

HIV ve İmmünosupresif İlaç Kullanımı

Doç. Dr. Uğur ÖNAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



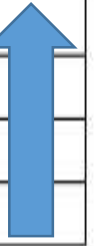
İmmünosupresif İlaç Kullanım Nedenleri

- Kanserler: Kemoterapi / Radyoterapi
- Solid organ transplantasyonu
- Otoimmün hastalıklar (SLE, RA, IBH)
- Kortikosteroid kullanımı

HIV ve Kanserler

- HIV ile enfekte bireylerde kanserler, normal toplumdakine göre **daha sık** görülmekte
- **Sitotoksik kemoterapiler** ile **ART**'nin birlikte kullanımı **toksik etkileri** artırabilmekte, **ilaç-ilaç etkileşimine** veya **bağışıklıkta daha fazla baskılanmaya** yol açabilmekte
- HIV ile enfekte bireylerde kanser evresinden ve bireyin kanser tedavisi alıp almamasından bağımsız, **kolorektal kanser, akciğer kanseri, melanom** gibi **AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerde gözlenen mortalite oranları daha yüksek**

Tablo 10.15. HIV ile enfekte bireylerde AIDS tanımlayıcı olan ve AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler*

AIDS tanımlayıcı maliniteler	Servikal kanser	
	Kaposi sarkomu	
	Non-Hodgkin lenfoma	
AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler	Anal kanser	
	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	
	Hodgkin lenfoma	
	Diğerleri	

Olgu 1

- 37 yaş, erkek
- Bilinen eşlik eden sistemik hastalık öyküsü bulunmamakta
- Heteroseksüel korunmasız cinsel ilişki + (yaklaşık 10 yıl önce), Makine bakımcısı, Evli
- 5 paket/yıl sigara öyküsü mevcut, aktif sigara kullanımı +, alkol kullanımı yok
- İnfertilite nedeniyle dış merkezde yapılan tetkiklerinde HIV Ag/Ab pozitif saptanması üzerine merkezimize yönlendirilmiş

Fizik Muayene

- TA: 120/75 mmHg, V.ısı:36.2'C, Nabız: 80/dk, SS:16/dk
- Boy: 171cm, Kilo: 82 kg, BMI: 28
- Bilinç açık, oryante-koopere, GKS: 15, Orofarenks doğal, bilateral servikal lenfadenopati +
- Her iki hemitoraks solunuma eşit katılmakta, ral – ronküs yok, Kalp sesleri ritmik, S1(+), S2(+), üfürüm yok
- Batında hepatosplenomegali yok, defans-rebound yok
- Nörolojik muayene doğal

Sonuçlar

17.05.2021

- Sifilis (RPR -, İHA: -)
- HbsAg: (-), AntiHbs: (-), Anti HBc IgG: (-), Anti HCV: (-), AntiHAV IgG: (+)
- Toxoplasma IgM: (-), Toxoplasma IgG: (-),
- CMV IgM: (-), CMV IgG: (+), PPD:0mm
- eGFR: 116 ml/dk/1.73m²,
- HDL: 36 mg/dl, LDL: 116 mg/dl, Total kolesterol: 179 mg/dl, Trigliserid: 135 mg/dl
- HLAB-5701: (-)

Antiretroviral Tedavi

- **16/06/2021'** de daha önce antiretroviral tedavi kullanmamış olan hastaya Abakavir / Lamivudin / Dolutegravir tedavisi başlandı
- NRTI / NNRTI/ PI direnci bulunmamakta
- **Tedavi başlangıcı** : HIV-RNA: 388313 IU/ml, CD4 sayısı: 384 hc/mm³
- **17/08/2021** tarihli HIV-RNA: 130 IU/ml, CD4 sayısı: 945 hc/mm³
- **29/12/2021** tarihli HIV-RNA: 142 IU/ml, CD4 sayısı: 884 hc/mm³
- **28/04/2022** tarihli HIV-RNA: (-), CD4 sayısı: 636 hc/mm³

Takip

- **06/07/2023**'de sağ kasık bölgesinde **3 haftadır ele gelen şişlik +**
- USG sonucunda **sağ inguinal bölgede en büyüğü 7 x 2,5 cm ölçülen korteksi heterojen vaskülaritesi artmış yağlı hilusunu kaybetmiş lenf nodları mevcut**
- **Abdomen BT (31.08.2023)** : Paraaortik, aortakaval ve sağ ortak ilik ile eksternal ve internal iliak zincirde çok sayıda LAP +
- **Eksizyonel LN biyopsisi (18.09.2023)** : Klasik Hodgkin Lenfoma (mikst sellüler tip ile uyumlu)
- **06/09/2023** tarihli **HIV-RNA: <70 IU/ml, CD4 sayısı: 536 hc/mm³**

Takip

- Hodgkin Lenfoma (Evre 3A, Mikst Sellüler) açısından
- **ABVD (adriamisin/bleomisin/vinblastin/dakarbazin) rejimi (27.10.2023)**
- HbsAg (-), AntiHBs: (+), Anti-Hbc Total : (-), Anti-HCV: (-)
- **6 kür ABVD (en son 14.05.2024'de)** sonrası remisyonda
- **PET-BT (14.05.2025)** : Sağ servikal zon 2A'daki lenf nodunun ve sağ submandibular bezin USG ile değerlendirilmesi önerilir. Vücudun görüntülenen diğer alanlarında malign tutulum açısından anlamlı, patolojik radyofarmasötik tutulumuna sahip lezyon/lenf nodu saptanmamıştır.
- **Boyun USG (03.06.2025)** : Hodgkin lenfoma tanısı il takip edilen hastada sağ boyun zon 2 de PET-BT de tarif edilen lenf nodunun boyutları yaklaşık 14.4x6.2 mm ölçülmüştür. Lenf nodu oval şekillidir, cilde paralel yerleşimlidir. Yağlı hilusu hafif silikleşmiştir. Doppler US de belirgin hipervaskülerizasyon gözlenmemiştir. Bu morfolojik özelliklerle lenf nodunun öncelikle US takibi önerilir. Bunun dışında her iki boyun zonlarında patolojik boyut ve görünümde lenf nodu saptanmamıştır.
- **25/07/2025** tarihli HIV-RNA: <33 IU/ml, CD4 sayısı: 611 hc/mm³
- ART tedavisi Biktegravir / emtrisitabin / tenofovir alafenamid ile değiştirilen aktif yakınması bulunmayan hastanın takibi devam etmekte

Description of the interactions

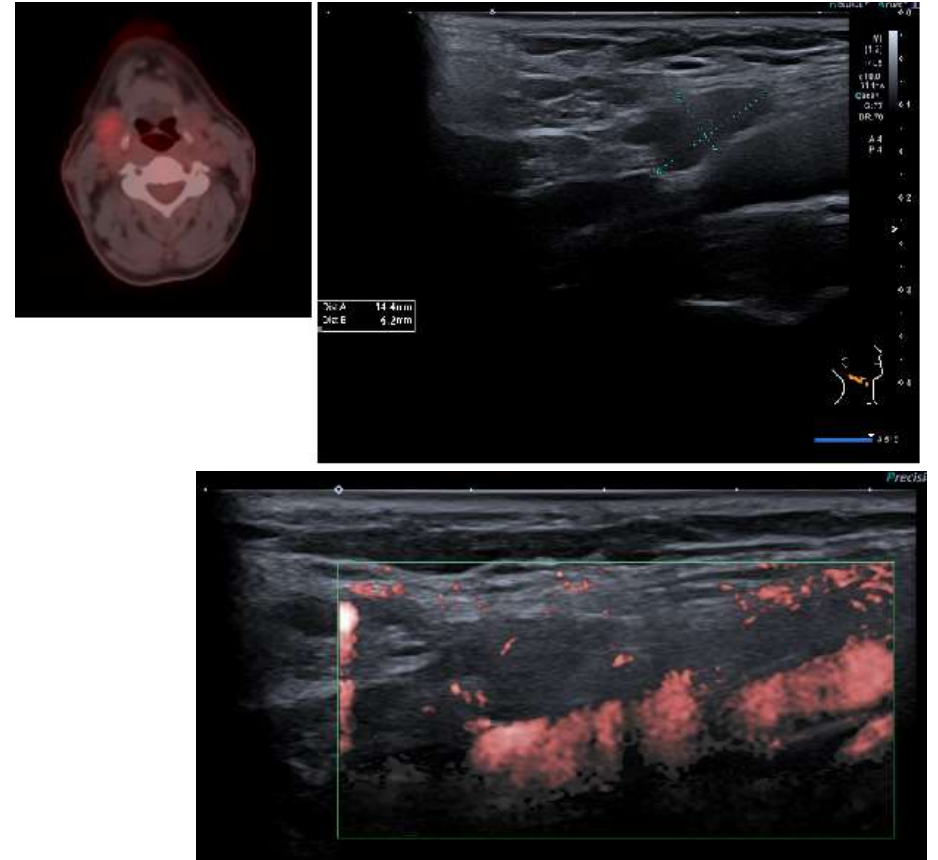
No clinically significant interaction expected (GREEN)

Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudine (DTG/ABC/3TC) + Bleomycin

Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudine (DTG/ABC/3TC) + Dacarbazine

Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudine (DTG/ABC/3TC) + Doxorubicin

Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudine (DTG/ABC/3TC) + Vinblastine



Olgu 2

- 42 yaş, erkek
- Bilinen eşlik eden sistemik hastalık öyküsü bulunmamakta
- Heteroseksüel korunmasız cinsel ilişki + (yaklaşık 2 yıl önce),
- Sigara ve alkol kullanımı +
- Evlilik öncesi yapılan tetkiklerinde HIV Ag/Ab pozitif saptanması üzerine merkezimize yönlendirilmiş

Sonuçlar

17.05.2023

- Sifilis (RPR 1/32 + , İHA: +)
- HbsAg: (-), AntiHbs: (-), Anti HBc IgG: (-), Anti HCV: (-), AntiHAV IgG: (+)
- Toxoplasma IgM: (-), Toxoplasma IgG: (-),
- CMV IgM: (-), CMV IgG: (+), PPD:0mm
- eGFR: 108 ml/dk/1.73m²,
- HDL: 32 mg/dl, LDL: 123 mg/dl, Total kolesterol: 179 mg/dl, Trigliserid: 118 mg/dl

Tedavi başlangıcı ve takipler

17/05/2023' de daha önce antiretroviral tedavi kullanmamış olan hastaya;

- **Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir Alafenamid,**
- **Benzatin penisilin G** 2,4 MIU (1 hafta ara ile 3 doz),
- **TMP-SMX** 800/160mg 1x1 po profilaksisi başlandı
- **Tedavi başlangıcı** : HIV-RNA: 20303 IU/ml, CD4 sayısı: 124 hc/mm³
- **11/08/2023** tarihli HIV-RNA: 105 IU/ml, CD4 sayısı: 163 hc/mm³
- **16/11/2023** tarihli HIV-RNA: 114 IU/ml, CD4 sayısı: 295 hc/mm³
- **26/03/2024** tarihli HIV-RNA: 80 IU/ml, CD4 sayısı: 277 hc/mm³

Takip

- **11.08.2023**'de fizik muayenesinde **her iki kruriste eritemli plak lezyonları ve uylukta, gövdede, sırtta dağınık yerleşimli papüler lezyonlar , oral mukozada da sert ve yumuşak damakta mor plaklar** saptanması üzerine Dermatoloji tarafından punch biyopsisi yapıldı
- **31.08.2023** patoloji sonucu **Kaposi sarkomu** ile uyumlu saptandı
- **15.09.2023**'de **kriyoterapi** tedavi başlanan hastanın 3 seans sonrası yapılan tetkiklerinde sağ inguinal lenf nodu biyopsisi sonucu Kaposi sarkomu ile uyumlu malign tümöral infiltrasyon bulguları saptanması üzerine **01.08.2024**'de Onkoloji tarafından **lipozomal doksorubisin** tedavisi başlandı /**ECOG 0, HIV PCR: 56 IU/ml, CD4 sayısı : 340 hc/mm³**
- **16 seans kriyoterapi +, 6 kür lipozomal doksorubisin tedavisi sonrası 17.06.2025 PET-BT'de nüks bulgusu yok, yeni gelişen lezyon yok**
- **20/06/2025** tarihli **HIV-RNA: <33 IU/ml, CD4 sayısı: 286 hc/mm³**

Kaposi sarkomu tedavi önerileri

Kaposi Sarkom

ACTG Stage T0 (cilt ve / veya lenf düğümlerinin ve / veya sadece minimum ağız hastalığı)

- ART **(AII)** tek başına, ya da
- ART artı lipozomal doksorubicin **(AIII)**, hastalık tek başına ART'ye cevap vermezse; veya

ACTG evre T1 [geniş ve / veya semptomatik KS cilt lezyonları, kapsamlı oral hastalık, tümörle ilişkili ödem ve / veya ülserasyon veya herhangi bir viseral tutulum :

- Tercih edilen Terapi
 - ART artı lipozomal doksorubicin **(AI)**
- Alternatif Terapi
 - ART artı paclitaxel, lipozomal doksorubicin mevcut değilse **(AI) veya** lipozomal doxorubicin **(AII) veya** tedaviden sonra tekrarı
 - Oral pomalidomid artı tromboprofilaksi ile ART (örneğin, düşük doz aspirin 81 mg günlük) **(BII)**

Not: KS'li hastalarda sistemik kortikosteroidlerin veya diğer immünosupresatörlerin eşzamanlı kullanımı, KS'nin **(AII)** alevlenme potansiyeli göz önüne alındığında, yakın gözlem altında kaçınılmalıdır veya kullanılmalıdır.

- **ART, HIV uzmanı ve onkoloji ekibi iş birliğiyle** başlatılmalı ve sürdürülmelidir.
- Hasta ART kullanıyorsa tedavi **kesilmeden devam etmeli**, ancak gerekirse ilaç-ilaç etkileşimleri veya toksisite nedeniyle **rejim değiştirilebilir**.
- ART başlanmamış hastalarda, **kemoterapiden ≥ 7 gün önce** veya kemoterapi başladıktan sonra yan etkilerin kaynağını ayırt etmeyi sağlayacak bir zamanlamayla ART başlatılması önerilir.
- **ART kesintilerinden kaçınılmalıdır**; bu durum immün yetmezlik, oportunistik enfeksiyon ve mortalite riskini artırır.
- ART'nin sürdürülmesi, **kanser tedavisine toleransı ve sağkalımı iyileştirir**.
- **Viral yük ve CD4 izlemi** rutin aralıklarla yapılmalı; kemoterapi veya radyoterapi CD4 düşüşü ve lenfopeniye yol açabileceğinden **daha sık takip** gerekebilir.
- CD4 düşüklüğünün derinliği, fırsatçı enfeksiyon riski ve profilaksi gereksinimi açısından önemlidir; bu durumlarda **viral yük takibi**, HIV kontrolünü CD4 sayısından daha doğru yansıtabilir.



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

**Cancer in People
with HIV**

Version 1.2025 — September 5, 2025

HIV ile ilişkili kanserlerde kullanılan seçilmiş immünoterapötik ajanlar ve HIV rezervuarına gösterilmiş veya varsayılan etkileri

Ajan	Mekanizma	HIV ile ilişkili kanserde endikasyon	Advers etkiler	HIV rezervuarı üzerindeki potansiyel etki
Kontrol noktası inhibitörleri (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab vb.)	CTLA-4, PD-1 veya PD-L1 dâhil inhibitör T hücre reseptörlerini bloke ederek T hücre aktivasyonu ve hedef hücrelerin sitotoksik öldürülmesini sağlar	Akciğer kanseri, klasik Hodgkin lenfoma, baş-boyun kanseri, karaciğer kanseri	Yorgunluk, döküntü, artralji, pruritus, gastrointestinal toksisite, asteni, pulmoner toksisite, ateş, otoimmün fenomenler, baş ağrısı	Kanda işlenmemiş HIV RNA'da geçici artışlar ve HIV DNA'da azalmalar; plazma HIV RNA'sında değişken etkiler
Pomalidomid	Cereblon E3 ubiquitin ligazın substrat özgüllüğünü modüle eder, protein ekspresyonunu değiştirir; hücre döngüsü durması ve apoptoz indükler; T/NK hücre sitotoksitesini artırır, anjiyogenezi inhibe eder, sitokinleri ve mikroçevreyi modüle eder	KS (Kaposi sarkomu) için değerlendirme aşamasında	Tromboembolik olaylar, teratojenite, yorgunluk, asteni, sitopeniler, gastrointestinal toksisite, dispne, bel ağrısı	Bilinmiyor
İnterlökin-12 (IL-12)	Th1 tipi immün yanıtı güçlendirir	AIDS ile ilişkili KS	Ateş, yorgunluk, hematolojik toksisite, hepatik enzim artışı	HIV rezervuarı aktivasyonu ve potansiyel azalma
İnterlökin-7 (IL-7)	T hücre homeostazını ve timik çıktıyı artırır, TCR repertuarını genişletir	İleri immün yetersizlikte T hücre reaktivasyonu (doğrudan kanser tedavisi değil, yardımcı rol)	Lenfopeniyle ilişkili sitokin yanıtları, lokal reaksiyonlar	Latent HIV rezervuarını tetikleyebilir ve HIV replikasyonunu geçici olarak artırabilir
İnterlökin-15 (IL-15)	Naif ve hafıza fenotipli CD8+ T hücrelerinin hayatta kalmasını ve proliferasyonunu destekler	HIV-spesifik CD8+ T hücre yanıtını güçlendirmek amacıyla araştırma aşamasında	Sitokin ilişkili yan etkiler, ateş, titreme	HIV ile enfekte hücrelerin temizlenmesini destekleme potansiyeli
CCR5-Δ32 kök hücre nakli	CCR5 reseptörü olmayan hematopoetik kök hücreler kullanılarak HIV'in giriş yolu engellenir	HIV ve eşzamanlı hematolojik malignite (örn. akut miyeloid lösemi)	Nakil ile ilişkili mortalite/morbidite riskleri	HIV rezervuarının derin azalması veya potansiyel eradikasyon

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

- **Kaposi Sarkonu ile ilişkili Herpes Virus (KSHV) ilişkili risk:**
 - KSHV pozitif hastalarda **MCD** (multisentrik Castleman hastalığı) veya **KICS** (KSHV ilişkili sitokin sendromu) gibi ciddi komplikasyon riski artar.
 - **KSHV serolojisi** taraması düşünülmeli.
 - Pozitif veya öyküsü olanlarda **daha sık klinik ve laboratuvar takibi** (ateş, lenfadenopati, splenomegali, pansitopeni, ↑CRP, ↑IL-6, yüksek KSHV viremi).
- **Faz I pembrolizumab verileri:**
 - Kabul edilebilir güvenlik profili.
 - Olası tedaviye bağlı yan etkiler çoğunlukla **hafif (Grade 1, %20)** veya **orta (Grade 2, %53)**.
 - **En sık yan etkiler:** anemi, yorgunluk, bulantı, hipotiroidizm.
- **Fırsatçı enfeksiyon riski:**
 - **Tüberküloz reaktivasyonu** ve **mikobakteriyel hastalık alevlenmeleri** ile ilişkilendirildi.
 - Başlamadan önce **latent tüberküloz taraması** ve semptom takibi önerilir.

Kanser : Tedavi takibi

- Sistemik anti-kanser tedavisi ile ART arasındaki potansiyel **ilaç-ilaç etkileşimlerine** dikkat edilmeli
- **Kemoterapi ve radyoterapi**, ART'de stabil kişilerde bile CD4 sayımlarında öngörülemeyen bir düşüşle ilişkili olabilmekte, **fırsatçı enfeksiyon profilaksisi** bu nedenle kemoterapi ve radyoterapi ile kanser tedavisi gören kişilerde **herhangi bir CD4 sayım eşiğinde** düşünülmeli
- **Kaposi sarkomundan** etkilenen **lipozomal doksorubicin veya paklitaksel** tedavisi alan hastalarda **CD4 sayısında düşme riski artmamakta** olup standart fırsatçı enfeksiyon profilaksi önerileri uygulanmalı
- **Kemoterapi veya radyoterapi** tedavisinin **bitiminden bir ay sonra** CD4 sayımlarını tekrarlanması ve standart fırsatçı enfeksiyon profilaksi önerileri takip edilmeli
- Otolog veya allojenik kök hücre nakli geçiren kişiler profilaksi açısından standart ulusal / yerel rehberlerin önerilerine uyulmalı
- **Kanser tedavisi gören kişilerde fırsatçı enfeksiyon profilaksisinde:**
 - ✓ PCP profilaksisi,
 - ✓ Mantar profilaksisi (flukonazol 50 mg qd),
 - ✓ HSV / VZV profilaksisi,
 - ✓ NTM profilaksisi sadece tespit edilebilir HIV viral yükü olanlarda önerilmektedir.



HIV ve Transplantasyon

- ❖ **Siklosporin, takrolimus ve sirolimus**, transplant sonrası rejeksiyon ve GVHD'nin önlenmesinde temel immünosupresif ajanlardır.
- ❖ **Dar terapötik aralığı** nedeniyle hem etkinlik hem de toksisite açısından dikkatli izlem gereklidir.
- ❖ İmmünosupresif ilaçlar, kemoterapiler ve profilaktik tedaviler ile **ilaç-ilaç etkileşimlerini** en aza indirmek amaçlanmalıdır.
- ❖ İmmünosupresif tedavilerin dozu ve hedef ilaç düzeyleri, **nakil türüne, nakilden bu yana geçen süreye, nakil merkezine özgü protokollere, nakil alıcılarının tıbbi durumlarına ve diğer faktörlere bağlıdır.**
- ❖ Transplantasyon sonrası takipte HIV ile yaşayan bireylerde immünosupresif tedavi rejimleri, HIV-negatif alıcılarla aynı şekilde uygulanır; ancak akut rejeksiyon riski HIV-negatif SOT alıcılarına göre yaklaşık iki kat fazladır. Özellikle transplant öncesi **CD4/CD8 oranı ≥ 0.5** olan alıcılarda bu risk daha belirgindir ve yakın takip gerektirir.

İlaç- İlaç Etkileşimleri

Immuno-suppressants		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	FTR	MVC	LEN	BIC	CAB/ RPV	DTG	EVG/c	RAL	TAF	TDF
CS	prednisone	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	E11%	↑	↔	↔	↔
	azathioprine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
AM	mycophenolate	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↓a	↔	↓a D13%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑Eb
	cyclosporine	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	E	↓a	↓a	↓a	E	↔	E	↑a ^	E	E	↔	↑a	↔	E	Eb
CNI	tacrolimus*	↑a,c	↑a,c	↑a	↑a	↑a,c	↓a	↓a ♥	↓a	↓a	↔c	↔c	↔	↑a ^	↔	↔c	↔	↑a	↔	↔	↔b
	everolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↑ ^	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
mTOR	sirolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↑a ^	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔b
	anti-thymocyte globulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Other	basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

✓ Tercih Edilen Rejimler:

İkinci nesil **INSTI** temelli rejimler: **Biktegravir** veya **Dolutegravir** içeren kombinasyonlar (AII)

⊗ Kaçınılması Gerekenler:

Potent CYP3A4 inhibitörleri; Ritonavir (RTV), Kobisistat (COBI), Proteaz inhibitörü (PI) içeren rejimler (AII)

CYP3A4 indükleyicisi NNRTI'ler; Nevirapin (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirin (ETR) (AII)

❑ Tüm transplant alıcılarında immünosupresanların terapötik ilaç düzeyi izlemi (**TDM**) yapılmalı



Otoimmün Hastalıklar

- **Çalışma tipi:** Fransa'da 6 merkezde retrospektif, gözlemsel
- **Katılımcılar:** 9.480 HIV pozitif → %1,5'inde otoimmün hastalık → 32 hasta immünosupresif tedavi +
- **En sık hastalıklar:**
- Spondiloartropati (%28)
- İBH (%22)
- **En sık ilaç:** Metotreksat (%38), ardından azatiyoprin, sulfasalazin, infliksimab
- **İzlem süresi:** Ortalama 3,8 yıl



Article

Impact and Tolerance of Immunosuppressive Treatments in Patients Living with HIV with Inflammatory or Autoimmune Diseases

Zélie Guitton ^{1,*}, Nathalie Viget ², Laure Surgers ³, Antoine Cheret ⁴, Clotilde Fontier ⁵, Laurene Deconinck ⁶, Pierre Bataille ⁷, Agnès Meybeck ², Hélène Bazus ¹ and Olivier Robineau ^{2,8}

Table 2. Description of patient auto-immune disease, immunosuppressive treatment and outcome.

Autoimmune disease	
- autoimmune hepatitis (n, %)	3 (9)
- erythematosus lupus (n, %)	2 (6)
- Crohn's disease (n, %)	4 (12.5)
- Still disease (n, %)	2 (6)
- rheumatoid arthritis (n, %)	4 (12.5)
- psoriatic arthritis (n, %)	3 (9)
- Ulcerative colitis (n, %)	3 (9)
- Sarcoidosis (n, %)	1 (3)
- Spondyloarthritis (n, %)	9 (28)
- Vasculitis (n, %)	1 (3)
Immunosuppressive treatment	
- Azathioprine (n, %)	5 (16)
- Methotrexate (n, %)	12 (38)
- Mycophenolate mofetil (n, %)	4 (13)
- Sulfasalazine (n, %)	5 (16)
- Ciclosporin (n, %)	1 (3)
- Anakinra (n, %)	2 (6)
- Abatacept (n, %)	1 (3)
- Rituximab (n, %)	1 (3)
- Tocilizumab (n, %)	1 (3)
- Infliximab (n, %)	5 (16)
- Etanercept (n, %)	4 (13)
- Adalimumab (n, %)	4 (13)
- Certolizumab (n, %)	1 (3)
Infectious events under IST	
- Pneumonia (n, %)	6 (40)
- Upper respiratory tract infectious (n, %)	4 (27)
- Cutaneous infection (n, %)	3 (20)
- Digestive (n, %)	2 (13)
Hospitalization for an infectious event (n; %)	6 (40)

Article

Impact and Tolerance of Immunosuppressive Treatments in Patients Living with HIV with Inflammatory or Autoimmune Diseases

Zélie Guitton ^{1,*}, Nathalie Viget ², Laure Surgers ³, Antoine Cheret ⁴, Clotilde Fontier ⁵, Laurene Deconinck ⁶, Pierre Bataille ⁷, Agnès Meybeck ², Hélène Bazus ¹ and Olivier Robineau ^{2,8}

Table 3. Description of the infectious events.

Patient	Gender	Age	AD Type	Type of Infection	Type of IST	Delay between IST Initiation and Infectious Event (Year)	Management	Death
1	F	57	Autoimmune hepatitis	dermohypoderma	Mycophenolate mofetil	9.1	hospitalization	no
2	M	64	Rheumatoid Arthritis	tuberculosis reactivation	Methotrexate	0.1	hospitalization	no
2	M	64	Rheumatoid Arthritis	bacterial pneumonia	Abatacept	0.9	hospitalization	no
2	M	64	Rheumatoid Arthritis	salmonella colitis	Abatacept	2.2	outpatient	no
2	M	64	Rheumatoid Arthritis	bacterial pneumonia	Abatacept	3.5	outpatient	no
3	F	68	Crohn disease	bacterial otitis	Infliximab	1.9	outpatient	no
3	F	68	Crohn disease	oral candidiasis	Infliximab	2.5	outpatient	no
4	F	76	Spondyloarthritis	cutaneous abscess	Etanercept	12.0	outpatient	no
5	F	51	Still disease	bacterial pneumonia	Ciclosporin	0.1	hospitalization	no
5	F	50	Still disease	oral candidiasis	Ciclosporin	1.2	outpatient	no
6	M	47	Vasculitis	clostridium colitis	Rituximab	0.1	hospitalization	no
6	M	47	Vasculitis	dental abscess	Rituximab	0.2	outpatient	no
7	M	52	Spondyloarthritis	bacterial pneumonia	Etanercept	1.2	outpatient	no
8	M	32	Spondyloarthritis	zoster	Adalimumab	13.0	outpatient	no
9	F	74	Lupus	legionella pneumonia	Mycophenolate mofetil	0.3	hospitalization	no

AD: Auto-immune disease; IST: immunosuppressive treatment.

- **Enfeksiyonlar:** 15 olay / 9 hasta (%28)
- Çoğu pnömoni ve ÜSYE
- 6 vaka hastaneye yatış +
- Ölüm yok, HIV virolojik başarısızlık yok
- **Bağışıklık yanıtı:** CD4 sayısı artmış (629 → 827/mm³, p=0.04)
- **Son durum:** Hastaların %81'i otoimmün hastalık remisyonunda
- **Sonuç:** HIV pozitif hastalarda immünsupresif tedaviler **dikkatli takip ile güvenli ve etkili**

Vedolizumab and ART in recent HIV-1 infection unveil the role of $\alpha 4\beta 7$ in reservoir size

Maria Reyes Jimenez-Leon¹, Carmen Gasca-Capote¹, Cristina Roca-Oporto¹, Nuria Espinosa¹, Salvador Sobrino², Maria Fontillon-Alberdi³, Ce Gao^{4,5}, Isabelle Roseto^{4,5}, Gregory Gladkov^{4,5}, Inmaculada Rivas-Jeremias¹, Karin Neukam¹, Jose German Sanchez-Hernandez⁶, Raul Rigo-Bonnin⁷, Antonio J Cervera-Barajas⁸, Rosario Mesones⁸, Federico Garcia⁹, Ana Isabel Alvarez-Rios¹⁰, Sara Bachiller¹, Joana Vitale¹, Alberto Perez-Gomez¹, Maria Inés Camacho-Sojo¹, Isabel Gallego¹, Christian Brander¹¹, Ian McGowan¹¹, Beatriz Mothe^{12,13}, Pompeyo Viciano¹, Xu Yu^{4,5}, Mathias Lichterfeld^{4,5}, Luis F Lopez-Cortes¹, Ezequiel Ruiz-Mateos¹

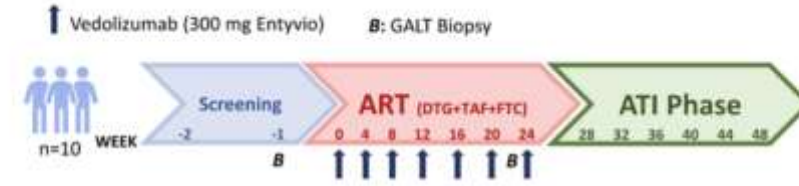


Figure 1. Clinical trial design. Ten individuals with HIV-1 diagnosis in acute/recent infection phase were enrolled. Participants started ART together with vedolizumab infusions (300 mg) at week 0, 4, 8, 12, 16, 20, and 24. At week 24, ART and vedolizumab treatments were interrupted. Biopsies were obtained from ileum and cecum at week 0 and 24. GALT, gut-associated lymphoid tissue; ART, antiretroviral therapy; ATI, analytic treatment interruption.

- **Vedolizumab**, İBH (ÜK, Crohn) tedavisinde kullanılan, **$\alpha 4\beta 7$ integrinini** hedefleyen bir insanlaştırılmış monoklonal antikor olup bağırsak mukozasına lenfosit göçünde kilit rol oynayan bu integrini bloke ederek bağışıklık hücrelerinin bağırsak mukozasına yönelimini engellemekte
- Faz 1b çalışma, **10** HIV-pozitif bireyde **24 hafta** boyunca vedolizumab + ART uygulandı, ardından ART kesilerek analitik tedavi kesintisi (ATI) yapılmış.
- ATI sonrası hiçbir katılımcı tam viral remisyonda kalmadı, ancak **vedolizumab grubunda viral rebound süresi ve ART'siz kalma süresi (medyan 24 hafta) kontrol grubuna göre uzun (8 hafta)**
- **Bağırsak ilişkili lenfoid dokudaki HIV rezervuarı, periferik kandan daha güçlü şekilde viremiyle ilişkili** bulunmuş.
- **Vedolizumab düzeyleri ve $\alpha 4\beta 7$ + bellek CD4 T hücreleri** HIV rezervuar boyutu ve viral rebound zamanının önemli belirteçleri olarak tanımlanmış.
- **Sonuç:** Vedolizumab tek başına HIV'i baskılamada yeterli değil, ancak kombinasyon stratejileri için umut verici bir yaklaşım olabilir. Bulgular, HIV eradikasyon stratejilerinde **$\alpha 4\beta 7$ integrin** hedeflemenin potansiyel rolünü destekliyor.

Kriptokokkoz / BYYS

 **Endikasyon:** Terapötik lomber ponksiyon ve semptomatik tedavilere (analjezi, anti-emetik, anti-epileptik vb.) rağmen semptomların dirençli olarak devam etmesi

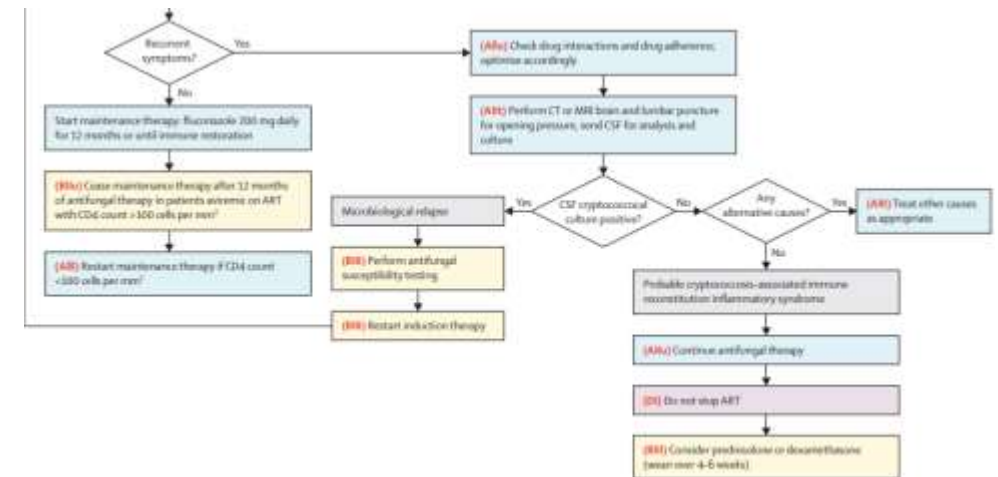
📌 **Prednizolon / Prednizon: 0.5–1.0 mg/kg/gün**

📌 **Deksametazon:** 0.2– 0.3 mg/kg/gün

Süre: 4–6 hafta içinde kademeli azaltma
(Nadiren ikinci kür gerekebilir)

⚠️ Önemli Noktalar: Antifungal tedaviye devam edilmeli, ART kesilmemeli

- (A1f) For patients with suspected paradoxical C-IRIS, carefully exclude recurrent cryptococcal disease or new infective or non-infective conditions before attributing symptoms and signs to C-IRIS. Perform a brain MRI and lumbar puncture to measure opening pressure and get CSF for microbiological, cellular, and biochemical analyses.
- (A1g) Treatment of C-IRIS should include therapeutic lumbar puncture and symptomatic therapy, such as analgesia, antiemetics, and antiepileptics if appropriate.
- (A1h) Continue antifungal therapy.
- (B1i) High-dose prednisolone or prednisone (usually 0.5–1.0 mg/kg daily) or dexamethasone (usually 0.2–0.3 mg/kg daily), weaned over 4–6 weeks can be considered in those with persistent symptoms who are unresponsive to therapeutic lumbar punctures. Rarely, a second steroid course with taper is needed.
- (D1j) Do not stop ART.



Tüberküloz ile İlişki BYYS

- **Yüksek riskli hastalarda** ($CD4 \leq 100/mm^3$ ve tüberküloz tedavisinin başlanmasından sonraki 30 gün içinde ART başlanan; rifampisin direnci, Kaposi sarkomu veya aktif hepatit B bulunmayan hastalarda) :
 - **Prednizon profilaksisi (40 mg/gün 2 hafta, ardından 20 mg/gün 2 hafta)** uygulanabileceği belirtilmektedir.
- **Paradoksal BYYS geliştiğinde orta–ağır olgularda steroid tedavisi:**
 - Rifampisin temelli rejimlerde **Prednizon 1,5 mg/kg/gün 2 hafta ardından 0,75 mg/kg/gün 2 hafta,**
 - Rifabutin + PI bazlı rejimlerde ise **1,0 mg/kg/gün 2 hafta ardından 0,5 mg/kg/gün 2 hafta** önerilmekte (Klinik yanıtı göre tedavinin genellikle **4 haftada** azaltılarak kesilmesi, ancak gerekirse **2–3 aya kadar** uzatılabileceği belirtilmekte)

TB-Associated IRIS

Preventing Paradoxical TB-IRIS

- In high-risk patients (i.e., starting ART within 30 days after TB treatment initiation and a CD4 count $\leq 100/mm^3$) who are responding well to TB therapy and who do not have rifampin resistance, Kaposi sarcoma, or active hepatitis B (BI): prednisone 40 mg/day for 2 weeks, then 20 mg/day for 2 weeks

Managing Paradoxical TB-IRIS

- Paradoxical reaction/IRIS that is not severe may be treated symptomatically (CIII).
- For moderately severe paradoxical TB-IRIS, use of prednisone is recommended (AI).
- In patients on a rifampin-based regimen: prednisone 1.5 mg/kg/day for 2 weeks, then 0.75 mg/kg/day for 2 weeks
- In patients on a rifabutin plus boosted PI-based regimen: prednisone 1.0 mg/kg/day for 2 weeks, then 0.5 mg/kg/day for 2 weeks
- Taper over 4 weeks (or longer) based on clinical symptoms; a more gradual tapering schedule over 2 to 3 months is recommended for patients whose signs and symptoms have not improved or have worsened due to tapering (BIII).

Other Considerations in TB Management

- Adjunctive corticosteroid is recommended for patients with HIV-related TB involving the CNS (AII).
- Dexamethasone has been used for CNS disease with the following dosing schedule: 0.3–0.4 mg/kg/day for 2–4 weeks, then taper by 0.1 mg/kg per week until 0.1 mg/kg, then 4 mg per day and taper by 1 mg/week; total duration of 12 weeks^d
- Despite the potential of drug–drug interactions, rifamycins remain the most potent TB drug and should remain as part of the TB regimen, unless a rifamycin-resistant isolate is detected or the patient has a severe adverse effect that is likely due to the rifamycin (please refer to the Dosing Recommendations for Use of ARV and Anti-TB Drugs for Treatment of Active Drug Sensitive TB below and the Tuberculosis/HIV Coinfection section of the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines for dosing recommendations involving concomitant use of rifampin or rifabutin and different ARV drugs).
- Intermittent rifamycin use can result in the development of resistance in patients with HIV and is not recommended (AI).

Tüberküloz Menenjitisi

- Merkezi sinir sistemi tüberkülozu bulunan hastalarda adjuvan kortikosteroid tedavisi (**deksametazon 0,3–0,4 mg/kg/gün, 2–4 hafta, ardından kademeli azaltma ile toplam 12 hafta**) kılavuzlarda önerilmekte

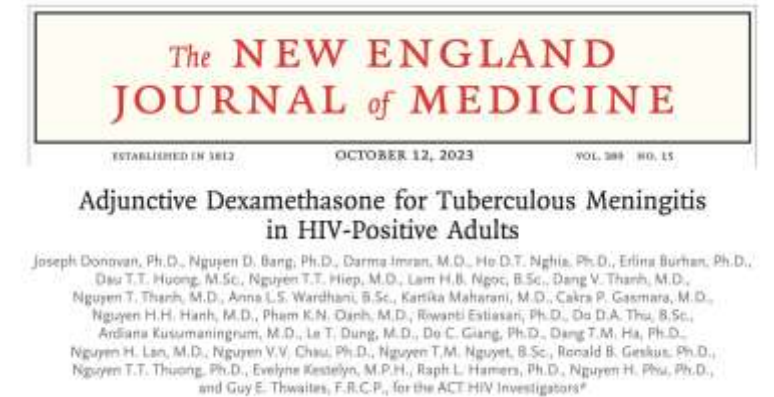
Other Considerations in TB Management

- Adjunctive corticosteroid is recommended for patients with HIV-related TB involving the CNS (**AI**).
- Dexamethasone has been used for CNS disease with the following dosing schedule: 0.3–0.4 mg/kg/day for 2–4 weeks, then taper by 0.1 mg/kg per week until 0.1 mg/kg, then 4 mg per day and taper by 1 mg/week; total duration of 12 weeks^d

|| A recent clinical trial (N Engl J Med 2023;389:1357-1367) did not show statistically significant benefit in use of adjunctive corticosteroids with anti-TB therapy in HIV-associated TB meningitis (HR for death 0.85 [95% CI, 0.66–1.10]). The study, however, did not show any evidence of corticosteroids harm either. The study has some limitations, and it might have been underpowered to detect corticosteroids effect on survival (more than 50% of study population had advanced HIV disease, i.e. CD4 $\leq$ 50 cells/mm³; the study was conducted in resource limited settings). The study results do not definitely demonstrate the role of corticosteroids in the management of TB-meningitis in PLWH. As no harm from their use was seen and there is still uncertainty about their benefit, adjunctive corticosteroids are still recommended in PLWH and TB meningitis.



- Bununla birlikte, HIV ile ilişkili tüberküloz menenjitinde, çoğunluğu ileri evre HIV hastalığı olan (CD4 $\leq$ 50 hücre/mm³) bireylerde ve kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde yürütülen bir randomize klinik çalışmada, deksametazon tedavisinin mortalite ve BYYS üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fayda sağlamadığı, ancak zararlı bir etkisinin de gösterilmediği bildirilmekte



Pneumocystis jirovecii pnömonisi

- Orta-şiddetli *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi varlığında (parsiyel oksijen basıncının 70 mmHg'nin altında olması veya alveolar-arteryal oksijen basınç farkının ≥ 35 mmHg bulunması durumunda) tedaviye en geç ilk 72 saat içinde başlanmak üzere;
- **Prednizon**, ilk 5 gün boyunca 40 mg günde iki kez, sonraki 5 gün boyunca 40 mg günde bir kez ve tedavinin 11–21. günleri arasında ise 20 mg günde bir kez olacak şekilde kademeli olarak azaltılarak toplam 21 gün süreyle verilmesi önerilmekte

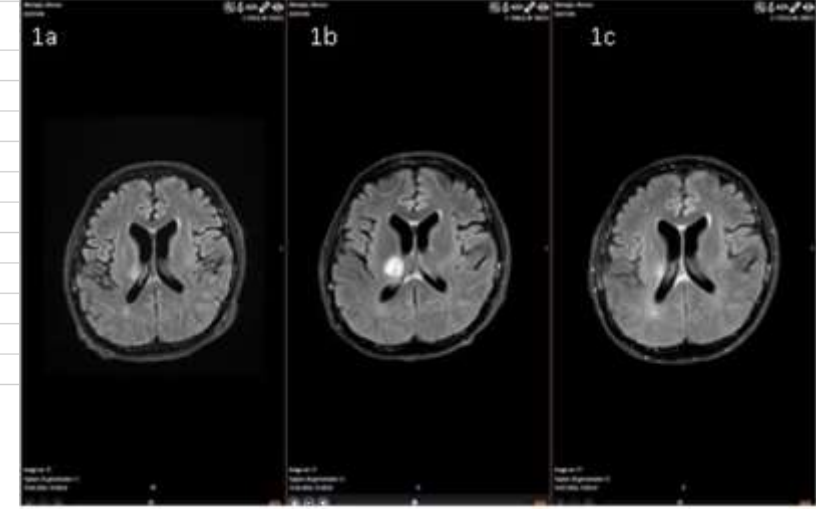
	Drug / Dose	Comments
Preferred therapy	TMP-SMX 5 mg/kg tid TMP iv/po + 25 mg/kg tid SMX iv/po	Monitor myelotoxicity (mainly neutropenia), kidney function and electrolytes (mainly high potassium)
	+ prednisone 40 mg bid po 5 days 40 mg qd po 5 days 20 mg qd po 10 days If $\text{PaO}_2 < 10$ kPa or < 70 mmHg or alveolar/arterial O_2 gradient > 35 mmHg. Start prednisone preferentially 15-30 min before TMP/SMX	Benefit of corticosteroids if started within 72 hours after start of treatment
Alternative therapy for moderate to severe PcP	primaquine 30 mg (base) qd po	Check for G6PD deficiency
	+ clindamycin 600-900 mg tid iv/po	
	OR pentamidine 4 mg/kg qd iv (infused over 60 min.)	
	For each regimen: + prednisone 40 mg bid po 5 days 40 mg qd po 5 days 20 mg qd po 10 days If $\text{PaO}_2 < 10$ kPa or < 70 mmHg or alveolar/arterial O_2 gradient > 35 mmHg. Start prednisone preferentially 15-30 min before TMP/SMX	Benefit of corticosteroids if started within 72 hours after start of treatment Some studies support the addition of caspofungin or other echinocandins to standard treatment in persons with moderate-severe PcP (can be considered, but not mandatory)

Olgu 3



- 48 yaş, erkek, 2023’de sol kol ve sağ bacak güçsüzlüğü ile başvuru (HIV RNA 78.038 kopya/ml ve CD4 sayısı 68/mm³)
- ART (biktegravir/tenofovir alafenamid/emtrisitabin) sonrası kısa süreli klinik düzelme gözlenen ancak iki ay içinde hızla kötüleşerek ajitasyon, yatağa bağımlılık ve yutma güçlüğü ile tekrar başvuran hastanın CD4: 36/mm³ , **BOS JC virüs DNA +** saptanması üzerine MR görüntülemeleri ile birlikte **PML** olarak değerlendirildi

Laboratuvar ve fizik muayene bulguları	Pembrolizumab tedavisi öncesi	Pembrolizumab tedavisinin 1.dozu sonrası
(BOS) Basiç	Normal	Normal
(BOS) Görünüm	Berrak	Berrak
(BOS) Protein	42 mg/dl	77 mg/dl
(BOS) Glukoz	67 (Eş zamanlı parmak ucu kan şekeri:137) mg/dl	61 (Eş zamanlı parmak ucu kan şekeri:106) mg/dl
(BOS) Hücre sayısı-cinsi	Eritrosit: 13/ mm ³ , Lökosit:0 /mm ³	Eritrosit:3/ mm ³ , Lökosit:4 /mm ³
(BOS) JC-virüs PCR	<100 kopya/ml	<100 kopya/ml
(BOS) HIV RNA	Negatif	Negatif
HIV RNA	<33 IU/ml	<33 IU/ml
CD4 hücre sayısı / mm ³	36	52
	Pembrolizumab tedavisi öncesi	Pembrolizumab tedavisinin 3.dozu sonrası
Glaskow Koma Skoru (GKS)	13	14
Nörolojik muayene bulguları	Dezoryante, non-koopere, iletişim gözler aracılığı ile Afazik konuşma mevcut Ense sertliği yok Kraniyal sinir muayenesi olağan, patolojik refleks yok Mimik kasların kullanımı doğal, üst ekstremité kas gücü bilateral 2/5, alt ekstremité kas gücü bilateral 2/6, yaygın tüm vücut kaslarında rijidite hali	Dezoryante, kısmi koopere, çevreye yanıt artmış Anlamlı birkaç kelime kurabiliyor Ense sertliği yok Kraniyal sinir muayenesi olağan, patolojik refleks yok Mimik kaslarına ek olarak boyun, kol ve bacak kaslarını sürekli olmamakla birlikte istemli kullanımı mevcut, üst ekstremité kas gücü bilateral 3/5, alt ekstremité kas gücü 2/5, rijidite hali azalmakla beraber sebat etmekte



- Endikasyon dışı onayı ile **pembrolizumab** tedavisi Haziran–Ağustos 2024 arasında üç doz şeklinde uygulandı
- Tedavi sonrası hastada klinik ve radyolojik iyileşme; MRG’de lezyon boyutlarında küçülme, kas gücünde artış, ajitasyon ve konuşma bozukluğunda belirgin düzelme gözlemlendi

- Çok merkezli, retrospektif, **79 PML hastasında** immün kontrol noktası inhibitörlerinin (**pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab**) gerçek yaşam etkinliğini değerlendirilmiş
- %48'i hematolojik malignite, %18'i primer immün yetmezlik, **%15'i HIV/AIDS**, %10'u inflamatuvar hastalık, %6'sı solid neoplazm ve %3'ü transplant öyküsüne sahip
- **Pembrolizumab** en sık kullanılan ajandı (%67).
- Bir yıllık sağkalım oranı **%51,9** (41/79) olarak bulundu.
- **PML-IRIS, hastaların %19'unda** görülmüş. Tedavi öncesi PD-1 ekspresyonu sağ kalanlar ve kaybedenler arasında fark göstermemiş
- Takipte **kontrast tutulumu gelişimi** (OR 3,16; %95 GA 1,20–8,72; p=0,02) bir yıllık sağkalım ile ilişkili
- **Sağ kalanlarda** beyin-omurilik sıvısında JC virüs DNA yükü 1. ayda belirgin şekilde azalmış (**p<0,0001**). Toplam **32 advers olay 24 hastada (%30,4)** izlenmiş ve **7 hastada (%29,1)** tedavi kesilmiş

TABLE 3. Survival, causes of death at 12 months, and indirect indicators of biological activity of ICI

	All, n = 79	Hematological Malignancies, n = 38	Primary Immunodeficiencies, n = 14	HIV/ AIDS, n = 12	Chronic Inflammatory Diseases, n = 8	Solid Neoplasm, n = 5	Transplant Recipients, n = 2
Survivors at 12 months after ICI initiation, n (%)	41 (51.9)	19 (50)	8 (57.1)	6 (50)	5 (62.5)	3 (60)	0 (0)
Death from any cause, n (%)	38 (48.1)	19 (50)	6 (42.9)	6 (50)	3 (37.5)	2 (40)	2 (100)
Death from PML, n (%)	26 (32.9)	15 (38.5)	4 (28.6)	2 (16.7)	1 (12.5)	2 (40)	2 (100)
Death from PML-IRIS, n (%)	7 (8.9)	3 (7.7)	—	2 (16.7)	2 (25)	—	—
Death from PML and underlying condition, n (%) ^a	3 (3.8)	—	1 (7.1)	2 (16.7)	—	—	—
Death from underlying condition, n (%) ^a	2 (2.5)	1 (2.6)	1 (7.1)	—	—	—	—
Time between ICI initiation and death, days, median (IQR _{25–75})	56 (31.3–74.8)	56 (38–84)	162 (84–231.8)	48 (28–58.3)	21 (20.5–40.5)	23.5 (17.8–29.3)	19.5 (19.3–19.8)
MRI contrast-enhancing lesion at least once during follow-up, n (%)	32 (45.1) [71/79]	15 (42.9) [35/38]	7 (50)	6 (60) [10/12]	4 (66.7) [6/8]	0 [4/5]	0
PML-IRIS during follow-up, n (%)	15 (19)	6 (15.8)	1 (7.1)	5 (41.7)	3 (37.5)	0	0
>1 log copies/ml CSF JCV DNA decrease at least once during follow-up, n (%)	30 (58.8) [51/79]	12 (52.2) [23/38]	7 (63.6) [11/14]	6 (60) [10/12]	3 (75) [4/8]	2 (66.7) [3/5]	—
Any of the 3 surrogate markers of an effect of the therapy, n (%)	48 (60.8)	22 (57.9)	10 (71.4)	8 (66.7)	6 (75)	2 (40)	0

Multicenter Study > Ann Neurol. 2023 Feb;93(2):257–270. doi: 10.1002/ana.26512. Epub 2022 Oct 17.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors

Xavier Boumaza¹, Baptiste Bonneau², Damien Roos-Weil³, Carmela Pinnetti⁴, Sebastian Rauer⁵, Louisa Nitsch⁶, Arnaud Del Bello⁷, Ilija Jelcic⁸, Kurt-Wolfram Sühs¹⁰, Jacques Gasnault^{11–12}, Yasemin Goreci¹³, Oliver Grauer¹⁴, Sharmilee Gnanapavan¹⁵, Rebecca Wicklein¹⁶, Nicolas Lambert¹⁷, Thomas Perpoint¹⁸, Martijn Beudel^{19–20}, David Clifford²¹, Agnès Sommet², Irene Cortese²², Guillaume Martin-Blondel¹ & 23, Immunotherapy for PML Study Group

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 36151879 PMCID: PMC10092874 DOI: 10.1002/ana.26512

Yaklaşım	Tanım / Mekanizma	Örnekler	Klinik durum / Notlar
Geniş nötralizan antikorlar (bNAbs / GNA)	HIV Env'e bağlanarak virüsün hücre girişini engelleyen, farklı suşlara karşı geniş nötralizasyon gösteren monoklonal antikorlar.	VRC01, 3BNC117 (teropavimab), 10-1074 (zinlirvimab), PGT121	Monoterapi genellikle yetersiz — kombinasyonlar ve yarı ömür uzatma araştırılıyor. Örnek: teropavimab + zinlirvimab + lenacapavir (Faz-1b, randomize, kör, kanıt-kavram; NCT04811040) — 6 aylık uzun etkili rejim potansiyeli gösterdi (güvenlik/26 haftalık baskılama).
Adaptif hücresel immünoterapi	Laboratuvarda genişletilmiş HIV-spesifik veya modifiye T hücrelerinin hastaya verilmesi.	VST'ler (virus-specific T cells), özelleştirilmiş CD8+ T hücreleri	DeneySEL, bazı kohortlarda viral kontrol ve rezervuar etkileri gösterildi; lojistik ve HLA uyumu zorlukları.
TLR agonistleri	Toll-like receptor'leri aktive edip antiviral innate yanıtı ve antijen sunumunu artırır; bazen bağışıklık «uyanişı» (latency reversal) sağlar.	Vesatolimod (TLR7 agonist), MGN1703 (TLR9 agonist)	Faz I/II çalışmaları; genelde aşılar veya bNab'larla kombinasyonlarda deneniYor. Güvenlik profil ve immün aktivasyon doz bağımlı.
Sitokin/İmmün destek ajanları	CD8+/NK aktivitesini artıran veya T hücre proliferasyonunu destekleyen rekombinant sitokinler/agonistler.	ALT-803 (IL-15 süperagonist), rekombinant IL-2, interferon-α	Potansiyel rezervuar temizleme + immün güçlendirme; sitokin toksisitesi riski ve dozlama konusu.
Kimerik antijen reseptör (CAR) T hücreleri	Genetik olarak hedef spesifik reseptör eklenmiş T hücreleriyle HIV-pozitif hücrelerin tanınması ve öldürülmesi.	Anti-Env CAR-T, CCR5-edited CAR yaklaşımları	Önklilik/erken faz çalışmaları; güvenlik & hedef seçimi anahtar sorunlar.
Latentiteyi tersine çeviren ajanlar (LRA)	Uyuyan/latent HIV provirüsünü transkripsiyona sokup hedeflenebilir hale getirir (kick), ardından temizleme stratejileri ile kombine edilir (kill).	Romidepsin, Vorinostat, Bryostatin	Tek başına kısıtlı; bNab, ICI veya hücreSEL tedavilerle kombinasyon hedefleniyor (ör: romidepsin + bNab çalışmaları).
CCR5 hedefleme / gen düzenleme	Virüs girişini engellemek veya hedef hücreleri dirençli hale getirmek (rezervuarı azaltma amacı).	CCR5-Δ32 kök hücre nakli, CRISPR/Cas yaklaşımları	Kök hücre nakli örnekleri (tedavi/erkek «Berlin/London» vakaları) nadir ve yüksek riskli; gen düzenleme deneySEL.
Kombinasyon stratejileri (multi-modal)	Yukarıdaki yaklaşımların sinerjik kombinasyonu (ör. LRA + bNab + immune booster)	LRA + bNab, vedolizumab + bNab + lenacapavir gibi	Güncel eğilim: tek ajan yeterli değil, kombinasyonlar daha umut verici; faz 1/2 çalışmaları sürüyor.



- Geri bildirimleriniz için;



- **TEŞEKKÜRLER ..**