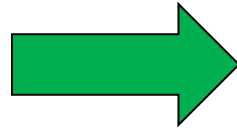


YAKIN VE GELECEK ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Dr. Bilgöl Mete
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.

1996



2018





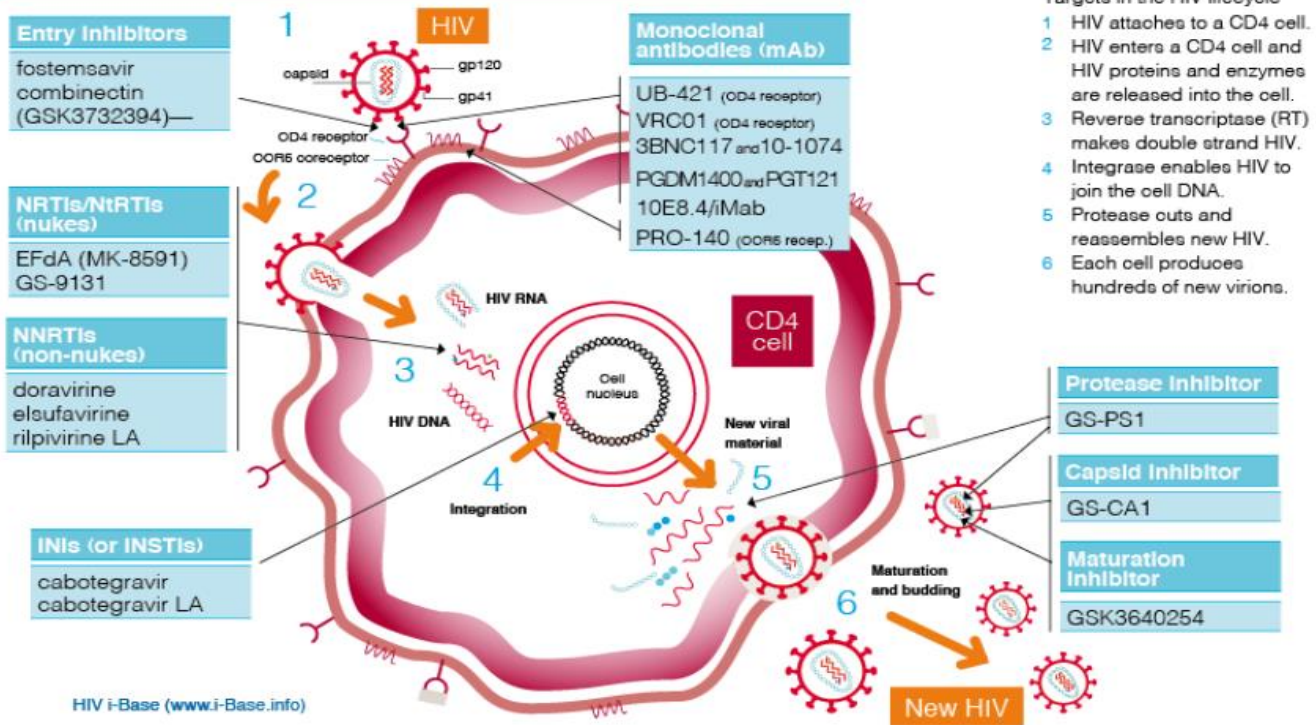


- **Kür**
- **Yeni ilaçlar**
 - Naif hasta
 - Tedavi deneyimli hasta
- **Farklı yaklaşımlar**
 - Dual tedaviler
 - Monoterapiler
 - Molalı tedavi

YENİ İLAÇLAR



HIV pipeline 2018: targets in the HIV lifecycle



HIV pipeline 2018: new drugs in development

Introduction

Recently approved new HIV drugs

- Darunavir/cobicistat/FTC/TAF (Symtuza)
- Dolutegravir/rilpivirine (Juluca)
- Bictegravir/FTC/TAF (Biktarvy)
- Ibalizumab (Trogarzo)
- Albuviride (Aikening)

Submitted applications or completed phase 3

- Doravirine
- Doravirine/TDF/3TC - FDC
- Dolutegravir/3TC - dual FDC
- Fostemsavir - attachment inhibitor

Compounds in phase 3 development

- Cabotegravir (oral and LA)
- Cabotegravir-LA/rilpivirine-LA FDC
- PRO 140 - monoclonal antibody
- UB-421 - monoclonal antibody

2 Compounds in phase 1/2 studies

- 2 • MK-8591 (EFdA) - NRTI; MK-8591/3TC/doravirine - FDC
- 3 • GS-9131 - NRTI
- VRC01 - mAb
- Elufavirine - NNRTI
- ABX464 - Rev inhibitor
- GSK3640254 - maturation inhibitor
- Other mAbs: 3BNC117, 10-1074, PGDM1400, PGT121

8 Preclinical compounds of interest

- Combnectin (GSK3732394) - adnectin/fusion inhibitor
- GS-PI1 - protease inhibitor
- GS-CA1 - capsid inhibitor

15

19

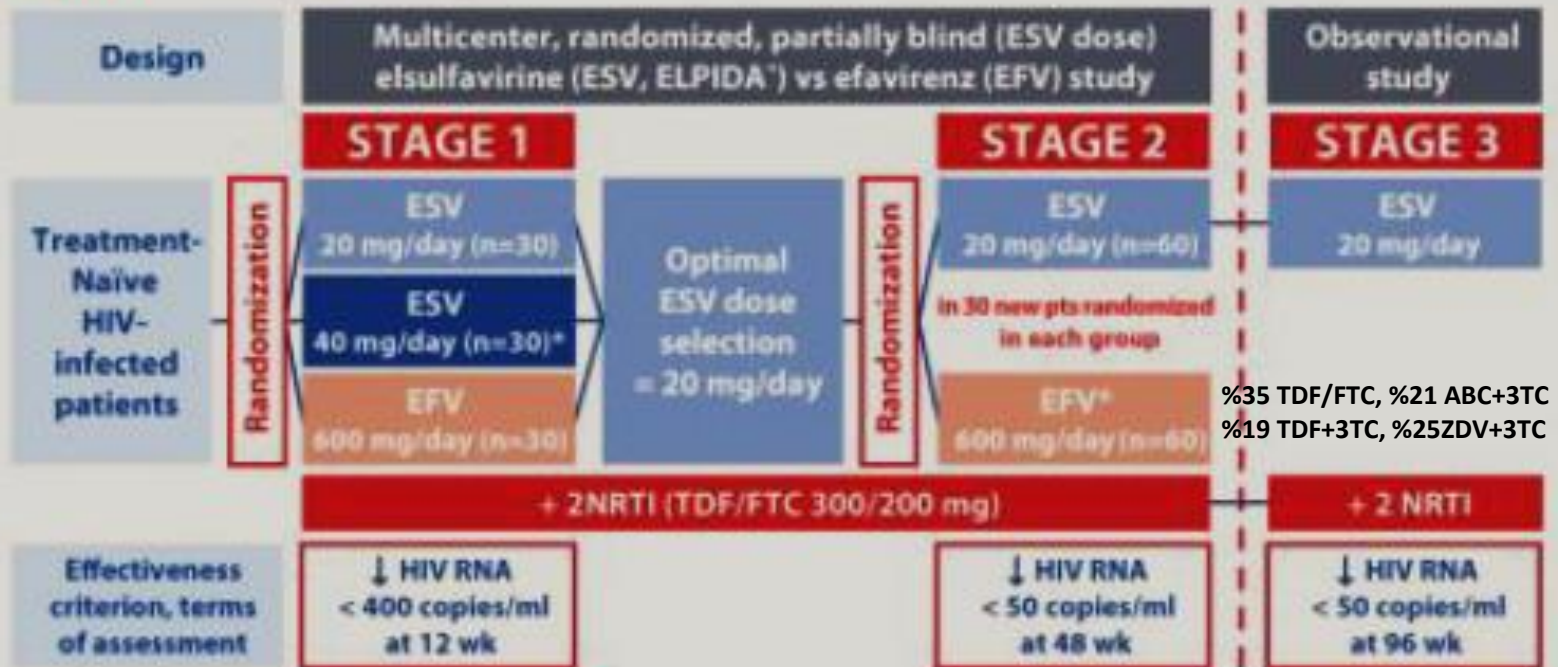
FAZ II/III

Elsulfavirin

- Potent NNRTİ
- VM-1500A'nın ön ilacı
- Direnç bariyeri yüksek
- Rusya'da 2017 yılında onay aldı.

Elsulfavirin

Fig.1. Study design



Bulgular

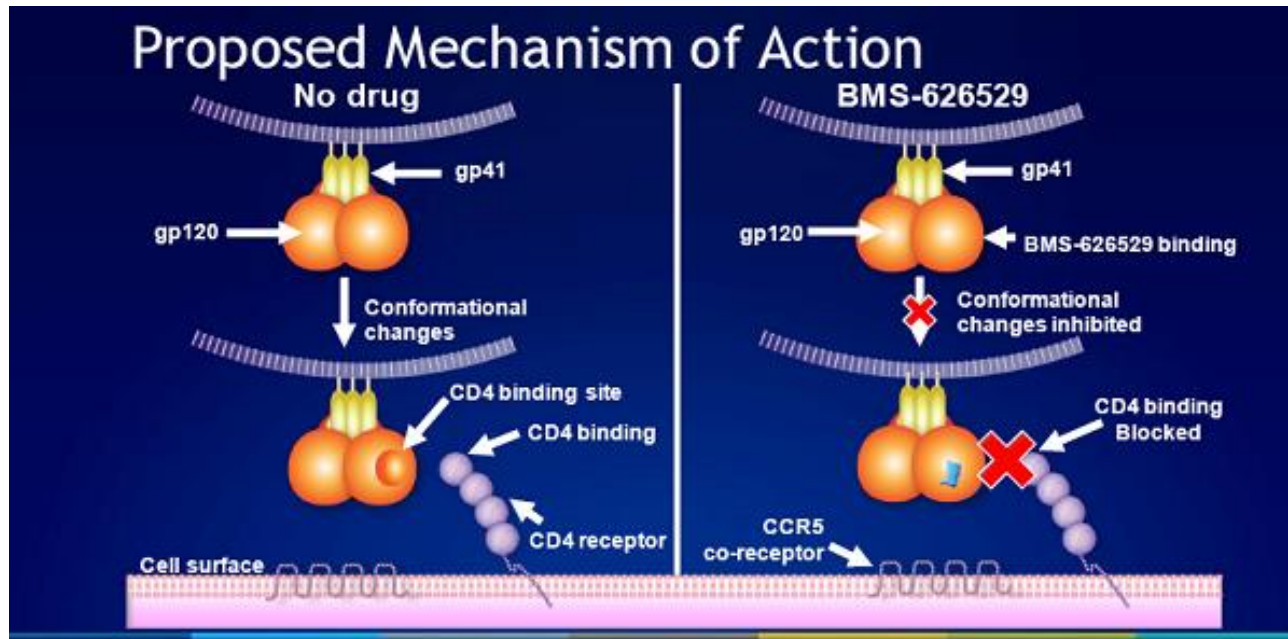
- 48. haftanın sonunda HIV RNA < 50 kopya/ml
ESV kolunda %81
EFV kolunda %73,7
- 96. haftaya devam eden hastalar (%93)
%84 hastada HIV RNA < 50 kopya/ml
%91 hastada HIV RNA < 400 kopya/ml
3 hastada HIV RNA < 1000 kopya/ml
(uyumsuzluğa bağlı, direnç yok)
CD4 düzeyi ortalama $246 \pm 175,3$ h/mm³ artış gösterdi.

Elsulfavirin

- Efavirenz ile kıyaslandığında **non-inferior**, **nöropsikiyatrik yan etki oranı düşük**
- **Yüksek direnç bariyeri**
- Yan etki profili iyi
- 96. haftada etkinliği stabil, güvenilir, tolere edilebilir
- Virolojik başarı viral yükten bağımsız
- **Uzun etkili parenteral (IM, SC) formu** üzerinde çalışmalar devam ediyor.

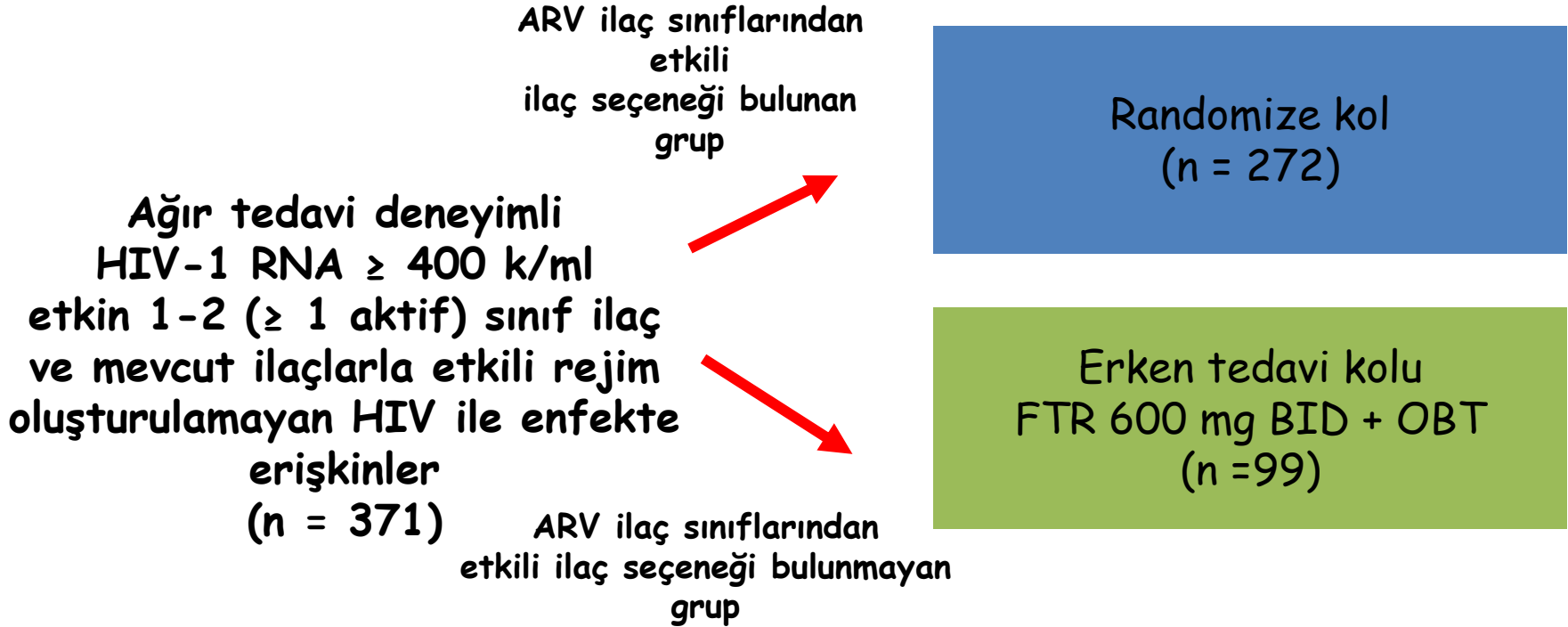
Fostemsavir

- Tutunma inhibitörü
gp120'ye bağlanarak CD4'e bağlanmayı engeller
- Temsavirin ön ilacı



BRIGHT

Ağır tedavi deneyimli hastalarda Fostemsavir



Ortalama yaş: 49

%25 kadın, %25 Afrika kökenli Amerikalı

Ortalama HIV RNA: 40.000 k/ml

%75 hastada CD4 < 200 h/mm³

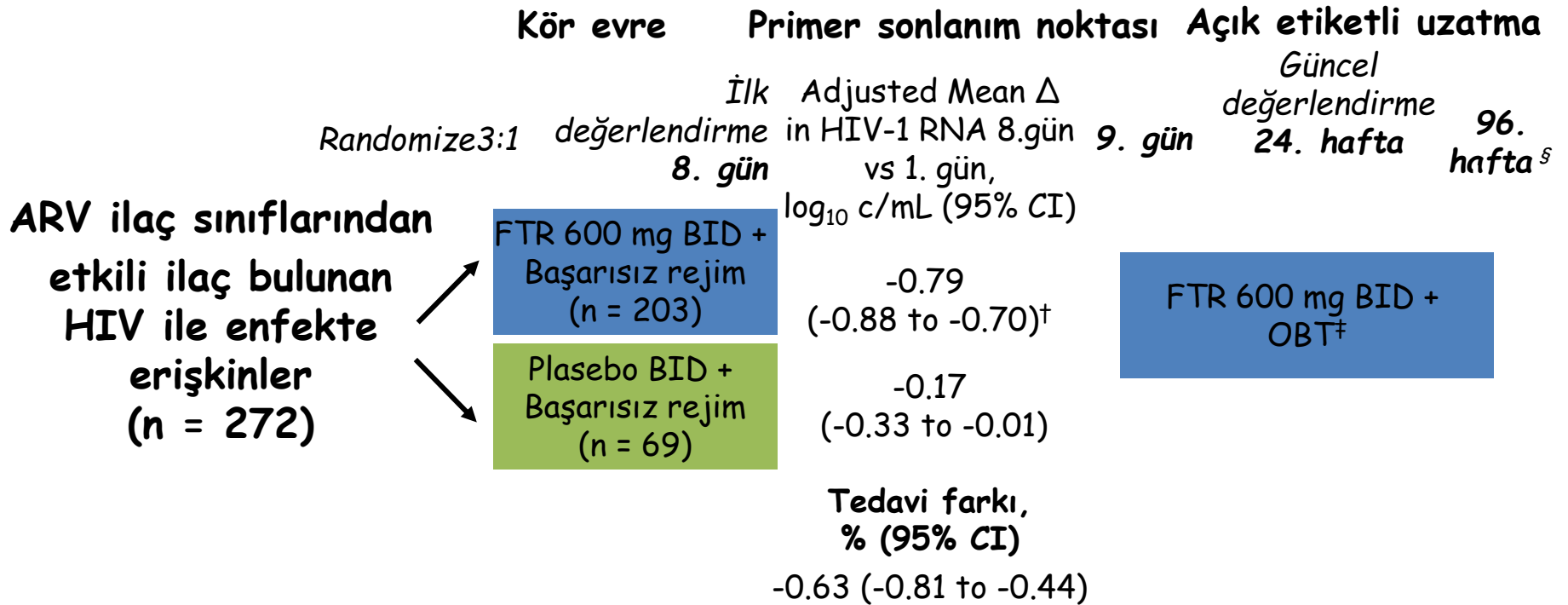
Randomize kol: %35 CD4 < 50 h/mm³, %26 CD4 < 20 h/mm³

Erken tedavi kolu: %54 CD4 < 50 h/mm³, %40 CD4 < 20 h/mm³

BRIGHT

Ağır tedavi deneyimli hastalarda Fostemsavir

- Randomize, plasebo kontrollü faz III çalışma



[†]2 hasta veri girişinde hata nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

[‡]OBT kapsamında çalışma ilaçları kullanılabildi.

Bulgular

48. haftanın sonunda HIV RNA < 40 kopya/ml olan hastaların oranı

- **Randomize kol: %54-%62**
- **Erken tedavi kolu: %38-%48**

48. haftanın sonunda HIV RNA < 400 kopya/ml olan hastaların oranı

- **Randomize kol: %86**
- **Erken tedavi kolu: %55**

Bulgular

48. haftanın sonunda ortalama CD4 düzeyinde artış

- **Randomize kol:** 139 h/mm³
%69 hastada CD4 > 200 h/mm³
- **Erken tedavi kolu:** 64 h/mm³

Bulgular

- Hastaların %92'sinde hafif düzeyde yan etkiler (bulantı, ishal, baş ağrısı)
- %35'inde ciddi yan etkiler (enfeksiyon)
- İlacı bırakma oranı %7
- Yan etki oranı $CD4 < 20 \text{ h/mm}^3$ olan grupta anlamlı oranda daha fazla idi (%44/%26).

	Day 8 (FTR + Failing Regimen)				Week 24 (FTR + OBT)			
	HIV-1 RNA Log10 (c/mL) Adjusted Mean ΔDay 1 ^a (95% CI)				HIV-1 RNA <40 c/mL		CD4+ Count (cells/μL)	
	n	Fostemsavir	n	Placebo	N	n (%)	n	Mean ΔBL (SD)
Total Randomized Cohort	201 ^b	-0.79 (-0.88,-0.70)	69	-0.17 (-0.33,-0.01)	272	148 (54)	248	90 (112)
Subgroups								
Age(years)								
<35	45	-0.75 (-0.94,-0.57)	15	-0.26 (-0.58,0.07)	60	29 (48)	55	113 (101)
35 to <50	70	-0.82 (-1.00,-0.64)	31	-0.05 (-0.32,0.22)	102	52 (51)	94	92 (129)
≥50	86	-0.80 (-0.93,-0.67)	23	-0.22 (-0.48,0.03)	110	65 (59)	99	76 (98)

Tedavi seçeneği çok sınırlı ya da hiç olmayan hastalarda fostemsavir bir seçenek olabilir.

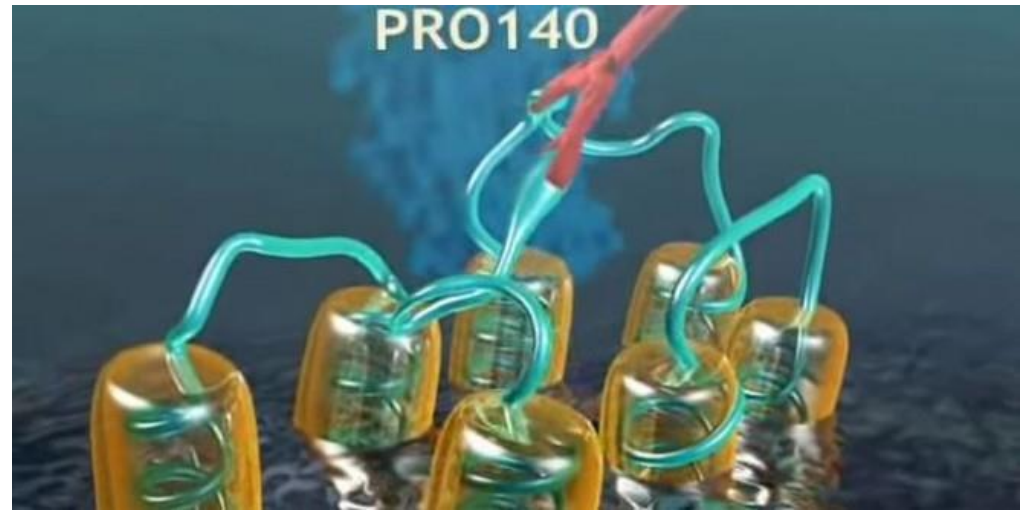
İlacın üretimi için girişimler devam ediyor.

50 to <100	26	-0.66 (-1.13,-0.03)	10	0.14 (-0.28,0.56)	38	20 (51)	34	63 (12)
100 to <200	46	-0.93 (-1.09,-0.77)	16	-0.21 (-0.49,0.07)	63	40 (63)	58	103 (109)
≥200	52	-0.81 (-0.97,-0.65)	20	-0.20 (-0.46,0.07)	73	50 (68)	66	71 (157)
Fully Active ARVs in Initial OBT ARV = 1 ARV = 2	Not applicable as initial OBT commences after the Day 8 endpoint				131 115	79 (60) 58 (50)	123 107	91 (107) 88 (118)

FAZ II

PRO 140

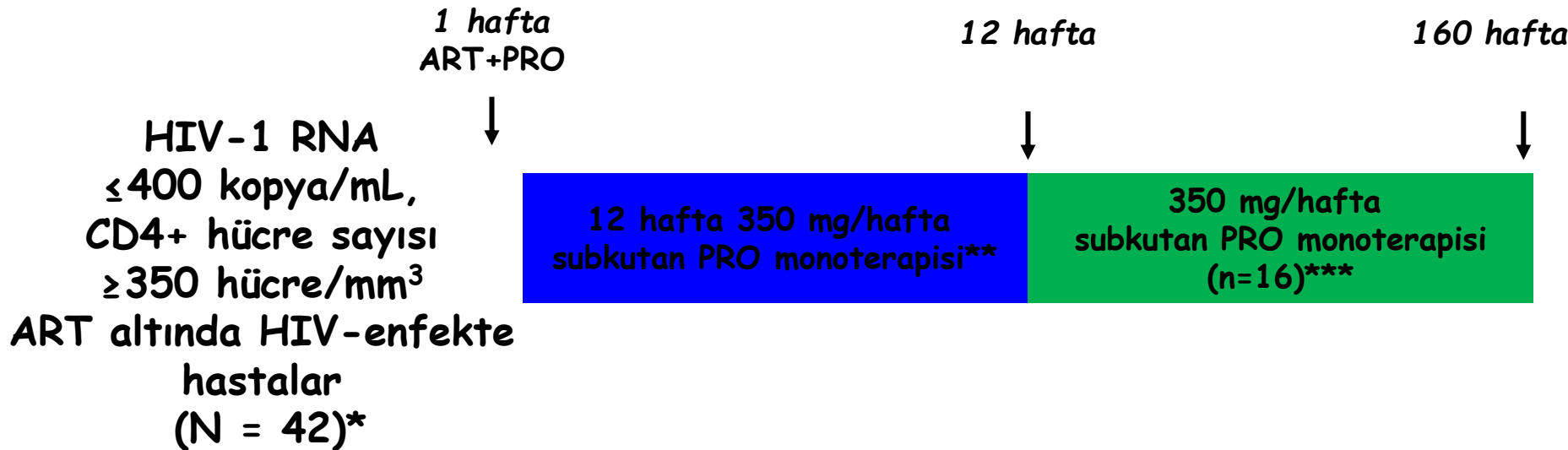
- CCR5'e yüksek afiniteyle bağlanan bir IgG4 monoklonal antikor
- Maraviroka dirençli virüslere etkili
- Çalışmalar, haftalık subkutan enjeksiyonlar sonrasında viral yükte anlamlı azalma saptandığını gösterdi.



PRO 140

Açık etiketli **faz IIb** çalışma

Hastaların %90'ı erkek, medyan yaş: 55 yıl



*CCR5 tropik-HIV.

**Viral rebound saptanan hastalara ART başlandı.

***12 hafta monoterapi süresince HIV RNA negatif hastalar

Bulgular

- Uzun süreli kohorta devam eden 16 hastanın 13 (%81,3)'ünde **40 haftadan daha uzun süre boyunca HIV RNA < 40 kopya/ml**
- 10 (%63,5) hastada ise 2 yıldan daha **uzun süre virolojik başarı sağlanmış**
- En düşük medyan viral yük:0,4 kopya/ml
- 5 hastada viral rebound gelişti, 1 hasta çalışmadan çıktı.

Bulgular

- Hastalarda direnç gelişmedi ve PRO 140'a karşı antikor saptanmadı.
- Virolojik başarısızlık gelişen hastalarda virüsün tropiziminde değişim görülmedi.
- Güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaç
- **Belirgin yan etkiler:** Hafif- orta derecede lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları

PRO 140

Yorum:

- İbalizumabla karşılaştırıldığında daha potent ve subkutan uygulanabiliyor.
- ART direnci nedeniyle kısıtlı seçenekleri olan hastalar için bir alternatif

Study Names: (1) PRO 140_CD 01; [NCT02175680](#) and (2) PRO 140_CD 01-Extension; [NCT02355184](#)

Phase: IIb

Status: (1) PRO 140_CD 01 has been completed and (2) PRO 140_CD 01-Extension is ongoing, but not recruiting participants.

Location: United States

Purpose: The purpose of the PRO 140_CD 01 study was to evaluate whether certain individuals who already had undetectable viral loads could take a planned temporary break from their daily ART by using PRO-140 to maintain [viral suppression](#). The PRO 140_CD 01-Extension study is evaluating the long-term effectiveness and safety of taking only PRO-140 for HIV treatment.¹⁰⁻¹²

Tedavi deneyimli, 2 veya 3 ARV sınıf ilaçtan en az birine
dirençli HIV RNA > 400 k/ml olan hastalar
OBT'ye ek olarak haftalık SC PRO 140
Hastaların %56'sı çalışmayı tamamladı:
%81 ⇒ HIV RNA < 50 k/ml
%92 ⇒ HIV RNA < 400 k/ml

(An optimized ART regimen is a combination of drugs chosen on the basis of a person's resistance test results and treatment history.) PRO 140_CD 02 Extension is designed to provide eligible participants with continued access to PRO-140.^{4,13}

Study Names: PRO 140_CD03; [NCT02859961](#)

Phase: IIb/III

Status: This study is currently recruiting participants.

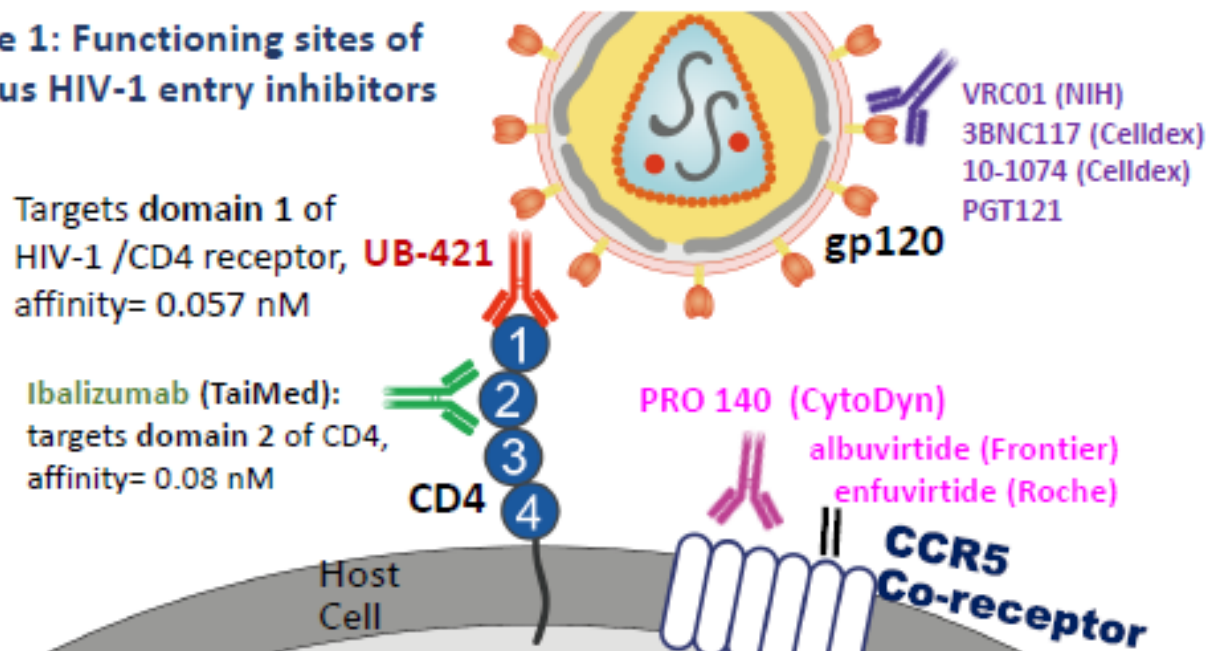
Location: United States

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the safety and effectiveness of PRO-140 monotherapy for the maintenance of viral suppression over 48 weeks.⁷

UB-421

- UB-421 virüsün **CD4** reseptörlere bağlanmasını engelleyen nötralizan monoklonal antikor

Figure 1: Functioning sites of various HIV-1 entry inhibitors



UB-421

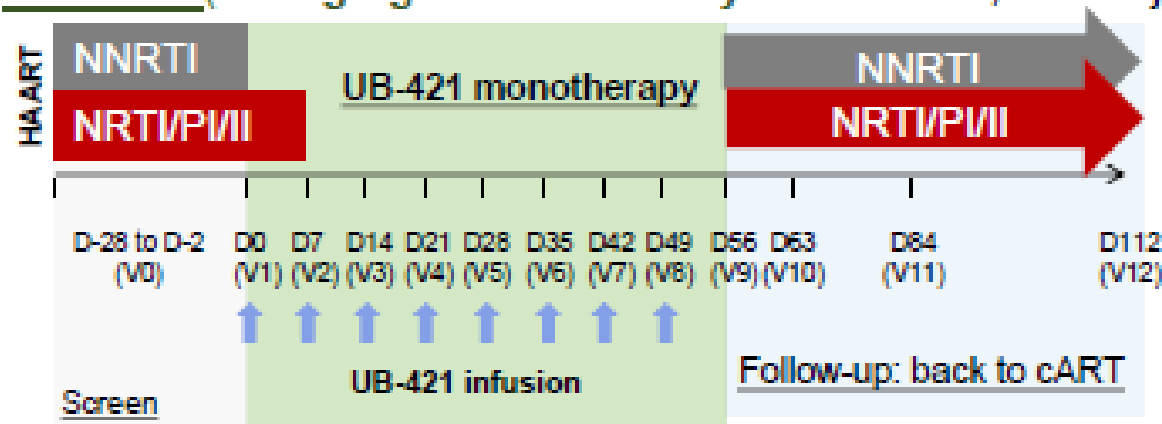
- ART ile virolojik baskılanma sağlanmış viral reboundu olmayan

Son 1 yıldır

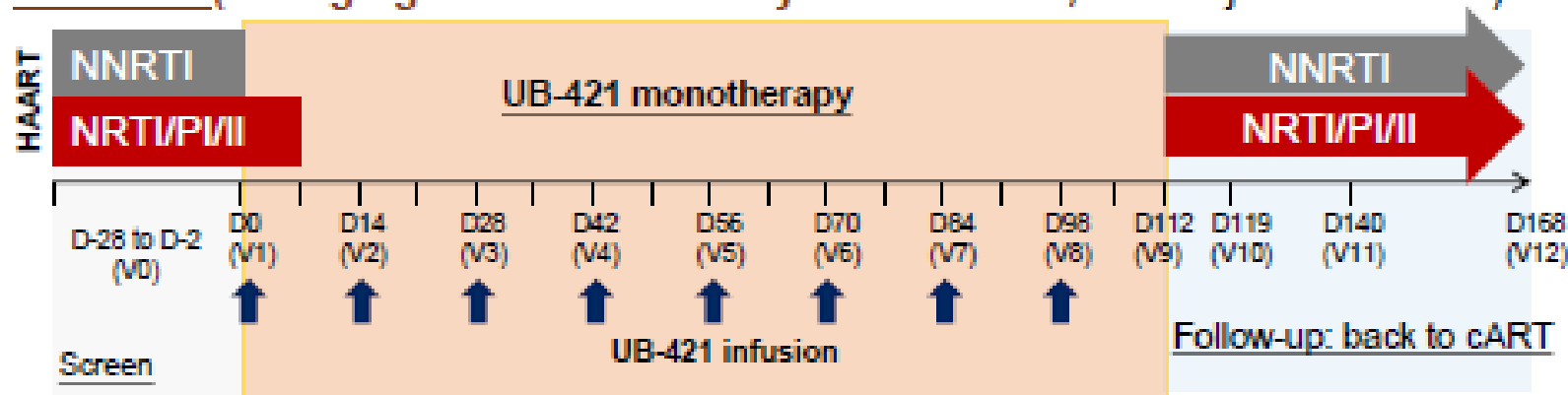
- HIV RNA ≤ 50 kopya/ml
- CD4 ≥ 350 hücre/mm³
- Başka çalışmaya katılmamış
- AIDS tanımlayıcı hastalığı ve diğer enfeksiyonu olmayan HIV enfekte hastalar

UB-421

Cohort 1 (10 mg/kg UB-421 weekly for 8 weeks, 14 subjects enrolled)

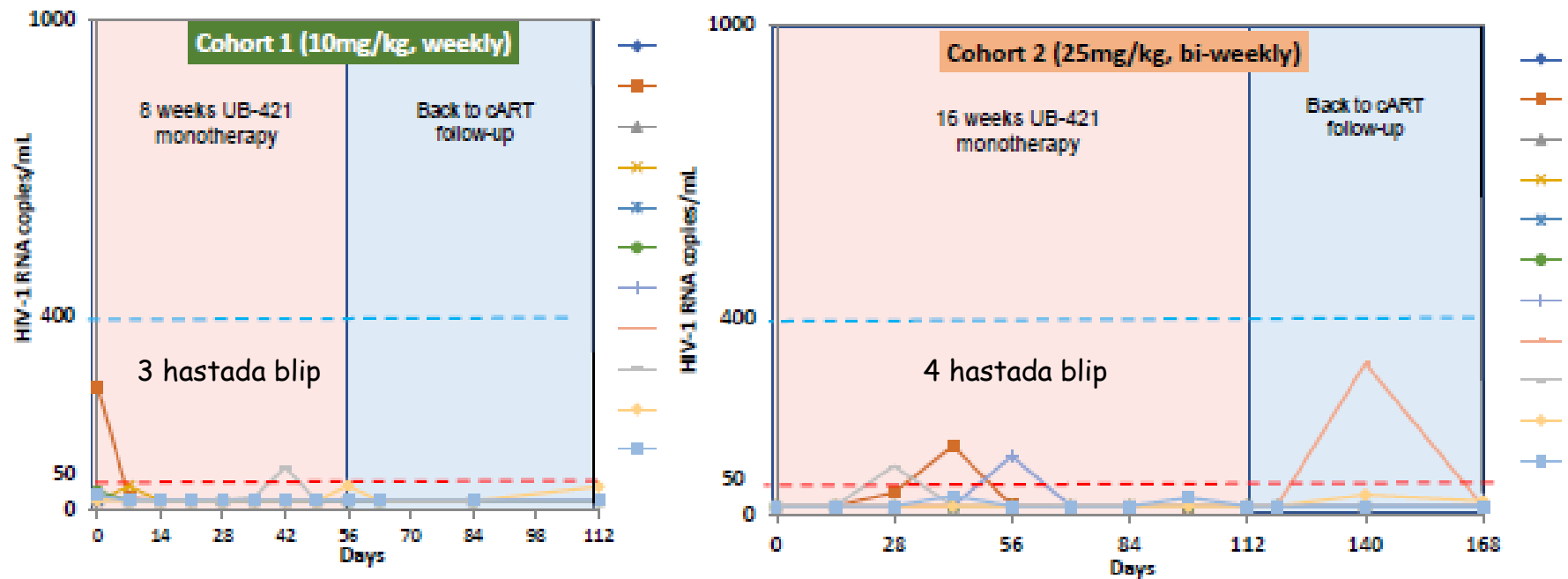


Cohort 2 (25 mg/kg UB-421 bi-weekly for 16 weeks, 15 subjects enrolled)

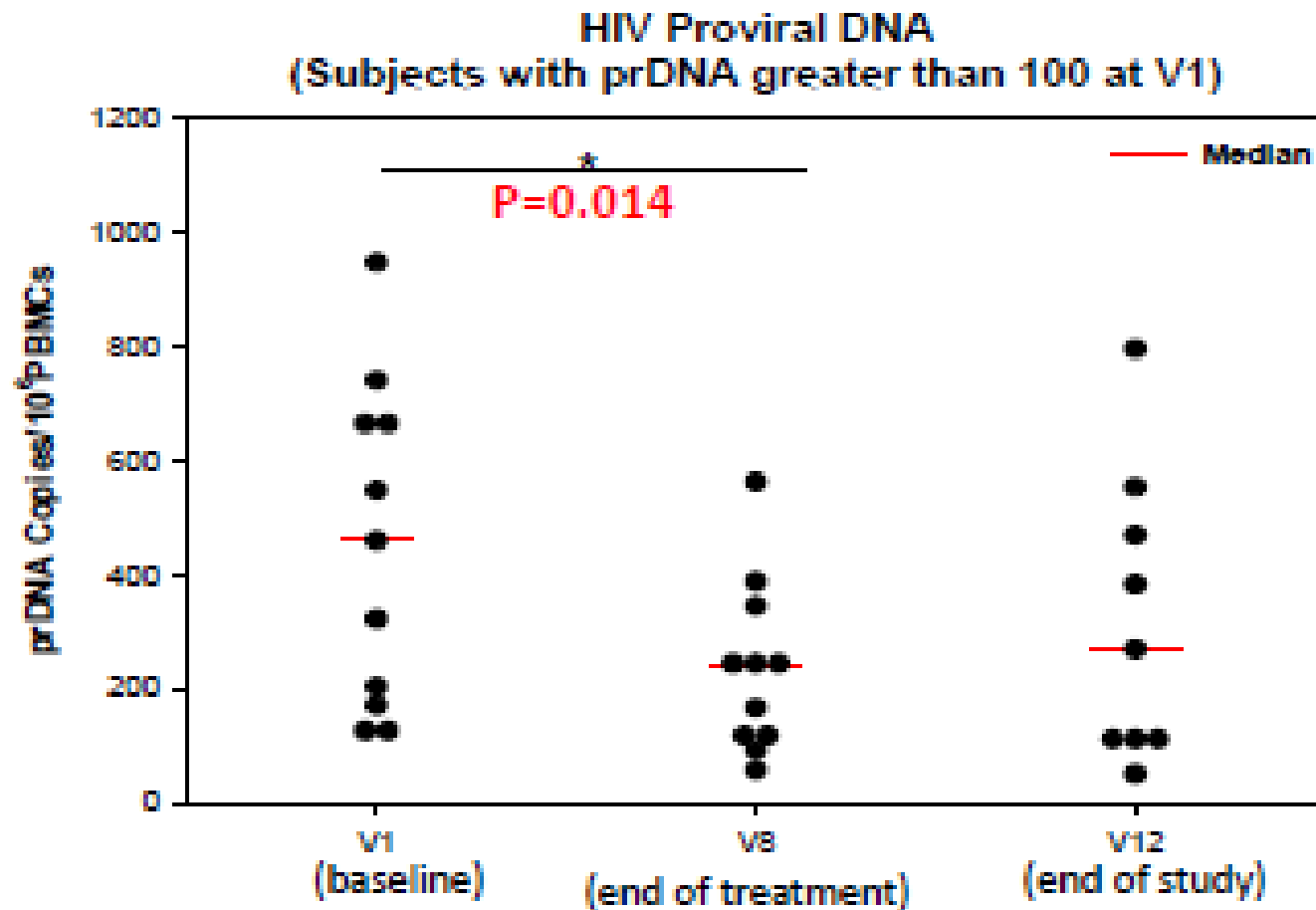


UB-421

Figure 5. HIV-1 viral load change over time for subjects who finished UB-421 monotherapy and re-initiated cART at scheduled time: no viral rebound



UB-421



Bulgular

- UB-421 monoterapisi ile viral rebound

Viral yükü baskılanmış hastalarda monoterapide kullanılabilmesi için çalışmalara ihtiyaç var.

İki faz 3 çalışmanın 2018 yılında başlaması bekleniyor.

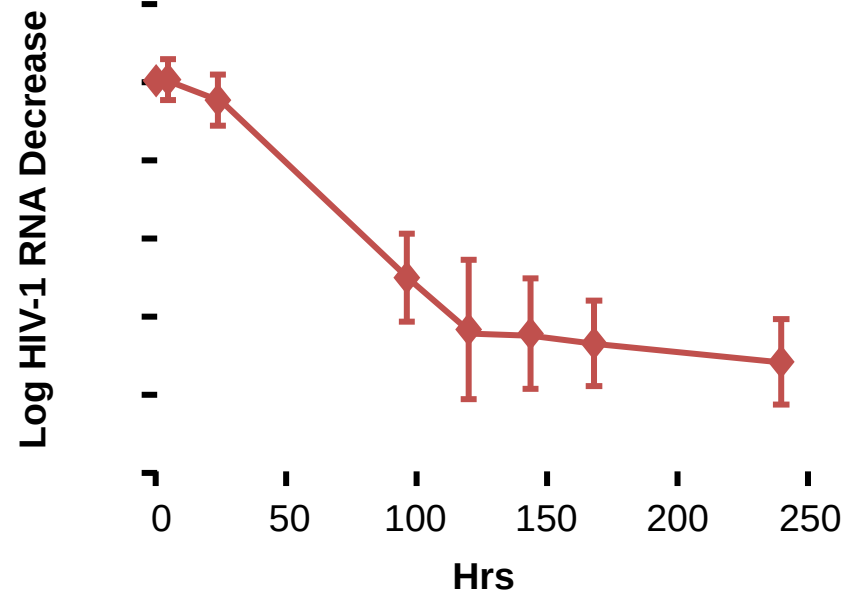
- CD8 nücre düzeyi arttı.
- **Proviral DNA** düzeyinde azalma görüldü.

FAZ I/II

MK-8591

- NRTİ
- Uzun etkili,oral, parenteral
- Kombine tedavide günlük 0,25 mg yeterli
- Haftalık oral doz
- Yavaş salınımlı implant ile yıllık doz
- Tedavi ve PrEP alanında çalışmalar

10 mg tek doz MK-8591 ile HIV RNA'da hızlı ve anlamlı azalma



Viral replikasyonda
10 gün süreli baskılanma

Stoddart CA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:4190-4198. 2. Friedman E, et al. CROI 2016. Abstract 437LB.

Matthews RP et al. Multiple daily doses of MK-8591 as low as 0.25 mg are expected to suppress HIV. CROI 2018, Boston. Oral abstract 26.

MK-8591

- «K65R ve Q151M» NRTİ mutasyonlarına etkili
- HIV-1 ve -2'ye karşı etkili
HIV-2'ye karşı daha güçlü etki
- Vajinal ve rektal dokularda yüksek ilaç düzeyleri
Hayvanlarda PrEP çalışmaları umutlu
- **Doravirin/3TC ile kombine** tek tablet faz 2 çalışması devam ediyor.

GS-9131 Gilead	NRTI	Acti bict cofo	NRTİ dirençli olgularda etkili Doz belirleyici faz 2 çalışma devam ediyor	
VRC01 VRC01LS	mAb CD4 binding	Intra stud brea	Daha çok kür çalışmaları Tedavi, PrEP Subkutan	
elsulfavirine, prodrug of VM-1500A Viriom	NNRTI	NNRTI that is being developed for use in low and middle income countries. Similar activity to efavirenz. Long-acting formulation being studied with potential for monthly IM/SC injections. 96-week phase 2 results at AIDS 2018.		
ABX464 Abivax	Rev inhibitor	Compound with evidence of modest antiviral activity (-0.5 log in 4/6 people) that is also being studied for impact on the viral reservoir. Currently in phase 2.		
GSK3640254 ViV	Maturation inhibitor	Maturation inhibitor acquired from BMS that has just entered phase 1 studies.		
3BNC117 and 10-1074 Rockefeller University	mAbs	Phase 1 open-label dose-ranging studies include studying these two antibodies individually and in combination in HIV positive and HIV negative participants. Both also have longer-acting (LS) formulations.		
PGDM1400 and PGT121 Ragon Institute, IAVI	mAbs	Another dual mAb combination in a phase 1 study with the potential for both treatment and prevention.		

**3BNC117 ve 10-1074 kombinasyonu: 7 naif hasta
4 hastada 3 aya kadar etkisi devam eden viral yükte 2,05 log₁₀
azalma**

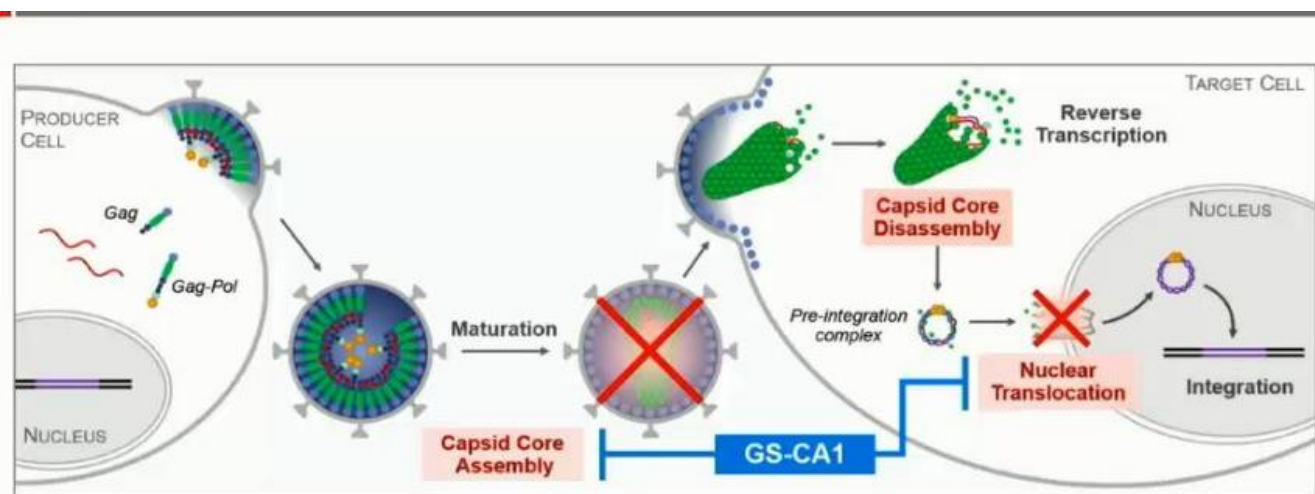
Kombine kullanıldığında uzun etkili antiretroviral etki

**3BNC117 ve 10-1074 kombinasyonu uygulanan 11 hasta
7 hastada ortalama 21 hafta (15-30 hafta) virolojik baskılanma
2 hastada 7 aydır süren virolojik baskılanma**

resulted in an average reduction in HIV-1 viral load of 2.05 log₁₀ copies per ml that remained significantly reduced for three months following the first of up to three infusions. In addition, none of these individuals developed resistance to both antibodies. Larger studies will be necessary to confirm the efficacy of antibody combinations in reducing HIV-1 viremia and limiting the emergence of resistant viral variants.

PREKLINIK

Combination (GSK3732394) ViiV	Entry inhibitor gp41 / CD4	Combined adnectin/fusion inhibitor that stops viral entry by targeting multiple sites of action and the potential for self-administered once-weekly injections.
GSPI1 Gilead	Protease inhibitor	New QD unboosted PI, high potency, long half-life, potential in FDC single table regimen.
GS-CA1 Gilead	capsid inhibitor	Early stage for new class with activity at multiple stages of viral lifecycle. Sub-cutaneous injection with monthly or less frequent dosing.



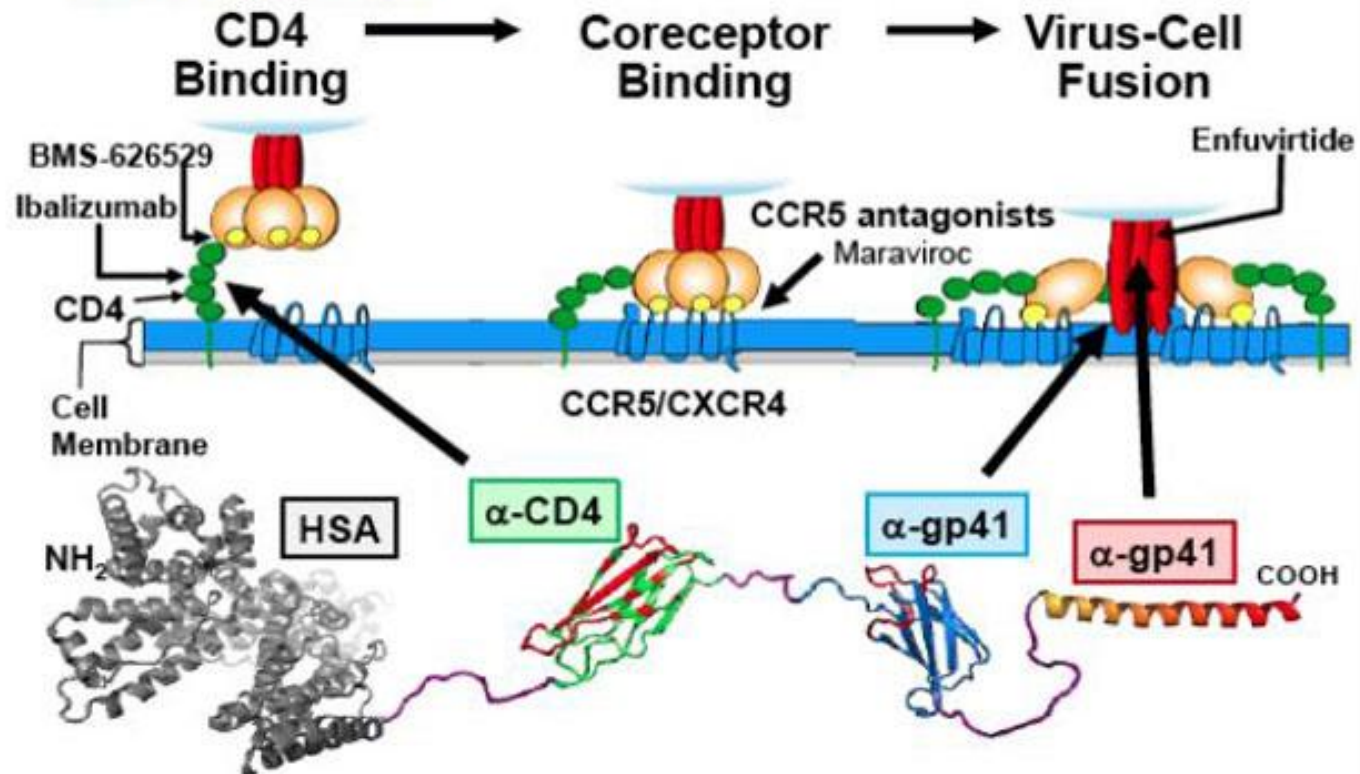
GSK-3732394

- **Kombinektin:** Bağımsız ve sinerjistik yolla HIV'in hücreye girişini engelleyen 3 adnektin molekülünün kombinasyonu
- **Adnektin:** Antikor benzeri bağlanma özelliği gösteren üretilmiş proteinler
- **CD4 ve gp41'i** hedef alan **adnektinler** ve **gp41'i** hedef alan **peptid füzyon inhibitörünün** kombinasyonu
- Son olarak kombinektin albümine bağlanarak farmakokinetik etkileri arttırılıyor.
- **Subkutan enjeksiyon, uzun etkili**

GSK-3732394

HIV-1 Combinectin: BMS-986197

- ◆ **BMS-986197** contains 2 α -HIV-1 Adnectins and a peptide fusion inhibitor



GSK-3732394

- Adnektinlerin kombinasyonu ile etkinlik 100 kat arttırılırken, füzyon inhibitörü ile de direnç bariyeri yükseltiliyor.
- Laboratuvar ortamında GSK-3732394 ile farklı subtiplerdeki virüslere karşı antiviral etkinlik sağlandı.
- 3 farklı giriş inhibitör mekanizmalarından herhangi birine direnç olan virüslere karşı etkinliğini korudu.

GSK-3732394

- Fare çalışmalarında viral yükte GSK-3732394 ile doza bağımlı azalma saptandı.
- En yüksek dozda viral yük saptanamaz düzeye geldi.
- Yarı ömür: 40 saat; haftalık enjeksiyon
- Preklinik ve klinik çalışmalar bekleniyor.

YENİ YAKLAŞIMLAR

Dolutegravir monoterapisi

Study	Details	Results	Comment
Retrospective analysis of treatment-experienced patients who switched to DTG monotherapy⁶³	N = 33; median age, 56 years; median HIV duration, 19 years (IQR: 17–23); median HIV suppression, 8 years (IQR: 4–13); 40% with history of AIDS	32/33 <37 copies/mL at 24 weeks; no change in viral dynamics at levels <37 copies/mL	One case of viral rebound in complex patient with integrase inhibitor (INSTI)-experience and poor adherence; included INSTI mutation 118R at week 24
Single-arm observational pilot switch in treatment-experienced patients⁶⁴	N = 28; median age, 48 years; median HIV duration, 20 years; median HIV suppression, 6 years (IQR: 3–8)	25/28 <50 copies/mL at 24 weeks; 24/25 <20 copies/mL	Three cases of viral rebound in patients with prior INSTI experience, but with good adherence. All <50 copies/mL with triple therapy
Retrospective data from case notes in treatment-experienced patients switched to DTG monotherapy⁶⁵	N = 52 (N = 21 monotherapy); median follow-up, 27 weeks (IQR: 24–40)	21/21 remained <50 copies/mL	No cases of viral rebound
Single-arm observational pilot study⁶⁶	N = 5	4/5 remained undetectable	Viral rebound included possible drug interaction with multivitamins. A larger randomized study has started based on these results

Single-arm, open label, retrospective case notes ⁶⁷	N = 9 (7 men, 2 women); treatment naive; baseline viral load (VL), 16,000–90,000 copies/mL; median age, 45 years; median duration of infection, 8 years	All VL <50 by week 4 and <20 copies/mL by week 24	Patient group who refused ART and only started because of the simplicity of DTG monotherapy
Randomized, controlled, 48-week switch study in treatment-experienced patients (DOMONO) ⁶⁸	N = 104; randomized to immediate switch to DTG monotherapy or deferred switch after 24 weeks	Currently enrolling in the Netherlands	Final results after January 2017
Randomized, controlled study in treatment experienced patients with VL <50 copies/mL on current ART (DOLAM) ⁶⁹	N = 450; randomized 1:1:1 to DTG, DTG + 3TC, or current treatment (control)	Currently enrolling in Spain. Phase 1 was judged safe in March 2016 based on three-month results, allowing rollout to 450 patients	Largest randomized study to date; results expected after October 2017
Randomized, controlled switch study in patients treated for primary HIV infection with VL <50 copies/mL for at least 48 weeks ⁷⁰	N = 138; randomize 2:1 to DTG mono vs. current treatment (control).	Currently enrolling in Switzerland.	
Single-arm, open-label switch study in patients with VL <50 copies/mL ⁷¹	N = 10	Enrolling expected to start in June 2016 (in Switzerland)	Results expected 2017
Randomized, controlled switch study in patients with suppressed VL on DTG/abacavir/3TC ⁷²	N = 160	Enrolling in France	Final results expected after April 2018

Dolutegravir Monoterapisi

- **MONCAY**: randomize, açık etiketli çalışma

24. hafta

DTG/ABC/3TC (N=80)

DTG/ABC/3TC tedavisi altında
en az 1 yıl boyunca HIV-1 RNA < 50 kopya/mL
AIDS tanımlayıcı hastalığı olmayan
CD4 > 100/mm³ olan hastalar
(N = 158)

DTG (N=78)

Primer hedef: 24. haftada HIV-1 RNA < 50 kopya /ml

Bulgular

24. hafta sonunda HIV RNA < 50 kopya/ml olan hasta oranı

- DTG monoterapisi kolu %94

- Ü

DTG monoterapisi güvenli değil
CD4 düzeyi yüksek ve virolojik baskılanma
sağlanmış hastalarda yeni çalışmalar??

- Multivariat analizde düşük CD4 hücre düzeyi ve saptanabilir ancak kopyası ölçülemeyen HIV-1 RNA düzeyi virolojik başarısızlığı öngördürücü

Format: Abstract

Send to

J Antimicrob Chemother. 2018 Mar 28. doi: 10.1093/jac/dky093. [Epub ahead of print]

Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial.Blanco JL¹, Rojas J¹, Paredes R², Negredo E², Mallolas J¹, Casadella M², Clotet B², Gatell JM¹, de Lazzari E¹, Martinez E¹; DOLAM Study Team.

Collaborators (14)

Author information

Abstract**BACKGROUND:** No controlled comparisons between dolutegravir/lamivudine or dolutegravir maintenance therapy have been done. We hypothesized that these options would have similar efficacy to triple ART.**METHODS:** We used an open-label non-inferiority randomized controlled trial comprising two phases: phase A was established to test that experimental arms did not have an unacceptable ($\geq 5\%$) failure rate; phase B was intended to include the full number of patients followed for 48 weeks. Treated HIV-1-infected adults with viral load < 50 copies/mL for ≥ 12 months, no prior viral failure or resistance mutations to study drugs, nadir CD4 > 200 cells/mm³, and hepatitis B virus surface antigen negative were randomized 1:1:1 to maintain triple therapy (control arm), or to switch to dolutegravir/lamivudine, or to dolutegravir monotherapy stratifying by anchor drug. Premature discontinuation was considered if viral failure or therapy interruption due to adverse events, concurrent illness, protocol deviation or patient's wish occurred. Blips were registered. Planned phase A results at 24 weeks are reported here. The study is registered at EudraCT: 201500027435.**RESULTS:** Ninety-one (control, n = 31; dual therapy, n = 29; monotherapy, n = 31) patients were randomized. Three patients (none previously exposed to integrase inhibitors) prematurely discontinued treatment due to viral failure: dolutegravir/lamivudine (n = 1), no resistance mutations (subject A); dolutegravir (n = 2), N155H, S147G and Q148R resistance mutations (subject B), and E138K, G140S and N155H resistance mutations (subject C). There were no discontinuations for other reasons. One patient (dolutegravir/lamivudine) experienced a blip in viral load. The Data Safety Monitoring Board recommended stopping the dolutegravir monotherapy arm.**CONCLUSIONS:** In contrast to dolutegravir/lamivudine, a higher than expected risk of viral failure with development of cross-resistance integrase mutations occurred with dolutegravir maintenance monotherapy.

PMID: 29608885 DOI: 10.1093/jac/dky093

**Comment in**

Dolutegravir monotherapy as maintenance ART bites the dust. [Lancet HIV. 2017]

İsveç «Early simplified» çalışması

- Randomize, açık etiketli

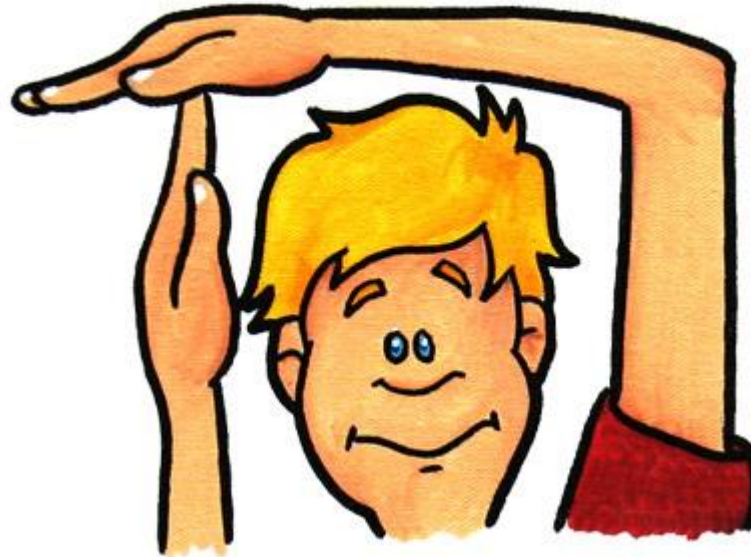
48. hafta

En
ART

Akut enfeksiyon sırasında ART başlanan hastalarda
DTG monoterapisi non-inferior

- Akut enfeksiyon sırasında ART başlanan hastalarda DTG monoterapisi non-inferior
- ART ortalama süresi: 3,6 yıl
- CD4 ortalama düzeyi: 358/mm³

Molalı tedavi



Haftada 4 gün ART: ANRS-162-4D

- **Fransa, pilot çalışma**

- En az 1 yıldır ART altında olup, 4 aydır ART'si aynı ilaçlarla devam eden

- 1 yıldan uzun süreli HIV RNA < 50 k/ml

- 6 aydan uzun süredir CD4 > 250 h/mm³

- Direnç ve virolojik başarısızlık olmayan

- **100 hasta:**

- ART altında viral yükü ortalama 4 yıldır baskılanmış hastalar

- PI (%29) ya da NNRTİ (%71) içeren üçlü tedavi

- %90 hasta TDF

- **Tedavi başarısızlığı:**

- 2-4 hafta arayla ardışık 2 kez viral yük > 50 kopya/ml

- 1 ay çalışmaya ara vermek

Bulgular

- **48. hafta sonunda %96 hastada virolojik baskılanma**
 - 3 hastada virolojik rebound (4,12,40 hafta); tedavi devamı ile resupresse
- ART verilmeyen 3. günün sonunda efavirenz (n=40) rilpivirin (n=26), darunavir (n=15), atazanavir (n=15) ve lopinavirin (n=1) ortalama düzeyleri sub-terapötik düzeydeydi.

SONUÇ

Yeni ilaçlar

- NNRTİ
- NRTİ
- Pİ
- Tutunma inhibitörleri
- Kombinektinler
- Kapsid inhibitörü
- Genişletilmiş nötralizan antikorlar

Yeni yaklaşımlar

- Monoterapiler
- Molalı tedavi



TEŞEKKÜR EDERİM