

# HIV Tedavisinde Pratik Bir Başarı Kriteri: “Tedaviye Uyum”

**Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN**



@mk\_celen

Başlıyoruz...  
**e-kamp** ✓

e-HIV/AIDS  
Kampı 2020

Değerli Meslektaşlarım,  
09-11 EKİM 2020 tarihleri arasında gerçekleşecek olan  
HIV/AIDS KAMPI 2020 toplantımızda sizleri de  
aramızda görmekten mutluluk duyarız.

Saygılarımızla. @gunider\_ @cehder

Başlangıç saati: 1700

Tarih: 09-11 Ekim 2020

# ➤ (TEDAVİ) UYUM(U) NEDİR?

MOTİVASYON+PERFORMANS

# MOTIVATION(=FRANSIZCA)

**Güdüleme**, isteklendirme, **gaza getirme**...

- İç veya dış etkiyle kişiyi davranışa yönlendiren istek.....**TEDAVİ UYUMU** □
- Kişinin kendisini ya da başkalarını, istenilen fiziksel ya da ruhsal duruma getirmek için uyguladığı psikolojik stratejidir (**HEKİM** □)

# PERFORMANCE

## Başarım

- Bir görev veya fonksiyonu yerine getirme düzeyi
- Kimine göre olabildiğince hastaya bakıp puanı artırmak...?
- Kimine göre kotayı en üst düzeyde tutturmak?  
(Kimine göre dengelemek...)

**Yani şimdi “UYUM” bu mudur??? □**



www.diclemedj.org



Özgün Araştırma / Original Article

## Etkin Eğitim Müdahalesi HIV Hastalarında Uyumu İlaç Pozolojisinden Bağımsız Olarak Etkiler mi?

İrem Akdemir Kalkan<sup>1</sup>, Ömer Kardeşin<sup>2</sup>, Tuba Dal<sup>3</sup>, Meryem Merve Ören<sup>4</sup>,  
Merve Ayhan<sup>5</sup>, Yakup Demir<sup>6</sup>, Yeşim Yıldız<sup>7</sup>, Fesih Aktar<sup>8</sup>, Mustafa Kemal Çelen<sup>9</sup>

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0001-5136-9148

2 Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzurum, Türkiye ORCID: 0000-0001-7045-1462

3 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye ORCID: 0000-0002-4245-1534

4 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0002-3383-7830

5 Serbest Eczacı, Batman, Türkiye ORCID: 0000-0003-3145-4059

6 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0003-2419-3436

7 Mardin Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Mardin, Türkiye ORCID: 0000-0003-3006-4112

8 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0002-0760-5681

9 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0001-5876-2241

Geliş: 27.08.2019; Revizyon: 21.10.2019; Kabul Tarihi: 29.10.2019

- Uyumsuzluğu en aza indirmek asıl olarak hekimlerin en önemli görevlerinden olmalıdır,

*'Hekim-hasta ilişkisi ne kadar güçlü olursa, hasta ilaç uyumu o denli güçlü olur. Bu durum zaten karmaşık olan ve direnç gelişme riski olan tedavilerde başarı oranını ciddi anlamda artırır'*

Çelen MK. Kronik Hepatit B'li Hastada Hekim-Hasta Uyumsuzluğunun İlaç Direncine Olan Etkisi  
Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2013;6(1):90-3

# HIV TEDAVİSİ SÜRESİNCE GELİŞTİRİLEN STRATEJİLER

## Salgının ilk döneminde, tedavide zorluklar nelerdi?

- Günlük ilaç adedi □
- Uygun olmayan pozoloji
- İlaç toksisitesi
- Başarısız viral süpresyon

## Uygun HIV Yönetiminde Şunlar Yapılmalıdır:<sup>2</sup>

- Direnç gelişimine yol açmadan uzun vadeli etkinliği koruyabilmek
- Uzun dönem güvenlik verileri
- Hastaların yaşam tarzına uygun tedavi ihtiyacı
- Bağışıklık sistemi korunmalı
  - İlaç direnci ve tedavi başarısızlığı sağlanmalı
  - Negatif viral yük sağlayarak bulaş zincirini engellemek
  - İlaç-ilaç etkileşimini minimize etmek

## Yaşam kalitesini artırmak için sınırları zorlamak<sup>3</sup>

ART, antiretroviral therapy; PLHIV, people living with HIV.

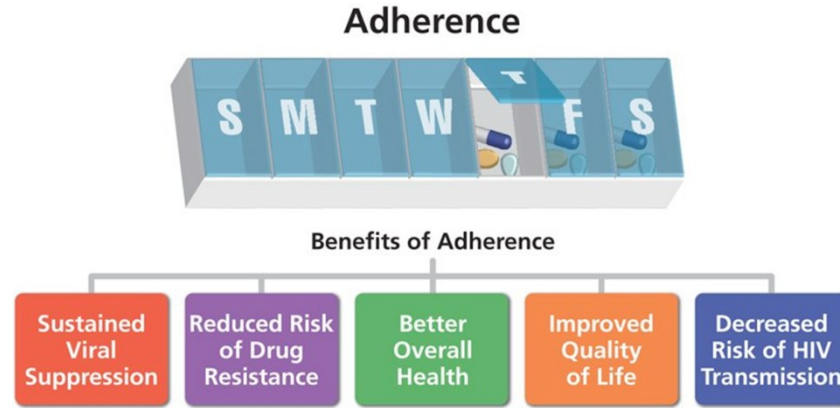
1. Tseng A, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:182–94;

2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at: [www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf). Last accessed: July 2018;

3. Prevention Access Campaign. Available at: [www.preventionaccess.org/consensus](http://www.preventionaccess.org/consensus). Last accessed: July 2018.

# HIV TEDAVİSİNE UYUMUN TANIMI VE YARARLARI

- Uyum (“compliance”) geleneksel olarak hastanın ilaçlarını alabilmesi
- Tedaviye bağlılık (“adherence”) hasta, doktor ve sağlık hizmeti arasındaki karmaşık ilişkiyi yansıtmaktadır
- Tedaviye bağlılığın yeterli olması
  - Baskılanmış plazma HIV RNA düzeyinin sürdürülmesini
  - Virüs direnci riskinin azalmasını
  - Mortalite, morbidite azalması ve yaşam kalitesinin artmasını
  - Toplumda HIV bulaş riskinin azalmasını sağlar





# HIV TEDAVİSİNE UYUMUN ÖLÇÜLMESİ

- Uyumun ölçülmesi
  1. Viral yükün izlenmesi
  2. Elektronik izlem ve ilaç seviyesi ölçümü
  3. Geri bildirim
  4. Eczane kayıtları
    - Tablet sayımı
    - İlaç bulundurma oranı

Mustafa Kemal ÇELEN\*

## Kronik Hepatit B'li Hastada Hekim-Hasta Uyumsuzluğunun İlaç Direncine Olan Etkisi

- Uyum: Tam doz, zamanında, doz atlanmadan
- Orta düzeyde uyum: Son dört günde veya hafta sonu tek doz atlamış hasta
- Uyumsuz: Son dört günde veya hafta sonu birden çok doz atlamış hasta

# ART'YE UYUMU ETKİLEYEN DURUMLAR – EACS 2019

- Depresyon
- Kognitif durumlar
- Zarar verici alkol veya madde kullanımı
- Sosyal destek durumu
- Sağlık güvencesi ve ilaç temini
- Tedavi ile ilişkili faktörler
- Önerilen sorgulama soruları
  - Son 4 haftada, ilaçlarınızı ne sıklıkta almayı unuttunuz?
    - Her gün, bir haftada birden fazla, haftada bir, 2 haftada bir, ayda bir
  - Hiç arka arkaya günlerde almayı unuttunuz mu?

## Several barriers are known to influence ART decision making and adherence to ART

Screen for and talk about problems and facilitators

Consider systematic assessment of:

- Depression<sup>(vi)</sup>, see pages 84-85
- Cognitive problems<sup>(vii)</sup>, see page 88
- Harmful alcohol<sup>(viii)</sup> or recreational drug use, see page 51

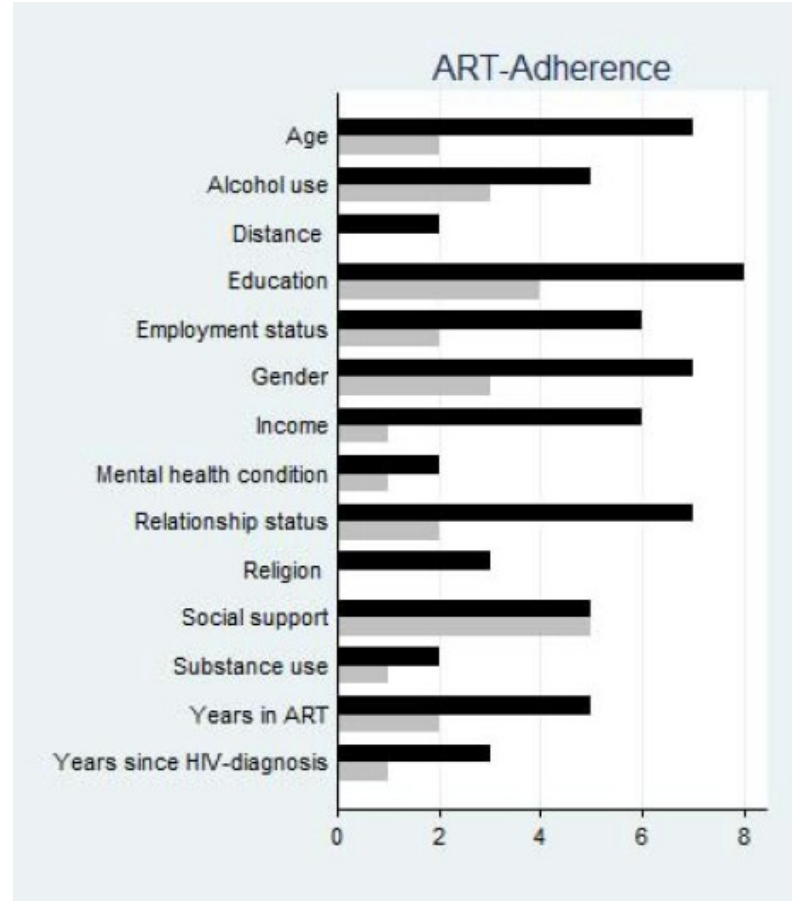
Consider talking about:

- Social support and disclosure
- Health insurance and continuity of drug supply
- Therapy-related factors

Recognise, discuss and reduce problems wherever possible in a multi-disciplinary team approach

- iii Suggested adherence questions: "In the past 4 weeks, how often have you missed a dose of your HIV medicines: every day, more than once a week, once a week, once every 2 weeks, once a month, never?" / "Have you missed more than one dose in a row?" [5]

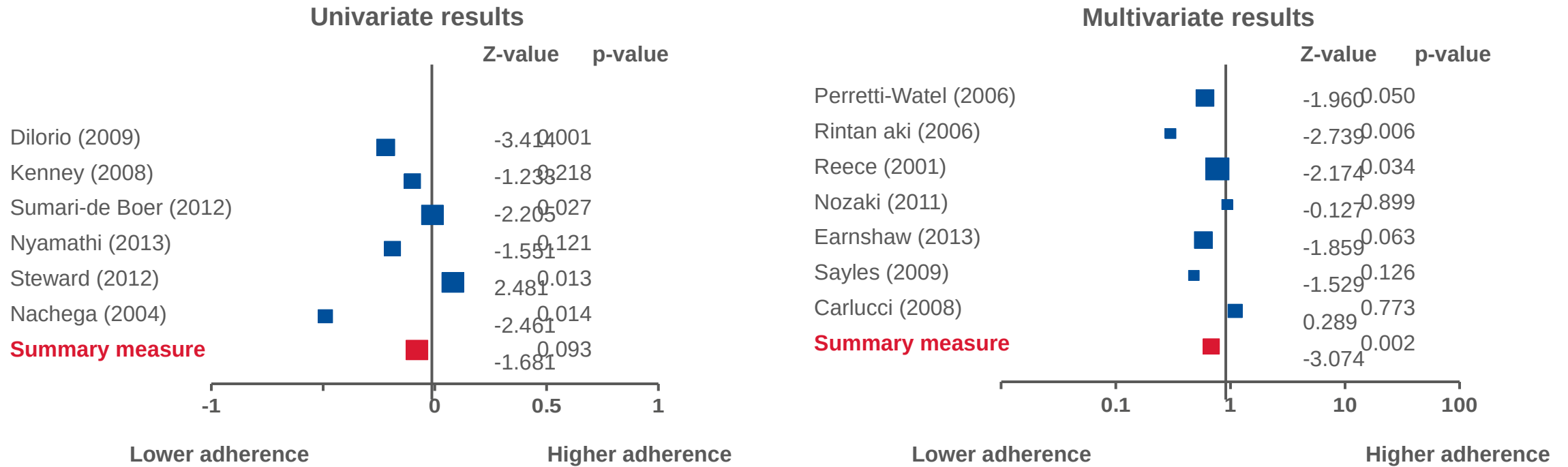
# ART'YE UYUMU ETKİLEYEN DURUMLAR – DERLEME



- Parametrenin tedavi uyumuna etkisini değerlendiren çalışma sayısı
- Parametrenin tedavi uyumuna etkisi olduğunu gösteren çalışma sayısı

# STIGMA VE UYUM

## Stigmanın tedavi uyumu üzerinde olumsuz etkisi var mıdır? (1996–2013)<sup>1</sup>



## Stigmanın, tedavi uyumunu olumsuz yönde etkilediği yorumu ön plana çıkmıştır<sup>2</sup>

- Gizleme Stratejileri<sup>1,2</sup>
- Gizlilik ve damgalanma hastaların %10'undan fazlasını olumsuz olarak etkilemiştir

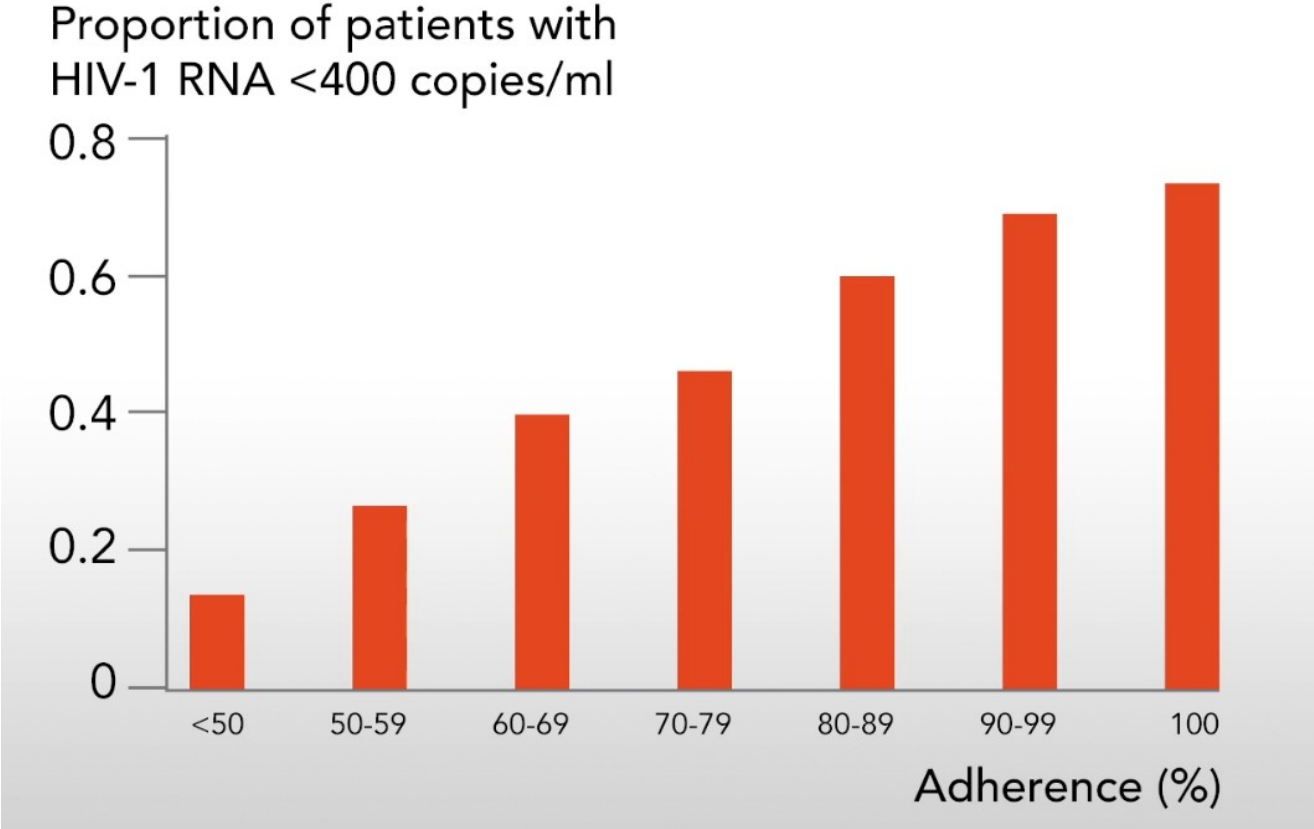
ART, anti-retroviral therapy; PLHIV, people living with HIV.

Figure adapted from: Rueda S, et al. *BMJ Open* 2016;6:e011453.

1. Rueda S, et al. *BMJ Open* 2016;6:e011453; 2. Katz IT, et al. *J Int AIDS Soc* 2013;16(Suppl 2):18640.

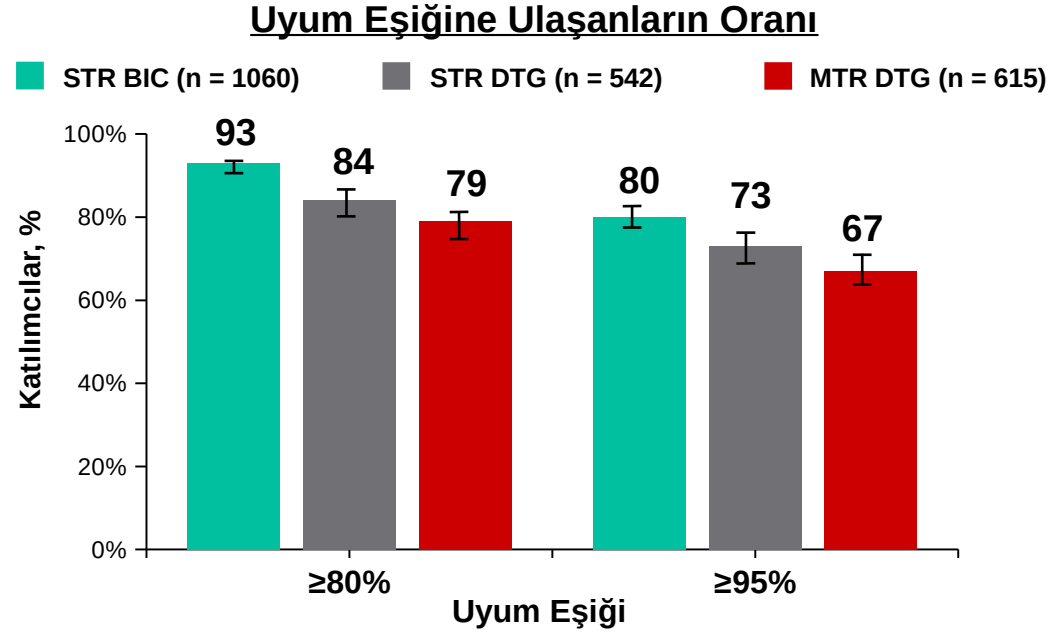


# ART'YE UYUM ARTTIKÇA VIRAL BASKILANMA ARTMAKTADIR



## Tedaviye Uyum: Biktegravir ve Dolutegravir Temelli Rejimler

STR B/F/TAF (48%) veya DTG/ABC/3TC (24%), veya MTR DTG+F/(TDF veya TAF) (28%) başlanan veya bu rejimlerden birine geçiş yapan 5 merkezdeki katılımcılarda tedaviye uyumun ve viral baskılama oranlarının değerlendirilmesi (2013-2019; n=2,217)



- B/F/TAF'a uyum, 6 aylık sürede hem DTG STR hem MTR'ye kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti (ikisi de  $P<0.01$ )

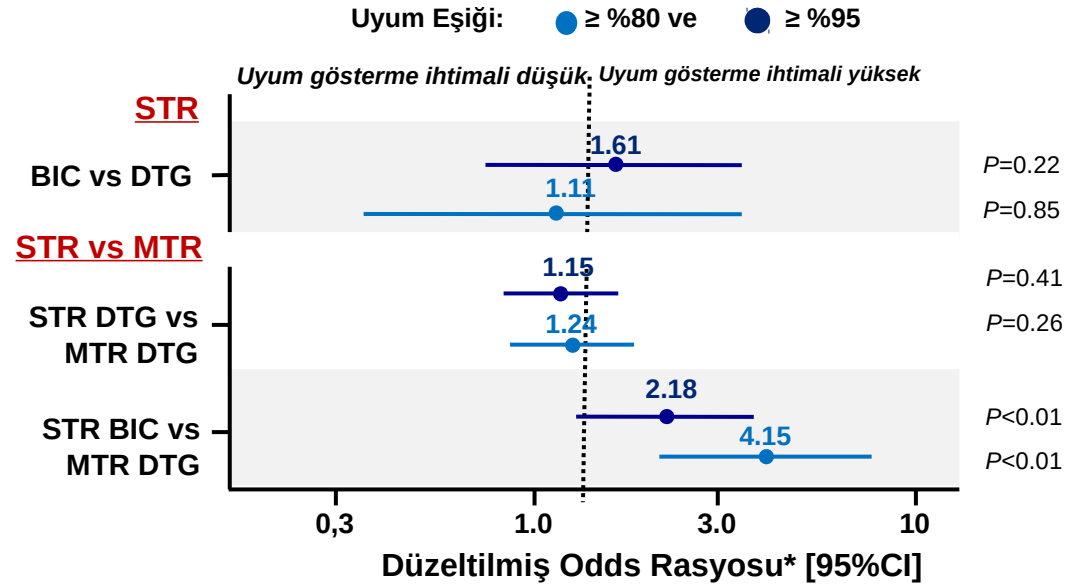
**Toplamda, iki tedavi eşiğinden birine ulaşan HIV'lerin 6 ayda viral baskılamaya (<200 c/mL) ulaşma ihtimali ~2.5 kat daha fazlaydı**

\* Yaşa, ırka, cinsiyete, CD4'e, VY'e, başlangıçtaki AST, ALT, lipid, eGFR, HbA1c düzeylerine ve rejim başlanan yıla göre düzeltilmiştir  
STR, tek tablet rejimi; MTR, çoklu tablet rejimi

## Tedaviye Uyum: Biktegravir ve Dolutegravir Temelli Rejimler

STR B/F/TAF (48%) veya DTG/ABC/3TC (24%), veya MTR DTG+F/(TDF veya TAF) (28%) başlanan veya bu rejimlerden birine geçiş yapan 5 merkezdeki katılımcılarda tedaviye uyumun ve viral baskılama oranlarının değerlendirilmesi (2013-2019; n=2,217)

### Tedaviye Uyum ve Rejim Arasındaki İlişki



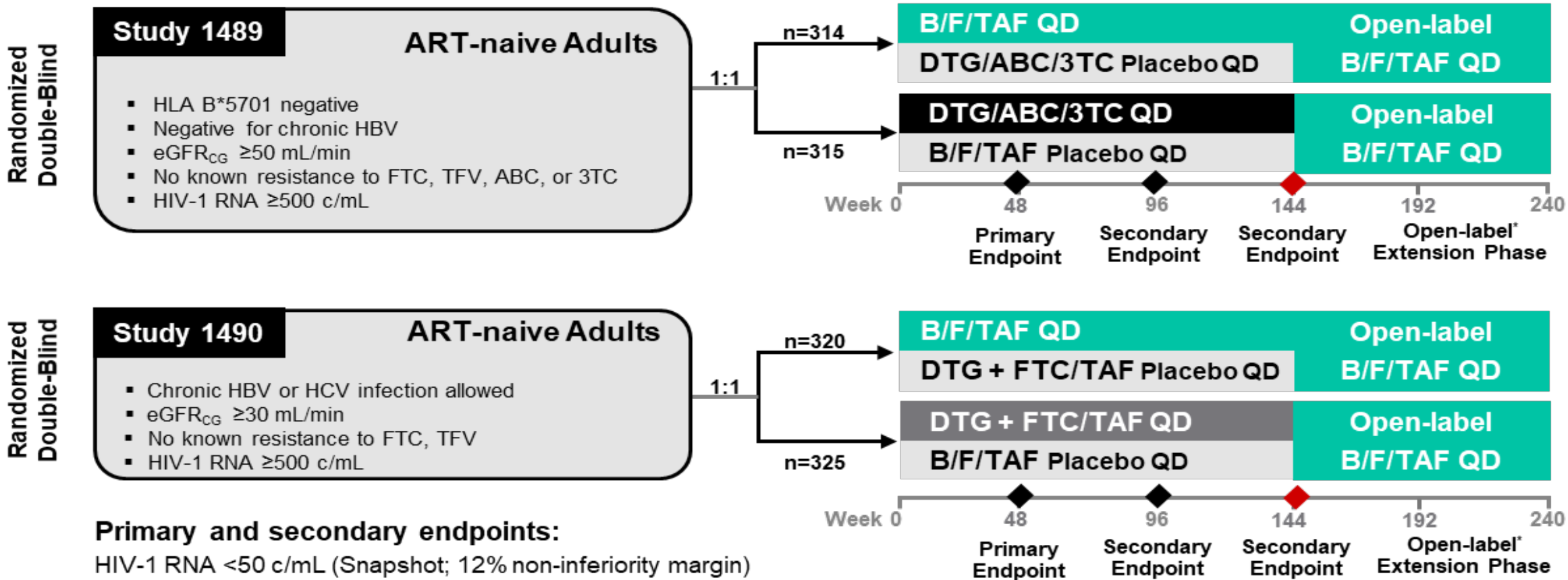
- B/F/TAF STR alan katılımcıların tedaviye uyum gösterme ihtimali, DTG MTR grubundakilerden >2 kat daha yüksekti (P<0.01)

**B/F/TAF ile tedavi gören HIV'ler DTG MTR ile tedavi görenlere kıyasla tedaviye daha fazla uyum gösterdi**

\* Yaşa, ırka, cinsiyete, CD4'e, VY'e, başlangıçtaki AST, ALT, lipid, eGFR, HbA1c düzeylerine ve rejim başlanan yıla göre düzeltilmiştir  
STR, tek tablet rejimi; MTR, çoklu tablet rejimi

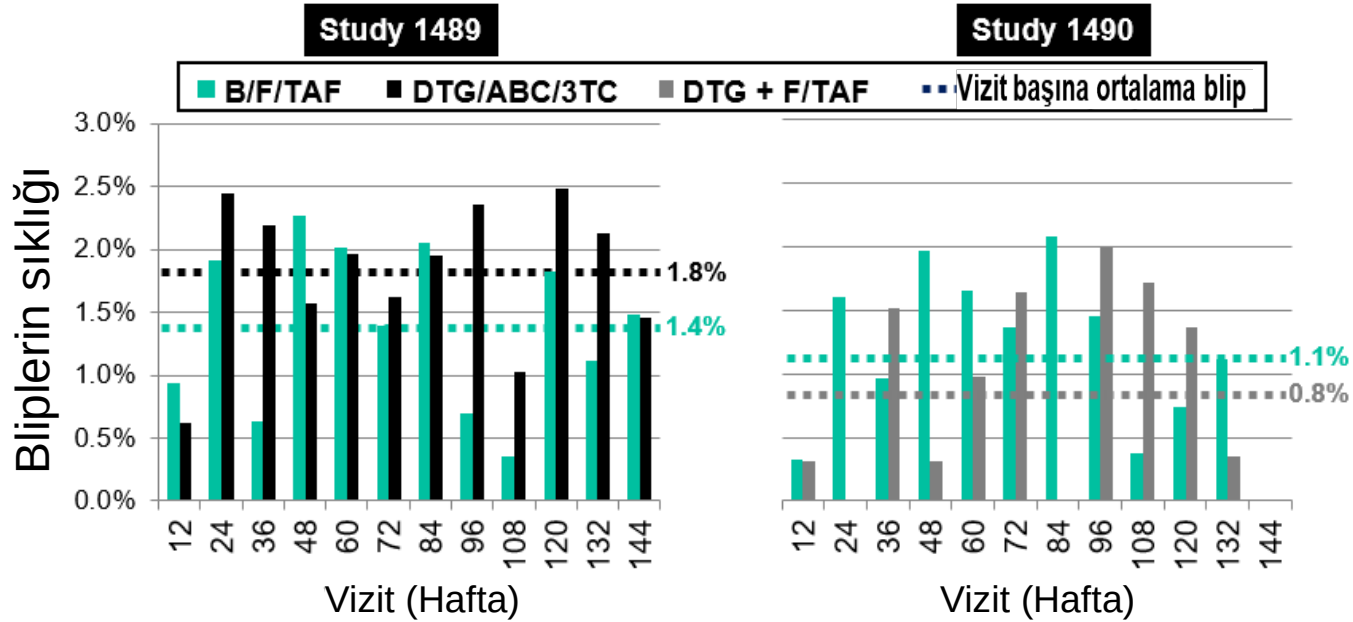


## Çalışma Tasarımı



## 144 Haftada Viral Bliplerin Sıklığı

**Viral blipler:** HIV-1 RNA cut-off değeri altında virolojik baskılanma sağlandıktan sonra, öncesinde ve sonrasında HIV-1 RNA cut-off değeri altında kalınan HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL düzeyine çıkış.



### 144 hafta boyunca viral blip görülme sıklığı

**%2.7**

Birden fazla blip görülen katılımcılar ( $\geq 50$  c/mL)

**%11.5**

Blip görülen katılımcılar

- %5.2 <200 c/mL'lik blipler\*
- %6.3  $\geq 200$  c/mL'lik blipler
- Kollar arasında benzer†

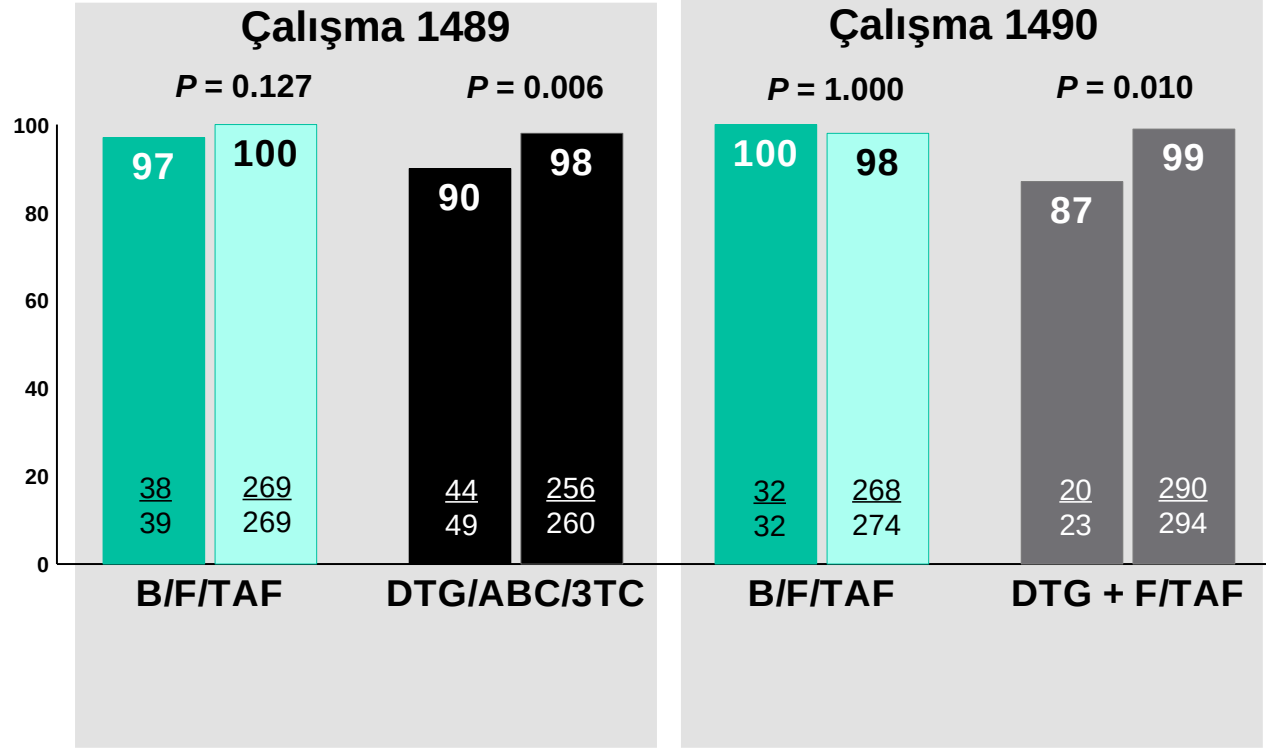
**B/F/TAF, DTG/ABC/3TC, veya DTG + F/TAF ile tedavi edilen katılımcılarda viral blipler nadirdi ve benzer nitelikteydi; çalışma viziti başına blip görülen katılımcıların oranı ortalama %1.3'tü**

\* <200 c/mL'lik çoğu blip test varyasyonundan kaynaklı olabilir

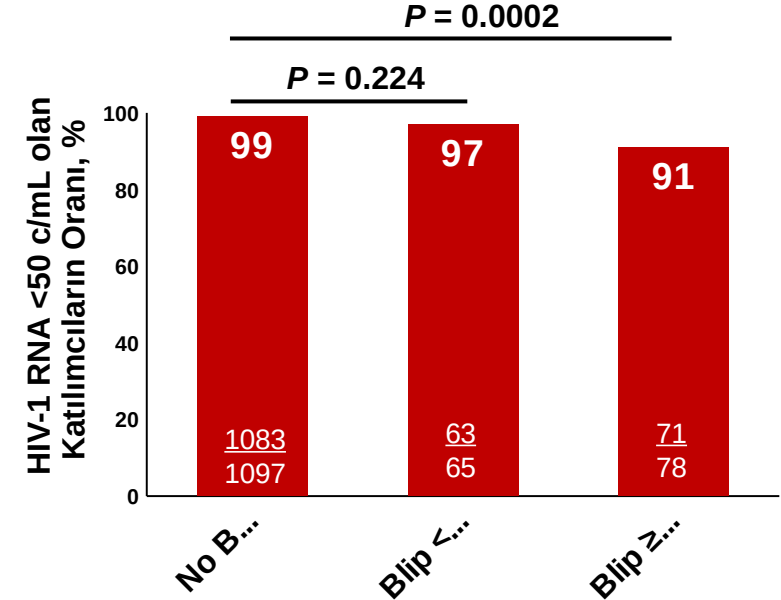
† >50 c/mL'lik blipler: 12.4% B/F/TAF vs 15.6% DTG/ABC/3TC ( $P=0.3$ ) ve 10.2% B/F/TAF vs 7.1% DTG + F/TAF ( $P=0.2$ ); <200 ve  $\geq 200$  c/mL için p değerleri raporlanmamıştır

## Viral Bliplerin Virolojik Baskılama Üzerindeki Etkisi – 144. Hafta

### ≥50 c/mL'lik Viral Bliplerle Etkililik



### Blip Eşiğine Göre Etkililik



**Blipler B/F/TAF grubunda 144. Haftadaki viral baskılamayı etkilememiştir, ancak DTG temelli rejim kullanan ve blip görülen**

**gruplarında anlamlı daha düşük viral baskılanma oranları**

**görülmüştür**

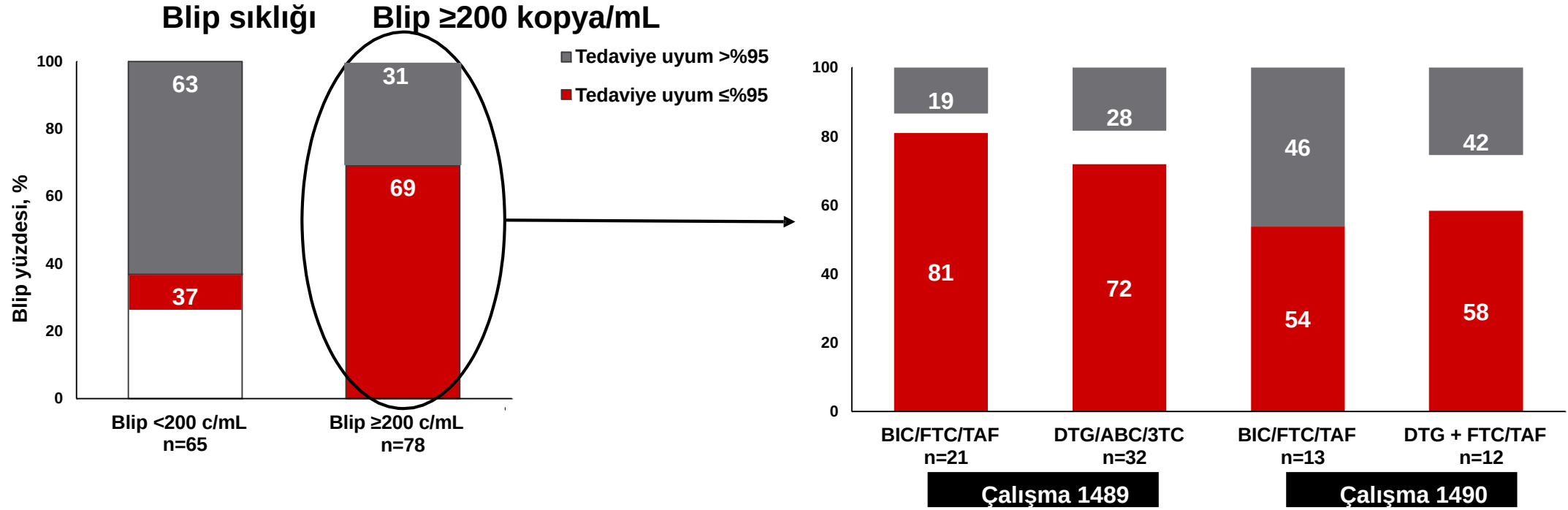
Blipler:  
≥50 %12  
≥200 %7

%16  
%10

%10  
%4  
%7  
%4

- Genel olarak ≥200 c/mL bir blip, 144 Haftada hiç blip görülmemesine kıyasla daha düşük baskılama oranlarıyla ilişkilendirilmiştir; ancak bu sonuca tedavi uyumu ≤%95 olanlar yol açmış olabilir
- BIC veya DTG içeren bu 3 ilaç rejimlerinde direnç gelişimi olmamıştır

## ≥200 kopya/mL blipi olan katılımcılarda %95'in altında tedavi uyumu daha sık görülmektedir



- Düşük seviye blipler (<200 kopya/mL) tedaviye uyumu yüksek olan katılımcılarda gözlenmiştir (%>95) ve bunların çoğu analizden kaynaklı varyasyonlardır
- Yüksek seviyede blipler (≥200 kopya/mL) sıklıkla tedaviye uyumu %95'in altındaki hastalarda görülmüştür.

## Eve Mesaj

- HIV tedavisine uyum, kısa ve uzun vadeli tedavi başarı sonuçlarını olumlu etkiler
- Tedaviye uyuma engel teşkil edebilecek durumların tespiti ve düzeltmeye yönelik çaba gösterilmesi önerilmektedir
- ART'ye uyumun artması, olumlu klinik sonuçlar sağlar
- ART rejimleri arasında tedaviye uyum farklılaşmaktadır, BIC/FTC/TAF gerçek yaşam verileri,
  - tek tablet rejimlerin çoklu tabletlere göre daha yüksek
  - BIC/FTC/TAF'ın diğer tedavi rejimlerine göre daha yüksek uyum ile sonuçlandığını göstermektedir
- Düşük uyumun bir sonucu olabilen viral blip'lerin görülmesi, BIC/FTC/TAF kullanımında virolojik supresyon oranlarını etkilememiştir



@mk\_celen