

KLİMİK ANADOLU HIV SİMPOZYUMU

26-28 EYLÜL 2025

Çukurova Üniversitesi,
İ. Akif Kansu Toplantı Salonu, Adana



HIVÇG

KLİMİK DERNEĞİ
HIV/AIDS ÇALIŞMA GRUBU



Akılcı ART Kullanımı

Dr. Yakup Demir
Diyarbakır Memorial Hastanesi

Sunum akışı

- Giriş
- ART'nin Temel İlkeleri
- İlk Basamak Rejimler
- Akılcı Kullanımın Unsurları
- Özel Durumlarda ART
- ART Direnci ve Yönetimi
- Hasta Uyumu (Adherence)
- Gelecek Perspektifler
- Sonuç

GİRİŞ



Türkiye’de 1985- 15 Ağustos 2025 arasında bildirilen **HIV ile yaşayan kişi sayısı 51.469’dur.**¹

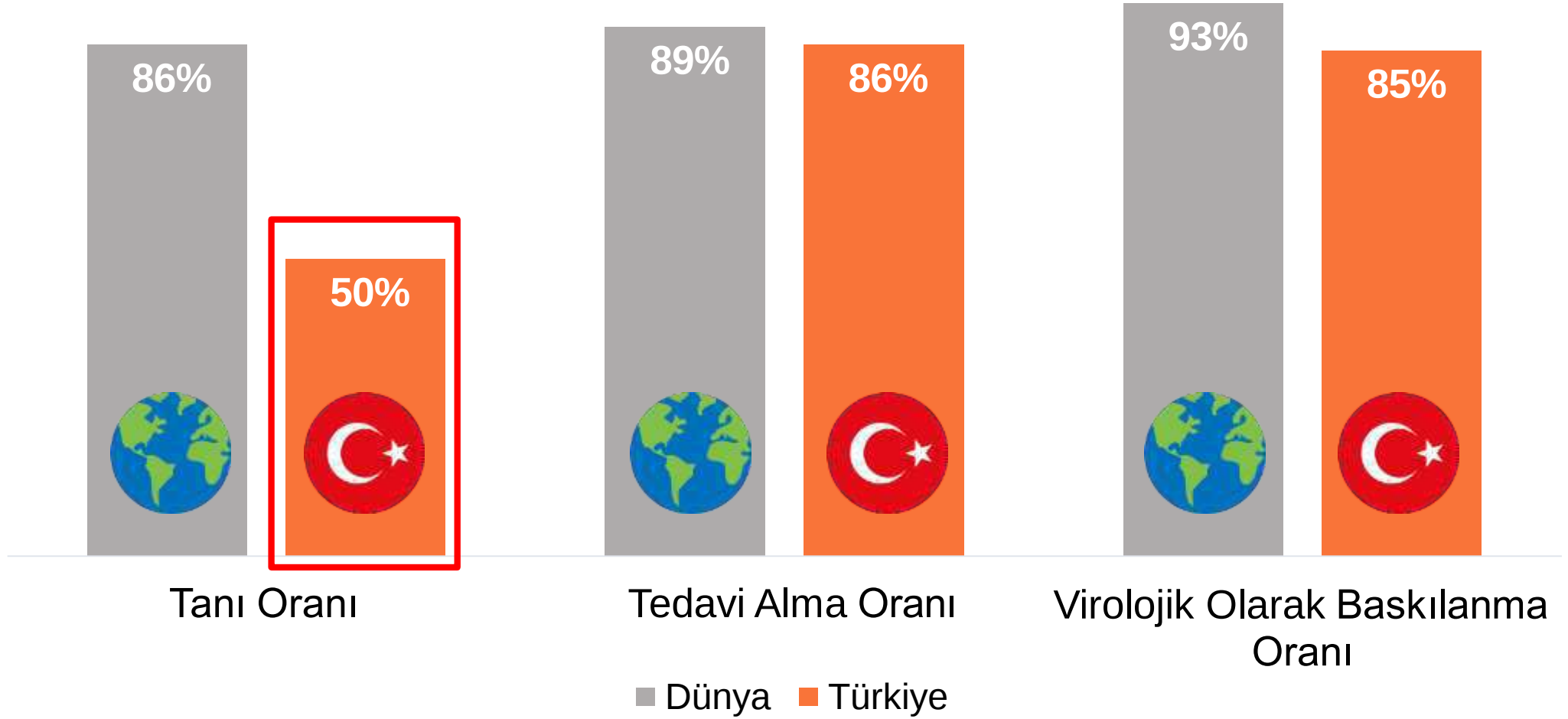


2024 yılında **6.132 yeni olgu bildirilmiştir.**

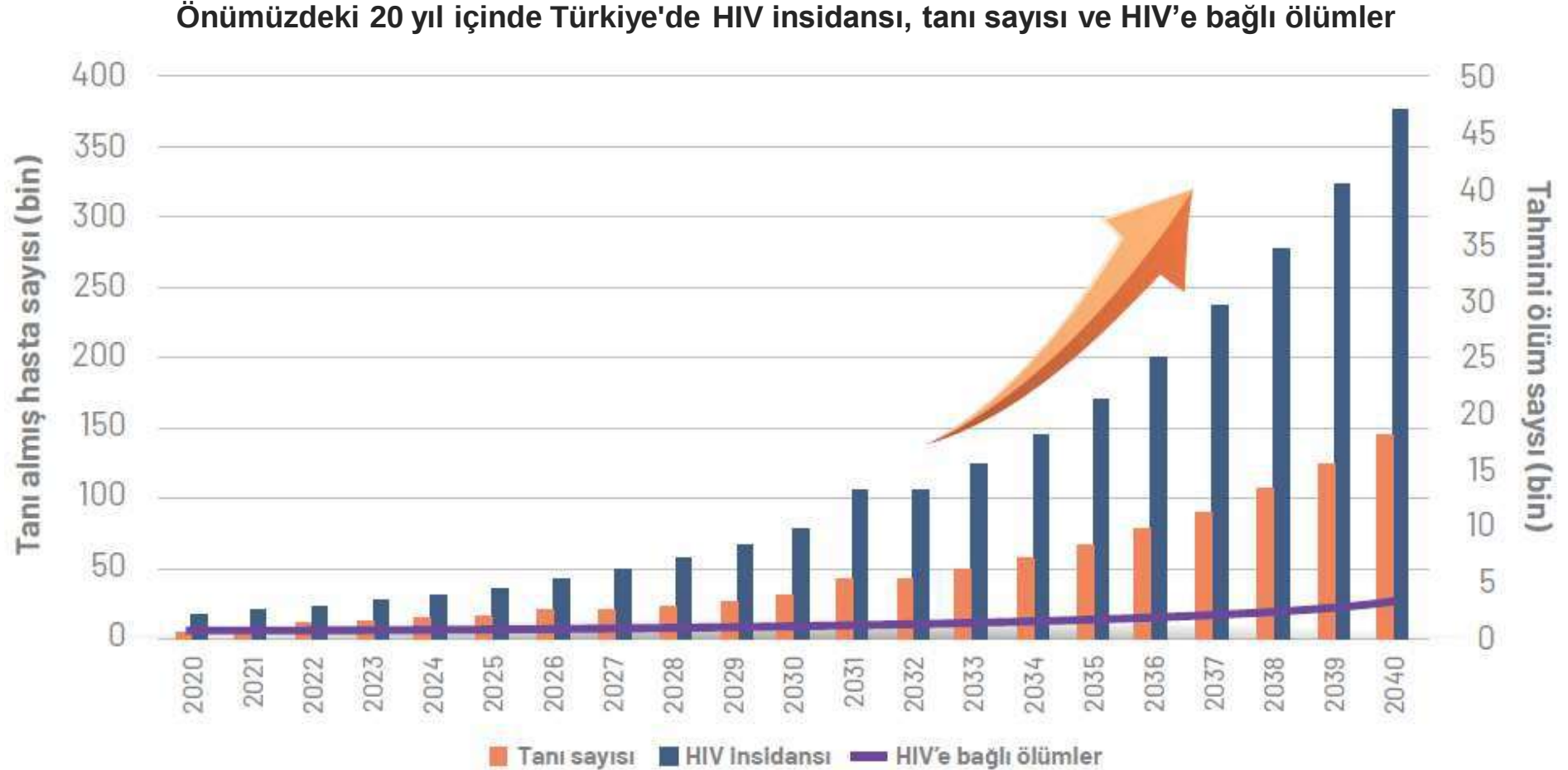
HIV / AIDS İSTATİSTİKLERİ				
HIV / AIDS TOPLAM VAKA VE ÖLÜM SAYILARININ SON 5 YIL DAĞILIMI*				
YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2021	4236	105	4341	55
2022	5996	128	6124	72
2023	6562	155	6717	73
2024	5995	137	6132	62
2025	604	28	632	5

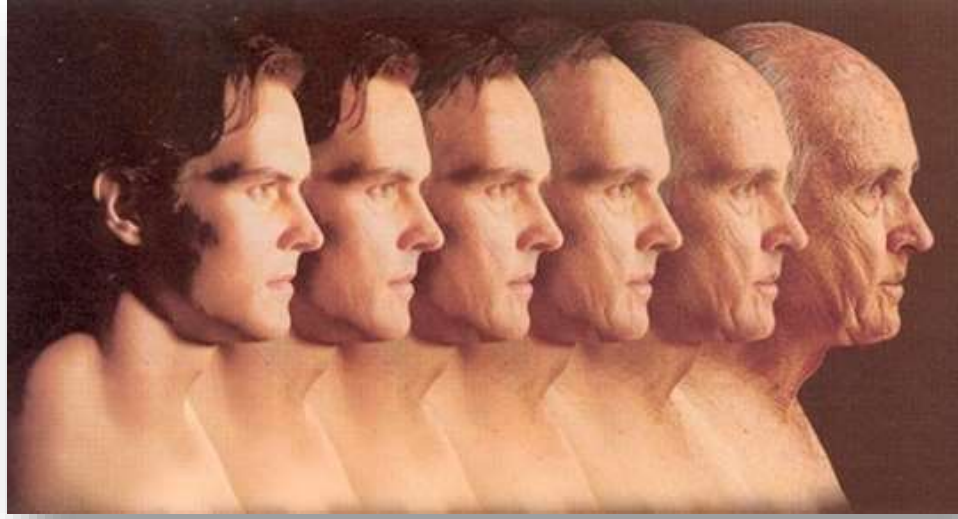
*15 Ağustos 2025 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar. Önceki yıllara ait vaka bildirimi devam ettiği için tablodaki sayılar yıllar içerisinde değişiklik gösterebilmektedir.

UNAIDS HEDEFLERİNDE NEREDEYİZ?



2040 yılında HIV prevalansı 2,4 milyona ulaşacak





Yaşam süresi

Komorbiditeler

> 50 yaş HİYK

- 2010: %28
- 2030: %73

Modelleme Çalışması: 2030 HİYK KVH %78

FDA Approval of HIV Medicines

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

6 yıl ilaçsız bir dönem (☹️), Binlerce mortalite
Başlangıçta 30 tablete yakın günlük ilaç alımı (pill burden)
1980'de ortalama yaşam beklentisi 10-20 yıl.
30 dan farklı etken madde
Jenerik 222 ARV başvurusu onaylandı
194 jenerik ilaç hala piyasada.
PrEP te onaylı 2 ilaç
11 tek tablet rejimi (😊)

AI: Attachment Inhibitor; CA: CCR5 Antagonist; CI: Capsid Inhibitors; FDC: Fixed-Dose Combination; FI: Fusion Inhibitor;
INSTI: Integrase Inhibitor; NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase
Inhibitor; PE: Pharmacokinetic Enhancer; PI: Protease Inhibitor; PAI: Post-Attachment Inhibitor; PrEP: Pre-exposure prophylaxis

Drugs in gray are no longer available and/or are no longer recommended for use in the United States by the HHS HIV/AIDS medical practice guidelines. These drugs may still be used in fixed-dose combination formulations.

*Fixed-dose combination brand products that are available as generic only.

For more information, visit HIVinfo.NIH.gov.



1980'lerde HIV/AIDS tanısı alan Ron Woodroof'un gerçek hikayesi

Stigmanın başlangıcı (eşcinsel hastalık)

O dönemde onaylanan sadece AZT, yüksek dozlarda alınıyordu.(hem umut hem de hayal kırıklığı)

Meksika'dan ve başka ülkelerden ilacı getirip hastalara satıyordu. (FDA onaylı olmayan ilaçlar)

FDA ile çatışma dönemi

Ron'un ömrü beklenenden uzun sürüyor



Akılcı ART kullanımının hedefleri:

- Virüs baskılanması
- İmmün sistemin korunması
- Oportunistik enfeksiyonların önlenmesi
- Yaşam süresi ve kalitesinin artırılması
- Toplumsal bulaşı azaltmak
- Direnç gelişiminin önlenmesi



- Serodifferent gay çiftler arasında yapılan çok merkezli bir çalışma
- 14 Avrupa ülkesinde, 75 merkezde yürütüldü.
- 2010–2017 arasında 972 gay çift katıldı, 782 çift 1593 “çift-yılı” takip edildi.
- Dahil edilme: HIV-pozitif partnerin viral yükü <200 kopya/mL, HIV-negatif partnerin PrEP/PEP kullanmaması, kondomsuz cinsel birliktelik.
- HIV testleri yapıldı; serokonversiyon varsa filogenetik analizle eşleşme kontrol edildi.
- 76.088 kondomsuz anal ilişki kaydedildi.
- 15 HIV enfeksiyonu gelişti ancak hiçbir partnerler arasında genetik olarak bağlantılı değildi.
- Virüs baskılanmış HIV-pozitif erkeklerden partnerlerine kondomsuz seks yoluyla HIV geçişi saptanmadı.
- Bu, heteroseksüel çiftlerdeki önceki kanıtları güçlendiriyor.
- Bulgular **U=U (Undetectable = Untransmittable)** mesajını ve erken tanı–tedavinin önemini desteklemekte.

- ART (antiretroviral tedavi) başlandıktan sonra fırsatçı enfeksiyonların (Oİ) görülme sıklığını ve hangi faktörlerin Oİ gelişimi ile ilişkili olduğunu belirlemek.
- Tedavi görmemiş HIV-pozitif hastalar dahil edilmiş.
- Retrospektif kohort çalışması; özel bir hastanede — Thai'daki bir üçüncü basamak bakım hastanesinde.
- Takip süresi: ART başlama sonrası gelişen Oİ'ler izlenmiş.
- Toplam hasta sayısı: 401
- ART başlama sonrası gelişen Oİ'lerin yıllık insidans hızı: **25.6 / 1000 kişi-yılı**
- Oİ geliştiren hasta yüzdesi: %9.5
- En sık görülen Oİ'ler: **ekstrapulmoner/disemine TB, pulmoner TB, CMV enfeksiyonu**
- ART'ye başlamadan önceki durum (özellikle düşük BMI, hastalığın ileri evreleri, sistemik belirtiler, karaciğer fonksiyon bozukluğu) Oİ riskini artırıyor.
- Özellikle TB ve CMV gibi ciddi Oİ'lere karşı koruyucu stratejiler (profilaksi, erken tarama) kritik.
- DTG rejimiyle başlamanın riskle ilişkili olması dikkat çekici; bu durum muhtemelen hasta seçimi, komorbiditeler veya rejim toleransı ile ilgili etkenlerle açıklanabilir; daha ileri çalışma gerekiyor.

2. ART'nin Temel İlkeleri

- **Tüm HIV pozitif bireylere ART başlanmalı** (erken tedavi yaklaşımı)
- Kombinasyon tedavi prensibi (en az 3 aktif ilaç), uygun hastalarda ikili tedavi rejimleri.
- Hasta uyumu ve ilaç etkileşimleri
- **Tedavi seçimini etkileyen faktörler:**
 - CD4 düzeyi
 - Viral yük
 - Komorbiditeler (HBV, HCV, TB, kardiyovasküler hastalık)
 - Gebelik, yaşlılık, çocukluk

Yeni tanı konan bütün erişkin ve adölesanlar — hasta hazırsa ve ciddi eşlik eden infeksiyon şüphesi yoksa aynı gün başlanması önerilir.

Akut/primer HIV enfeksiyonu (serokonversiyon dönemi) — aynı gün ART başlatmak önemlidir; rezervuar oluşumunu sınırlama ve bulaşmayı azaltma yararı vardır.

Gebelikte yeni tanı — gebelerde ART mümkün olan en erken zamanda (tercihen aynı gün) başlatılmalı; viral yük doğuma kadar düşürülmeli.

İleri immün yetmezlik / semptomatik ileri hastalık (ör. CD4 çok düşük) — hızlı başlama önceliklidir (ancak eşlik eden bazı ciddi OI'ler için dikkat). Özellikle **CD4 <50/mm³** olanlarda erken başlama mortalite avantajı sağlar.

Yeni doğan / perinatal enfekte bebekler — enfekte olduğu doğrulanan yenidoğanda tedavi hemen başlatılmalı (perinatal kılavuzlar).

3. İlk Basamak Rejimler

- Güncel rehberlere göre önerilen başlangıç kombinasyonları
- **TAF/FTC/DTG** (tenofovir + Emtrisitabin + dolutegravir)
- Alternatif rejimler (ABC/3TC/DTG, TDF/FTC/RAL vb.)
- Tek tablet rejimlerin önemi (uyum kolaylığı)

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)	
Recommended regimens			
2 NRTIs + INSTI			
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)
1 NRTI + INSTI			
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)
2 NRTIs + NNRTI			
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)

4. Akılcı Kullanımın Unsurları

- Doğru endikasyonda, doğru zamanda başlamak
- Gereksiz ilaç değişimlerinden kaçınmak
- Direnç gelişimi riskini azaltmak
- Yan etkilerin yönetimi
- Uzun dönem izlem: böbrek, karaciğer, metabolik komplikasyonlar

5. Özel Durumlarda ART

- Tüberküloz koinfeksiyonu
- Gebelik
- Hepatit B/C koinfeksiyonu
- Yaşlı hastalar
- Pediatrik hastalar

Tüberküloz koinfeksiyonu

- **Erken teşhis ve tedavi kritik öneme sahip**
- **HIV/TB koinfekte hastalarda tedavi yönetimi daha zordur**
- **Mortalite, sadece TB hastalarına kıyasla 3 kat fazladır**
- **İlaç yükü** (çoklu ilaç kullanımı) tedaviyi zorlaştırır
- **İlaç-ilaç etkileşimleri** önemli bir sorundur
- **Fırsatçı infeksiyonlar** tedavi sürecini olumsuz etkiler
- **İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (İRİS)** gelişebilir

- 931 HIV hastasından 78 (%8.4)'inde aktif TB saptandı.
- 74'ü çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması 42.8 yıl, %86.5'i erkekti.
- Hastaların yarıya yakınının CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³, sadece %16.2'si ART kullanıyordu.
- %56.8'i pulmoner, %43.2'si ekstrapulmoner TB idi.
- TB tedavisi %66.2 oranında başarılı oldu; %20.3 hasta kaybedildi.
- Başarısız tedavi özellikle ileri yaş ve yüksek mortaliteyle ilişkili bulundu.

Tablo 5.3. Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin se	
İlk seçenek rejimler	
2 NRTI + INSTI	
ABC/3TC/DTG veya ABC/ 3TC+DTG	HLA-B*57:01 pozitif ise ABC kontre duyarlılık riski açısından dikkat edili ABC ve 3TC'nin plasentadan fetüse Diğer tüm antiretrovirallerle karşıla DTG alan kadınlarda nöral tüp defe bir artış olduğu gösterilmiştir. Anca engel bir durum değildir. Prenatal dönemde kalsiyum, demir olabileceğinden, DTG emilimini en kullanımından önceki ve sonraki 2 s gerekir. DTG antasitlerden ve divalent katy önce veya 6 saat sonra kullanılmalı Bu kombinasyonu kullanacak kişi H
TDF/3TC veya FTC + DTG TAF/FTC +DTG	TDF renal toksisiteye neden olabile Bu kombinasyonun güvenliğini ve 2010/VESTED randomize çalışması kadınlar dâhil edildiğinden, TAF/FT Temas öncesi profilaksi için CAB ku
TDF/3TC veya TAF/FTC + RAL 400 mg X 2 /gün	Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC Tek doz RAL (1200 mg qd) kullanır ilacın kullanımı önerilmez. Prenatal dönemde kalsiyum, demir olabileceğinden, RAL emilimini en 2 saat önce veya sonra bu preparat
2 NRTI + PI	
TDF/3TC veya FTC + DRV/r 600/100mg X 2/gün	Yiyecekler ile beraber alınmalıdır. Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC İkinci ve üçüncü trimesterde plazm DRV/r 800/100 mg qd önerilmez. PI'lerinin kullanılması halinde erken

Preferred INSTI Regimens	Advantages	Disadvantages
BIC/TAF/FTC (FDC)	- Co-formulated as a single, once-daily pill; for this reason, may be preferred over DTG to support adherence - High barrier to resistance - No food requirement - No dose adjustment required in pregnancy - No safety concerns observed - High rates of viral suppression - BIC/TAF/FTC is a Preferred regimen for initial treatment in people with early (acute or recent) HIV infection without a history of CAB exposure for PrEP; see Early (Acute or Recent) HIV Infection and the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines.	- PK and safety data in pregnancy suggest sufficient efficacy and safety of BIC for its use as a Preferred initial agent in pregnancy when there has not been prior ARV or ART experience (ARV-naïve). Drug levels are lower in the second and third trimester of pregnancy than in nonpregnant or postpartum patients and are reduced in later pregnancy to a greater degree for BIC than for DTG, but BIC levels remained above the protein-adjusted EC₅₀ during pregnancy and therefore are anticipated to suppress viral load. - Potential concerns about excess weight gain - Specific timing and/or fasting recommendations apply if BIC is taken with calcium or iron (e.g., in prenatal vitamins; see Table 14 and Bictegravir for details). - BIC/TAF/FTC is not Preferred for initial treatment in people with early (acute or recent) HIV infection and a history of CAB-LA exposure for PrEP due to concerns about INSTI resistance mutations, unless genotype testing has demonstrated an absence of INSTI resistance mutations; DRV/r is Preferred in this situation; see the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines.
DTG Plus a Preferred Dual-NRTI Backbone	- Once-daily dosing - Sufficient data about PK, efficacy, and safety of DTG in pregnancy - High rates of viral suppression - Dose adjustments during pregnancy are not needed. - May be particularly useful when drug interactions or the potential for preterm birth with a PI-based regimen are a concern. - DTG has been shown to rapidly decrease viral load in pregnancy when presentation to care is late in pregnancy and there is no prior experience with ART or ARVs (ARV-naïve). In nonpregnant adults, DTG is associated with lower rates of INSTI resistance than RAL, and DTG allows for once-daily dosing; for these reasons, DTG	- Potential concerns about excess weight gain - Do not use DTG/3TC in the setting of HBV coinfection without another HBV agent. - Specific timing and/or fasting recommendations apply if DTG is taken with calcium or iron (e.g., in prenatal vitamins; see Table 14). - DTG is not Preferred for initial treatment in people with early (acute or recent) HIV infection and a history of CAB-LA exposure for PrEP due to concerns about INSTI resistance mutations unless genotype testing has demonstrated an absence of INSTI resistance mutations; DRV/r is Preferred in this situation; see the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines. - In the U.S., not available as an FDC

lamivudine or emtricitabine (XTC)

Yaşlı Hastalar

- **Komorbiditelerin Değerlendirilmesi:** Yaşlı HIV hastalarında hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik komorbiditeler daha sık görülür. ART rejimi seçilirken, bu hastalıkların tedavisiyle olası ilaç etkileşimleri ve yan etkiler dikkatle değerlendirilmelidir.
- Polifarmasinin Yönetimi
- Yan Etki Profili:
- **Bilişsel Fonksiyonların Korunması**
- **Basitleştirilmiş Rejimler**

Pol

- Tanı
- ilaç
- Ekr
- ola
- Ön
- İzle
- yer
- Eki
- geç

Lightning Learning: STOPP/START in the ED

em3.org.uk

University Hospitals of Leicester NHS #EM3

STOP!

Polypharmacy can increase the risk of drug interactions and adverse reactions, together with reducing the quality of life for patients.

Medication review in the Emergency Department (ED) can:

- Reduce iatrogenic adverse effects.
- Avoid the 'prescribing cascade' (prescription of further medications inappropriately when the patient may be experiencing side effects).
- Decrease hospital admissions.

Adverse Drug Events account for approx. 6.5% of all admissions, but more in older people. This leads to increased hospital stay with significant morbidity and mortality.

LOOK

The **STOPP/START** criteria is validated to help reduce potentially inappropriate prescriptions amongst older people.

- ★ **Screening Tool of Older Persons** (potentially inappropriate) Prescriptions (STOPP)
- ★ **Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment** (START)

This decision aid has a series of rules/suggestions related to high-yield problems in prescribing. Always consider reviewing medications when such patients present to the ED.

LEARN

Polypharmacy Guidance apps:
<https://apple.co/34547IB> (iPhone)
<https://bit.ly/3jaNbQF> (Android)

ACB calculator:
<http://www.acbcalc.com>

For calculating your patient's anticholinergic burden. These medications can significantly increase your patient's morbidity & mortality.

NICE Database of Treatment Effects: <https://bit.ly/3iuK8mp>

Accurate guide + data related to medication treatment effects inclusive of number needed to treat.

STOPP/START Toolkit:
<https://bit.ly/3k0DLYf>

STOP



Authors: Jalaj Tamber & Sunny Jutla Date: 30.09.2020 Version: 1.0

ksiz/zararlı

nsiyel

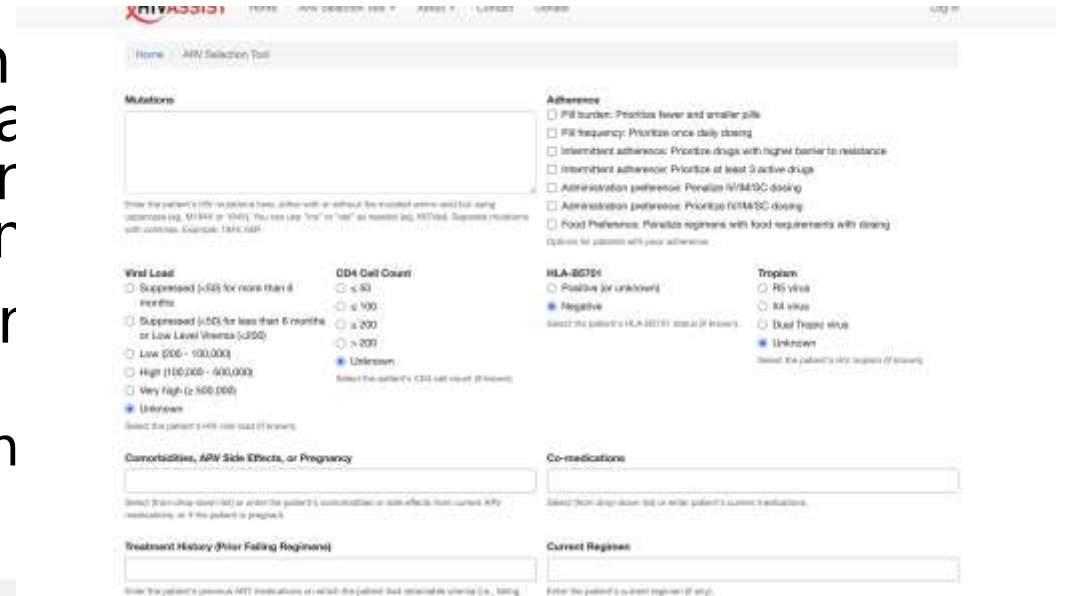
na aralığı,

gözden

İlac Etkileşimleri

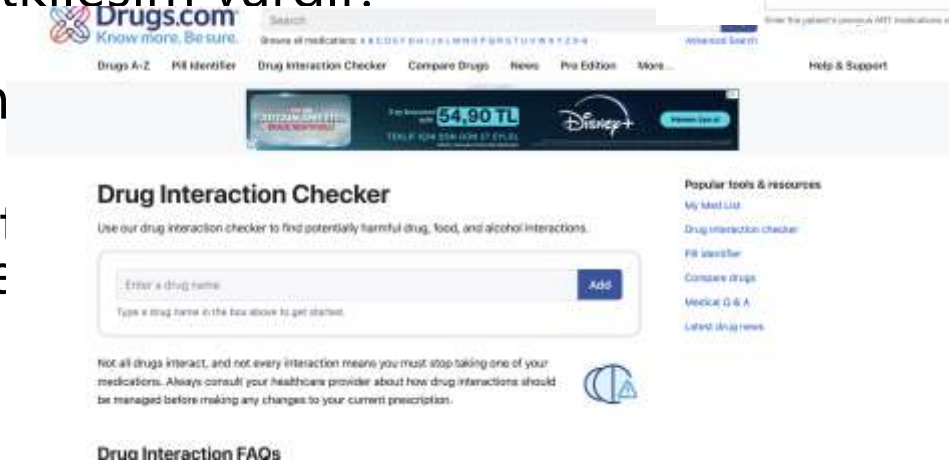


ART'lerin
örleri ve ba
şım potar
rolü yapılr
lanan tünr
r.
na alındığın
um, demir,



takviyelerle etkileşim vardır.

- III. Greyfurt suyu: konsantrasyon
- IV. Alkol: Zidovud
- V. St. John's Wort NNRTI düzeyle



ı (ör. saquinavir) plazma
tırabilir.
4 indüksiyonu ile PI ve
ol açabilir.

- Çin, Shanghai Pudong bölgesi, ulusal HIV/AIDS kayıt sistemine dahil olan HIV/AIDS ile yaşayan hastalar
- 520 yaşlı HIV pozitif birey (ART kullanmakta olanlar), gruplar: 50–60 yaş ve ≥ 60 yaş
- Yaş ≥ 60 olan HIV/AIDS hastalarında ART başarısızlığı oranı daha yüksek; bu grup erken tanı, semptom şiddeti ve komorbidite açısından risk altında görünüyor.
- Eğitim düzeyi düşük olan hastalar daha fazla sorun yaşıyor. Bu, sağlık eğitimi / HIV farkındalığı programlarının yaşlılarda özel olarak planlanması gerektiğini gösteriyor.
- Yaşlı grupta heteroseksüel bulaşma oranının daha yüksek olması, bu grup için bulaşma kaynakları ve korunma bilincine yönelik farklı stratejilerin gerekliliğini vurguluyor.
- Tanıdan sonra ART'ye geç başlama hala önemli bir problem; hastalık ilerlemesi ve mortalite riski yükseliyor.
- Ayrıca sağlık hizmetleri ve bakım modelleri yaşa özgü hale getirilmeli: daha yoğun klinik izlem, komorbidite yönetimi, semptom kontrolü, psikososyal destek, hastaların sağlık hizmetine erişimlerini kolaylaştırma gibi müdahaleler düşünülmeli.

HIV-Hepatit B Koenfeksiyonu

- **İlk tercih:** HIV/HBV koenfeksiyonunda, tenofovir intoleransı olmayan tüm hastalara **TDF veya TAF + lamivudin (3TC) veya emtrisitabin (FTC)** içeren ART başlanmalı.
- **Alternatif:** Tenofovir güvenli değilse, **entekavir + tam baskılayıcı ART** önerilir.
- **Önerilmeyen ilaçlar:** Telbuvidin ve adefovir, yüksek tedavi başarısızlığı ve toksisite riski nedeniyle kullanılmamalı.

Dikkat edilmesi gerekenler:

- CD4 düşük veya sirotik hastalarda IRIS (bağışıklık yeniden yapılanma sendromu) riski var → yakın takip edilmeli.
- ART değiştirilecekse ve HBV baskılıysa → HBV ilaçları kesilmeden, uygun HIV tedavisi eklenmeli.
- HBV'ye etkili ilaçlar kesilirse → hepatik alevlenme riski yüksek → transaminazlar izlenmeli, gerekirse entekavir başlanmalı.

HIV-Hepatit C Koenfeksiyonu

- **DEA'ların tolere edilebilirliği:** Koenfekte ve monoenfekte hastalarda benzerdir.
- **Tedavi yaklaşımı:** Fibroz düzeyine bakılmaksızın tüm koenfekte olgular DEA ile tedavi edilmelidir.
- **HCV tedavisi kararı:** HCV genotipi, hastalık evresi, medikal/sosyal durum, önceki tedaviler ve ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.
- **ART başlanması:** HIV/HCV koenfeksiyonunda, **CD4 sayısına bakılmaksızın** ART başlanır.
- **Tedavi sırası:** Çoğunlukla **önce ART**, ardından HCV tedavisi uygulanır.
- **ART'nin önce başlanma nedenleri:**
 - Antiretroviral ilaçların tolere edilebilirliği ve yan etkileri değerlendirilebilir.
 - Viremi baskılanır, bağışıklık güçlenir → HCV tedavisine yanıt artar.
- **İlaç etkileşimleri:** ART başlanırken/değiştirilirken dikkat edilmeli; ART'ye ara verilmemelidir.

Tedavi sırası ve takibi:

- ART önce başlanmış ve HIV RNA negatifse → DEA başlanmadan önce ART uygun şekilde değiştirilebilir.
- ART değişikliğinden 4–8 hafta sonra HIV RNA kontrol edilmeli.

6. ART Direnci ve Yönetimi

- Direnç gelişim mekanizmaları
- Genotipik testler
- Direnç geliştiğinde rejim değiştirme prensipleri

Virolojik baskılamaya ilişkin tanımlar

	Tanım
Virolojik baskılama	ART ile 6. ayın sonunda HIV RNA'nın kullanılan testlerin alt tespit limitlerinin altına inmiş olması
Virolojik başarısızlık (failure)	HIV RNA'nın 200 kopya/ml'nin altına inmemesi veya 200 kopya/ml'nin altında sürdürülememesi
Tam olmayan virolojik yanıt	ART başlandıktan 24 hafta sonra henüz virolojik baskılamanın gösterilmediği rejimde, iki ardışık HIV RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin üzerinde olması
Virolojik geri tepme (rebound)	Virolojik baskılama sağlandıktan sonra HIV RNA'nın 200 kopya/ml'nin üzerinde olması
Virolojik blip	Virolojik baskılama sağlandıktan sonra, izole, saptanabilir HIV RNA düzeyleri olması, akabinde tekrar virolojik baskılama sağlanması
Düşük düzey viremi	HIV RNA düzeyinin alt tespit limitlerinin üzerinde ancak 200 kopya/ml'nin altında olması

Virolojik başarısızlığın nedenleri

HIV ile ilgili faktörler

Antiretroviral rejim ile ilgili faktörler

Sosyal ve uyumla ilgili faktörler

Virolojik başarısızlığın nedenleri

- HIV ile ilgili faktörler
 - Aktarılan veya edinilmiş ilaç dirençli virüs varlığı
 - Önceki ART başarısızlığı
 - ARV ilaçlara doğal direnç
 - Tedavi öncesi yüksek HIV RNA düzeyleri

Virolojik başarısızlığın nedenleri

- Antiretroviral rejim ile ilgili faktörler
 - Suboptimal farmakokinetik
 - (değişken emilim, metabolizma vd)
 - Suboptimal virolojik etkinlik
 - Dirence karşı düşük bariyer
 - Daha önce suboptimal rejimler kullanılması nedeniyle etkinlik azalması
- Gıda gereksinimleri
- İlaç-ilaç etkileşimleri (ARV ilaçların konsantrasyonlarını azaltabilir)
- İlaçların yan etkileri
- Yüksek hap yükü ve/veya doz sıklığı
- Reçeteleme hataları

Virolojik başarısızlığın nedenleri

- Sosyal ve uyumla ilgili faktörler
 - Aktif madde kullanımı, ruhsal sağlık bozuklukları veya nörobilişsel bozukluk
 - Barınma sorunları gibi psikososyal faktörler
 - Kaçırılan klinik randevuları
 - ART'ye erişimin kesintiye uğraması veya aralıklı olarak gerçekleşmesi
 - ARV ilaçlarının maliyeti ve karşılanabilirliği

7. Hasta Uyum (Adherence)

- Uyumun önemi
- Hasta eğitimi ve danışmanlık
- Multidisipliner yaklaşım (psikososyal destek, ilaç erişimi, stigma ile mücadele)

Çalışmaya 107 HIV/AIDS hastası dahil edildi
Ortalama yaş 28,6 yıl, hastaların %80'i erkekti
Hastaların bir kısmı özel eğitim aldı, diğerleri yalnızca standart bilgilendirme aldı
İlaç uyumu 3. ve 6. aylarda tablet sayma yöntemiyle değerlendirildi
Öğrenim düzeyi ile ilaç uyumu arasında anlamlı fark yoktu
Eğitim verilen grupta ilaç uyumu anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$)
Daha az tablet içeren tedaviler de uyumu artırıyordu

Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection

THE MEMS SYSTEM



81 HIV hastası üzerinde proteaz inhibitörü (PI) bazlı ART alan bireylerin uyum düzeyi elektronik monitörlü ilaç kapakları (MEMS) ile ölçüldü.

•**%95 ve üzeri uyum gösteren hastaların %81'i** HIV RNA'yı tespit edilemez seviyeye indirdi.

•**%80–94 uyum gösterenlerde** bu oran %64'e düştü.

•**%80'in altında uyum gösterenlerde** ise sadece %6'sında viral baskılanma sağlanabildi.

Sonuç: ART'de viral supresyon için çok yüksek düzeyde uyumun şart olduğu, küçük uyum farklılıklarının bile tedavi başarısında dramatik fark yarattığı ortaya kondu.

8. Gelecek Perspektifler

- Uzun etkili enjeksiyonlar (cabotegravir + rilpivirin)
- Yeni ilaç sınıfları
- HIV eradikasyonu çalışmaları

Mevcut ARV Sınıfları ve İlaçlar

2019'dan sonra eklenen ajanlar **mavi** ile gösterilmiştir

NRTI

Abacavir (ABC)
Emtricitabine (FTC)
Lamivudine (3TC)
Tenofovir DF (TDF)
Tenofovir alafenamide (TAF)
Zidovudine (AZT, ZDV)

NNRTI

Doravirine (DOR)
Efavirenz (EFV)
Etravirine (ETR)
Nevirapine (NVP)
Rilpivirine (RPV)

Integrase Inhibitor (INSTI)

Bictegravir (BIC)
Cabotegravir (CAB)
Dolutegravir (DTG)
Elvitegravir (EVG)
Raltegravir (RAL)

PI

Atazanavir (ATV)
Darunavir (DRV)
Lopinavir (LPV)
Nelfinavir (NFV)
Tipranavir (TPV)

Pharmacokinetic (PK) Booster

Ritonavir (RTV, /r)
Cobicistat (COBI, /c)

Fusion Inhibitor

~~Enfuvirtide (ENF, T-20)~~

CCR5 Antagonist

Maraviroc (MVC)

Entry Inhibitor

Fostemsavir (FOS)
Ibalizumab (IBA)

Capsid inhibitor

Lenacapavir (LEN)

Uzun Etkili ART

- Kabotegravir + rilpivirine (CAB/RPV)



- Lenacapavir (LEN)



- CARLOS kohort çalışmasında, günlük oral ART kullanan HIV-1 ile yaşayan kişiler 2 ayda bir uygulanan uzun etkili kabotegravir + rilpivirin (KAB+RPV UE) tedavisine geçti.
- 12. ayda katılımcıların %85,8'i virolojik baskılamayı sürdürdü ve sadece %1,4'ünde virolojik başarısızlık görüldü.
- Enjeksiyonların %95'i ± 7 günlük pencere içinde uygulandı ve tedaviyi bırakma oranı düşüktü (%9,7).
- Tedavi memnuniyeti, başlangıçta yüksek olmasına rağmen 12. ayda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı şekilde arttı.
- Bu sonuçlar, KAB+RPV'nin güvenli, etkili ve kullanıcı dostu bir alternatif olduğunu göstermektedir.

HIV Eradikasyonu: Temel Stratejiler

1. Genetik Müdahale ve CRISPR Teknolojisi:

Amsterdam UMC araştırmacıları, **CRISPR-Cas9** gen düzenleme teknolojisi kullanarak, HIV'in enfekte hücrelerden tamamen silinmesini başarmışlardır. Bu yöntem, HIV'in genetik materyalini hedef alarak, virüsün replikasyonunu engellemeyi amaçlamaktadır. Ancak, bu teknoloji henüz klinik uygulamalar için optimize edilmemiştir ve daha fazla araştırma gerekmektedir.

2. Stem Cell (Kök Hücre) Transplantasyonu:

CCR5-delta32 genetik mutasyonu taşıyan donörlerden alınan kök hücrelerle yapılan transplantasyonlar, HIV'in tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir. Bu mutasyon, HIV'in hücrelere girmesini engelleyen bir koruma sağlar. 2024 yılında, bu stratejinin daha geniş bir hasta kitlesi için uygulanabilirliği üzerine çalışmalar yapılmıştır.

3. "Kick and Kill" Yaklaşımı:

Bu strateji, HIV'in latent (uyuyan) durumdan aktive edilip, ardından bağışıklık sistemi veya immünoterapilerle yok edilmesini hedefler. Ancak, bu yaklaşımın etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla klinik veri gerekmektedir.

NCT06031272 numaralı klinik çalışma, HIV tedavisinde önemli bir adım olarak kabul edilen **ACTG A5416 (PAUSE)** çalışmasının bir parçasıdır. Bu çalışma, HIV tedavisinde yeni bir yaklaşım olan **geniş nötralize edici antikorlar (bNAb'ler)** kullanarak, antiretroviral tedavi (ART) kesildikten sonra HIV replikasyonunun kontrol altına alınıp alınamayacağını araştırmaktadır.

3BNC117-LS-J: HIV'in CD4 reseptörüne bağlanmasını engelleyen bir bNAb.

10-1074-LS-J: HIV'in Fv bölgesine bağlanarak virüsün bağlanmasını ve enfekte etmesini engelleyen bir bNAb.

Adım 1

Katılımcılar **30 mg/kg 3BNC117-LS-J ve 10 mg/kg 10-1074-LS-J** antikorlarını **intravenöz infüzyon** olarak alıyorlar.

•**ART**, bu infüzyonlardan **1 gün sonra (Day 2)** kesiliyor.

•Amaç: ART kesildikten sonra bNAb'lerin HIV replikasyonunu baskılayıp baskılayamayacağını görmek.

Adım 2

Step 1'i tamamlayan ve ART yeniden başlama kriterlerini karşılamayan katılımcılar, **ATI'ye devam ediyor** ve izlenmeye devam ediyor.

•Bu adımda ART hâlâ kesik durumda ve viral yük, CD4 hücre sayısı gibi parametreler düzenli olarak izleniyor.

Adım 3

Eğer katılımcı ART yeniden başlama kriterlerini karşılıyorsa veya Step 2'yi tamamlayamıyorsa, **ART yeniden başlatılıyor**.

•Bu adımda, bNAb'lerin serum konsantrasyonu ve viral yük gözlemlenerek ART yeniden başlama zamanlaması değerlendiriliyor.

9. Sonuç

- Akılcı ART = doğru ilaç, doğru hasta, doğru zaman
- Sürdürülebilir tedavi için hasta-hekim iş birliği
- Halk sağlığı açısından ART'nin önemi (U=U: Undetectable = Untransmittable)

TEŞEKKÜRLER...