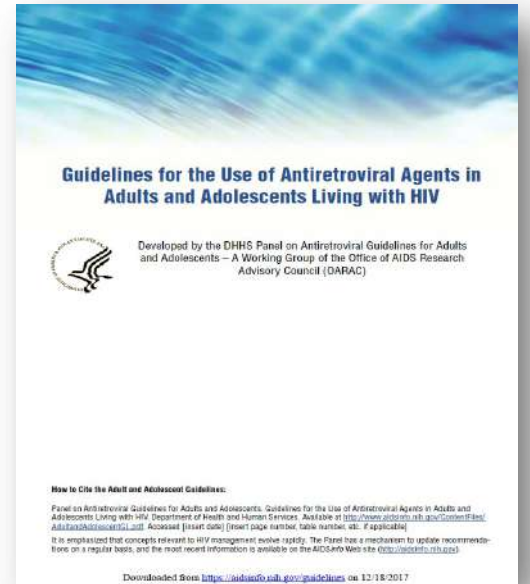
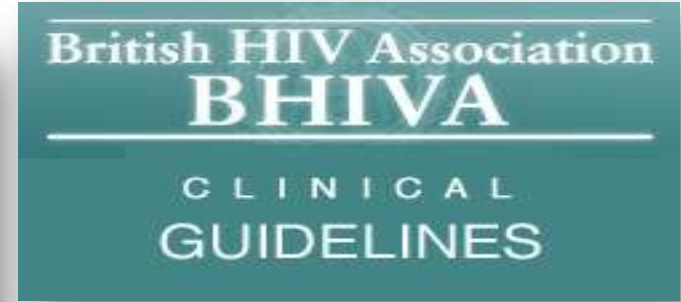
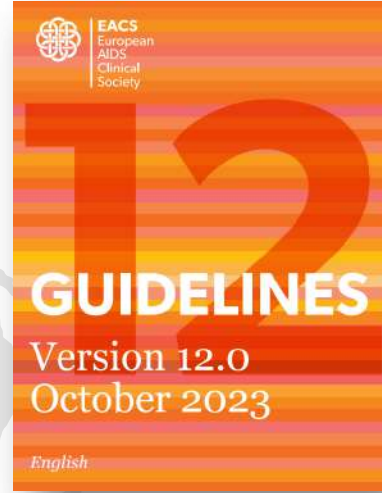
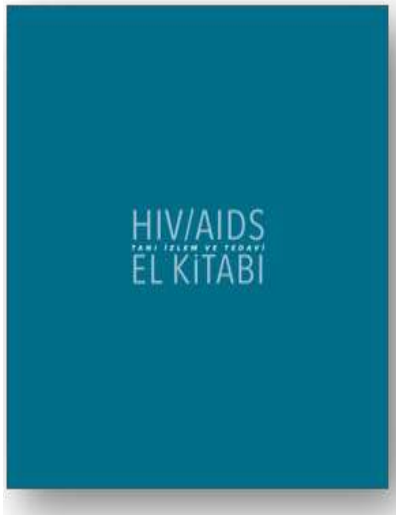




# Antiretroviral Tedavi Rehberler

Dr. Yeşim TAŞOVA  
ÇukurovaÜnv Tıp Fak. Enfek. Hast ve Klin. Mikrobiol AD, ADANA

KLİMİK KARADENİZ Toplantısı  
26-27 Mayıs 2024, Samsun



## DSÖ anayasası- 1948

- Sağlık, yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik halidir.
- DSÖ'nün stratejisi, dünyanın HIV ve AIDS salgınını sona erdirmesini engellediği için, eşitsizlikleri ele almak amacıyla **HIV ve AIDS'ten en çok etkilenen ve HIV ve AIDS riski taşıyan bireylere ulaşmak** için daha kesin bir odaklanma çağrısında bulunmaktadır.

# Uzun dönem tedavi başarısı, bütüncül, insan merkezli bir yaklaşımı temsil eder.

**Artık, HIV ile yaşayan tüm insanların çok yönlü ihtiyaçlarının karşılanmasına yardımcı olmak için yeni bir uzun vadeli başarı tanımı gereklidir.**

# HIV ile Yaşayan İnsanların Uzun Vadeli Başarı Vizyonunu Destekleyecek 5 Sütun

## İstenen sonuç

- 1** Viral yükü tespit edilemeyecek seviyeye getirmek birincil tedavi hedefi olarak belirlendi **Sürekli tespit edilemeyen viral yük**
- 2** Tedaviye bağlı faktörler ve aşırı klinik ziyaretleri HIV ile yaşamının en belirgin yükü olarak belirlendi. **Tedavi ve klinik izlemenin minimum etkisi**
- 3** Sağlıkla ilgili "optimum" yaşam kalitesini sürdürmek, HIV ile yaşayan insanlar için önemli bir hedef olarak tanımlandı **Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin optimize edilmesi**
- 4** Farklı sağlık çalışanları arasındaki bakımın tutarlılığı, sağlık sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli bir faktör olarak tanımlandı **Sağlık hizmetlerinin yaşam boyu entegrasyonu**
- 5** Damgalama ve ayrımcılık, HIV ile yaşayan insanlar için en iyi sağlık sonuçlarına ulaşmanın önündeki temel engeller olarak belirlendi **Damgalanma ve ayrımcılığa maruz kalmama özgürlüğü**

## 95-95-95 Hedefi (UNAIDS 2025)

**%95**

**HIV Statüsünün  
Farkında Olma**

**%95**

**Tedaviye  
Erişim**

**%95**

**Viral  
Baskılanma**

**<%10**

**Damgalanma**

**ART'ye başlarken veya değiştirirken çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.**



**YAŞ**



**CİNS**



**Tıbbi geçmiş**



**Yaşam tarzı**



**Uyuşturucu kullanımı**



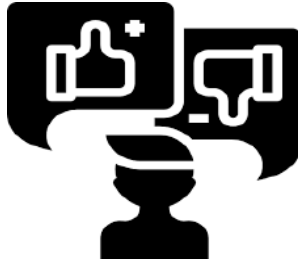
**Lab sonuçları**



**Komorditler**



**İlaç etkileşimi**



**Tercih**



**Hazır olma**



**Sosyoekonomik durum**

# Antiretroviral Tedavinin Amacı

- Plazma viral RNA yükünü azaltmak
  - Maksimum düzeyde ve kalıcı olarak
- Morbidite ve mortalitenin azaltılması (AIDS ve AIDS ile ilişkili olmayan nedenler)
- Bağışıklık fonksiyonunu geri kazanmak/geliştirmek/korumak
- Sağkalım süresini ve yaşam kalitesini artırmak
- Başkalarına bulaşmasını önlemek
  - (seks partnerleri, iğne paylaşımı partnerleri, anneden bebeğe)
- İlaç direncini önlemek



# Antiretroviral tedaviden beklenenler

- İyi tolere edilmeli
- Yüksek etki gücüne sahip olmalı
- Yüksek genetik bariyere sahip olmalı
- Affediciliğe sahip olmalı
- Bireysel ihtiyaçlara, tercihlere uyum sağlamalı
- Tedavi geçmişi gözönüne alınmalı

# FDA onayı olan ilaçlar

- giriş inhibitörleri\*
  - Füzyon inhibitörleri
  - CD4 T lenfosit (CD4) bağlanma sonrası inhibitörü
  - gp120 bağlanma inhibitörüdür.
- nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI'ler)
- nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler)
- integras iplikçik transfer inhibitörleri (INSTI'ler)
- proteaz inhibitörleri (PI'ler)
- kapsid inhibitörleri\*

## Farmakokinetik Güçlendiriciler

- ritonavir (RTV)
- kobisistat (COBI)

\* Tedavi deneyimli, çok ilaca dirençli olgularda kullanım onaylı

# ARV İlaçlar

Giriş İnhibitörleri	RT İnhibitörleri		İntegraz İnhibitörleri	Proteaz İnhibitörleri
	NRTI	NNRTI		
Bağlanma inhibitörü 2020 Fostemsavir	1987 Zidovudin 1991 Didanozin 1992 Zalcitabin 1994 Stavudin	1996 Nevirapin 1997 Delavirdin 1998 Efavirenz 2008 Etravirin 2011 Rilpivirin 2018 Doravirin	2008 Raltegravir 2011 Elvitegravir/Kobi 2013 Dolutegravir 2018 Biktegravir 2021 Kabotegravir	1995 Sakinavir 1996 Ritonavir (RTV) 1996 İndinavir 1999 Amprenavir 2000 Lopinavir/r
Bağlanma sonrası inhibitörü 2018 İbalizumab	1995 Lamivudin 1998 Abakavir 2001 Tenofovir DF 2003 Emtrisitabin 2016 TAF/FTC			2003 Atazanavir/RTV 2003 Fosamprenavir 2005 Tipranavir 2006 Darunavir + RTV 2015 ATV/Cobi 2015 DRV/Cobi
Koreseptör antagonisti 2007 Maravirok				
Füzyon inhibitörü 2003 Enfuvirtid				

**Kapsid inhibitörü:** 2022 Lenakapavir (Avrupa, FDA)

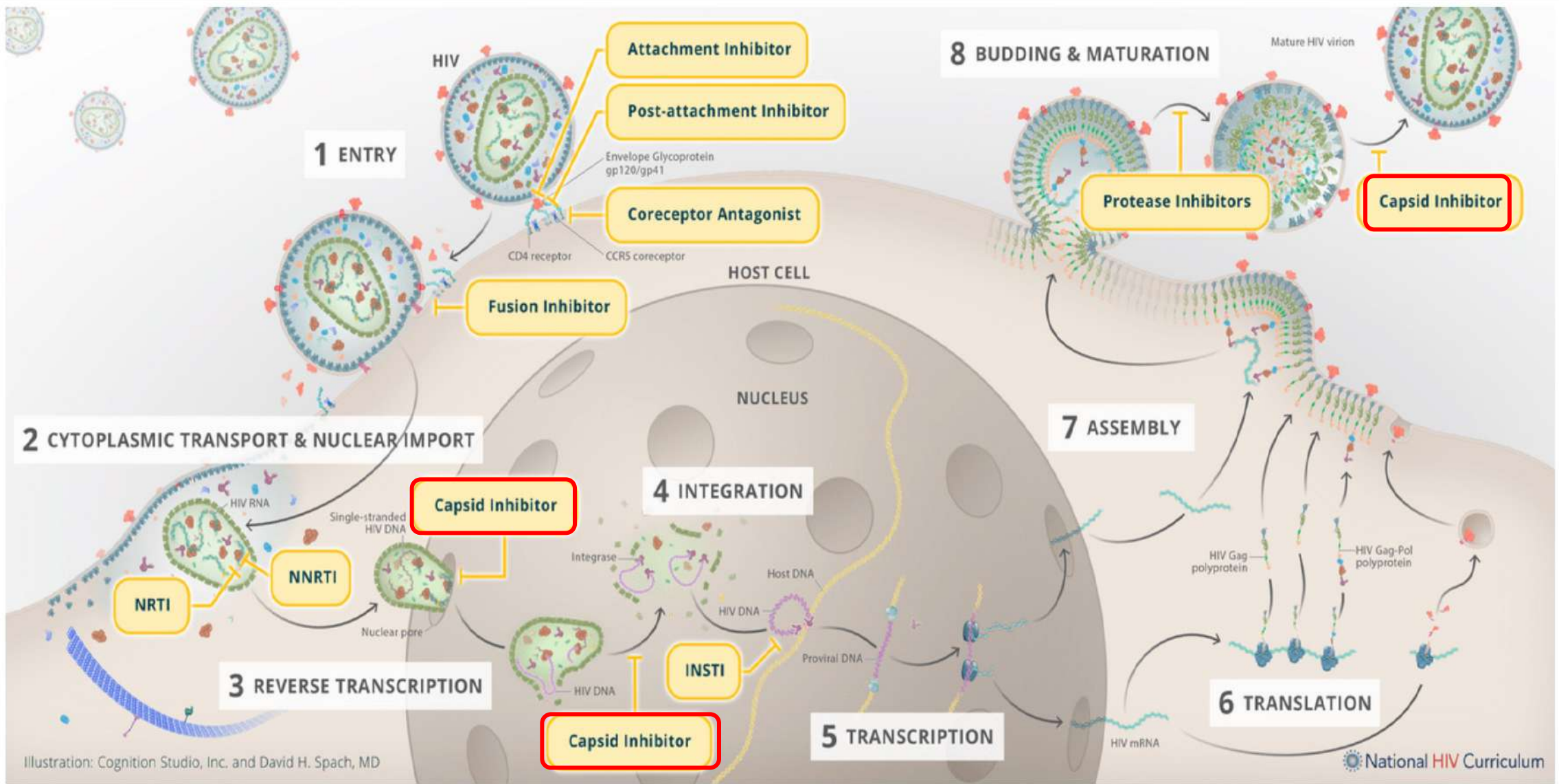
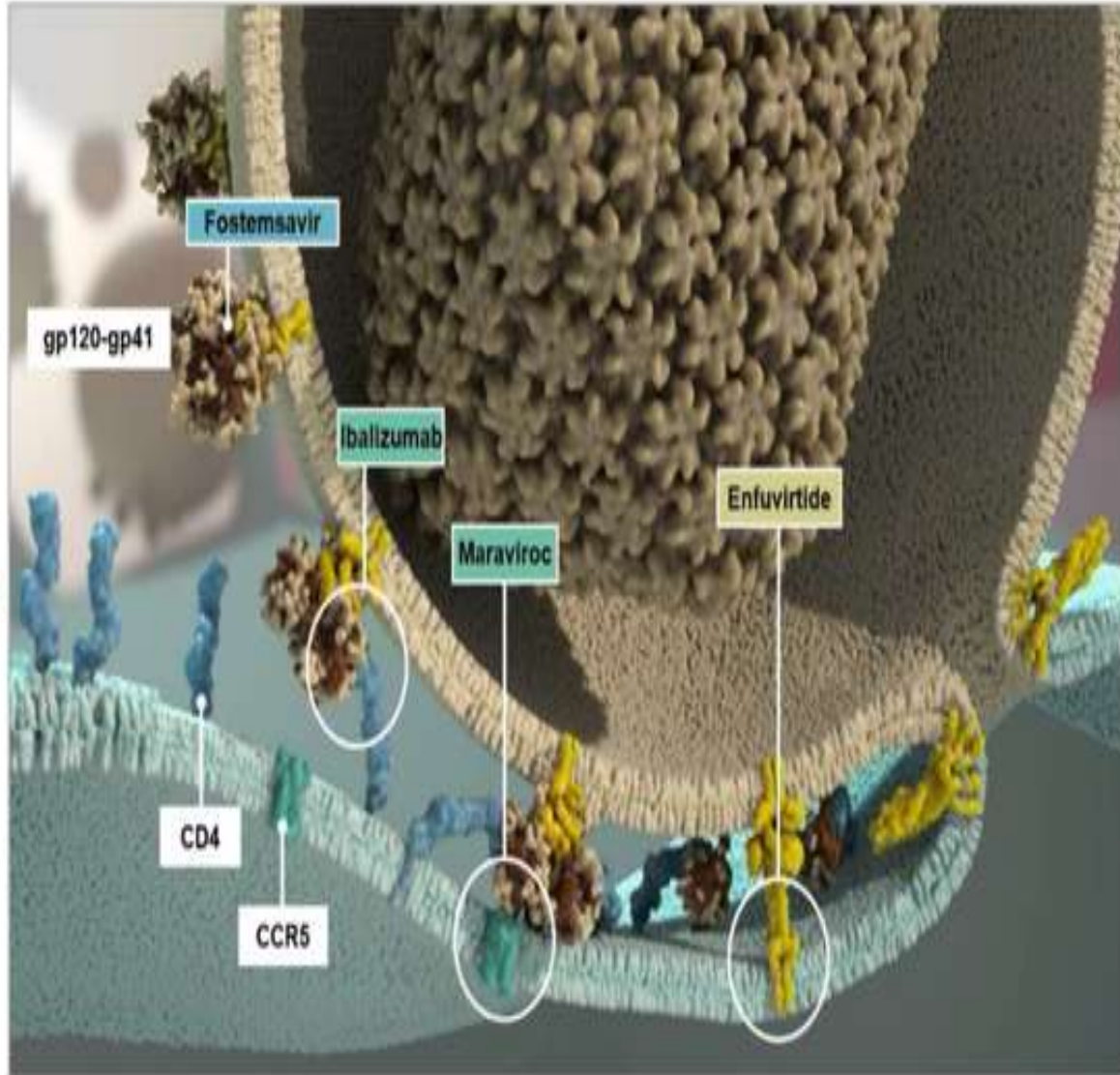


Figure 1 - HIV Life Cycle and Site of Inhibitors of Viral Replication

Illustration: Cognition Studio, Inc. and David H. Spach, MD

# Giriş inhibitörleri



## Fostemsavir

Bağlanma inhibitörü, gp120 üzerindeki CD4'e bağlanma cebine bağlanır.

## İbalizumab\*

Bağlanma sonrası inhibitörü, **mAb**, IgG gp120 ile CD4 (D1) bağlandıktan sonra **CD4 D2 bölgesine** bağlanır, gp120'nin biçimsel değişikliği gerçekleşemez.

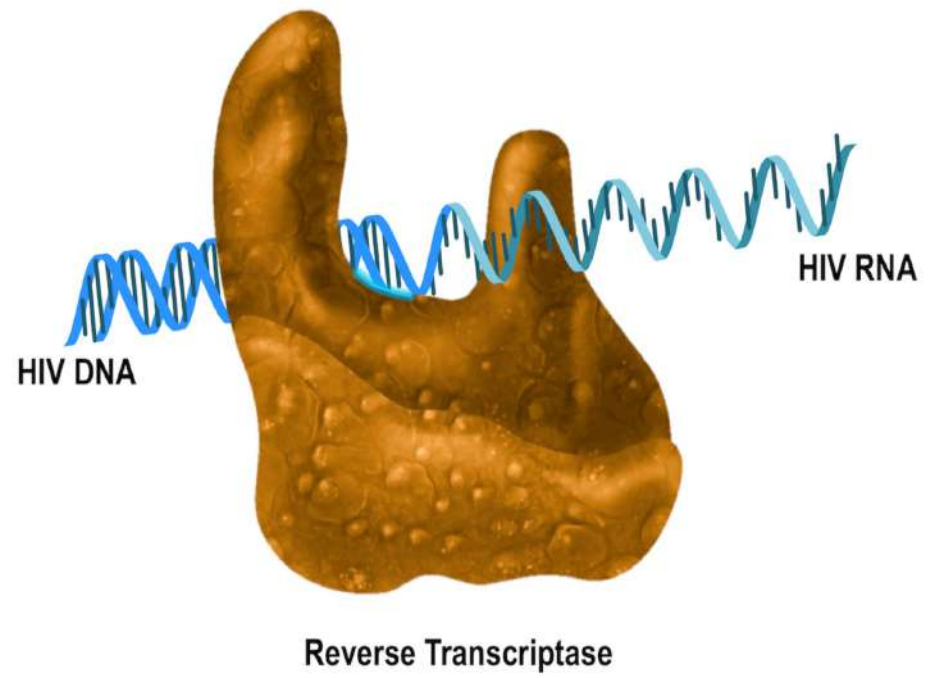
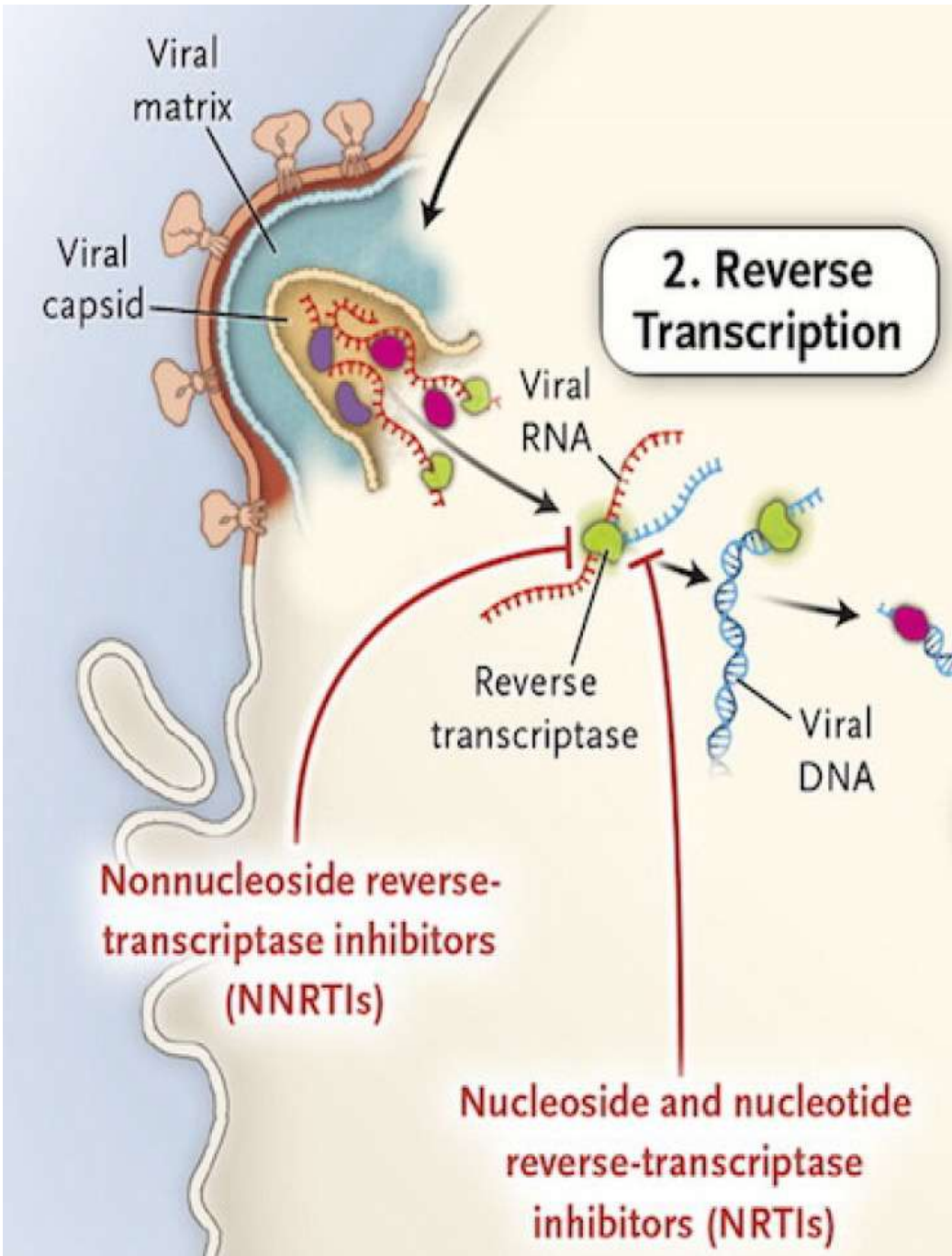
## Maraviroc

CCR5 koreseptör antagonisti  
Tropizm testi, CCR5 tropik virüs

## Enfuvirtid

Füzyon inhibitörü, T-20 \*

**Tedavi deneyimlilerde**



## RT inhibitörleri

<p>Nükleozit/nükleotid RT inhibitörleri</p> <p><b>NRTI</b></p>	<p>Non-nükleozid RT inhibitörleri</p> <p><b>NNRTI</b></p>	<p>Nükleozid RT translokasyon inh'leri</p> <p><b>NRTTI</b></p>
--	---	--

# Nükleozit/nükleotid RT inhibitörleri

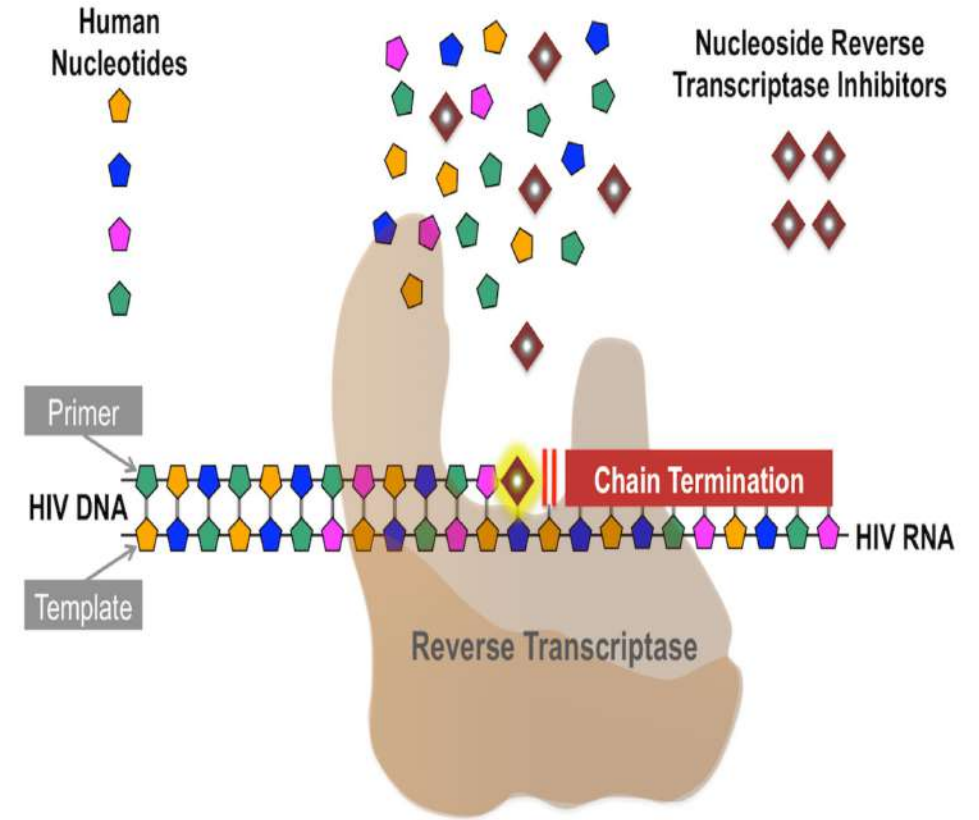
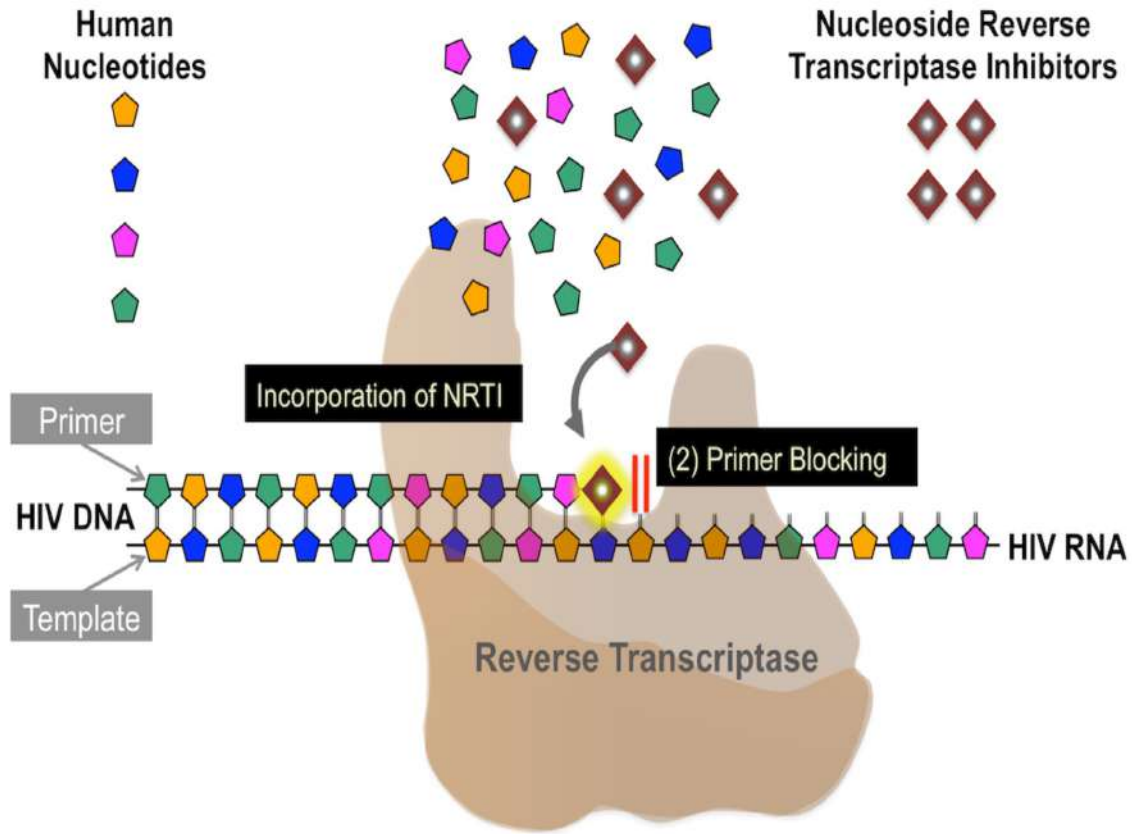


Figure 11 (Image Series) - Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Mechanism of Action

C. Primer Blocking

The incorporation of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor into the elongating strand of DNA is referred to as primer blocking.



Figure 11 (Image Series) - Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Mechanism of Action



D. Chain Termination

All of the nucleoside reverse transcriptase inhibitors approved to treat HIV lack a 3'-hydroxyl component and thus additional nucleotides cannot be linked to the nucleoside reverse transcriptase inhibitor. The nucleoside reverse transcriptase inhibitors thus act as chain terminators when incorporated into the viral DNA by the HIV reverse transcriptase.



# Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)

1987 ZDV - Zidovudin

1991 ddi - Didanozin

1992 ddC - Zalcitabin

1994 d4T - Stavudin

**1995 3TC - Lamivudin**

**1998 ABC - Abakavir**

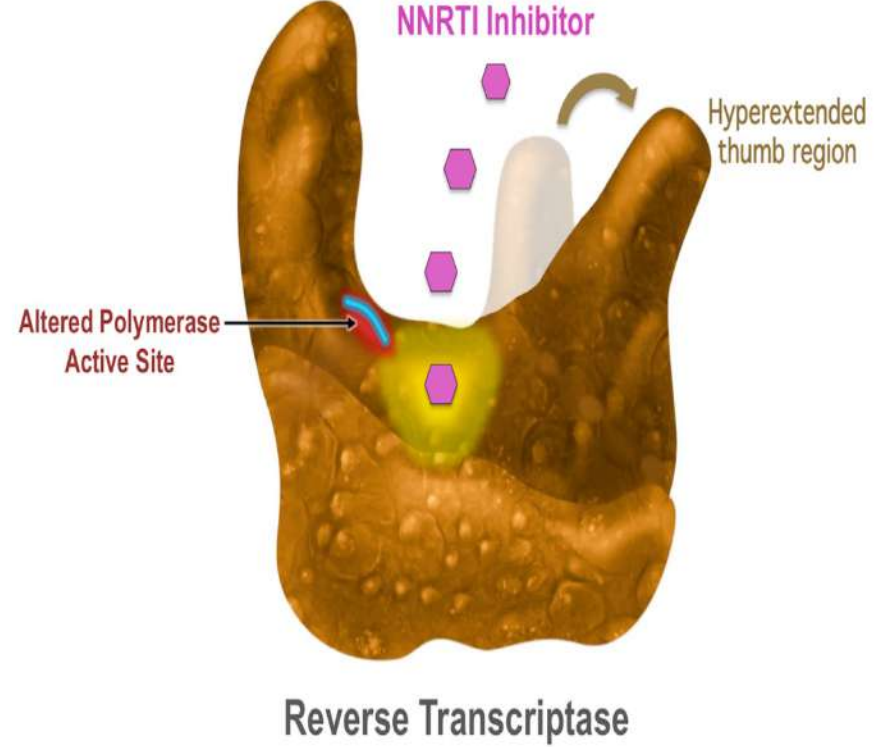
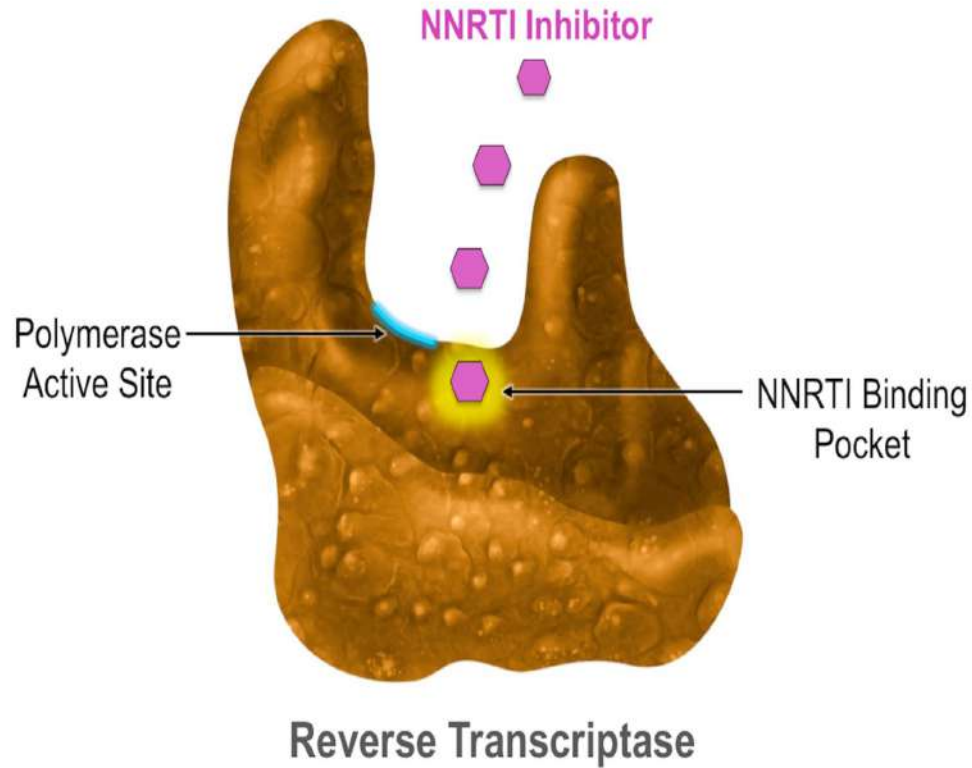
**2001 FTC - Tenofovir disoproksil fumarat**

**2003 TDF - Emtristabin**

**2016 TAF - Tenofovir alafenamid**



# Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörleri



- Polimerazın aktif bölgesine komşu hidrofobik cebe bağlanır.
- RT başparmak bölgesinde hiperekstansiyon, biçimsel değişiklik meydana gelir.
- **DNA polimerizasyonu engellenir.**

# Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)

1996 Nevirapin -NVP

1997 Delavirdin - DLV

1998 Efavirenz - EFV

2008 Etravirin – ETV

**2011 Rilpivirin - RPV**

**2018 Doravirin - DRV**

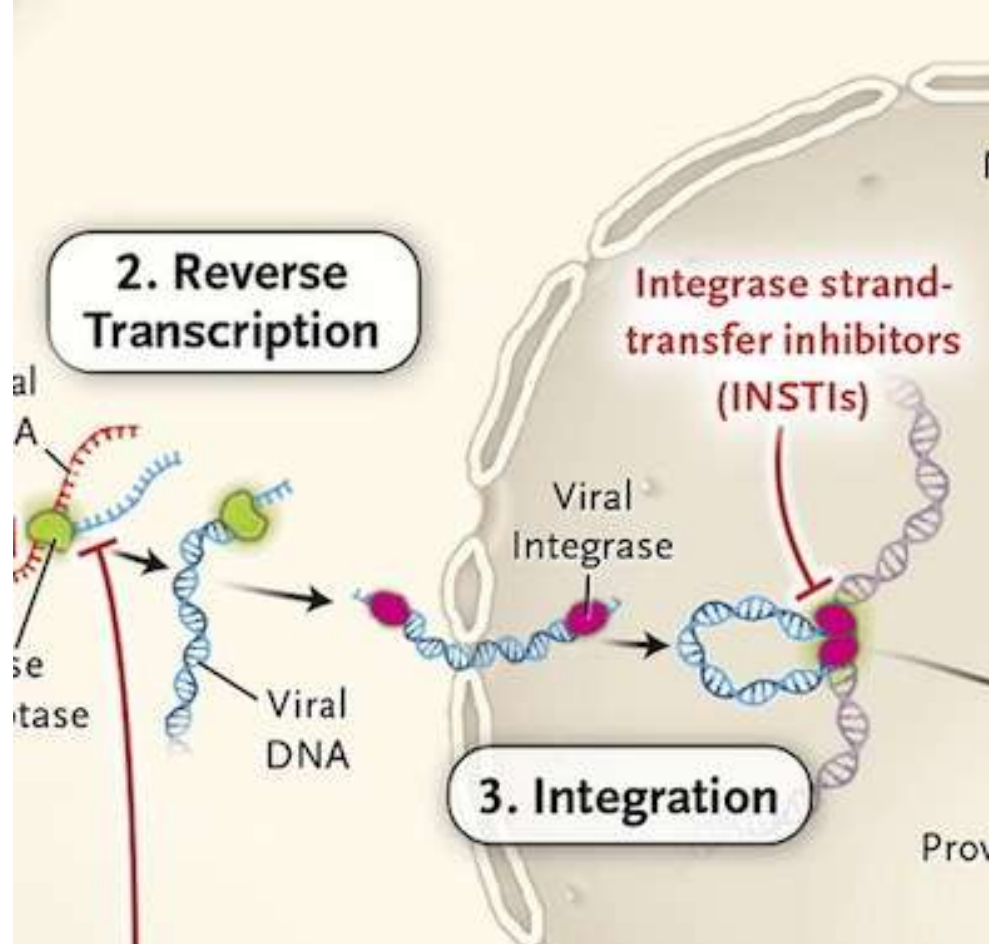
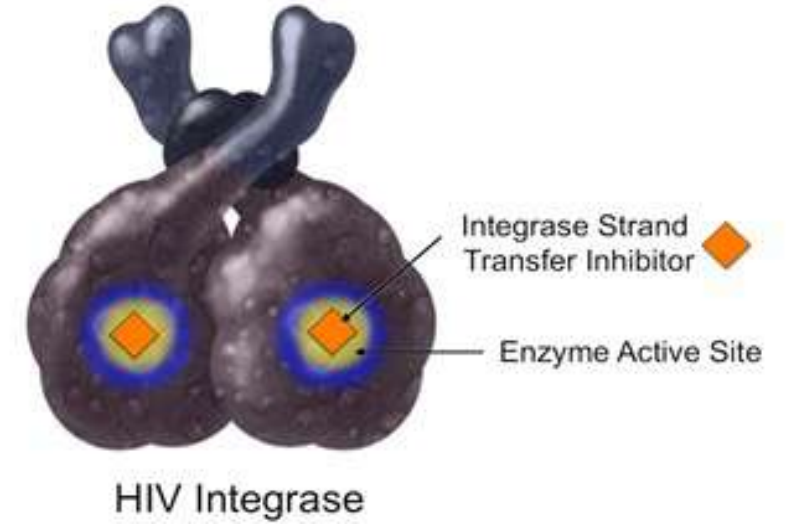
# Nükleozid revers transkriptaz translokasyon inhibitörleri (NRTTIs)

## Islatavir

- Zincir sonlandırıcı olarak işlev görür.
- ISL viral DNA'ya dahil olduktan sonra RT translokasyonunu bloke eder ve viral DNA zincirine nükleotid bağlanmasını önler.
- RT translokasyonunun gerçekleştiği ve ilave nükleotidlerin viral DNA zincirine bağlanmasına izin verildiği durumlarda,
  - ISL-TP viral zincirde yapısal değişikliklere neden olarak gecikmeli bir zincir sonlandırıcı olarak hareket edebilir.
- Ayrıca, ISL RT tarafından hatalı birleştirilebilir.
  - uzatılmayan uyumsuz primerlerle sonuçlanabilir.

**Islatravir + lenakapavir  
haftada bir kez uygulanan ilk oral  
HIV tedavisi olabilir.  
CROI 2024**

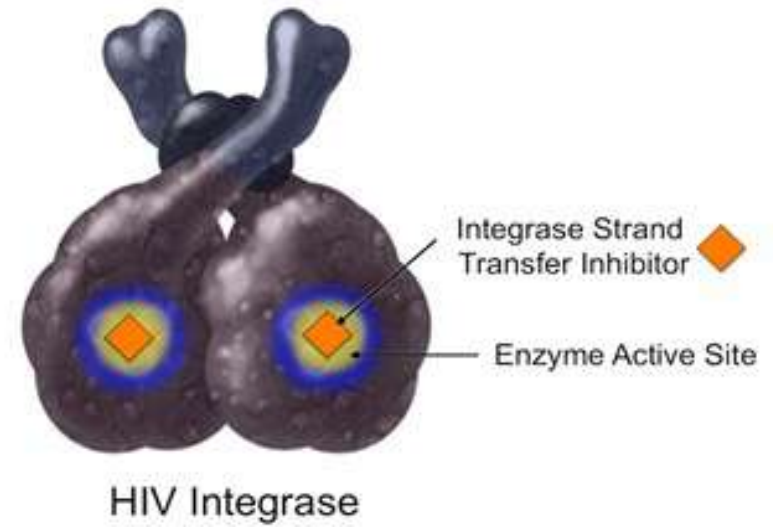
# İntegraz zincir transfer inhibitörleri (INSTI)



- Virüs çift sarmallı HIV DNA'sını konak DNA'sına entegre etmelidir.
- **INSTI'nin integraz enzimine bağlanması HIV kompleksinin konak DNA'ya entegre olmasını engeller.**

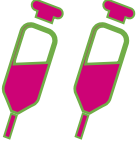

# INSTI

- **2008 Raltegravir**
- **2011 Elvitegravir/c**
- **2013 Dolutegravir**
- **2018 Biktegravir**
- **2021 Kabotegravir**



# Uzun Etkili Kabotegravir + Rilpivirin

## Virolojik baskılanma sağlandıktan sonra

	İki ayda bir 2-ilaç rejimi
	Yılda <b>6</b> uygulama

Başlangıç (son oral hapın alındığı gün başlayın)	Devam fazı
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gün 0: CAB 600 mg/ RPV 900 mg</li> <li>1. Ay : CAB 600 mg/ RPV 900 mg</li> </ul>	<p><b>2. aydan itibaren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB 600 mg/RPV 900 mg her 2 ayda bir*</li> </ul> <p>*DHHS ve IAS her 1 veya 2 ayda bir</p>



Ventrogluteal injeksiyon

**Opsiyonel ilk 1 ay oral tedavi**

LA CAB: Vocabria  
LA RPV: Rekombys

# Uzun Etkili Kabotegravir + Rilpivirin

Virolojik baskılanma sağlandıktan sonra (ilk 1 ay oral tedavi: DHHS 2023)

- Viral baskılanması olan - 3-6 ay
- Uyumlu
- İlaçların ikisine
- Virolojik başarı
- Aktif veya okkü
- Gebelik veya gebelik planı yok
- Kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla ilaç etkileşimi yok

**Başlangıç tedavisi için  
Virolojik başarısızlık sonrası  
ÖNERİLMEZ.**

**Virolojik başarısızlık ve direnç riskiyle ilişkili durumlar**

ile ilişkili mutasyonlar

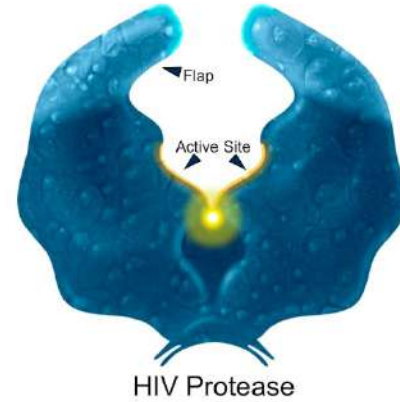
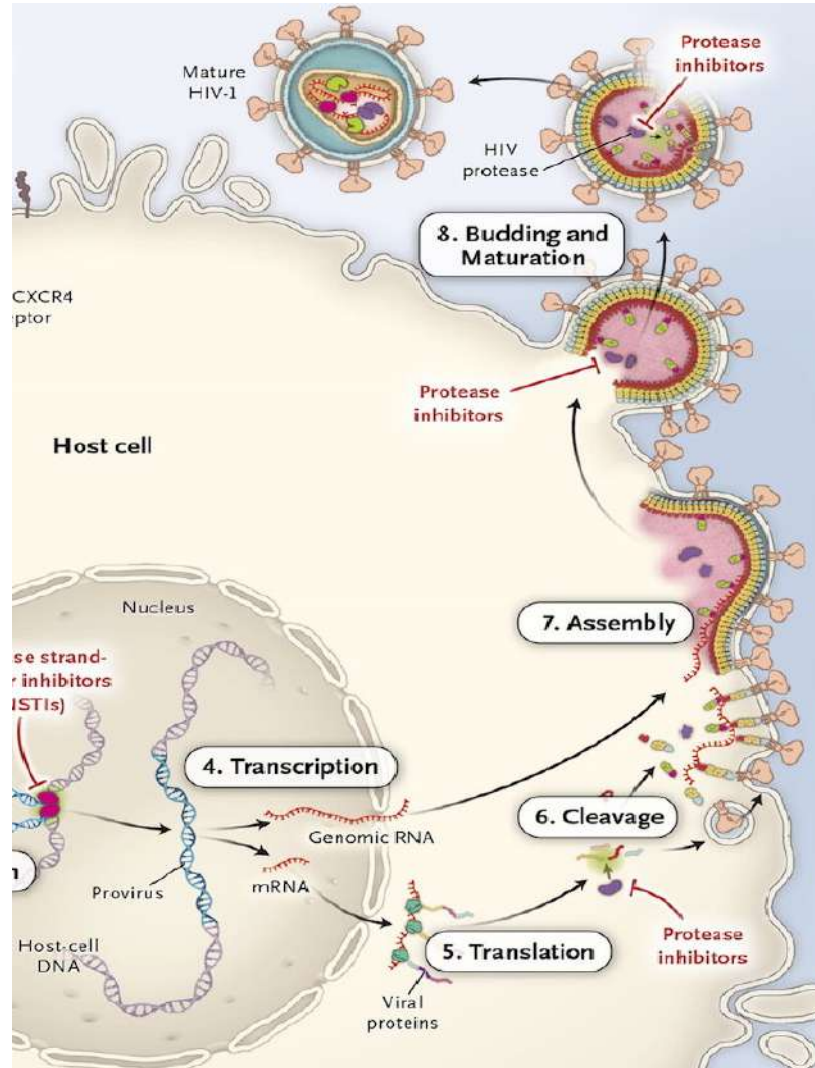
inmiş  $\geq 12$  yaş ve  $\geq 35$  kg

ağırlığındaki ergenlerde kullanım için yakın zamanda onaylanmıştır.

- Ancak ergenlerde kullanıma ilişkin veriler sınırlıdır.

# Proteaz İnhibitörleri

Flap'lerin üst üste binmesi:  
"Moleküler makas"



## Proteaz inhibitörleri

- Enzimin aktif bölgesine bağlanarak enzimi inhibe eder.
- Normal Gag ve Gag-Pol poliprotein işlemlerini bozarak normal olgunlaşma sürecinin durmasına neden olur ve böylece yeni hücrelerin enfeksiyonunu önler.
- Proteaz inhibitörlerinin HIV ile zaten enfekte olmuş hücreler (konak DNA'sına entegre olmuş proviral DNA'ya sahip olanlar) üzerinde bir etkisi yoktur.



# Proteaz inhibitörleri

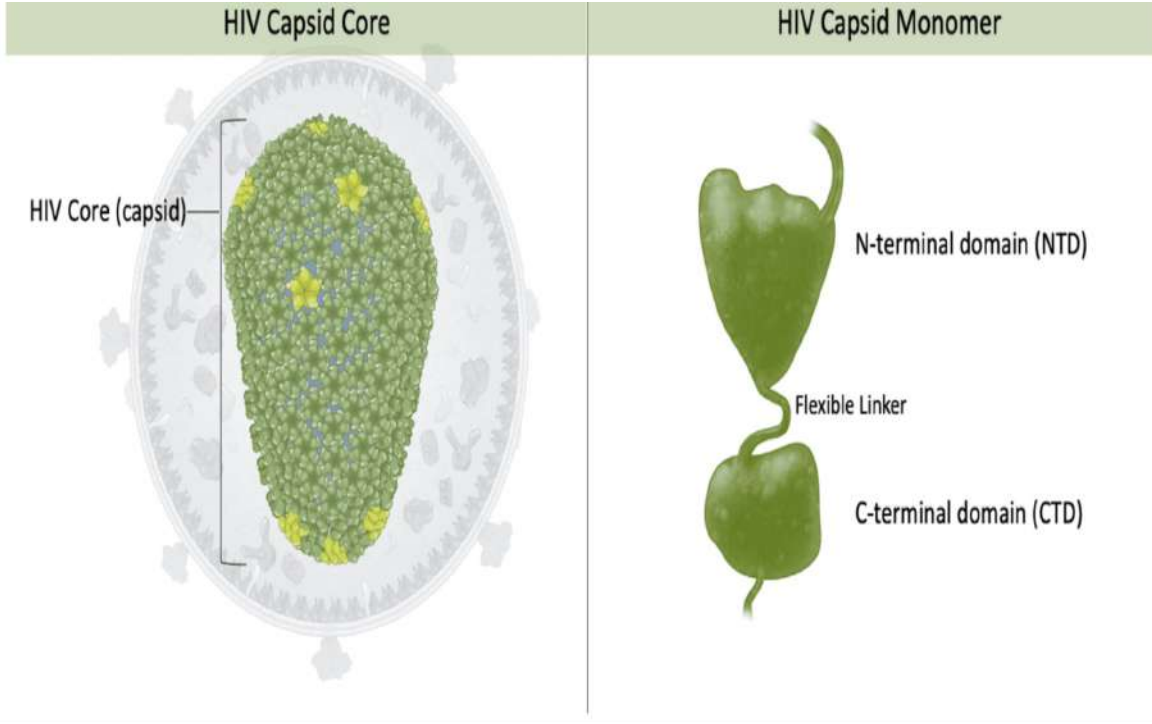


- **Atazanavir (ATV)**
- **ATV/cobicistat (ATV/c)**
- **Darunavir (DRV) + RTV**
- **Darunavir/cobicistat (DRV/c)**
- Fosamprenavir (FPV)
- İndinavir (IDV)
- Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

## Güçlendirilmiş DRV ve ATV

- 2NRTİ ile birlikte başlangıç ART için, belirli klinik durumlarda
- Akut HIV enfeksiyonu, hızlı ART, direnç testi sonucu çıkmadan ART başlanması gerektiği durumlar
- PrEP CAB\_LA alırken enfekte olanlar
- Uyumsuz hasta – yüksek direnç bariyeri

# HIV KAPSIDI VE KAPSID INHİBİTÖRLERİ



Koni şeklindeki HIV kapsidi, viral genomu ve revers transkripsiyon için gerekli enzimleri (ters transkriptaz ve integraz) barındırır.

Figure 20 - HIV Core and Capsid Monomer

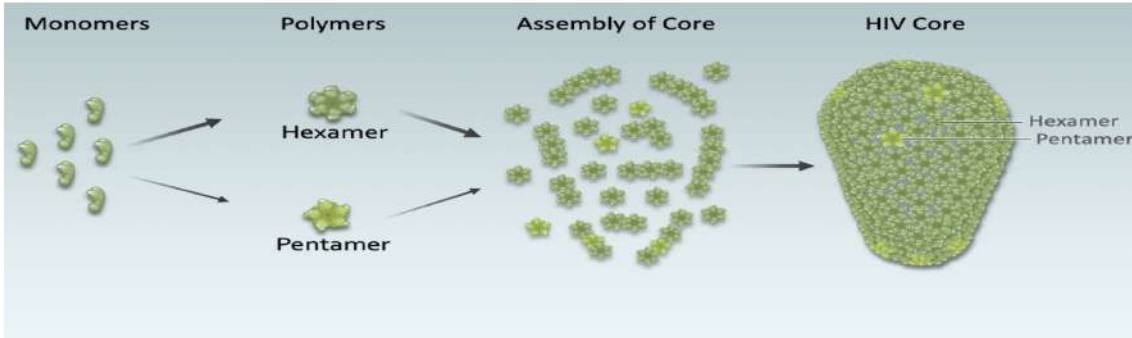
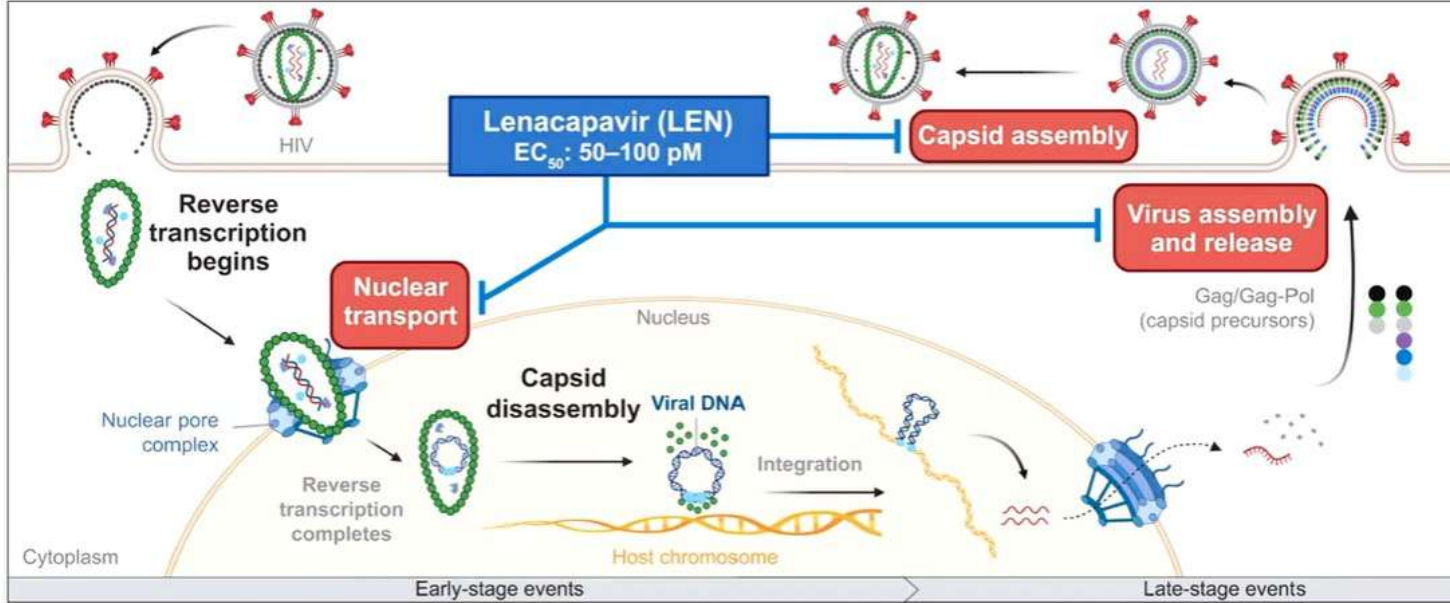


Figure 21 - HIV Core Assembly

# Lenakapavir (GS-6207): Kapsid İnhibitörü

HIV replikasyon siklusunda birden çok aşamada etkilidir



HIV kapsidinin yapısına ve işlevine müdahale eder ve böylece HIV yaşam döngüsü yolundaki birden fazla adımı engeller

- Sunlenca® tb, enjeksiyon
- Tablet 1, 2 ve 8. gün
- Yılda 2-kez SC enjeksiyon (ilk!)
- Ağustos 2022 Avrupa ✓✓✓
- Aralık 2022: FDA ✓✓✓
- Diğer ilaç sınıfları ile çapraz direnç yok
- **MDR** HIV enfeksiyonu tedavisi için
  - Diğer ARV ilaç(lar)la birlikte,

# ART

- Etkili ART'nin başlatılmasından sonra, viral yükün tahlil saptama sınırlarının altına düşmesi genellikle **tedavinin ilk 12 ila 24 haftası içinde** gerçekleşir.

- **Virolojik başarının öngörücüleri**

- Düşük bazal viremi
- İdeal ARV rejiminin
  - yüksek etkinlik, hızlı virolojik baskılama
  - tolere edilebilirliği ve YE profili
  - uygunluğu/kolay kullanımı
  - mükemmel bağlılık
  - ilaç-ilaç etkileşimi

## Yaşam süresini etkileyen faktörler

- ✓ Akılcı ART
- ✓ Hasta uyumu
- ✓ Kronik infeksiyonun ve hastalıkların yönetimi

**MALİYET**

# İlk başvuru

## Bilgilendir

### Kişiyi Tanı

- Tıbbi öykü- komorbiditler
- Bireysel tercihler
- Sosyoekonomik durum
- Rejime beklenen bağlılık
- **Temas öncesi veya temas sonrası profilaksi kullanımı sorgulanmalı**
- **PrEP olarak daha önce CAB-LA'ya maruz kalma öyküsü**

- Hastalık ve tedavi hakkında bilgilendir
- **B=B**
- ART ile plazma HIV RNA değerinin <200 kopya/mL olmasının , bu eşiğin altındaki ölçülebilir değerler de dahil olmak üzere, HIV'in partnerlerine cinsel yolla bulaşmasını önlediği konusunda bilgilendirilmelidir (All).

## Tetkiler (AI)

- **Genotipik direnç testi (All)**
  - HIV RNA düzeyi <500 - 1,000 k/mL ie viral amplifikasyon direnç testi başarılı olmayabilir (BII)
  - RT ve proteaz mutasyonları.
  - **PrEP, LA-CAB kullanırken gelişen enfeksiyon ise integras mutasyonları olabilir.**

**Ve**



**Tablo 3.1. HIV enfeksiyonu olan hastalarda ilk klinik ziyaretinde ve tedavi başlanmadan önce yapılacak laboratuvar testleri ve zamanlaması.**

	İlk Tanı	ART başlangıcında veya değişikliğinde	Her 3-6 ay	Her 6 ay	Her yıl	Klinik endikasyon
CD4 T lenfosit sayımı	+	+	+			+
HIV-RNA	+	+	+			+
HLA-B*5701		+ Tedavide ABC düşünülüyorsa				
Viral tropizm		+ Tedavide CCR5 antağonisti				
Hemogram	+					+
AST, ALT	+					
Glikoz, BUN, Kr, Na, K, Cl*	+					
Hemoglobin A1c	+				+ Son ölçümde normale	+
Tam İdrar tetkiki	+	+		+ TDF veya TAF tedavisinde	+	+
TG, kolesterol, HDL, LDL	+			+ Son ölçümde anormal değer varsa	+ Son ölçümde normale	+
Gebelik testi		+ Doğurganlık yaşındaki kadınlar				

**HAV, HBV, HCV**

**Diğer Fırsatçı enfeksiyon (tbc vd), CYBH, ....**

\*Serum fosfor düzeyi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda takip edilmelidir.



# Antiretroviral tedaviye başlarken



- Acilen tedavi başlanması gereken durumlarda, **direnç testinin sonuçlanması beklenmeyebilir.**
  - Bu durumda ilaç rejiminde, **direnç bariyeri yüksek ve HIV RNA düzeyini hızlı baskılayacak ilaçların** seçilmesi önerilir.
  - Bu açıdan **ilk seçenek DTG veya BIC + TDF/FTC veya TAF/FTC kombinasyonudur.**
  - **DRV/r ve LPV/r** de yüksek genetik bariyere sahip diğer alternatiflerdir.
- Direnç testi sonuçlandıktan ve virolojik baskılanma sağlandıktan sonra, eğer gerekiyorsa, rejimin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir.

# HIV RNA (Viral Yük)

## İlk başvuru

## ART ertelenmesi

## ART sırasında ✓✓✓

Hastalık progresyonunun öngörülmesinde yararlı

ARV ilaç rejimin seçilmesinde yararlı

**>500,000 k/mL**

- DTG/3TC kullanma

**>100,000 k/mL**

- RPV-bazlı rejim
- ABC/3TC + EFV veya ATV/r
- DRV/r + RAL

**KULLANMA**

İzlenmesi isteğe bağlı

**Başlangıçta viral yükte iyi bir düşüş olması klinik ilerlemeyi önüyor.**

***AIDS tanımlayan olay/ölüm gelişme riski azalır.***

- ART'ye yanıtın izlenmesi
- Virolojik baskılanmanın ve sürekli baskılı olmasının en önemli göstergesi AI
- ART başlandıktan sonra VY'teki azalma derecesi hast progresyonu ile ilişkili

Ticari HIV-1 RNA testleri ile HIV-2 saptanamıyor



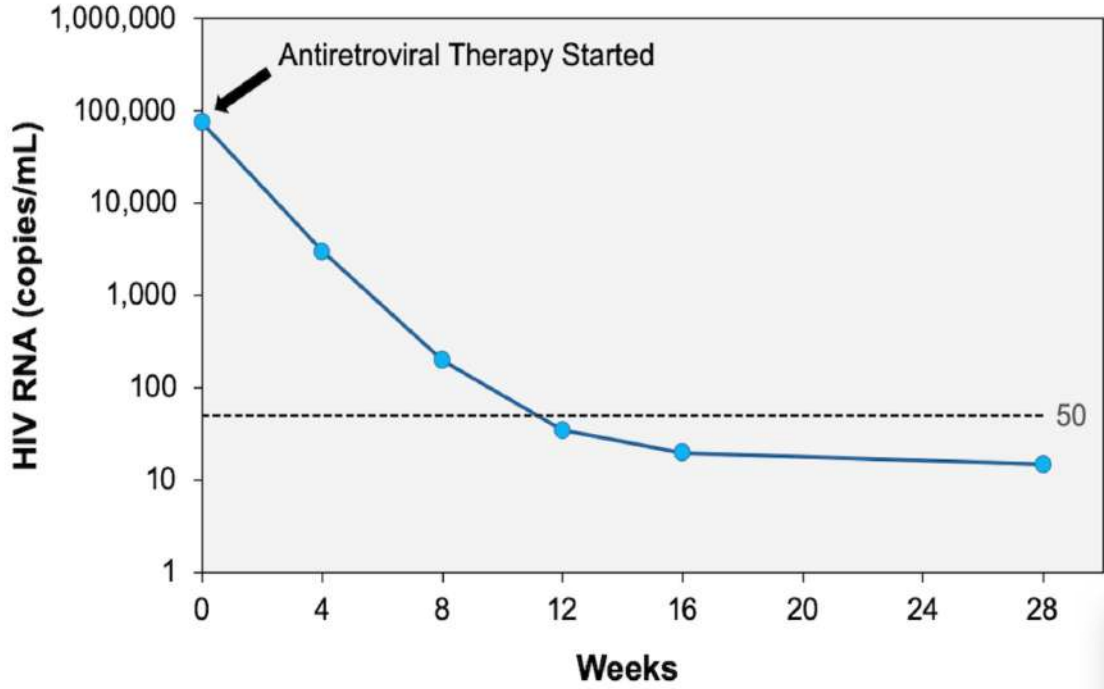
## HIV'in Cinsel Yolla Bulaşmasını Önlemek için Antiretroviral Tedavi

### Antiretroviral Tedaviye Başladıktan Sonra Yeterli Baskılanma Süresi

- Şu anda Panel, ART'ye başlayan HIV'li kişilerin tedavinin en azından ilk 6 ayı boyunca ve viral yük <200 kopya/mL olarak belgelenene kadar **cinsel partnerleriyle başka bir korunma yöntemi kullanmalarını önermektedir (All)**.
- Birçok uzman, HIV'in cinsel yolla bulaşma riskinin kalmadığını varsaymadan önce **sürekli baskılanmanın teyit edilmesini** önermektedir (AIII).

## **Virolojik başarısızlık**

ART kullanan hastalarda 6 ay içerisinde virüs replikasyonunun durdurulamaması

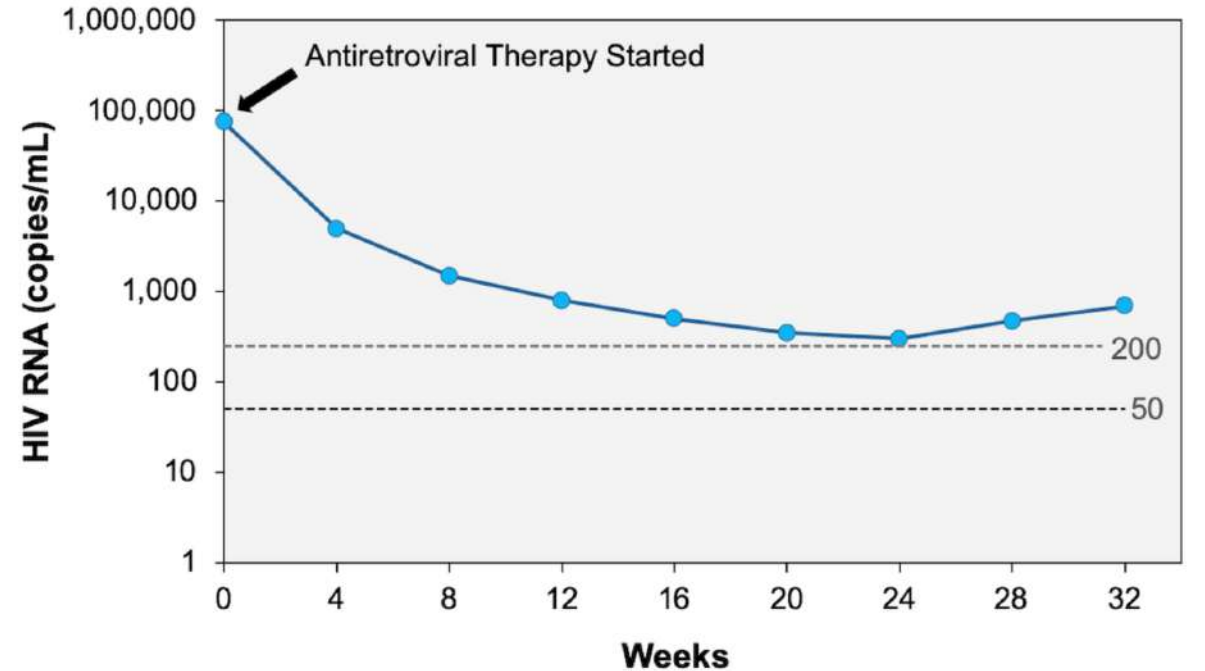


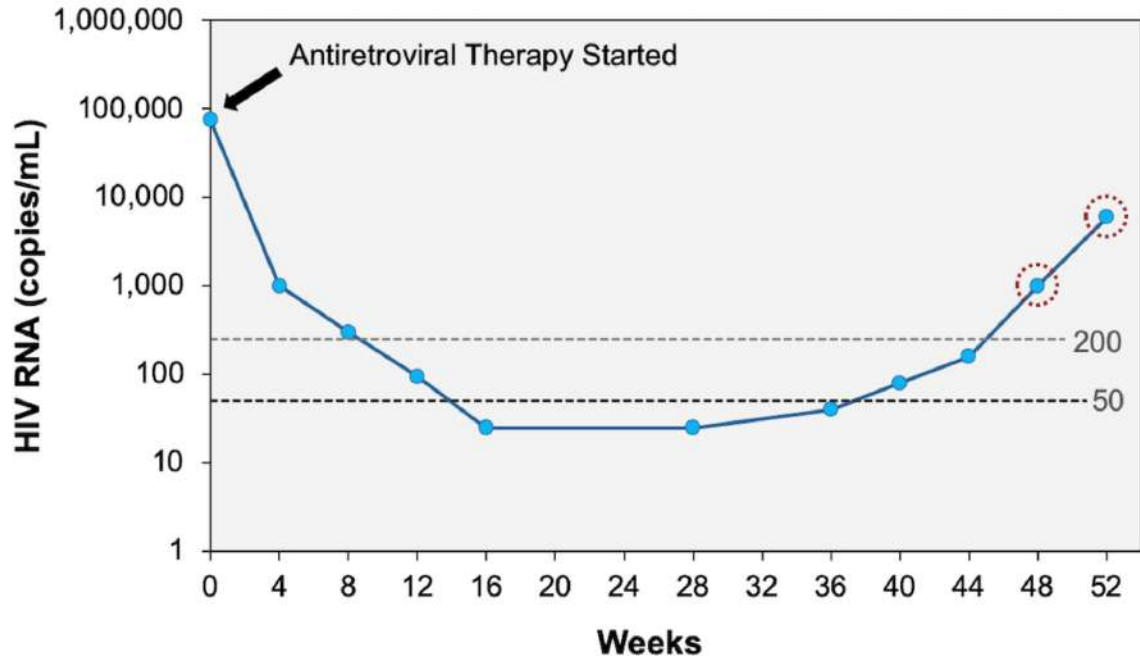
**Virolojik baskılanma**

HIV RNA'nın saptanabilir düzeyin altında olmasıdır.

**Yetersiz virolojik yanıt**

24 hafta ART kullandıktan sonra, tedaviden önceki HIV RNA düzeyinin belirgin oranda azalmasına rağmen, ardışık 2 ölçümde >200 kopya/mL olmasıdır. (EACS >50 k/mL) (HIV El Kitabı ≥200 k/mL)



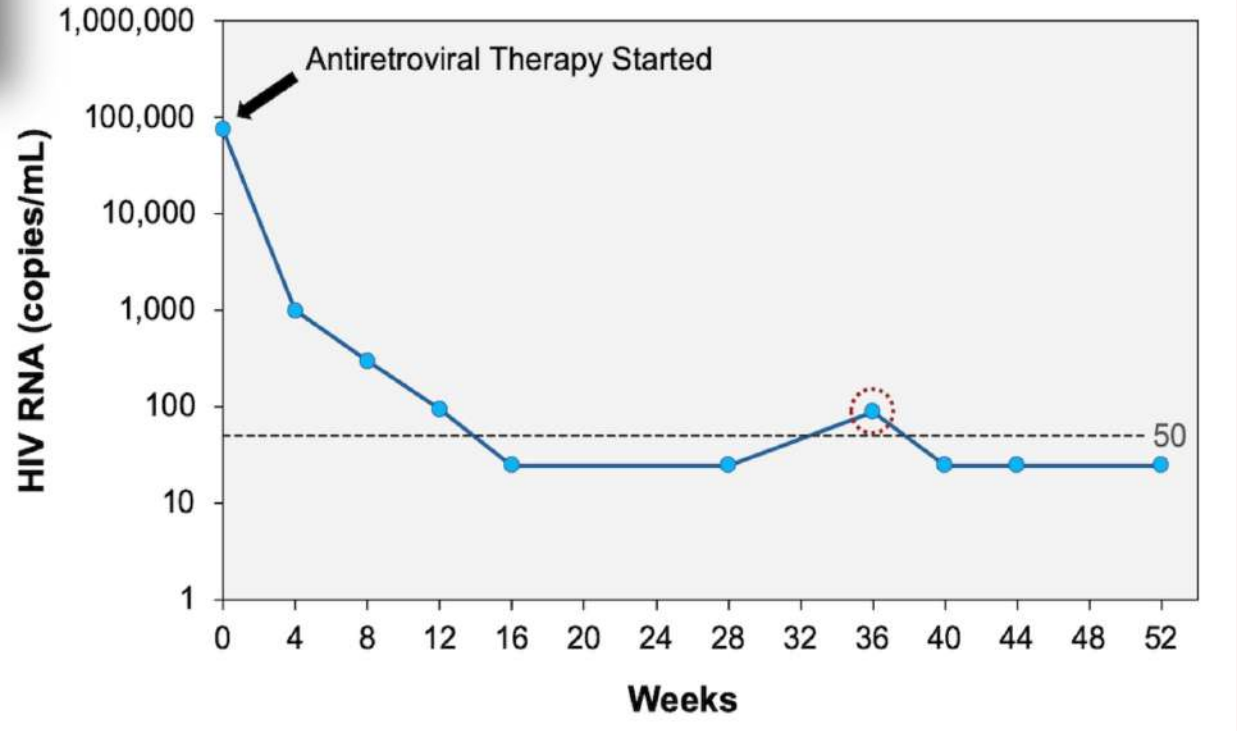


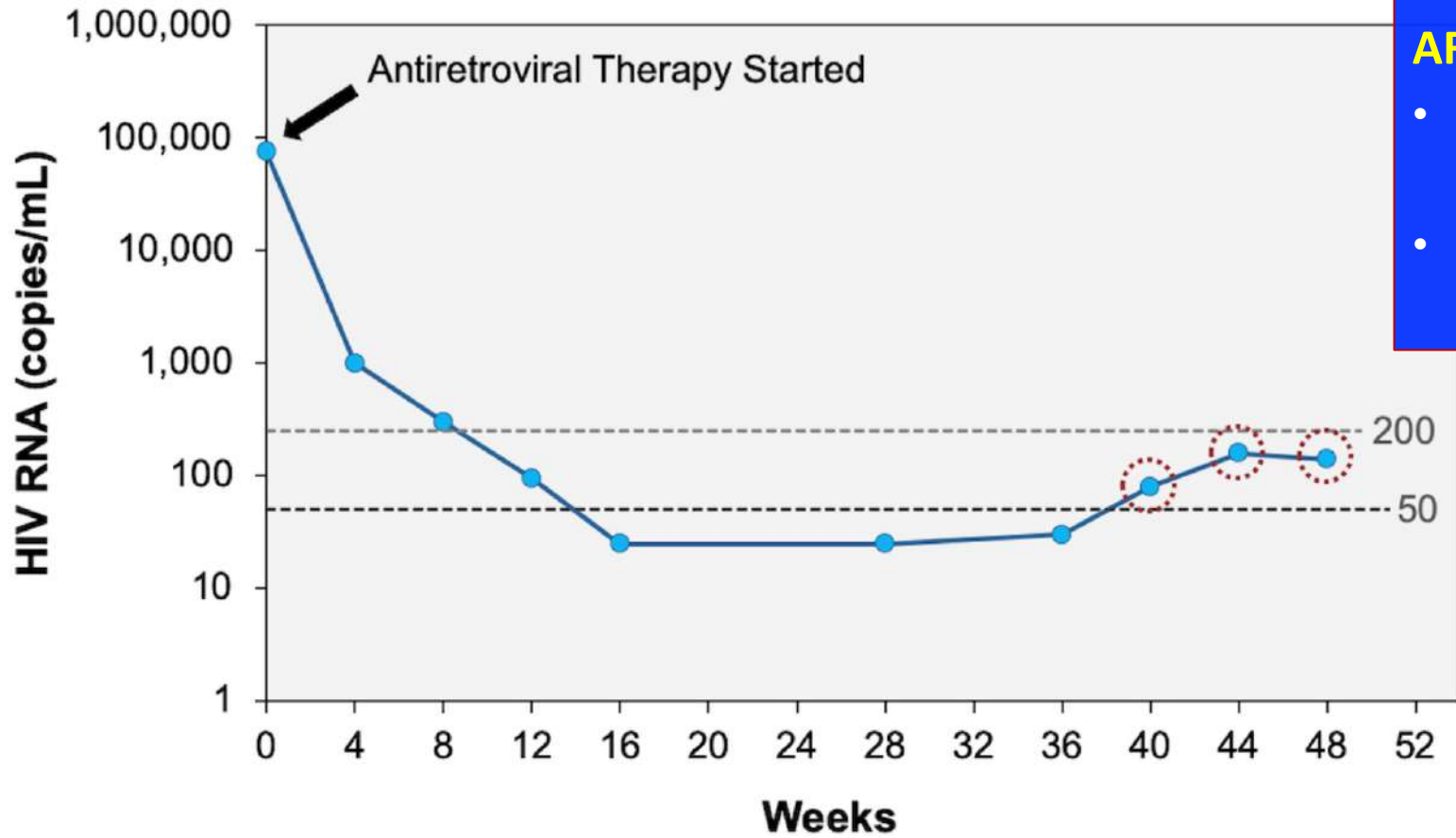
**Virolojik geri tepme:**

- Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA miktarının **>200 kopya/mL** olmasıdır.
- ART kesildikten **3-6 gün sonra** geri tepme görülebilir.

**Virolojik sıçrama:**

- HIV RNA düzeyinin baskılanmayı takiben geçici olarak pozitifleşmesi, sonradan kontrolde negatif saptanmasıdır.
- ART'ye alan kişilerin yılda yaklaşık **%10'u** bir viral sıçrama olabilir.





### ART Direnç

- HIV RNA > 200 kopya/mL  
R gelişme riski düşük
- HIV RNA > 500 kopya/mL  
R gelişme riski yüksek

### Düşük düzeyli viremi

- HIV RNA düzeyinin iki veya daha fazla ölçümde saptanabilir olması, ancak <200 kopya/mL düzeyinde seyretmesidir.
  - Yakın takip – 3 ay

# CD4 T Lenfosit Sayısı

## ART başlanmadan önce ✓✓✓

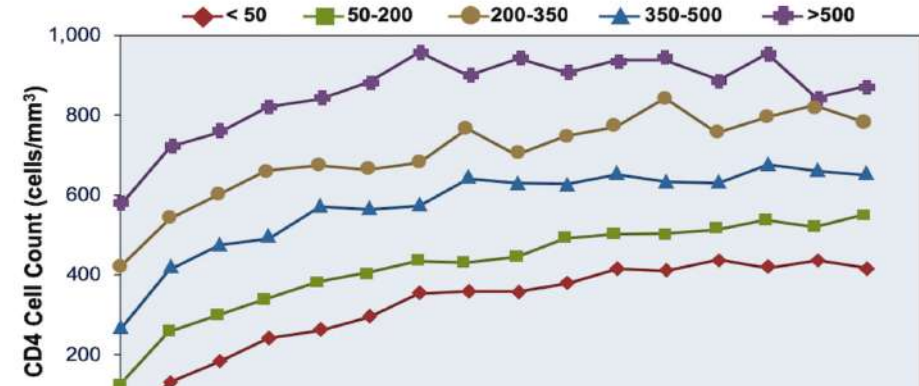
- İmmun sistem fonksiyonunun en önemli laboratuvar göstergesidir
- Progresyon ve sağkalım açısından en güçlü gösterge
- Fırsatçı enfeksiyonlar için px gerekli mi?
  - başlanması/sonlandırılması
- ART aciliyeti
- ARV rejim seçilmesi

### CD4 <200 ise

- RPV-bazlı rejim
- DRV/r + RAL

**KULLANMA**

Median CD4+ cell count after Starting ART (by baseline CD4+ category)



CD4/CD8 oranı, prognoz açısından daha güçlü bir göstergedir.

EACS ve HIV/AIDS El kitabı öneriyor.

### Anlamli değişiklik (2 SD)

- Mutlak sayıda **%30**, CD4 oranında **%3** değişiklik
- ART - İlk yıl **50-150 hücre/mm<sup>3</sup>** artış, ilk 3 ayda daha fazla
  - Takiben 50-100 hücre/mm<sup>3</sup> /yıl artış, platoya ulaşır

**Daha az artış:** Başlangıç CD4 sayısı çok düşük, ileri yaş

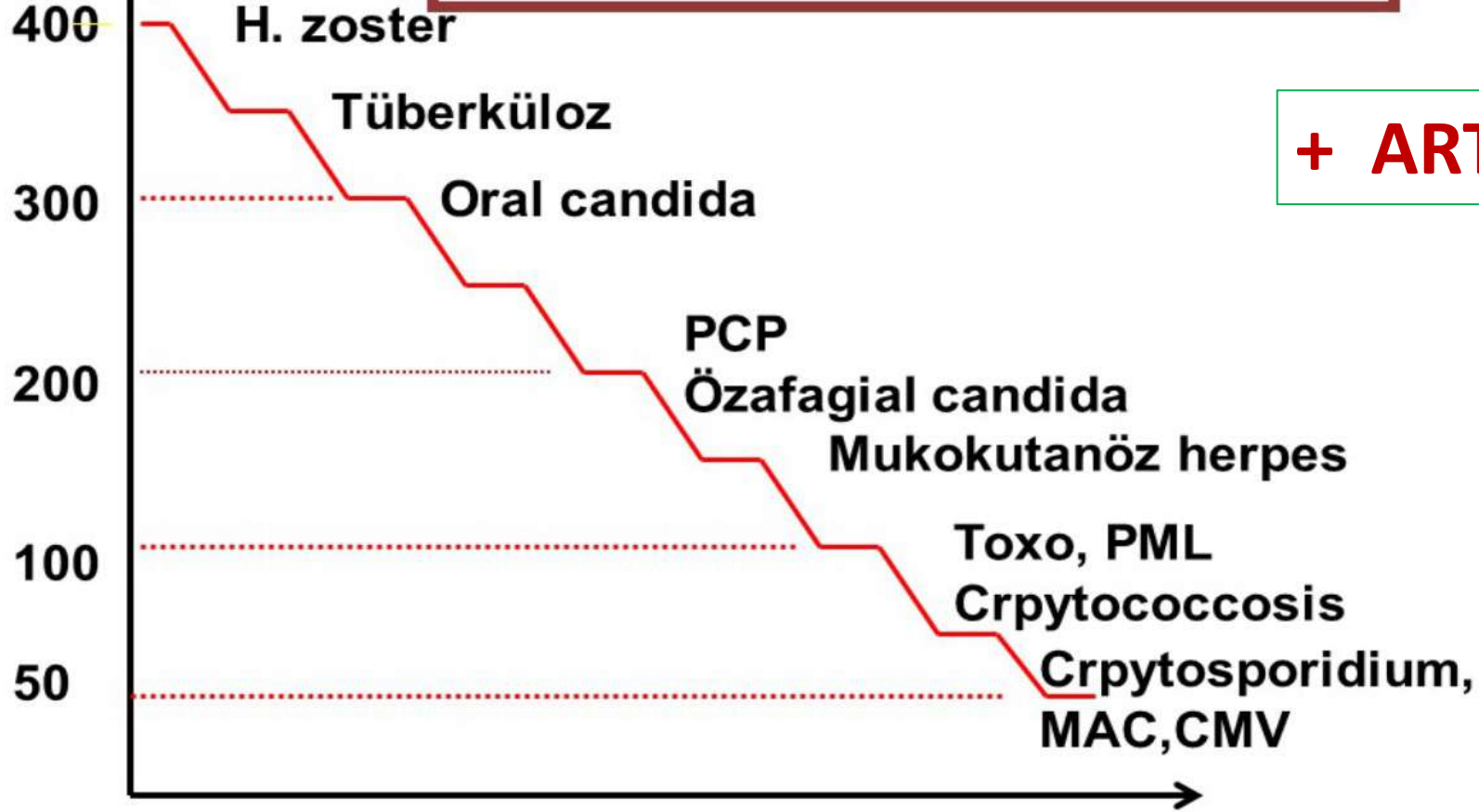
**İzlem:** 3 ayda bir

**Virolojik baskılı, CD4 >2 yıl:** 300-500/mm<sup>3</sup> ise yıllık izlem (BIII)

≥500/mm<sup>3</sup> ise izlem isteğe bağlı (CIII)

CD 4 T linfosit

# Fırsatçı İnfeksiyonlar



+ ART ?



- Uygun ve etkin ART'nin üçüncü yılında CD4 T lenfosit sayısının **<200 hücre/mm<sup>3</sup>** olması **mortalite riskini 2,6 kat** artırır.
- Etkin ART'nin başlanmasını takiben olguların **%15-20'sinde <200 hücre/mm<sup>3</sup>** düzeyinde kalabilir.
- Antiretroviral tedavinin başarılı olmasına rağmen CD4 T lenfosit düzeyinin düşük kalması en sık:
  - Bazal CD4 T lenfosit düzeyinin düşük olması
  - HIV enfeksiyonunun uzun süredir devam ediyor olması



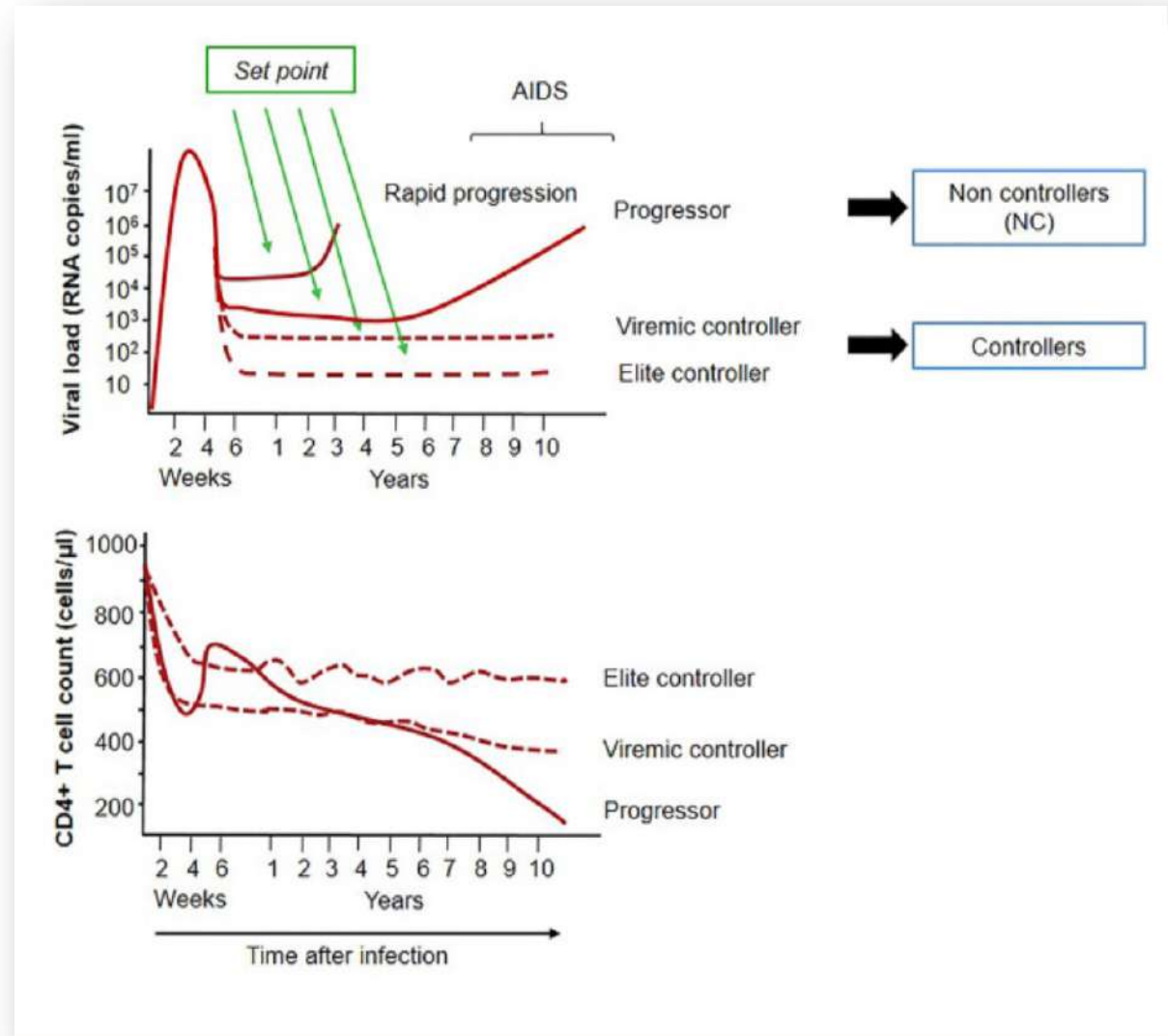
# Antiretroviral tedavi ile virolojik başarı elde edilmesine rağmen CD4 T lenfosit düzeyleri yükselmeyen olgular



- Mevcut tedavi rejimine yeni bir ilaç eklenmesi gereksizdir
- Antiretroviral tedavi rejiminin değiştirilmesi gereksizdir
- Hastanın lenfopeni yapabilecek başka bir ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulanmalıdır
- Eşlik eden ve tedavi edilmemiş koenfeksiyon (HCV, HBV, CMV) araştırılmalıdır
- Bu tip olgularda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin etkin yönetilmesi öncelikli olmalıdır.
- Kişiler, sigarayı bırakması için yöreklendirilmelidir
- HIV ile ilişkili olan veya olmayan kanserler açısından dikkatli olunmalıdır
- İnterlökin 2'nin CD4 T lenfosit düzeyini yükseltmek amacıyla kullanılması etkisizdir.

## Elit Kontrol Sağlayan Bireyler

- HIV RNA çok düşük veya saptanamaz düzeyde
- CD4 sayısı uzun süre yüksek seyreder
- İnflamasyon devam eder.
- Noninfeksiyöz komplikasyonlar görülür.
- Patogenez:
  - Defektif HIV variant ile enfekte olmak
  - Konak genetik polimorfizmi
  - HLA clas IB57



## Elit Kontrol Sağlayan Bireyler

### Elit kontrol sağlayan bireylerde

HIV replikasyonu devam eder.

HIV hastalığının ilerlediğine dair kanıtları olan kontrolörlere

ART şiddetle tavsiye edilmektedir (AIII)

*CD4 sayısının düşmesi*

*HIV ile ilişkili komplikasyonların gelişmesi*



# HIV/AIDS El Kitabı

## Hızlı ART başlama önerileri

Hızlı ART başlangıcı tanı anından itibaren **yedi gün içerisinde** ilaçlara başlanmasıdır

Hızlı ART - mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.

- **viral replikasyonun hızla baskılanmasını** sağlamak,
- dolayısıyla **bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasını bir an önce başlatmak**
- hastanın **tedaviye bağlılığını artırmak açısından**

Tedavinin gecikmesi morbidite, mortalite ve HIV bulaşı açısından **yüksek risk** taşımaktadır.

- **AIDS tanımlayan hastalığı** olanlar
- HIV ile ilişkili nefropatisi (**HIVAN**)
- HBV veya HCV **ko-enfeksiyonu** olanlar
- **akut** veya **gebe** olgularda



HIV/AIDS tanı, izlem ve tedavi el kitabı, sürüm 3.

Hızlı tedavi başlangıcı **kronik yangı ve yandaş hastalıkların gelişme riskini azaltır** ve rezervuar büyüklüğünü sınırlar.

# Ne Başlamalı ?

## Kombinasyon başlamalı

### Başlangıç rejim

- İKİ NRTI Omurgası
  - abakavir/lamivudin (**ABC/3TC**)
  - tenofovir alafenamid/emtrisitabin (**TAF/FTC**)
  - tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin (**TDF/FTC**),



Bazı kişiler için başlangıç tedavisi için iki ilaçlı dolutegravir/lamivudin (DTG/3TC) rejiminin kullanımını desteklemektedir.

# Tedavi Naif Bireylerde HIZLI ART

EACS 2023 <sup>1</sup>
BIC/FTC/TAF
DTG/ABC/3TC
DTG + TDF/XTC
[Redacted]
[Redacted]
DOR + TDF/XTC veya TDF/3TC/DOR



IAS-USA 2022 <sup>2</sup>
BIC/FTC/TAF
DTG + TDF/(FTC veya 3TC)
[Redacted]

DHHS 2023 <sup>3</sup>
BIC/FTC/TAF
DTG/3TC/ABC
DTG + TDF + (FTC veya 3TC)
[Redacted]
DRV/b + TDF + (FTC veya 3TC)

HIV/AIDS El Kitabı 3.0 versiyon
BIC/FTC/TAF
DTG/ABC/3TC
DTG + TDF/XTC
[Redacted]
[Redacted]
DOR + TDF/XTC veya TDF/3TC/DOR



XTC: 3TC  
veya FTC

# Tedavi Naif Bireylerde ilk Basamak Tedavide **DİKKAT**



HIV/AIDS El Kitabı 3.0 versiyon
BIC/FTC/TAF
DTG/ABC/3TC <sup>a</sup>
DTG + TDF/XTC
RAL + TDF/XTC
XTC + DTG veya 3TC/DTG <sup>b,c,d</sup>
DOR + TDF/XTC veya TDF/3TC/DOR

<sup>a</sup>HLA-B\*5701 negatif, kronik HBV yok ise uygun.

<sup>b</sup>HIV RNA >500,000 k/mL, HBV koinfekte, HIV genotipik direnç testi ve HBV test sonucu çıkmamış ise uygun değil. <sup>c</sup>Hızlı ART için uygun değil. <sup>d</sup>HBsAg negatif, HIV RNA <500,000 k/mL, PrEP başarısızlığı yok

**XTC: 3TC  
veya FTC**



## Rehberlerde Antiretroviral Tedavide Öne Çıkan Değişiklikler

- Uzun etkili enjekte **edilebilir cabotegravir (CAB-LA)**, HIV maruziyet öncesi profilaksisi (PrEP) için FDA tarafından onaylanmıştır.
- CAB-LA'nın uzun yarılanma ömrü nedeniyle, **ilaç seviyeleri bazı bireylerde 4 yıla kadar** mevcut olabilir.
- Enfeksiyonu önlemek için suboptimal seviyelerde bu kalıcı ilaç maruziyeti **INSTI dirençli virüsü** seçebilir.
- Bu nedenle, INSTI bazlı bir rejime başlamadan önce **INSTI genotipik direnç testi** sonuçlarının mevcut olmasını önerilir.
  - cabotegravir (CAB) dirençli mutasyonların varlığı, bictegravir (BIC) ve dolutegravir (DTG) dahil olmak üzere diğer INSTI'lere çapraz direnç gösterebilir.
- INSTI genotipik direnç sonucu elde edilmeden önce ART başlandığında,
  - güçlendirilmiş **DRV + TAF veya TDF + FTC veya 3TC içeren INSTI olmayan bir rejim başlatılmalıdır.**
- **INSTI bazlı bir rejim başlatılır ve viral baskılama sağlanamazsa, genotipik direnç testi (INSTI'ler dahil) tekrarlanmalıdır.**

## Rehberlerde Antiretroviral Tedavide Öne Çıkan Değişiklikler

- Ek veriler artık HIV'li bazı kişilerin başlangıç tedavisi için iki ilaçlı dolutegravir/lamivudin (DTG/3TC) rejiminin kullanımını desteklemektedir.
  - HIV RNA < 500 000 kopya olan kişilerde başlangıç tedavisini

# Başlangıç Tedavisinde İkili Rejimler

## Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC)

- HIV'li için başlangıç rejimi olarak DTG/3TC'yi önermektedir (A1)

## Darunavir/Ritonavir + Lamivudin (DRV/r + 3TC)

- DRV/r + 3TC, ABC, TAF veya TDF alamayan kişilerde kullanım için düşünülebilir (C1) ( Kanıt az)

## Darunavir/Ritonavir + Rilpivirin (DRV/r + RPV)

- Önerilmemektedir – Çalışma gerekli.

### DTG/3TC önerilmediği durumlar :

- HIV RNA >500.000 kopya/mL
- HBV/HIV koenfeksiyonu
- Revers transkriptaz genotipik direnç testinin veya HBV testi sonuçları belli olmadan önce ART başlanacağı zaman.

**Table 10. Antiretroviral Components or Regimens Not Recommended as Initial Therapy**

ARV Components or Regimens	Reasons for <i>Not</i> Recommending as Initial Therapy
<b>Combination INSTI plus NNRTI</b>	
<b>CAB plus RPV (PO or IM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>This regimen only is approved for people who have achieved viral suppression on another ARV regimen. It has not been studied as initial ARV regimen.</li> </ul>
<b>DTG plus RPV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>This regimen only is approved for people who have achieved viral suppression on another ARV regimen. It has not been studied as initial ARV regimen.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limited clinical trial experience in ART-naive patients</li> <li>ddl toxicities, such as pancreatitis and peripheral neuropathy</li> </ul>
<b>ddl plus TDF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High rate of early virologic failure</li> <li>Rapid selection of resistance mutations</li> <li>Potential for immunologic nonresponse/CD4 cell decline</li> <li>Increased ddl drug exposure and toxicities</li> </ul>
<b>ZDV/3TC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Greater toxicities (including bone marrow suppression, GI toxicities, skeletal muscle myopathy, cardiomyopathy, and mitochondrial toxicities such as lipoatrophy, lactic acidosis, and hepatic steatosis) than recommended NRTIs</li> </ul>
<b>NNRTIs</b>	
<b>DLV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inferior virologic efficacy</li> <li>Inconvenient (three times daily) dosing</li> </ul>
<b>ETR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insufficient data in ART-naive patients</li> </ul>
<b>NVP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Associated with serious and potentially fatal toxicity (hepatic events and severe rash, including SJS and TEN)</li> <li>When compared to EFV, NVP did not meet noninferiority criteria</li> </ul>

ARV Components or Regimens	Reasons for <i>Not</i> Recommending as Initial Therapy
<b>PIs</b>	
<b>ATV (Unboosted)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Less potent than boosted ATV</li> </ul>
<b>DRV (Unboosted)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Use without RTV or COBI has not been studied</li> </ul>
<b>FPV (Unboosted)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Virologic failure with unboosted FPV-based regimen may result in selection of</li> </ul>
<p><b>Bu rejimler yalnızca başka bir ARV rejimi ile viral baskılanma elde etmiş kişiler için onaylanmıştır. Başlangıç ARV rejimi olarak çalışılmamıştır.</b></p>	
<b>LPV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Higher pill burden than other PI-based regimens</li> <li>Higher RTV dose than other PI-based regimens</li> <li>GI intolerance</li> </ul>
<b>NFV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inferior virologic efficacy</li> <li>Diarrhea</li> </ul>
<b>RTV as sole PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High pill burden</li> <li>GI intolerance</li> <li>Metabolic toxicity</li> </ul>
<b>SQV (Unboosted)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inadequate bioavailability</li> </ul>
<b>Entry Inhibitors</b>	
<b>FTR</b> gp120 Attachment Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Only studied in a very small number of patients with virologic failure</li> </ul>
<b>IBA</b> CD4 Post-Attachment Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Only studied in a very small number of patients with virologic failure</li> <li>Requires IV therapy</li> </ul>

### INSTI + 2 NRTI

- EVG/c/(TAF veya TDF) FTC (BI)
- RAL + (TAF veya TDF)<sup>c</sup> + (FTC or 3TC)

- Kobisistat: Gebelik!
- TDF? TAF?  
Böbrek, kemik, lipidler

### Güçlendirilmiş PI + 2 NRTI

Genellikle güçlendirilmiş DRV tercih edilir (vs güçlendirilmiş ATV)

- (DRV/c veya DRV/r) + (TAF veya TDF) + (FTC or 3TC) (AI)
- (ATV/c veya ATV/r) + (TAF veya TDF) + (FTC or 3TC) (BI)
- (DRV/c veya DRV/r) + ABC/3TC— **HLA-B\*5701 negatif ise (BII)**

### NNRTI + 2 NRTI

- DOR/TDF/3TC (BI) veya DOR + TAF<sup>c</sup>/FTC (BIII)
- EFV + (TAF veya TDF) + (FTC veya 3TC)  
EFV 600 mg + TDF + (FTC or 3TC) (BI); EFV 400 mg/TDF/3TC (BI); EFV 600 mg + TAF/FTC (BII)
- RPV/(TAF veya TDF)/FTC (BII TAF için, BI TDF için) **HIV RNA <100,000 k/mL VE CD4 sayısı >200 hücre/mm<sup>3</sup> ise**

### ABC, TAF ve TDF kullanılmıyor ise veya uygun değilse

- DTG/3TC (AI) **HIV RNA >500,000 k/mL, HBV test sonucu ve HIV RT genotipik direnç testi sonucu yoksa uygun değil**
- DRV/r + RAL günde 2 doz olarak (CI) **HIV RNA <100,000 k/mL VE CD4 sayısı >200 hücre/mm<sup>3</sup> ise**
- DRV/r günde bir kez + 3TC (CI)

# Hiçbir Durumda Önerilmeyen Stratejiler

- A. Monoterapi
- B. İkili veya üçlü NRTI kombinasyonları
- C. Spesifik iki ilaç kombinasyonu,
  - 1 NRTI + 1 NNRTI veya 1 NRTI +
  - 1 güçlendirilmemiş PI,
  - 1 NRTI + RAL, MVC + RAL,
  - PI/b + MVC, ATV/b + RAL
- D. Aralıklı tedavi, ardışık veya uzun süreli tedavi kesintileri.
- E. Açık etiketli, randomize bir çalışmada, yakın izleme ve her 3 ayda bir yapılan ziyaretlerle danışmanlık bağlamında, haftada 4 ardışık gün üçlü tedavi, 48 haftada haftada 7 günden daha düşük değildi.



# BAŞLANGIÇ REJİMİ SEÇİMİNDE DIKKATE ALINMASI GEREKEN FAKTÖRLER

## Faktör

**Daha Önce Uzun Etkili  
Cabotegravir'e Maruz  
Kalma Öyküsü**

İntegraz direnci iste.

Sonuç gelene kadar

**Önerilen rejim DRV/r veya C + TDF veya TAF+ FTC veya 3TC**

**Gıda Gereksinimleri**

Efavirenz aç karnına alınmalıdır.

**Yiyeceklerle ile birlikte alınması gerekenler :**

RPV, RTV/COBI + ATV / DRV

COBI - ELV- TDF-FTC / TAF/FTV

**Kronik Böbrek Hastalığı**

eGFR < 60 mL/ DAK **TDF** içeren herhangi bir rejimden kaçınılmalıdır.

eGFR <30 mL/dak **TAF** içeren herhangi bir rejimden kaçınılmalıdır.

**Osteoporoz**

Bilinen osteoporozu olan hastalarda **TDF VE TDF** herhangi bir sabit doz kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

## BAŞLANGIÇ REJİMİ SEÇİMİNDE DIKKATE ALINMASI GEREKEN FAKTÖRLER

Faktör	
<b>Hiperlipidemi</b>	<p>INSTI'ler BIC, DTG ve RAL lipid nötr olarak kabul edilir. Tenofovir DF lipidler üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. <b>Dislipidemiye neden olur: ritonavir ile güçlendirilmiş PI'ler, kobisistat içeren rejimler ve efavirenz</b></p>
<b>Aşırı Kilo Alımı Endişesi</b>	<p>INSTI'lerin, <b>özellikle DTG + TAF-FTC ve BIC-TAF-FTC</b> kullanımı, antiretroviral tedaviye başladıktan sonra bazı bireylerde önemli kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir.</p>
<b>Kardiyak QTc Aralığının Uzaması</b>	<p><b>EFV, RLV ve fostemsavir</b> QTc'yi uzatabileceğinden, QTc'yi uzatabilecek diğer ilaçları alan kişilerde bu ilaçlardan kaçınılmalıdır.</p>
<b>HBV</b>	<p>NRTI içeren rejimler olmalıdır <b>(TAF, TDF) + FTC veya 3TC</b> Bunlar kontrendike ise <b>FTC veya 3TC + ENTEKAVİR</b></p>
<b>HCV</b>	<p>ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.</p>
<b>TBC</b>	<p><b>Rifampisin içeren anti-TBC kullanımı</b> RIF CYP3A4 ve UGT1A1 enzim indükleyicisidir. <b>PI, INSTI ve RPV</b> konsantrasyonlarını düşürür.</p>



## BAŞLANGIÇ REJİMİ SEÇİMİNDE DIKKATE ALINMASI GEREKEN FAKTÖRLER

### Faktör

**Akıl Sağlığı Sorunları  
veya Demans**

Ruh sağlığı bozukluğu veya demansı olan kişilerde bu ilaçlardan kaçınılması düşünülmelidir.

**Efavirenz ve muhtemelen rilpivirin**

**Gebelik/ gebe kalma  
potansiyeli**

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kişide antiretroviral tedaviye (ART) başlamadan önce, klinisyenler kişinin gebelikle ilgili niyetlerini tartışmalı ve bir gebelik testi yapılmalıdır (AIII).

**INSTI + Bir NRTI**

**DTG + 3TC**

HIV RNA >500.000 kopya/mL, HBV koenfeksiyonu olan veya ters transkriptaz veya HBV testi için HIV genotipik direnç testi sonuçları mevcut olmadan önce bu rejimi (AI)

# Virolojik olarak baskılanmış HIV pozitif bireylerde ART değişikliği- NEDEN?

- Sadeleřtirme ( hap y¼k¼ ve/veya dozlama sıklığı)
- Belgelenmiş toksitite / tolerabiliteyi arttırmak
- Uzun süreli toksik etkilerin önlenmesi
- İlaç-ilaç etkileşiminin önlenmesi/ azaltılması
- Gıda veya sıvı ihtiyacını ortadan kaldırılması
- Gebelik planı veya gebe kalmak isteęi
- Yaşlanma, eşlik eden hastalık
- HBV enfeksiyonu veya reaktivasyonundan korunma
- Rejimin güçlendirilmesi - direnç bariyerinin arttırılması (örn. uyumu azalmış kişilerde)
- Maliyetin azaltılması
- Hap yorgunluğunu gidermek veya günlük oral ilaç kullanımıyla ilişkili olası damgalama veya ifşa endişelerini azaltmak için uzun etkili enjekte edilebilir bir rejime geçmek



\*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Erişim: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. (23.05.2024);

\*HIV AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı Erişim: [etkinlikler/23/hivaidstani-izlem-ve-tedavi-el-kitabi-20](https://www.aidsvecinselhastaliklar.com/proje-vehttps://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/(24.05.2024) (20.05.2024);

\*EACS Guidelines Sürüm 12.0 Ekim 2023 Erişim: [http://www.aidsvecinselhastaliklar.com/proje-vehttps://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/\(24.05.2024](http://www.aidsvecinselhastaliklar.com/proje-vehttps://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/(24.05.2024)

## Virolojik olarak baskılanmış HIV pozitif bireylerde ART değişikliği

<b>Mevcut NRTI direnci var</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tam aktif, yüksek direnç bariyerli bir ilaçla birlikte rejime dahil edilmelidir. (CIII)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>TDF veya TAF /FTC veya 3TC + DTG veya bDRV (BIII)</li><li>BIC/FTC/TAF (CIII)</li></ul>
<b>İkili Rejim geçmek isteniyor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>En az 6 aydır VY &lt;50 k/mL</li><li>Direnç öyküsü yok</li><li>HBV koinfeksiyonu yok</li></ul>	<p><b>XTC: 3TC veya FTC</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>DTG + RPV</li><li>XTC + DTG</li><li>XTC + DRV/güçlendirici</li></ul> <p><b>Küçük çalışmaların desteklediği rejimler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>DRV/güçlendirici + RPV</li><li>DRV/güçlendirici + DTG</li></ul>
<b>Cabotegravir (CAB) ve rilpivirinden (RPV) oluşan uzun etkili bir ARV rejimine geçmek isteniyor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>3 ila 6 ay boyunca oral tedavi ile virolojik olarak baskılanmış</li><li>Uyumlu</li><li>Gereken sık klinik ziyaretlerini yapmayı kabul eden hastalar için (AI)</li><li>Uzun etkili CAB ve RPV kullanırken gebe kaldı ise 3'lü rejime geç. (AIII)</li></ul>	

# Virolojik Başarısızlığın Nedenleri

ART kullanan hastalarda 6 ay içerisinde virüs replikasyonunun durdurulamaması



Hasta / Uyumla  
İlgili Faktörler

- Komorbidler, barınma ve psikososyal sorunlar, kontrolleri kaçırma, ART erişimin kesilmesi/aralıklı olarak sağlanması, ART ilaçlarının maliyeti ve satın alınabilirliği, yan etkiler, yüksek hap sayısı ve sık dozlama

HIV

- Belgelenen transfer edilebilir veya edinilmiş ilaca dirençli virüs varlığı
- Önceki tedavi başarısızlığı
- Viral tropizm veya HIV-2 enfeksiyonu/koenfeksiyonu varlığı nedeniyle antiretrovirallere karşı doğuştan gelen direnç
- Daha yüksek tedavi öncesi HIV RNA düzeyi



ART

- Suboptimal farmakokinetik (PK) ve virolojik etki
- Düşük genetik direnç bariyeri
- Daha önce suboptimal rejimlere maruz kalınması nedeniyle etkinliğin
- Gıda gereksinimleri
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Reçete (reçete yazma veya dağıtma) hataları





## Virolojik Başarısızlığı Olan Hastada SSS

- Başarılı ART'ye rağmen **santral sinir sisteminde HIV replikasyonu** devam edebilir.
- Santral sinir sisteminde HIV replikasyonu önemli sağlık sorunlarına (depresyon, nörokognitif bozulma, demans gibi) neden olabilir.
- Periferde dirençli virüs olmamasına rağmen, SSS'de virüsün replike olması durumunda, **SSS'de yerleşik virüs, ART'ye dirençli** olabilir.
- Santral sinir sistemine kaçan **virüsün genotipik olarak tanımlanması** gereklidir.
- Bu kişilerde **BOS'a geçen ve yüksek genetik bariyeri olan ilaçların** kullanılması önerilir.

## Virolojik Başarısızlığı Olan Hastanın Yönetimi



- **Neden başarısız?** – kapsamlı değerlendirme
- Yeni bir rejim için hastanın **ART geçmişine**, mevcut ve önceki ilaç direnci test sonuçlarının gözden geçirilmeli
- **Yeni direnç testi**
  - Uzun etkili olmayan bir rejimin kesilmesinden sonraki 4 hafta içinde yapılmalıdır (AII) .
- **Başarısız rejimde ısrar edilmemelidir.**
  - Başarısız rejime devam edenlerde hem hastanın kullanmakta olduğu ilaçlara hem de kullanılmayan ilaçlara karşı direnç mutasyonu gelişme olasılığı yüksektir.
- Belirgin veya düşük düzeyde viremi olan bir hastada **tedavinin kesilmesi veya kısa süreli ara verilmesi önerilmemektedir. (AI)**
  - HIV RNA'da hızlı artış ve CD4 T lenfosit hücre sayısında azalmaya yol açabilir ve klinik ilerleme riskini artırır.

## Virolojik Başarısızlığı Olan Hastanın Yönetimi

- **HBV/HIV koenfeksiyonu** varsa ARV rejimi değiştirilirken,
  - **TDF veya TAF** yeni rejimin bir parçası olarak devam ettirilmeli veya
  - **Entekavir** başlanmalıdır (BI).
  - Lamivudin (3TC) veya emtrisitabin (FTC) kullanılması önerilmez (AII),
    - Bu ilaçlara karşı HBV direnci ortaya çıkabilir.

**HBV etkili ilaçların kesilmesi HBV'nin yeniden aktivasyonuna yol açabilir ve bu da ciddi hepatoselüler hasarla sonuçlanabilir**

## Virolojik Başarısızlığı Olan Hastanın Yeni ART Rejimi

- Yeni bir ARV rejimi, iki tam aktif ilaç içermelidir (AI).
  - Virolojik başarısızlık nedeniyle değiştirilen rejimde **genetik bariyer en az 2, tercihen 3 olmalıdır.**
  - En az biri yüksek direnç bariyerine sahip olmalı **DTG veya güçlendirilmiş PI -DRV (AI)**
  - Her ikisi de tamamen aktif ise NRTI'ler olmaksızın **bir INSTI (tercihen ikinci nesil DTG) + güçlendirilmiş PI (tercihen güçlendirilmiş DRV) içerebilir (AI)** .
- Tam aktif, direnç bariyeri yüksek ilaç yoksa:
  - En az üç adet tam aktif ARV AI
- **İlaç direnç mutasyonları olan, parsiyel etkili olmasına rağmen rejime dahil edilebilecekler**
  - NRTİ
  - Pİ
  - 2. kuşak integraz inhibitörleri
  - Doz artırılması gerekenler: DRV: 2\*600 mg, DTG 2\*50 mg
- CAB ve RPV kombinasyonu virolojik başarısızlıkta önerilmiyor
- HBV koinfeksiyonu: AntiHBV etki sağlanmalı

**ART  
Ara verilmemeli  
veya  
kesilmemeli (AI)**



# İlk Tedavi Rejimi Başarısızlığı



Başarısız Rejim	ÖNERİ
<b>NNRTI + NRTI/NRTI</b>	DTG veya BIC + iki NRTI ( en az biri tam aktif) (AI) bPI + iki NRTI ( en az biri tam aktif) (AI) DTG + MVC (R5 tropik virüs ise) ( HIV/AIDS El Kitabı )
<b>bPI + NRTI/NRTI</b>	<u>DTG</u> veya BIC + iki NRTI ( en az biri tam aktif) (AI) bPI + iki NRTI ( en az biri tam aktif) (AI) Mevcut rejime devam et ( AII) Diğer bPI + INSTI (AIII) Diğer bPI + iki NRTI (AIII)
<b>INSTI + NRTI/NRTI</b>	bPI + iki NRTI ( en az biri tam aktif) (AII) bPI + DTG (100 mg) (AIII) İki NRTI + DTG ( 100 mg ) (BIII)



## ≥ 2 Tedavi Rejim Başarısızlığı

- ≥ 2 farklı ART rejimi virolojik başarısızlık ile sonuçlanan kişilerin **tedavisi özellik arz eder.**
- Tedaviye karar verirken, **genotipik direnç testi sonuçlarının bir klinik virolog ve/veya bu konuda deneyimli bir hekim** ile tartışılması önerilir.
- Bu hasta grubu için **virüs tropizm testi** kesinlikle yapılmalıdır.
- Bu gruba giren hastaların tedavisi için uluslararası faz çalışmalarına katılım için fırsat kollanmalıdır.

- **Fostemsavir, ibalizumab ve lenakapavir** tedaviye yanıt vermeyen olgularda araştırılan ve denenen molekülüdür.
  - Bu ilaçlar henüz ülkemizde bulunmamaktadır.
- Bu ilaçların optimize edilmiş bir omurga tedavisine eklenmesi çoklu ilaç sınıfına dirençli olgularda düşünülebilir.

**Uzun dönem tedavi başarısı, bütüncül, birey merkezli bir yaklaşımı gerektirir.**

**Uzmanlaşmak önemlidir.**

**Tüm disiplinlerin HIV yaklaşımı, bilgisi ve iletişimi önemlidir.**

**Teşekkür  
Ederim**

