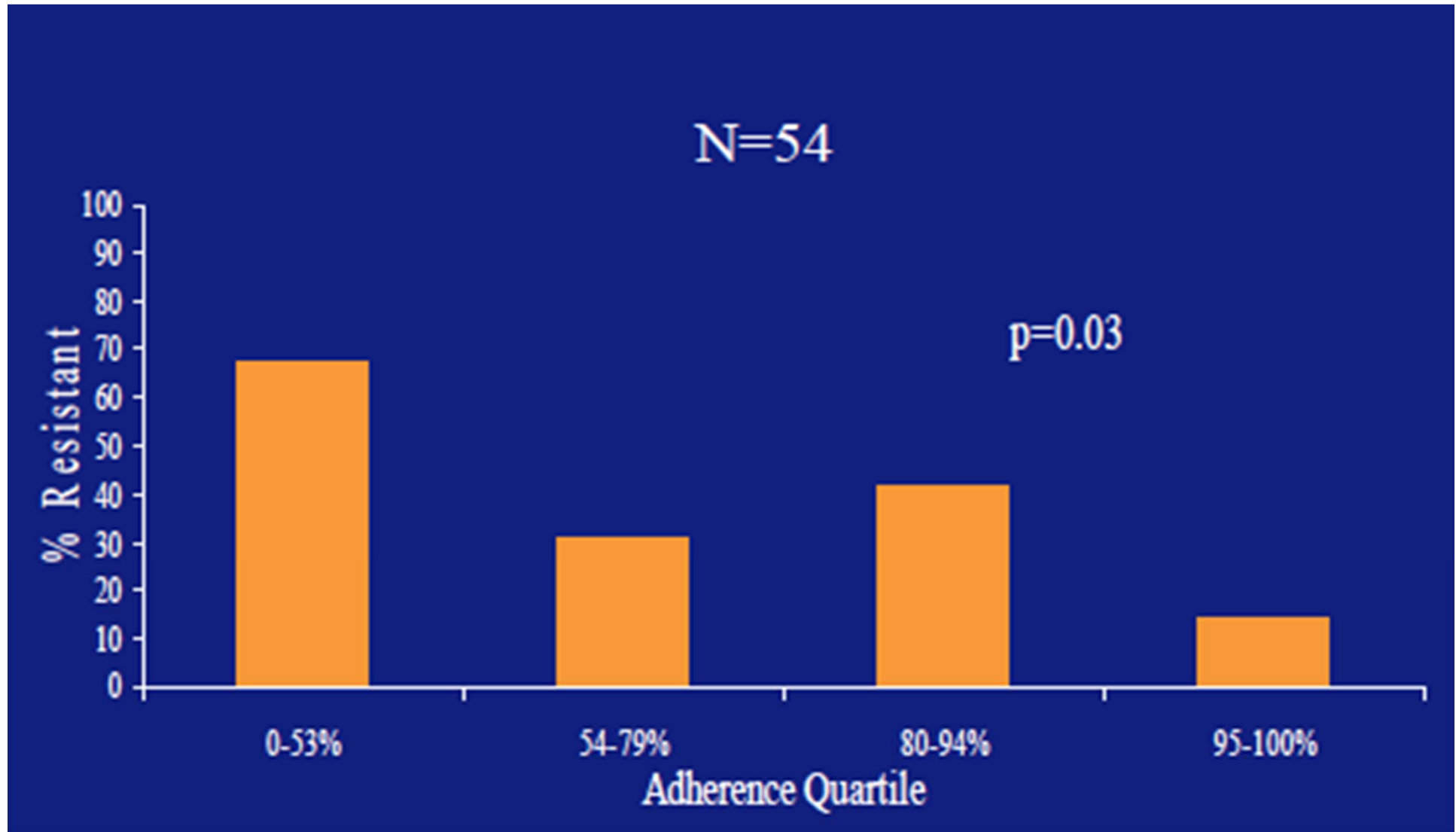
NNRT Rejimlerinde Suboptimal Uyum Daha Hoşgörülü Olabilir.

NNRTI Viral supresyon Unboosted PI daha iyi
109 hasta



Uyum İle NNRTI Direnci Prevalansı

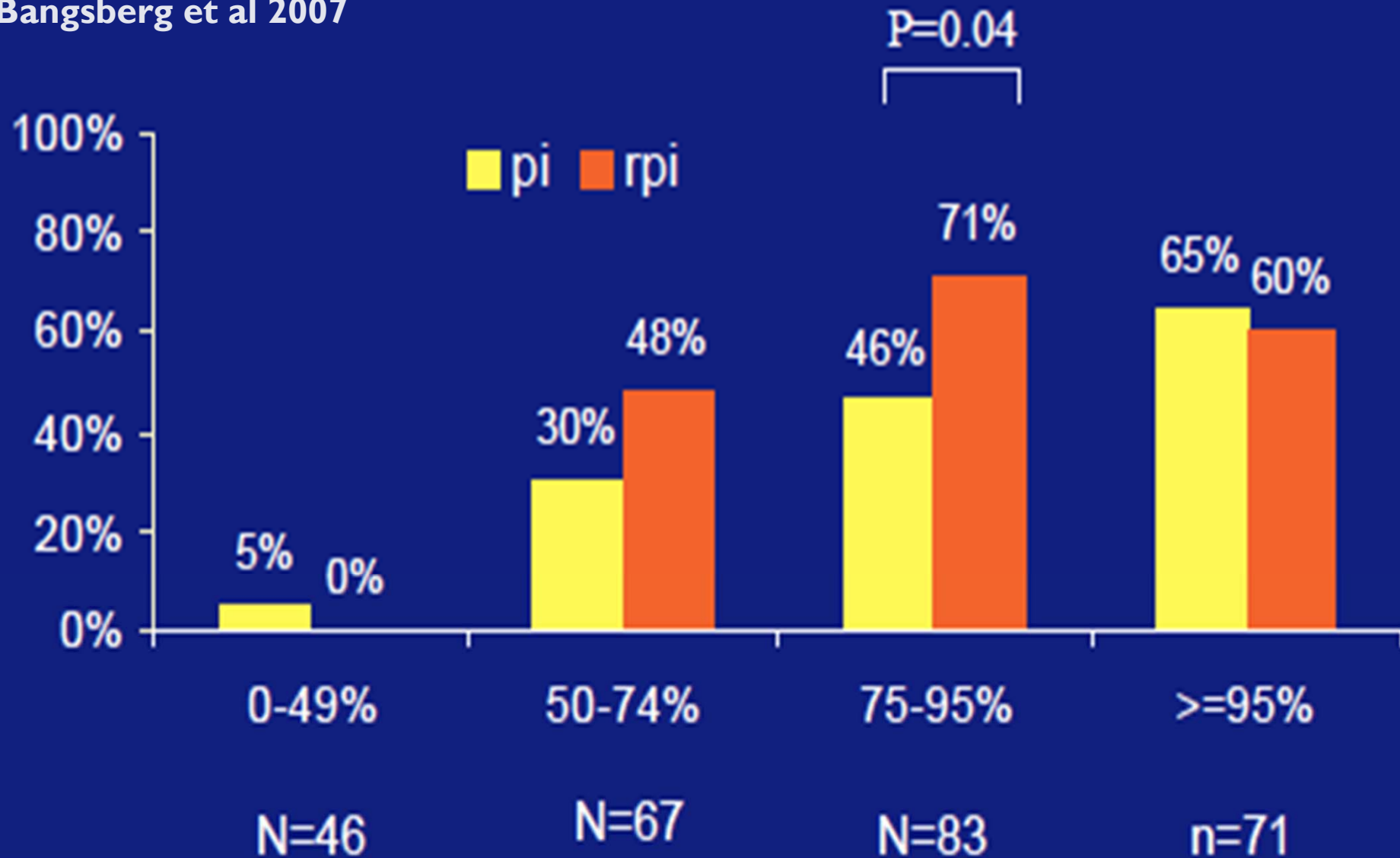
Bangsberg AIDS 2006;20:223



Ritonavir Destekli PI'leri Orta Seviyeli Uyumda Daha iyi Yanıt Verir.

Viral yok < 50 kopya /ml

Bangsberg et al 2007



- ▶ **Unboosted PI dayalı ART ile uyum > % 95 olursa VL ve VR gelişimi azalır.**
- ▶ **Boosted PI ve NNRTI dayalı ART ise viral supresyonu sağlamak için gereken uyum oranı % 70 – 90 – Orta seviye uyum**
- ▶ **Düşük seviyede uyum ve direnç gelişimi**
 - ▶ NNRTI direnç artar
 - ▶ PI, İntegröz inhibitörleri ile yok
 - ▶ Boosted PI viral R gelişimi için hangi oran ?
- ▶ **Maraviroc, R5 inhibitörleri ile durum belli değil**

Çoklu İlaç

- ▶ **Yarılanma ömürleri simetrik olanlarda direnç gelişimi daha azdır.**
 - ▶ Efavirenz + tenofovir + emtristabin ($t_{1/2} > 36$ st)
 - ▶ NNRTI temelli rejimlerde NNRTI direnç gelişimi artar.
- ▶ **Asimetrik yarı ömürlü ilaçlarda uyum düşük, direnç gelişimi fazladır..**
 - ▶ efavirenz + lam + AZT
 - ▶ Lopinavir/ritonavir + lam + AZT
- ▶ **Ayırıcı uyum**
 - ▶ Bir ilacı alır diğerini almaz
 - ▶ Virolojik başarısızlık ve direnç gelişimi fazla
 - ▶ NNRTI ve PI > NRTI



İlaç Direnci

- ▶ **AR ajanın potensi**

- ▶ Belli bir rejimin viral yükü limitlerin altına indirmesi

- ▶ **AR ajanın dirençli mutantlarına bağlı HIV “fitness”**

- ▶ ART varlığında suşun replikasyon kabiliyeti
 - ▶ ART direnci ile klinik progresyon arasında ilişki yok
 - ▶ Dirençli, replikasyonu devam eden virüs var iken CD4 sayısı artıyor.

- ▶ **R' e karşı genetik bariyer**

- ▶ Düşük bariyer – tek mutasyon yeter

▶ **Garner EM et al AIDS 2009;23:1035.**

TEŞEKKÜRLER

