



## Yeni Tanı Almış Hastada İlk Tedavi Seçiminde Nelere Dikkat Edilmeli?

Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

# Sunum planı

- ART'nin önemi
- Kime? Ne zaman?
- Ne başlayalım (rehberler ne diyor)
- Nelere dikkat edelim?



# HIV, epidemiyoloji

## Summary of the global HIV epidemic, 2022

**39.0 million**  
people living with HIV  
[33.1–45.7 million]

2022



**1.3 million**  
people acquiring HIV  
[1.0–1.7 million]



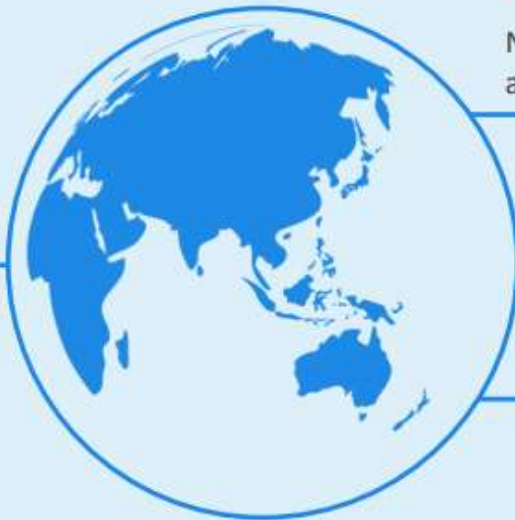
**630 000**  
HIV-related deaths  
[480 000–880 000]

# Global HIV epidemic – incidence and mortality since 2010

2022  
Globally

**39.0 million**

People living with HIV



**– 38%**

New HIV infections  
annually compared with 2010



**– 51%**

HIV-related deaths  
annually compared with 2010



# UNAIDS 2020 hedefleri

90%

HIV ile yaşıyan  
kişilerin %90'ına  
tanı koymak

90%

Tanı konulan HIV  
ile yaşıyan  
kişilerin %90'ına  
tedavi vermek

90%

Tedavi verilen HIV  
ile yaşıyan kişilerin  
%90'ında viral  
baskılama sağlamak

- By 2020, 90% of all people living with HIV will know their HIV status.
- By 2020, 90% of all people with diagnosed HIV infection will receive sustained antiretroviral therapy.
- By 2020, 90% of all people receiving antiretroviral therapy will have viral suppression.

## Targets for ending the AIDS epidemic



by 2020

**90-90-90**

Treatment

**500 000**

New infections among adults

**ZERO**

Discrimination

by 2030

**95-95-95**

Treatment

**200 000**

New infections among adults

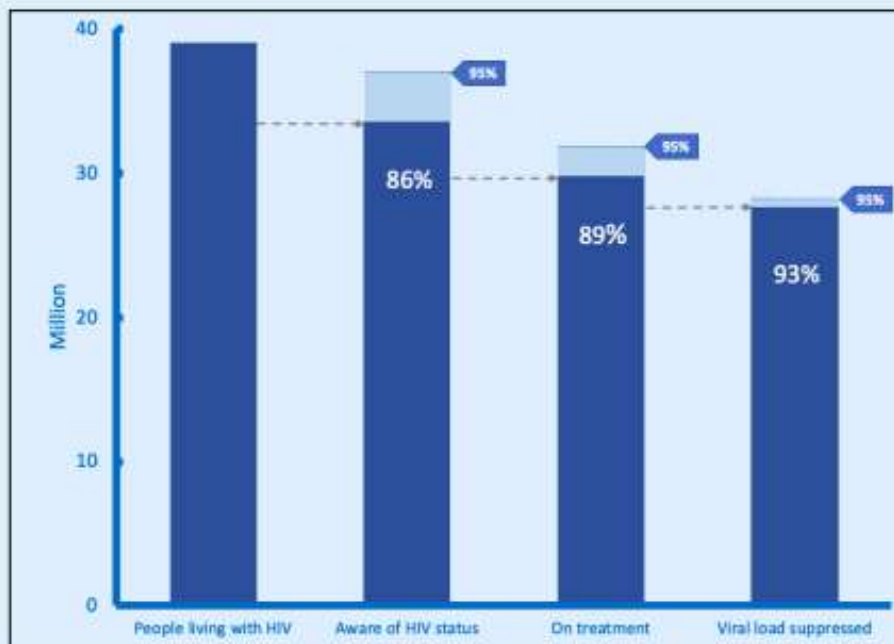
**ZERO**

Discrimination



2022 yeni enf: 1.300.000

## Progress towards 95-95-95 targets, global, 2022



Source: UNAIDS/WHO estimates

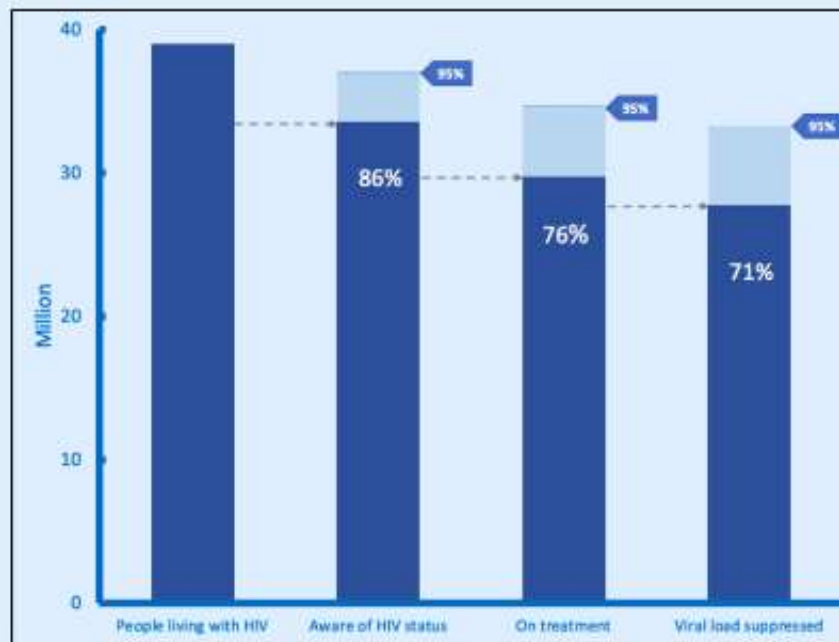
95-95-95 targets by 2030 (displayed here):

- 95 percent of people living with HIV know their status
- 95 percent of people living with HIV who know their status are receiving treatment
- 95 percent of people on treatment have suppressed viral loads

The denominator is the value from the previous bar in the last three bars. For example, 89% of people who were aware of their status were receiving ART.



## Progress towards HIV testing and treatment cascade targets, global, 2022



Source: UNAIDS/WHO estimates

95-95-95 targets by 2030:

- 95 percent of people living with HIV know their status
- 95 percent of people living with HIV who know their status are receiving treatment
- 95 percent of people on treatment have suppressed viral loads

This results in the targets of 90% of all HIV positive people on treatment and 86% of all HIV positive people achieving viral suppression (displayed here).

The denominator is "People living with HIV" in the last three bars.



## Antiretroviral tedavi

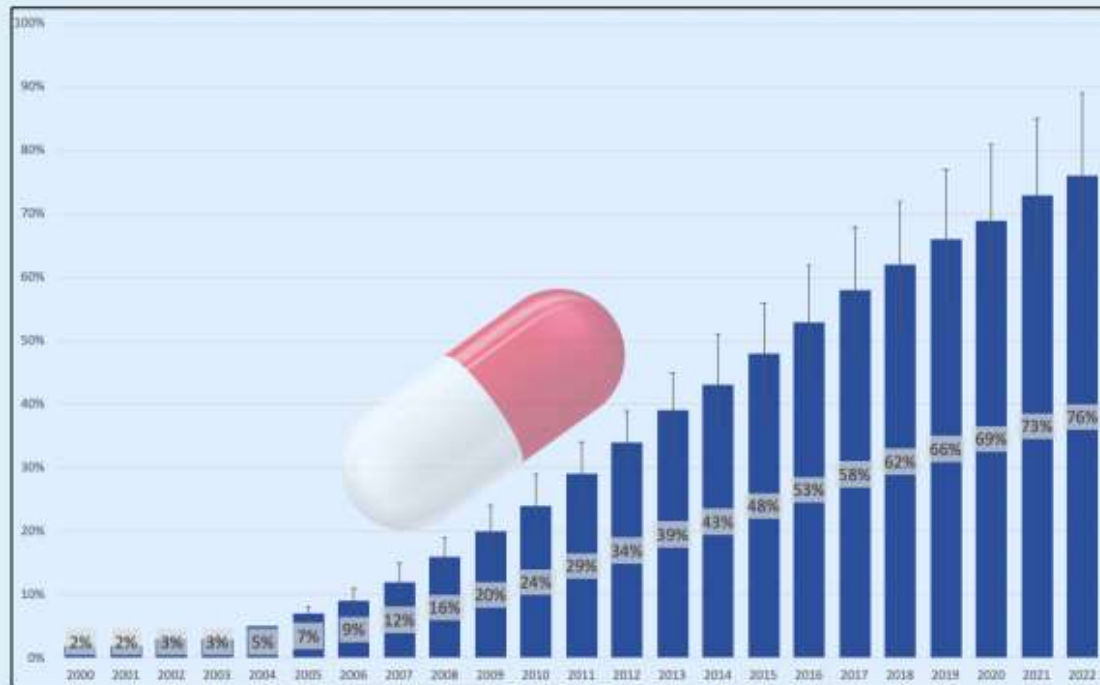


- Günümüzde **HIV enfeksiyonu kronik, yönetilebilir bir hastalık** olarak kabul ediliyor
- Ömür boyu sürecek bir tedavi gerekli



**ART  
%76**

## Global antiretroviral therapy coverage over time, global, 2000–2022



Source: UNAIDS/WHO estimates.

# Tedavi hedefleri

- Plazmadaki HIV RNA'yı maksimum seviyede ve sürekli baskılamak
- İmmünolojik fonksiyonları iyileştirmek ve korumak
- HIV ile ilişkili morbiditeyi azaltmak
- Yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak
- HIV bulaşını önlemek

- ART başladıktan sonra genellikle ilk **12-24 hafta** içinde viral yük saptanamayacak düzeye iner

Virolojik başarıyı öngördüren durumlar:

- Düşük düzeyde viremi olması
- ARV rejimin potensinin yüksek olması
- Tolere edilebilen, uygun bir rejim olması
- Tedaviye uyumun iyi olması



**Kime?**  
**Ne zaman?**



**Ne**  
**başlayalım?**



**Nelere**  
**dikkat**  
**edelim?**

# Initiation of Antiretroviral Therapy

Last Updated: December 18, 2019; Last Reviewed: December 18, 2019

HIV enfeksiyonu tanısı konulan herkese  
CD4 sayısına bakılmaksızın  
mümkün olan en kısa zamanda  
ART başla

Recommendations take into account the level of evidence, the degree of progression of HIV disease and the presence of, or high risk for, developing various types of (co-morbid) conditions.

**ART is recommended in all adult PLWH,  
irrespective of CD4 counts<sup>10</sup>**

**GUIDELINES**

Version 12.0  
October 2023

202308

# Tedavinin hızla başlanması gereken durumlar

- AIDS-tanımlayıcı durumlar
- Akut semptomatik HIV enfeksiyonu
- Gebelik
- Düşük CD4 sayısı ( $<350$  hücre/mm<sup>3</sup>)
- HIV-ilişkili nefropati (HIVAN)
- HIV/HBV koenfeksiyonu
- HIV/HCV koenfeksiyonu



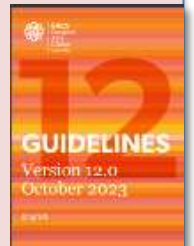
# Derhal/hızlı tedavi

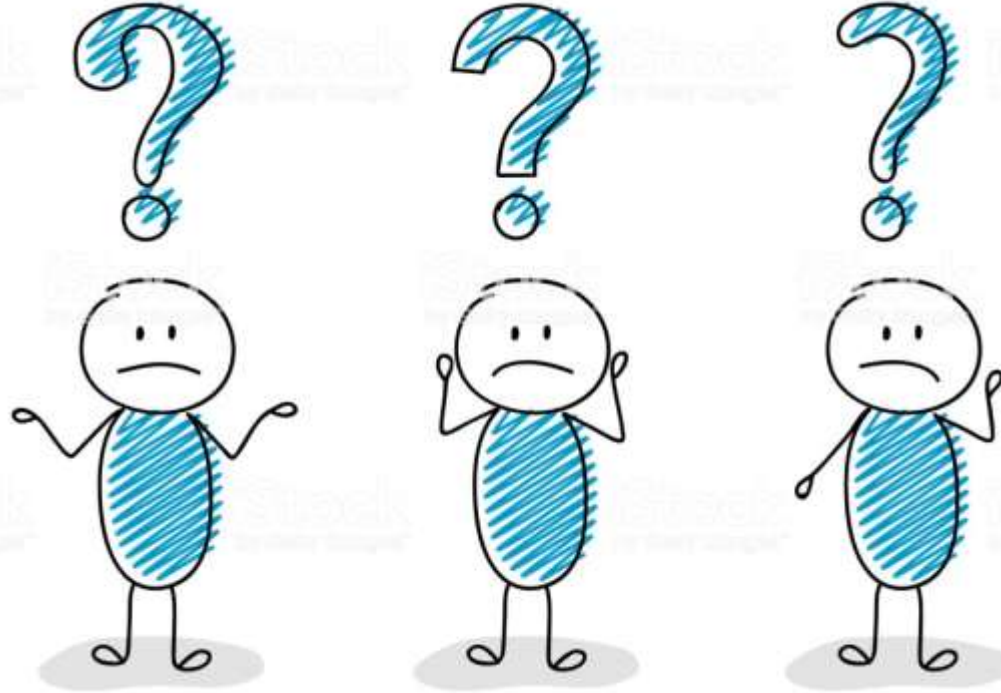
- ART alımını artırmak
- Takipte olma oranını artırmak
- Viral baskılanma süresini hızlandırmak
- Bulaş oranını potansiyel olarak azaltmak
- Derhal/acilen: Tanı konulduğu gün/aynı gün
- Hızlı: Tanı konulduktan sonra günler-haftalar içinde
- Hızlı tedavi stratejisi, yapılan pek çok çalışmada yararlı bulunmuş
  - Labhardt ND, *JAMA*. 2018
  - Pilcher CD, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017
  - Coffey S, *AIDS*. 2019
- Hastanın takipten çıkma olasılığı yüksek ise



# CD4 seviyesinden bağımsız olarak bazı durumlarda tedavi ertelenebilir

- Elit kontrol ediciler
  - Tedavi almadığı halde viral yükü <200 kopya/ml, CD4 seviyesi yüksek olan hasta grubu
  - Bu grupta da ART ile CD4 sayısı ↑, inflamasyon ↓, klinik bulgular ↓, bulaş riski ↓
  - Optimal yönetimi hakkında belirsizlik
- Fırsatçı enfeksiyon saptananlar
  - Tüberküloz (ART başlanması 4 haftaya kadar ertelenebilir, CD4 sayısı <50 ise tbc tdv başladıktan sonra 2 hafta içinde başlanabilir)
  - Kriptokokal menenjit (en az 4 hafta)
  - IRIS gelişimini engellemek amacıyla





Kime?  
Ne zaman?

**Ne**  
**başlayalım?**

Nelere  
dikkat  
edelim?

# FDA Approval of HIV Medicines

1981: First AIDS cases are reported in the United States.

1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-09	2010-14	2015-19	2020-24
<b>1987</b> Zidovudine (NRTI)	<b>1991</b> Didanosine* (NRTI)	<b>1995</b> Lamivudine (NRTI) Saquinavir Mesylate* (PI)	<b>2000</b> Didanosine EC* (NRTI) Kaletra (FDC) Trizivir (FDC)	<b>2005</b> Tipranavir (PI)	<b>2011</b> Complera (FDC) Nevirapine XR (NNRTI) Rilpivirine (NNRTI)	<b>2015</b> Evotaz (FDC) Genvoya (FDC) Prezcoibix (FDC)	<b>2020</b> Fostemsavir* (AI) Tivicay PD (INSTI)
	<b>1992</b> Zalcitabine* (NRTI)	<b>1996</b> Indinavir* (PI) Nevirapine (NNRTI) Ritonavir (PI)	<b>2001</b> Tenofovir DF (NRTI)	<b>2006</b> Atripla* (FDC) Darunavir (PI)	<b>2012</b> Stribild (FDC) Truvada (PrEP)	<b>2016</b> Descovy (FDC) Odefsey (FDC)	<b>2021</b> Cabenuva (FDC) Cabotegravir (INSTI) Cabotegravir (PrEP)
	<b>1994</b> Stavudine* (NRTI)	<b>1997</b> Combivir (FDC) Delavirdine* (NNRTI) Nelfinavir* (PI) Saquinavir* (PI)	<b>2002</b> Stavudine XR* (NRTI)	<b>2007</b> Maraviroc (CA) Raltegravir (INSTI)	<b>2013</b> Dolutegravir (INSTI)	<b>2017</b> Juluca (FDC) Raltegravir HD (INSTI)	<b>2022</b> Trimeq PD (FDC) Lenacapavir (CI)
		<b>1998</b> Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)	<b>2003</b> Atazanavir (PI) Emtricitabine (NRTI) Enfuvirtide (FI) Fosamprenavir (PI)	<b>2008</b> Etravirine (NNRTI)	<b>2014</b> Cobicistat (PE) Elvitegravir* (INSTI) Trimeq (FDC)	<b>2018</b> Biktarvy (FDC) Cimduo (FDC) Delstrigo (FDC) Doravirine (NNRTI) Ibalizumab-uiyk (PAI)	
		<b>1999</b> Amprenavir* (PI)	<b>2004</b> Epzicom (FDC) Truvada (FDC)			<b>2019</b> Dovato (FDC) Descovy (PrEP)	

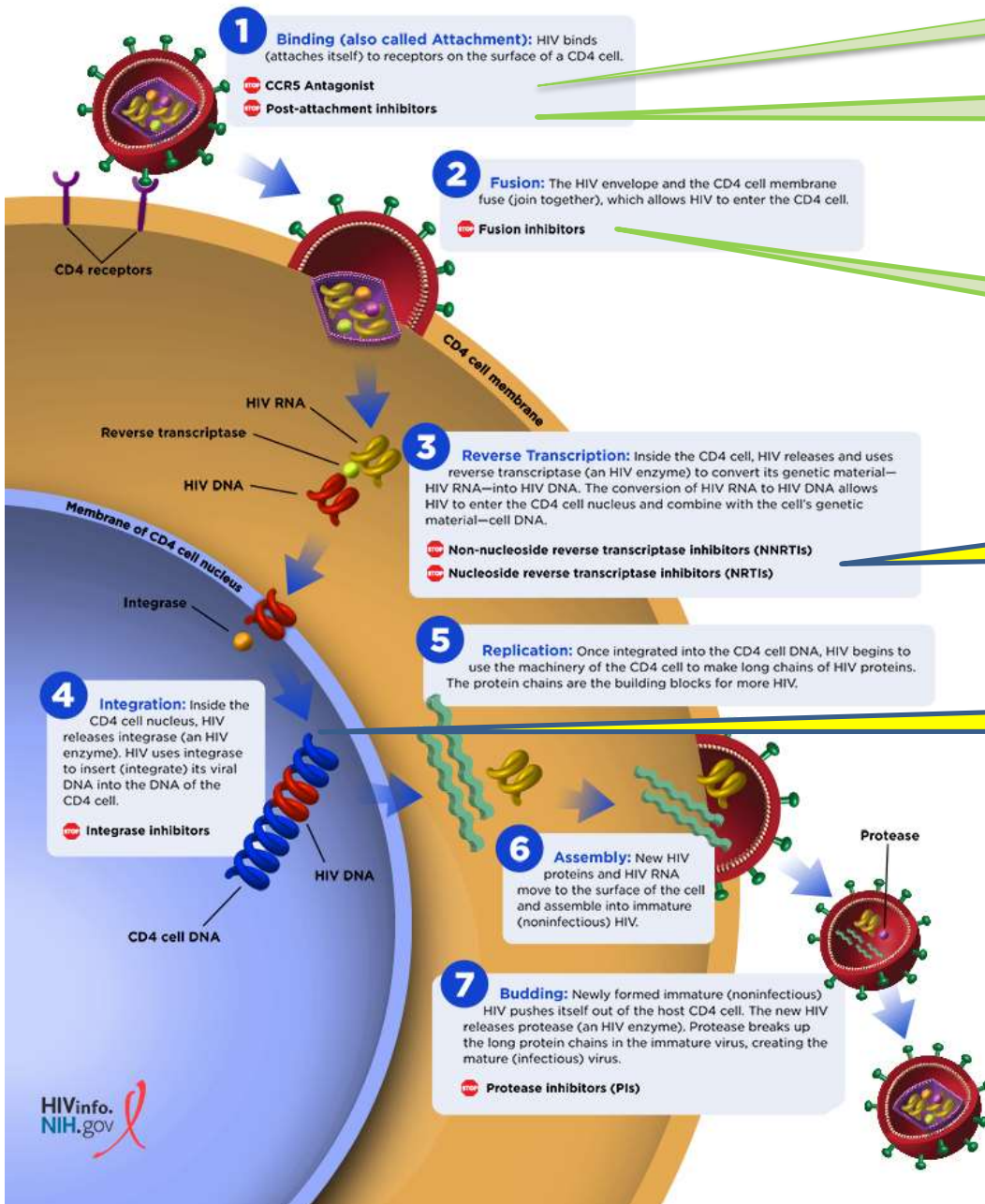
8 sınıf  
30'dan fazla ilaç

- Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs, (NNRTIs)
- Protease Inhibitors (PIs)
- Fusion Inhibitors
- CCR5 Antagonists
- Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTIs)
- Attachment Inhibitors
- Post-Attachment Inhibitors



# The HIV Life Cycle

HIV medicines in seven drug classes stop HIV at different stages in the HIV life cycle.



Maraviroc

Ibalizumab  
Fostemsavir

Enfuvirtid

NNRTI: EFV, RPV, DOR  
NRTI: TDF, TAF, ABC

BIC, DTG, RAL, EVG

DRV, ATV, LPV

# Antiretroviral İlaçlar

## Nükleozid RTI (NRTI)

- Zidovudin (ZDV)
- Didanosin (ddI)
- Zalcitabin (ddC)
- Stavudin (d4T)
- Lamivudin (3TC)
- Abakavir (ABC)
- Emtrisitabin (FTC)
- Tenofovir DF (TDF)
- Tenofovir alafenamid (TAF)

## Nonnükleoz(t)ide RTI (NNRTI)

- Nevirapin (NVP)
- Delavirdin (DLV)
- Etravirin (ETR)
- Efavirenz (EFV)
- Rilpivirin (RPV)
- Doravirin (DOR)

## Proteaz İnhibitörleri (PI)

- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)
- Indinavir (IDV)
- Nelfinavir (NFV)
- Amprenavir (APV)
- Fosamprenavir (Fos-APV)
- Atazanavir (ATV)
- Lopinavir/r (LPV/r)
- Darunavir (DRV)

## İntegraz İnhibitörleri (INSTI)

- Elvitegravir (EVG)
- Raltegravir (RAL)
- Dolutegravir (DTG)
- Biktegravir (BIC)
- Cabotegravir (CAB)

## Fusion İnhibitörleri (FI)

- Enfuvirtid (T-20)

## CCR5 Antagonist (CA)

- Maravirok (MVC)

## Attachment inhibitör (PAI)

- Fostemsavir

## Post attachment inhibitör (PAI)

- İbalizumab

## Boosterler

- Ritonavir (RTV)
- Cobicistat (cobi)



# Viral baskılamayı sağlamak için ARV ilaç kombinasyonu kullanmak gerekli

Tenofovir (TDF, TAF)  
Abakavir  
Emtrisitabin  
Lamivudin

Raltegravir  
Dolutegravir  
Bictegravir

Backbone

Backbone: 2 NRTIs



Plus



INSTI

or



PI

or



NNRTI

Atazanavir  
Darunavir  
Lopinavir

Doravirin  
Efavirenz  
Rilpivirin

Dual tedavi: 1 NRTI + INSTI



Eylül  
2022

## Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use. Choice of ART during pregnancy should be guided by recommendations from the [Perinatal Guidelines](#).

★ *For people who do not have a history of CAB-LA use as PrEP, the following regimens are recommended:*

### INSTI plus Two NRTIs

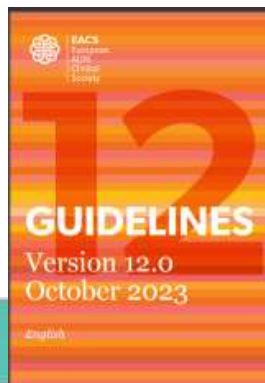
- BIC/TAF/FTC (AI)<sup>a</sup>
- DTG/ABC/3TC (AI)—if HLA-B\*5701 negative
- DTG plus (TAF or TDF)<sup>c</sup> plus (FTC or 3TC) (AI)

### INSTI plus One NRTI

- DTG/3TC (AI), except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, HBV coinfection, or in whom ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available

★ *For people with HIV and a history of CAB-LA use as PrEP, INSTI genotypic resistance testing should be performed before the start of ART. If treatment is begun prior to results of genotypic testing, the following regimen is recommended:*

- DRV/c<sup>b</sup> or DRV/r with (TAF or TDF)<sup>c</sup> plus (FTC or 3TC)—pending the results of the genotype test (AIII)



Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)

Tablo 4.1. Daha önce ART almamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimi

## A) Önerilen rejimler†‡

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda Gereksinimi
ABC/3TC/DTG <sup>a,b</sup>	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
DTG+3TC <sup>a,b</sup>	DTG+3TC 50+2x150 mg Günde 3 tablet	» HIV RNA >500.000 kopya/ml olanlarda ve HBV koenfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. » Genotipik direnç sonucu yoksa tercih edilmez. » Al/Ca/Mg içeren antasitler ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TAF/FTC/BIC <sup>c</sup>	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg Günde 1 tablet	Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.	Yok
TAF/FTC <sup>c</sup> veya TDF/FTC <sup>c</sup> + DTG	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet DTG 50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok

Aralık  
2021



Aralık  
2021

HIV/AIDS  
EL KİTABI

TDF/3TC/DOR <sup>c</sup> veya TDF/FTC + DOR <sup>c</sup>	TDF/FTC/DOR 300/200/100 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet + DOR 100 mg Günde 1 tablet	18 yaşından büyüklerde kullanılır, CYP3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlara dikkat	Yok
TAF/FTC <sup>c</sup> veya TDF/FTC <sup>c</sup> + RAL	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet RAL 400 mg Günde iki defa 1 tablet veya RAL 600 mg Günde bir defa 2 tablet	» Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez. » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır.	Yok

<b>TDF/FTC</b>	Truvada, Hivent, Sidatria, Truvent	<b>DRV</b>	Prezista
<b>TDF/3TC</b>		<b>DRV/c</b>	Prezcobix
<b>TAF/FTC</b>		<b>DRV/c/TAF/FTC</b>	Symtuza
<b>3TC</b>		<b>ATV</b>	Reyataz
<b>ABC</b>		<b>ATV/c</b>	Evotaz
<b>ABC/3TC</b>		<b>Maraviroc</b>	Selzentry
		<b>Enfuvirtid</b>	Fuzeon
<b>EFV</b>	Stocrin	<b>DTG</b>	Tivicay
<b>EFV/TDF/FTC</b>		<b>DTG/3TC</b>	Dovato
<b>EFV 600mg/TDF/3TC</b>		<b>DTG/ABC/3TC</b>	Triumeq
<b>EFV 400mg/TDF/3TC</b>		<b>BIC/TAF/FTC</b>	Biktarvy
<b>DOR</b>		<b>EVG/c/TDF/FTC</b>	Stribild
<b>DOR/TDF/3TC</b>		<b>EVG/c/TAF/FTC</b>	Genvoya
<b>RPV</b>		<b>RAL</b>	Isentress
<b>RPV/TAF/FTC</b>		<b>Fostemsavir</b>	Rukobia
<b>RPV/TDF/FTC</b>		<b>ibalizumab</b>	Trogarzo
<b>CAB</b>		<b>Vocabria</b>	<b>Ritonavir</b>
<b>CAB/RPV</b>	<b>Cabenuva</b>	<b>Lenacapavir</b>	Sunlenca



Kime?  
Ne zaman?

Ne  
başlayalım?

**Nelere  
dikkat  
edelim?**

# Tedaviye başlarken...

ART

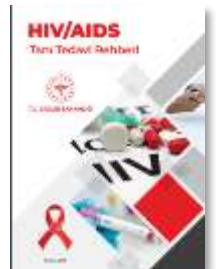
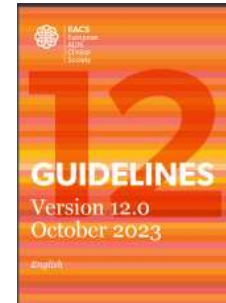


Hayat boyu

- Başarılı bir tedavi için hasta hazır olmalı ve tedaviye uyum göstermeli
- Tedavi hakkında hastanın fikri?

## Hasta bilgilendirilmeli

- Tedavinin hedefleri, yararları
- Tedavi seçenekleri
- Viral baskılamayı sürdürmek için tedavinin sürekliliğinin önemi
- Tedavi uyumunun önemi





# Başlangıç tedaviyi seçerken nelere dikkat etmeliyiz?

## HIV pozitif kişilerin başlangıç özellikleri

- Tedavi öncesi HIV RNA düzeyi
- Tedavi öncesi CD4 sayısı
- İlaç direnç testi sonuçları
- HLA-B\*5701 durumu
- Kişisel tercihler
- Tedaviye uyum öngörüsü


## Spesifik komorbidite ve diğer durumlar

- Kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, renal hastalık, karaciğer hastalığı, osteopeni/osteoporoz, psikiyatrik hastalık, nörolojik hastalık, madde kullanımı veya narkotik replasman tedavisi
- Gebelik
- Hepatit B, hepatit C ve tüberküloz koenfeksiyonu

## Tedavi rejimi ile ilgili özellikler

- Rejimin direnç bariyeri
- Potansiyel yan etkileri
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- İlaç sayısı, doz aralığı, gıda ile etkileşim
- Maliyet ve ilaca erişim

# Tedaviye uyum

- Tedaviye uyumsuzluk  Tedavi yanıtında azalma  
Direnç mutasyonları
- **Tedaviye uyumsuzluk nedenleri**
  - Kompleks tedavi rejimi
  - Hastaya ait nedenler: Kötü yaşam koşulları, madde kullanımı, depresyon, ilaç yan etkileri
  - Sağlık sistemi ile ilgili sorunlar nedeniyle ilacını alamama
  - Tedavi ile ilgili bilgi eksikliği
- Hastaya tedaviye uyumun önemi anlatılmalı
- Tedavi ile ilgili bilgilendirme
- Sosyal destek
- ART'yi basitleştirme, yan etkileri azaltma
- Yüksek genetik bariyerli tedavi

- ART başlarken olası yan etkiler mutlaka değerlendirilmeli

# Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)

**Zidovudin: ZDV**

**Stavudin: d4T**

**Zalsitabin: ddC**

**Didanozin: ddl**

- Tenofovir disoproksil fumarat: TDF
- Tenofovir alafenamid: TAF
- Abakavir: ABC
- Emtrisitabin: FTC
- Lamivudin: 3TC

Ciddi toksisite nedeniyle  
artık kullanılmıyorlar

- Kemik iliği supresyonu (ZDV)
- Mitokondriyal toksisite
  - myopati,
  - periferal nöropati
  - hepatik steatoz
  - laktik asidoz
  - lipoatrofi

Başlangıç tedavide önerilen  
kombinasyonlar

ABC/3TC

TAF/FTC

TDF/3TC

TDF/FTC

# ABC yan etkiler

## Hipersensitivite reaksiyonları (HSR)

- Hipersensitivite riski HLA-B\*5701 alelinin varlığı ile ilişkili
- HLA-B\*5701 pozitif : %50'sinde ABC ile ilişkili HSR
- HLA-B\*5701 negatif : HSR riski daha düşük,  
semptomlarla ilişkili bilgi verilmeli
- ABC kullanılması düşünülen hastalarda HLA-B\*5701 testi istenmeli, sonuç pozitif ise ABC başlanmamalı

Mallal S, et al. *N Engl J Med.* 2008

- ABC böbrek disfonksiyonuna yol açmaz, renal disfonksiyonu olan veya renal etkiler açısından riskli olan hastalarda TDF yerine kullanılabilir
- Renal bozukluk olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değil

# ABC yan etkiler

## Kardiyovasküler Risk

D:A:D kohort çalışmasında son 6 ayda ABC kullanan ve özellikle kardiyak risk faktörleri olan hastalarda MI riskinde artış olduğu gösterilmiş

Sabin CA, et al.. *Lancet*. 2008

ABC ve kardiyovasküler olayları inceleyen pek çok çalışma Bazılarında ilişki olduğu gösterilmiş

The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups. *AIDS*. 2008

Sabin CA. *BMC Med*. 2016

Bir çoğunda gösterilememiş

Bedimo RJ. *Clin Infect Dis*. 2011

Ding X. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012

Sonuç: ABC ve MI riski ilişkisi konusunda konsensus yok

Kardiyovasküler riski yüksek (>%10) olan hastalarda ABC'den kaçınılmalı, rejim değişikliği yapılmalı veya dikkatle kullanılmalı

DHHS Guidelines

EACS Guidelines 2023 version 12.0

# TDF yan etkiler

## Renal Etkiler

- Tubular proteinüri gelişebilir veya var olan sorun kötüleşebilir
- Farmokinetik güçlendirici (RTV veya COBI) içeren bir rejim
  - TDF'nin konsantrasyonu artar, renal yan etki riski de artar
- Renal bozukluk gelişmesi için **risk faktörleri**
  - İlerlemiş HIV hastalığı
  - Uzun süreli tedavi
  - Düşük vücut ağırlığı (özellikle kadınlarda)
  - Önceden renal bozukluk olması



# TDF

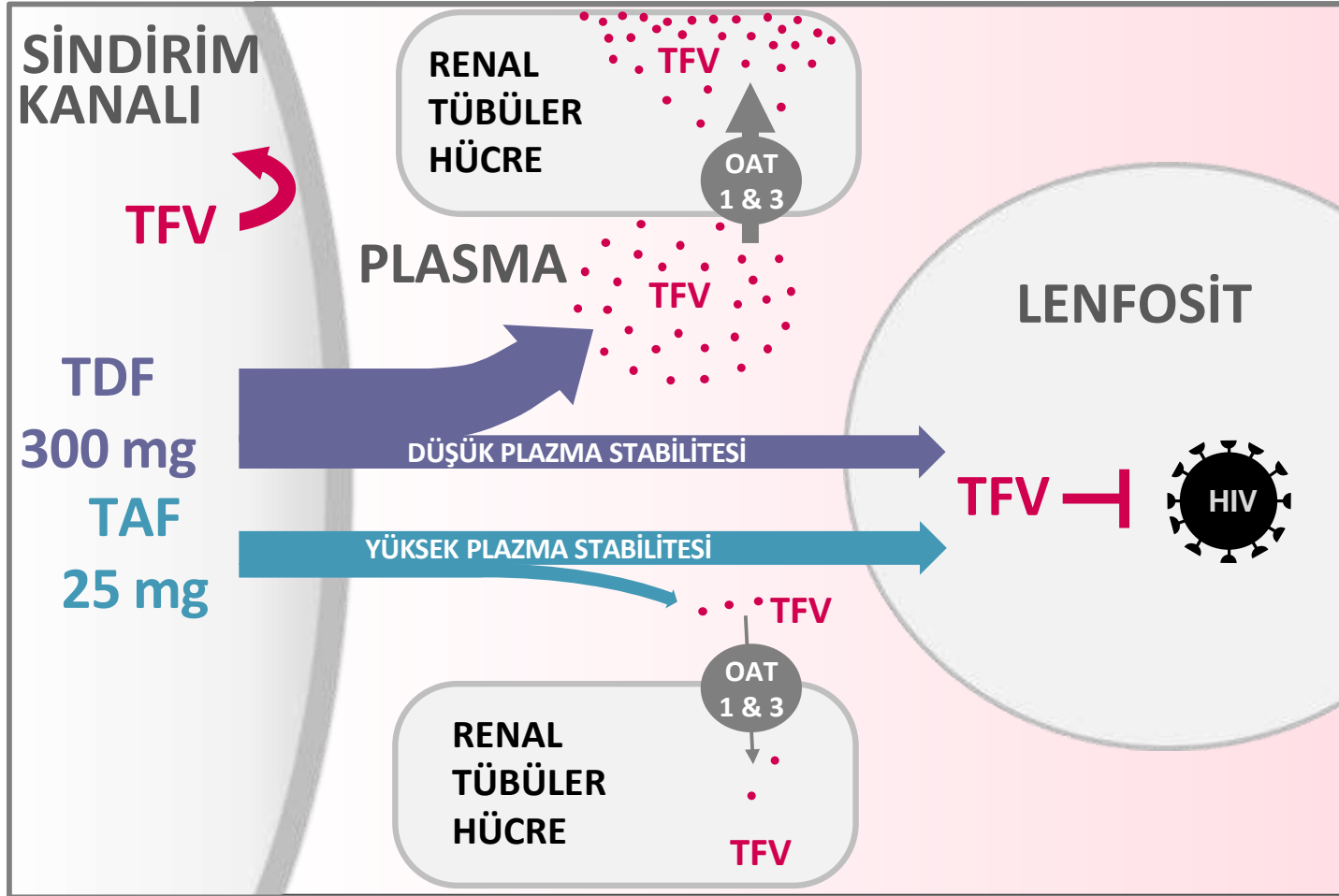
- Renal fonksiyonlar, idrarda protein tedaviye başlamadan önce istenmeli ve tedavi süresince takip edilmeli
- GFR <60 mL/dk tenofovir kullanımından kaçınmak gerek
- TDF kullanılırken GFR 50 ml/dk'nın altına düşerse doz ayarlaması yapılmalı

# TDF yan etkiler

## Kemik üzerine etkileri

- NRTI içeren tüm rejimler kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalmaya neden olur, ancak bu azalma TDF içeren rejimlerde daha fazla
- ART başladıktan sonra BMD erken dönemde azalır, sonra stabil kalır
- TDF/FTC, RTV veya COBI ile beraber kullanıldığında kemik yan etkileri daha sık ortaya çıkar
- Osteoporozu olan hastalarda TDF kullanılmamalı veya dikkatle kullanılmalıdır

# TDF ve TAF: Hedef Hücreye Ulaşım Etkililiği



**TAF 25 mg %91 daha az plazma TFV seviyesi sağlar.**

OAT, organic anion transporter; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TFV, tenofovir.

# TAF yan etkiler

## Böbrek ve kemik üzerine etki

- Böbrek ve kemik üzerine etki potansiyeli TDF'e göre daha düşük, BMD'de azalma etkisi abakavire benzer

## Lipidler üzerine etki

- LDL, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri TAF alan hastalarda TDF alan hastalara göre daha yüksek
- Total kolesterol/HDL oranı açısından fark yok

## Kilo artışı

# TAF/FTC

- eGFR  $\geq 30$  mL/dk olan hastalarda kullanılabilir  
(DHHS guidelines, Sept 2022)
- TAF'ın düşük eGFR olan (öz. eGFR  $\leq 10$  mL/dk) hastalarda kullanımı ile ilgili veriler sınırlı  
(EACS guidelines, Oct 2023)
- TAF başlanmadan önce
  - renal fonksiyonlar, idrarda glikoz ve protein bakılmalı,
  - takipler sırasında da tekrarlanmalı

# İntegraz inhibitörleri (INSTI)

- Raltegravir: RAL
- Dolutegravir: DTG
- Bictegravir: BIC
- Elvitegravir: EVG

BIC, DTG, ve RAL çoğu hastada önerilen ilk tedavi seçeneği

DTG ve BIC:  
Direnç bariyeri yüksek

EVG-bazlı rejimler bazı klinik durumlarda önerilen tedavi seçeneği. Kobisistat nedeniyle ilaç etkileşimi potansiyeli yüksek

# BIC yan etkiler

Genelde iyi tolere edilir

En sık görülen yan etkiler **diyare, bulantı, baş ağrısı**

**Kilo artışı**

- Konsepsiyon ve gebelik sırasında kullanımı ile ilgili, nöral tüp defekti potansiyeli ile ilgili veriler net değil.
- Gebelikte kullanımı önerilmiyor (yeterli veri yok).



# BIC

- Rifampin ve diğer rifamisinler BIC düzeyini azaltır, tedavinin etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Rifamisin kullanılacak hastalarda BIC önerilmiyor
- BIC, GFR'yi etkilemeden kreatininin tübüler sekresyonunu azaltır.
  - BIC başlandıktan sonra ilk 4 haftada serum kreatininde artış

# DTG, yan etkiler

- DTG genellikle iyi tolere edilir
  - En sık belirtilen yan etkiler **uykusuzluk ve başağrısı**
  - Uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete ve intihar düşüncesi gibi **nöropsikiyatrik etkiler** bildirilmiş
  - **Kilo artışı**
- 
- DTG, GFR'yi etkilemeden kreatininin tübüler sekresyonunu ↓  
tedavinin ilk 4 haftasında serum kreatinin değerinde ↑

# DTG

- Botswana çalışmasının erken sonuçları: Konsepsiyon sırasında DTG kullanmakta olan annelerin bebeklerinde nöral tüp defekti (NTD) sıklığı yüksek
- Çalışmanın sonucu: NTD sıklığı farklı değil
- ocuk doęurma potansiyeli olan kadınlarda DTG tedavi seçeneklerinden biri

# RAL, yan etkiler

- CK yüksekliđi, miyozit, rabdomiyoliz
- Nadiren ciddi deri reaksiyonları ve sistemik hipersensitivite reaksiyonları
- Uykusuzluk, başağrısı, depresyon ve intihar düşünçesi gibi nöropsikiyatrik yan etkiler (tüm INSTI alanlarda)

# EVG, yan etkiler

- En sık yan etkiler diyare, bulantı, başağrısı
  - Nöropsikiyatrik yan etkiler
- 
- Tedavi öncesi CrCl <70 mL/dk olan hastalara EVG/c/**TDF**/FTC başlanması **önerilmez**
  - Tedavi öncesi CrCl <30 mL/dk olan hastalara EVG/c/**TAF**/FTC başlanması **önerilmez**

# Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)

Delavirdine: DLV  
Etravirine: ETR  
Nevirapine: NVP

- Doravirin: DOR
- Efavirenz: EFV
- Rilpivirin: RPV

DOR, EFV, ve RPV-bazlı rejimler ART naif hastalarda bazı durumlarda önerilen tedavi rejimleri

# EFV yan etkiler

- EFV, anormal rüyalar, baş dönmesi, baş ağrısı ve depresyon gibi SSS yan etkilerine neden olabilir, çoğu hastada birkaç gün ila birkaç hafta arasında devam eder.
- Bazen uzun süreli nöropsikiyatrik etkiler gelişebilir
- EFV intihar eğilimi ile ilişkili bulunmuş, ancak kohort çalışmalarında bu ilişki gösterilememiş
- Depresyon ve intihar eğilimi açısından takip
- LDL, kolesterol ve trigliserit düzeylerini artırabilir
- İlk trimesterde EFV kullanan ve nöral tüp defekti olan hastalar bildirilmiş. Meta analizlerde bu ilişki doğrulanamamış



# DOR, yan etkiler

- SSS yan etkileri efavirenze göre daha az
- CYP 450 inhibitörü, ilaç-ilaç etkileşimleri

# RPV yan etkiler

- RPV genelde iyi tolere edilir
- Anormal rüyalar, baş dönmesi gibi SSS etkileri, döküntü ve dislipidemi bildirilmiş
- Depresyon %9, intihar düşüncesi %1
- QT intervalinde uzama. Torsades de Pointes riskini artıran ilaçlarla birlikte kullanılacak ise dikkat
- PPI kullananlarda RPV **kontrendike**, H2 antagonist ve antasit kullananlarda dikkatle kullanılmalı

# Proteaz inhibitörleri (PI)

- Atazanavir: ATV
- Darunavir: DRV

Fosamprenavir: FPV

İndinavir: IDV

Lopinavir: LPV

Nelfinavir: NFV

Ritonavir: RTV

Sakinavir: SQV

Tipranavir: TPV

Virolojik etkinlik, günde bir kez kullanım, ilaç sayısının az olması, toleransın iyi olması. Bazı durumlarda önerilen başlangıç rejimi

## PI rejimleri

- Direnç test sonuçları beklenmeden hızla tedavi başlanması gereken hastalarda
- Tedaviye uyum sorunu nedeniyle aralıklı tedavi alma riski olan hastalarda önerilir

## DRV/r, yan etkiler

- Deride döküntü
- Lipid deęişiklikleri

## DRV/c, yan etkiler

Diyare, bulantı, halsizlik, midede gaz, döküntü, başağrısı

# ATV/r ve ATV/c, yan etkiler

- İndirekt hiperbilirubinemi (Reversibledir, karaciğer enzimlerinde artış yoktur, sarılık ve skleralarda ikter olabilir)
- Nefrolitiazis, nefrotoksisite ve kolelitiazis
- Gastrointestinal yan etkiler, diyare

**Kronik böbrek  
hastalığı  
(CrCl <60  
mL/dk)**

**TDF kullanmaktan kaçın.**

Proksimal renal  
tubulopati

**ABC kullanılabilir**

- HLA-B\*5701 negatif olmalı
- HIV RNA >100,000 kopya/mL ise ABC/3TC + EFV veya ATV/r kullanılmaz

**TAF kullanılabilir**

- Renal fonksiyonlara etkisi ve proteinüri daha az
- CrCl >30 mL/dk olmalı (DHHS 2022)
- veya hasta kronik hemodiyaliz programında olmalı (CrCl ≤10 mL/dk olan hastalarda veri sınırlı - EACS 2023)

**ABC, TAF veya TDF kullanılamayacak ise**

- DTG/3TC (HIV RNA <500,000 kopya/mL olmalı, HBV koinfeksiyonu olmamalı)
- DRV/r + 3TC
- DRV/r + RAL ( CD4 sayısı >200 hücre/mm<sup>3</sup> ve HIV RNA <100,000 kopya/mL olmalı)

## Siroz ile seyreden karaciğer hastalığı

Bazı ARV ilaçlar kontrendike

Child-Pugh class B veya C olan hastalarda bazı ilaçların dozunda değişiklik gerekir

## Psikiyatrik hastalık

EFV- ve RPV-bazlı rejimlerden kaçınmak gerek

- psikiyatrik semptomları şiddetlendirebilir
- intihar eğilimi ile ilişkili olabilir

Integraz bazlı rejim kullanan ve önceden psikiyatrik sorunu olan hastalar yakından izlenmeli

- nöropsikiyatrik etkiler

Bazı ARV ilaçlar kontrendike

ARV ilaçlarla birlikte kullanılırken bazı psikiyatrik ilaçlarda doz ayarlaması gerekir



## Osteoporoz

### **TDF den kaçınmak gerek**

- Kemik mineral yoğunluğunda azalma

**TAF ve ABC** tenofovire oranla KMY'de daha az azalmaya neden olur

## Hiperlipidemi

### **Dislipidemiye neden olabilen ilaçlar**

- PI/r veya PI/c
- EFV
- EVG/c

**BIC, DOR, DTG, RAL, ve RPV** lipidler üzerine etkileri daha az

**TDF** lipid düzeyini düşürür

TDF den TAF a geçildiğinde lipid düzeyinde artış görülür

## Kardiyak risk yüksek ise

ABC bazlı rejimlerden kaçınmak gerek

- Bazı çalışmalarda kardiyak olay riski artmış

Güçlendirilmiş PI kullanılacak ise ATV bazlı rejimler daha avantajlı

Lipid profili daha iyi olan ARV ilaçlar tercih edilmeli

## HIV ilişkili demans

EFV bazlı rejimlerden kaçınmak gerek

- Nöropsikiyatrik etkiler

## Tedaviye uyum problemi varsa

**PI veya BIC veya DTG** tercih etmek gerek

- Dirence karşı genetik bariyerleri yüksek

## Aşırı kilo alma endişesi

- **INSTI** içeren rejimler, özellikle **BIC ve DTG**, NNRTI ve güçlendirilmiş PI rejimlerine göre daha fazla kilo alımına yol açıyor
- **TAF** başlananlarda TDF'ye göre daha fazla kilo alımı
- TDF'den TAF'a değişiklik yapılanlarda kilo alımı
- ARV-ilişkili kilo alımı genellikle kadınlarda ve siyah ırkta daha sık

## HBV enfeksiyonu

NRTI içermeyen rejimlerden kaçınmak gerek  
•**(TDF veya TAF) + (FTC veya 3TC)** verilebilir, hem HIV hem HBV'ye etkili

TDF ve TAF kullanmak için kontrendikasyon varsa

- HIV tedavisi için süpresif bir ARV rejimi + FTC veya 3TC ile beraber **entekavir** kullanılır
- HBV'ye aktif başka bir ilaç ile birlikte verilmezse 3TC ve FTC ile ilişkili HBV mutasyonları hızla gelişebilir

## HCV enfeksiyonu

HCV ilaçları ile ARV ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimlerine dikkat etmek gerekli

## Tüberküloz

**Rifabutin, rifampin ve rifapentin** kullanılıyorsa

- ARV ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir
- İlaç ilaç etkileşimlerini gözden geçirmek gerekir

# ARV ilaçların gıdalarla etkileşimi

<b>Gıdalarla etkileşimi olmayan ilaçlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• BIC-</li><li>• DTG-</li><li>• RAL-</li><li>• DOR-</li></ul>	Bu rejimlerin oral biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez
<b>Gıda ile birlikte alınması gereken ilaçlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ATV bazlı rejimler</li><li>• DRV bazlı rejimler</li><li>• EVG/c/TAF/FTC</li><li>• EVG/c/TDF/FTC</li><li>• RPV- bazlı rejimler</li></ul>	Gıdalar bu ilaçların emilimini artırır  RPV-içeren rejimler en az 390 kalori içeren yemekle birlikte alınmalı
<b>Aç karnına alınması gereken ilaçlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>EFV-</b> bazlı rejimler</li></ul>	Gıdalar EFV'nin emilimini artırır SSS yan etkileri artabilir

# İlaç-ilaç etkileşimleri her hastada mutlaka kontrol edilmeli



Interaction Checker →

Apps ▼

About Us

Interaction Checkers

Prescribing Resources

Videos

Site News

Contact Us

Support Us

Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HIV drugs"/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	Drug Interactions will be displayed here



Teşekkürler...