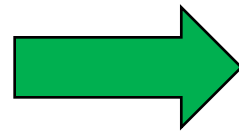


# HIV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE YENİ STRATEJİLER VE YENİ İLAÇLAR

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

1996



2017







Compound	Class/Type	Company	Status	Comments
<b>Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)</b>	NtRTI (tenofovir prodrug)	Gilead	Phase III	Three coformulations approved over the past year. Two phase III trials of FDC containing <b>darunavir/cobicistat/FTC/TAF (D/C/F/TAF)</b> under way. Also in phase III trials of FDC containing GS-9883/F/TAF.
<b>Doravirine (MK-1439)</b>	NNRTI	Merck	Phase III	Phase III studies include evaluation of an FDC with generic TDF and 3TC
<b>GS-9883</b>	INSTI	Gilead	Phase III	Two phase III trials of FDC containing GS-9883/F/TAF compared with dolutegravir-based regimens
<b>Fostemsavir (BMS-663068)</b>	Attachment inhibitor (gp120)	ViiV Healthcare/ BMS	Phase III	Phase III safety and efficacy evaluation in heavily treatment-experienced patients currently under way

<b>Raltegravir (once-daily formulation, 2 x 600 mg tablets)</b>	INSTI	Merck	Phase III	Phase III non-inferiority study comparing once- vs. twice-daily raltegravir; primary outcome results expected in 2016
<b>Dolutegravir plus rilpivirine (coformulation)</b>	INSTI plus NNRTI	ViiV Healthcare, Janssen	Phase III	In parallel with FDC development, standalone versions of both drugs are being combined for use as maintenance therapy in the phase III SWORD-1 and SWORD-2 trials
<b>Ibalizumab (TMB-355; formerly known as TNX-355)</b>	CD4-specific humanized IgG4 monoclonal antibody	TaiMed Biologics	Phase III	Open-label phase III program to support orphan drug indication for heavily treatment-experienced patients under way
<b>PRO 140</b>	CCR5-specific humanized monoclonal antibody	CytoDyn	Phase II/III	Phase II/III trial in treatment-experienced patients under way

<b>BMS-955176</b>	Maturation inhibitor	ViiV Healthcare	Phase IIb	Phase IIb trial in treatment-experienced patients under way. Phase III evaluations in treatment-naive and treatment-experienced patients planned
<b>Cabotegravir oral and long-acting (LA) formulations</b>	INSTI	ViiV Healthcare	Phase IIb	32-week results from phase II LATTE-2 trial evaluating IM injections of LA cabotegravir plus rilpivirine every four or eight weeks reported in February
<b>Rilpivirine-LA (long-acting formulation)</b>	NNRTI	Janssen	Phase II	32-week results from phase II LATTE-2 trial evaluating IM injections of LA cabotegravir plus rilpivirine every four or eight weeks reported in February
<b>MK-8591 (formerly EFdA)</b>	NRTI	Merck	Phase I	PK and antiviral activity data presented at CROI; potential for once-weekly oral dosing, prolonged injectable dosing
<b>BMS-986197</b>	Entry Inhibitor	ViiV Healthcare	Preclinical/ Phase I	Preclinical data presented at CROI

# YENİ İLAÇ VE REJİMLER





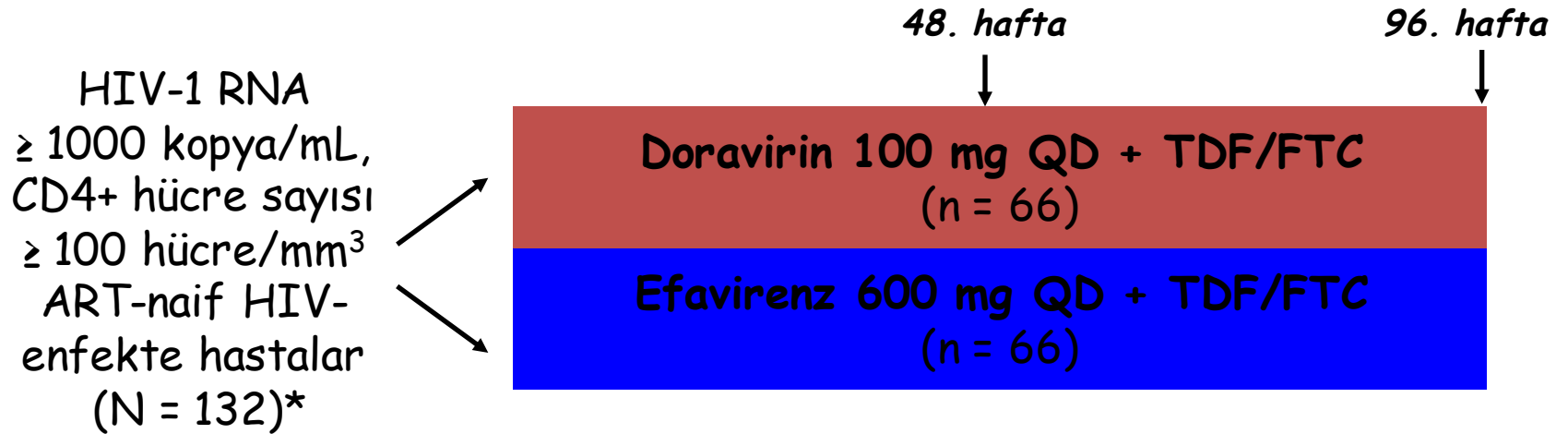
FAZ III

# Doravirin (MK-1439)

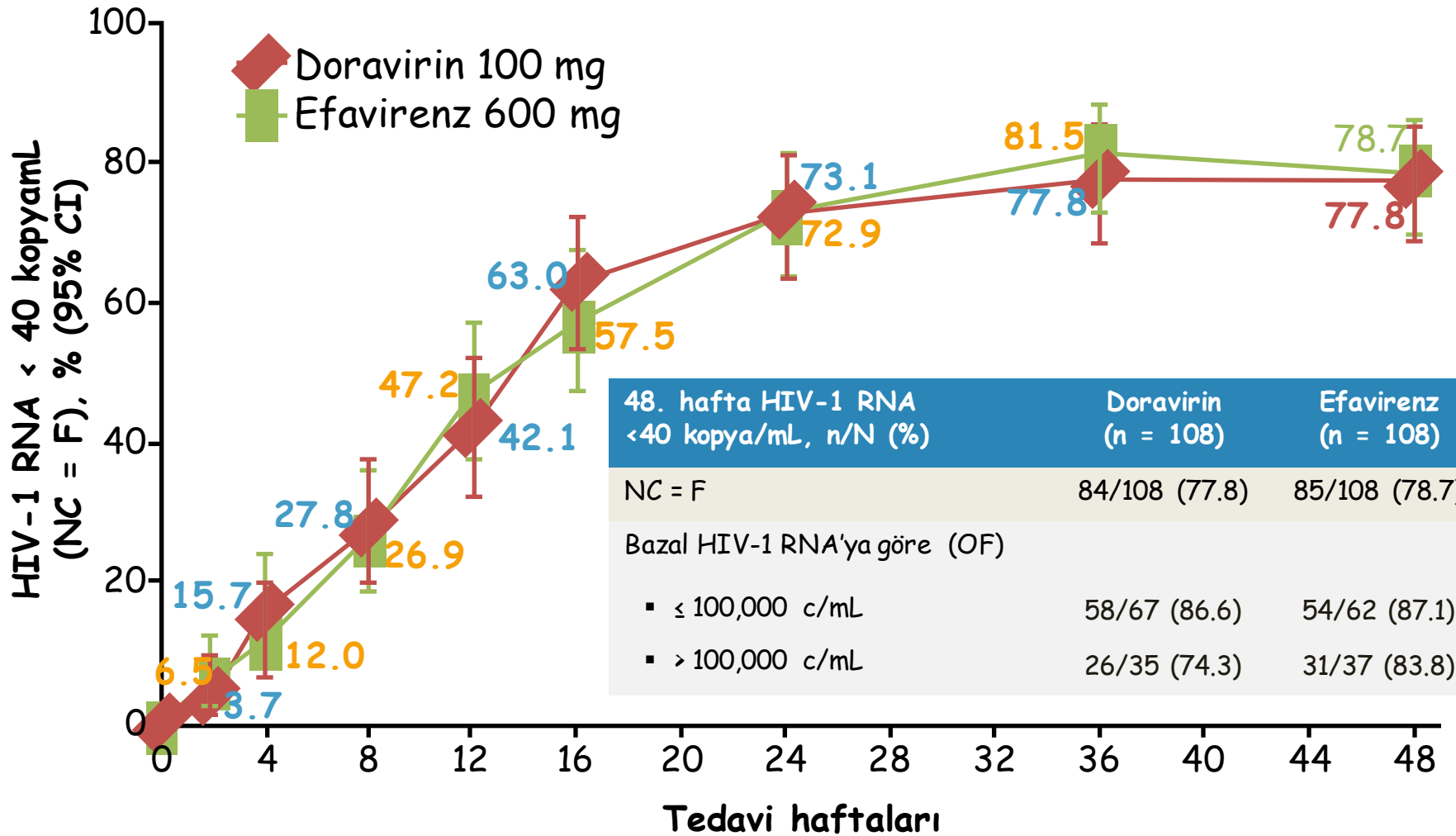
- **NNRTI**
- CYP3A4 indükleyicisi ya da inhibitörü değil
- İlaç-ilaç etkileşim oranları düşük
- **NNRTI direnç mutasyonlarına karşı in vitro etkili**
- Efavirenze kıyasla merkezi sinir sistemi açısından daha güvenli

# MK-1439-007: Tedavi naif hastalarda Doravirin + TDF/FTC---EFV + TDF/FTC

- Randomize çift-kör faz IIb çalışma
- Primer sonlanım noktası: 48. haftada HIV-1 RNA < 40 kopya/mL



\*Çalışmanın 1. kısmında 42 hastada doravirin 100 mg QD + TDF/FTC, 43 hastada efavirenz 600 mg QD + TDF/FTC kullanıldı



# Yan Etkiler

Klinik advers etkiler (AE), <sup>[1]</sup> %	DOR + TDF/FTC (n = 108)	EFV + TDF/FTC (n = 108)
≥ 1 AE	87.0	88.9
Ciddi AE	6.5	8.3
<b>AE' ye bağlı ilacın bırakılması</b>	2.8	5.6
İlaç ilişkili AE* (≥ 5% hasta)	31.5	56.5
▪ <b>Diyare</b>	0.9	6.5
▪ Bulantı	7.4	5.6
▪ <b>Baş dönmesi</b>	6.5	25.9
▪ Baş ağrısı	2.8	5.6
▪ <b>Anormal rüyalar</b>	5.6	14.8
▪ Uykusuzluk	6.5	2.8
▪ Kabus	5.6	8.3
▪ Uyku bozuklukları	4.6	6.5

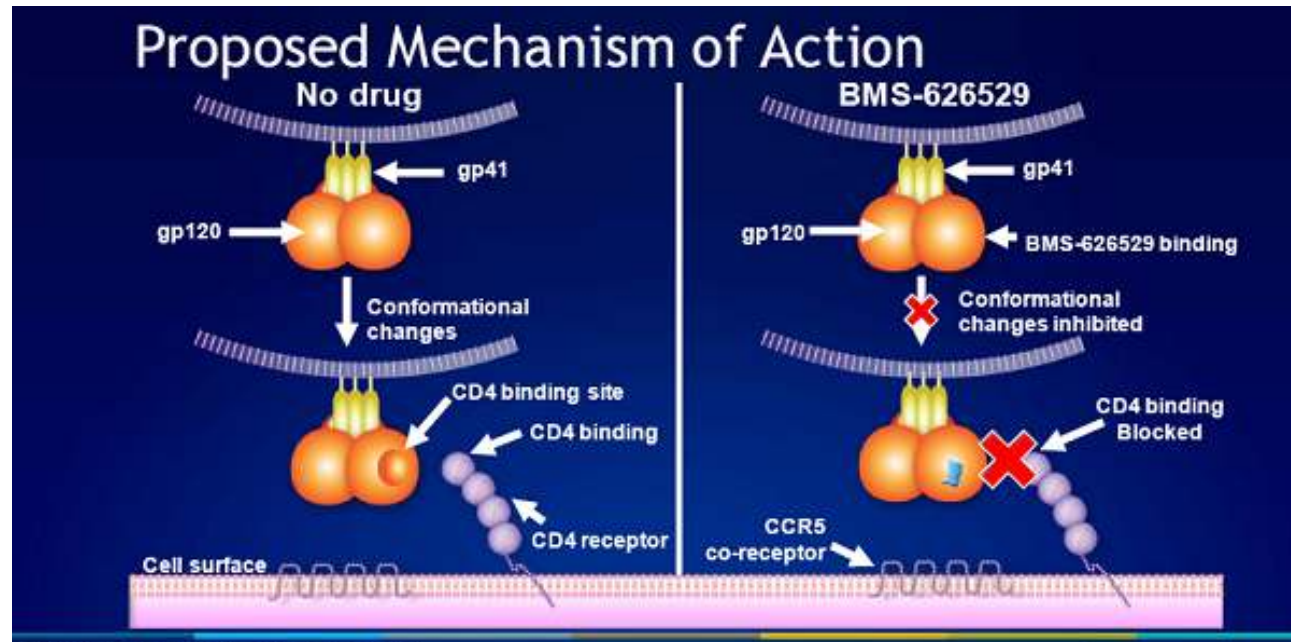
1. Gatell JM, et al. CROI 2016. Abstract 470.

2. Lai MT, et al. CROI 2016. Abstract 506

- in vitro analizlerde DOR sık rastlanan NNRTI ilişkili direnç mutasyonlarına (K103N, Y181C, K103N/Y181C) karşı çok etkili
- TDF/FTC ile tek doz tablet rejiminin etkinliğini değerlendiren faz II/III çalışma devam ediyor.
- NNRTI'lere dirençli virüsle enfekte olan naif hastalarda faz II çalışma devam ediyor.
- Nano formülasyonları geliştirilme aşamasında (uzun süreli etki)

# Fostemsavir (BMS-663068)

- Tutunma inhibitörü (gp120'ye bağlanarak CD4'e bağlanmayı engeller)
- Temsavir (BMS-626529)'in ön ilacı



# AI438011: Fostemsavir Faz II çalışması

- Faz IIb, randomize, kontrollü, fostemsavir dozu açısından kör çalışma
- ARV-deneyimli,  $\geq 18$  yaş, HIV RNA  $\geq 1,000$  kopya/mL, CD4 hücre sayısı  $> 50/\text{mm}^3$  olan hastalar
- RAL, TDF ve ATV'ye ve temsavire duyarlı





## 96. hafta sonuçları:

viral yük <50 kopya/mL olan hastaların oranı her iki kolda da %90

- Temsavir duyarlılığından bağımsız karşılaştırılabilir bir etkinlik saptandı.
- CD4 hücre sayısında artış her 2 grupta da benzer (fostemsavir kolunda ortalama 219, ATV/r kolunda ise 250 hücre/mm<sup>3</sup>)

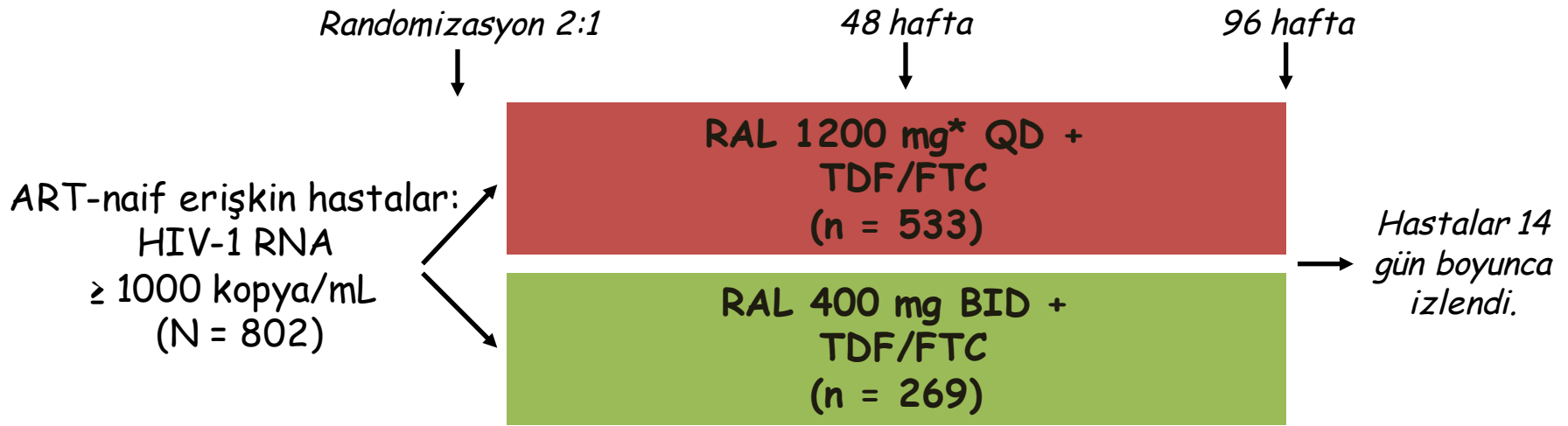
- Şubat 2016'da tedavi deneyimli hastalarda **faz III** çalışmaya başlandı.
- 410 hastanın çalışmaya alınması planlandı.
- **Hasta alım kriterleri:**
  - ❑ ART altında viral yük >400 kopya/mL olan ve en az 3 sınıftan ilaca direnç, intolerans veya kontrendikasyon olan hastalar
  - ❑ Hastalar en az 1, ancak 2'den fazla aktif ilaç almamalı

# Bictegravir (GS-9883)

- Elvitegravirden farklı olarak kobisistata gereksinim duyulmayan bir **INSTI**
- TAF/FTC ile birlikte tek tablet formülasyonu ile faz III çalışması devam ediyor.
- Tedavi naif 600 hastada TAF/FTC/**GS-9883** ve TAF/FTC/**DTG** kafa kafaya karşılaştırılması
- Switch çalışmaları planlanıyor.

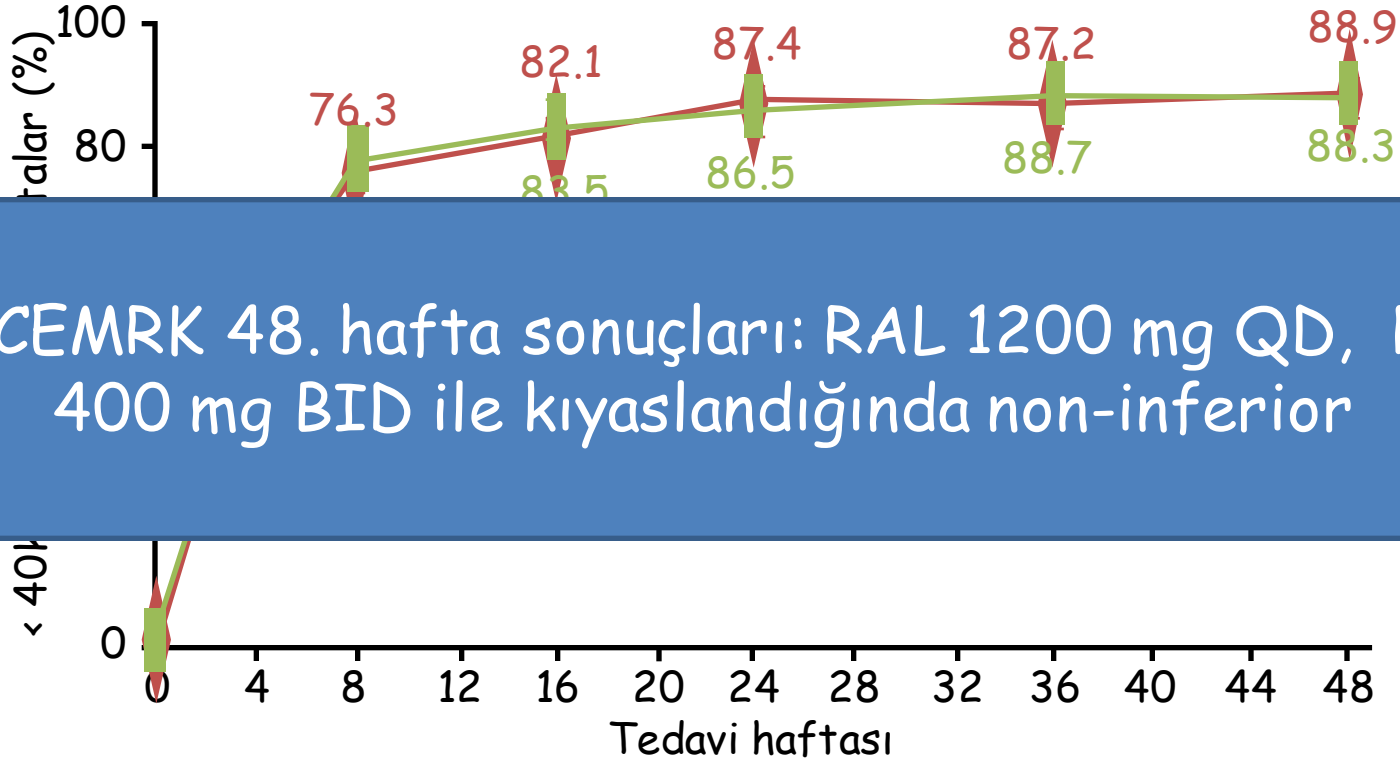
# ONCEMRK: ART-naif hastalarda RAL 1200 mg QD--- 400 mg BID

- Uluslararası, randomize, açık etiketli **faz IIIb** çalışma
- Primer sonlanım noktası: 48. hafta HIV-1 RNA < 40 kopya /mL
  - RAL 1200 mg günlük doz (600 mg tablet formu ile)



\*2 adet 600-mg tablet

- Bazal HIV-1 RNA > 100,000 kopya/mL: %28.4



ONCEMRK 48. hafta sonuçları: RAL 1200 mg QD, RAL 400 mg BID ile kıyaslandığında non-inferior

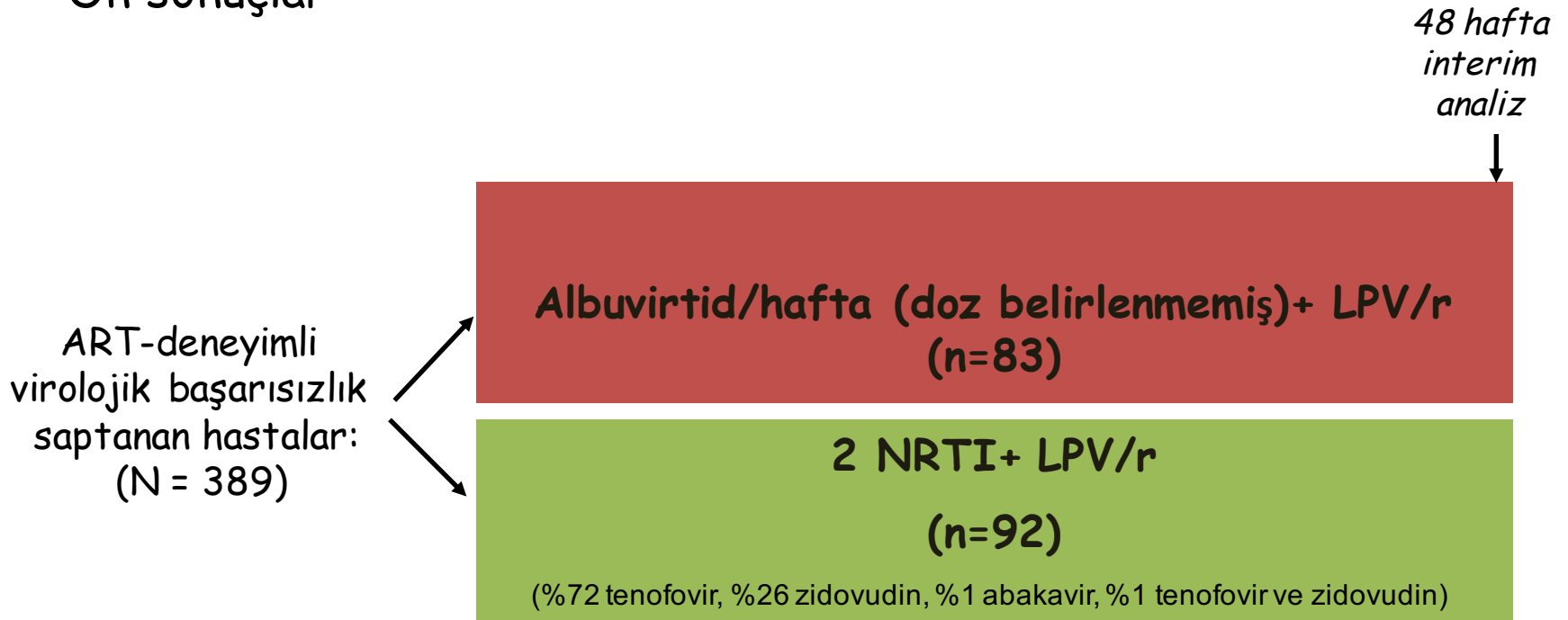
- HIV-1 RNA > 100,000 kopya/mL olan hastalarda 48. hafta HIV-1 RNA < 40 kopya/mL : RAL QD, %86.7; RAL BID, %83.8 ( $\Delta$  2.9; %95 CI: -6.5-14.1)
- RAL QD, RAL BID ile tamamen benzer güvelik profiline sahip.

# Albuvirtid+PI

- Albuvirtid: yeni **füzyon inhibitörü**, kimyasal olarak enfuvirtide benzer
- gp41'e bağlanır
- Albümine güçlü bir şekilde bağlanır: haftalık İV infüzyon
- Faz I çalışma: tek dozla viral yükte 6-10 gün süren azalma

# TADLE (Test ALbuvurtide in treatment-Experienced patientS)

- Faz III çalışma, Çin
- Ön sonuçlar



N=175 (çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların yarısı)

## Özellikler:

- Medyan yaş:40 yıl, %73 erkek
- CD4< 100 hücre/mm<sup>3</sup> (%16), bazal viral yük>100,000 kopya/ml (%12).
- En az 1 ilaca bazal direnç albuvirtid kolunda %80, NRTI kolunda ise %83 hastada mevcut (sıklıkla lamivudin)
- Tenofovire karşı genotipik direnç: NRTI kolunda %49
- PI direnç mutasyonları albuvirtid kolunda %3.8, NRTI kolunda ise %2.3 oranında mevcut.



## 48. hafta interim analizi:

	Albuvirtid kolu	NRTI kolu
Viral yük < 50 kopya/ml	%80.4	%66

Albuvirtid kolu standart 3'lü tedavi koluyla kıyaslandığında non-inferior  
Albuvirtide direnç saptanmadı ve iyi tolere edildi.

kıyaslandığında albuvirtid kolunda yüksek (%11.8 vs %0)

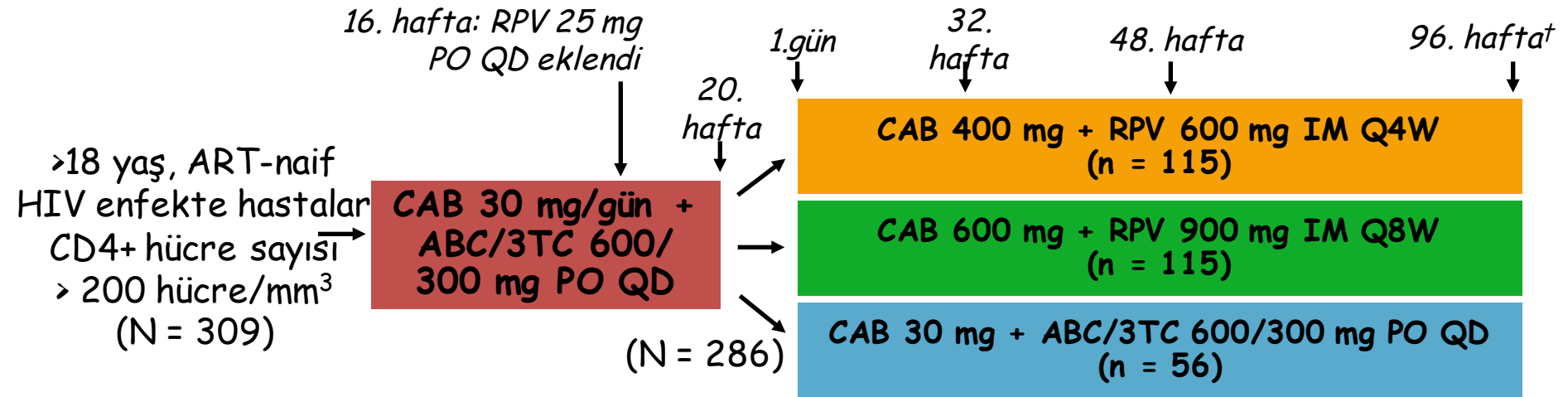
FAZ II

# LATTE-2: ART'nin uzun süreli idamesinde kabotegravir IM + rilpivirin IM

- Çok merkezli, randomize, açık etiketli **faz IIb** çalışma
  - Primer sonlanım noktaları: 32.haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/mL, protokol ile ilişkili virolojik başarısızlık ve güvenlik

*İndüksiyon fazı\**

*İdame fazı*



\*16-20 hafta indüksiyon fazından sonra HIV-1 RNA < 50 kopya/mL olan hastalarda sonra idame fazına geçildi (%91).

<sup>†</sup> 96. haftada, 4 haftada veya 8 hafta da bir tedavi için uygun hastalar

# LATTE-2: 48. hafta etkinlik ve güvenlik verileri

Q4hafta/Q8 hafta tedavinin etkinliği oral tedavi ile benzer

Sonuç, % (n)	IM CAB + RPV Q4W (n = 115)	IM CAB + RPV Q8W (n = 115)	Oral CAB + ABC/3TC (n = 56)
Virolojik başarı (HIV-1 RNA < 50 kopya//mL)	91 (105)	92 (106)	89 (50)
Virolojik yanıtsızlık	< 1 (1)	<b>7 (8)</b>	2 (1)
Veri yok	8 (9)	< 1 (1)	9 (5)

# LATTE-2:

## 48. hafta hasta memnuniyeti

- Skor sistemi: (0 = hiç memnun değil, 6 = çok memnun)

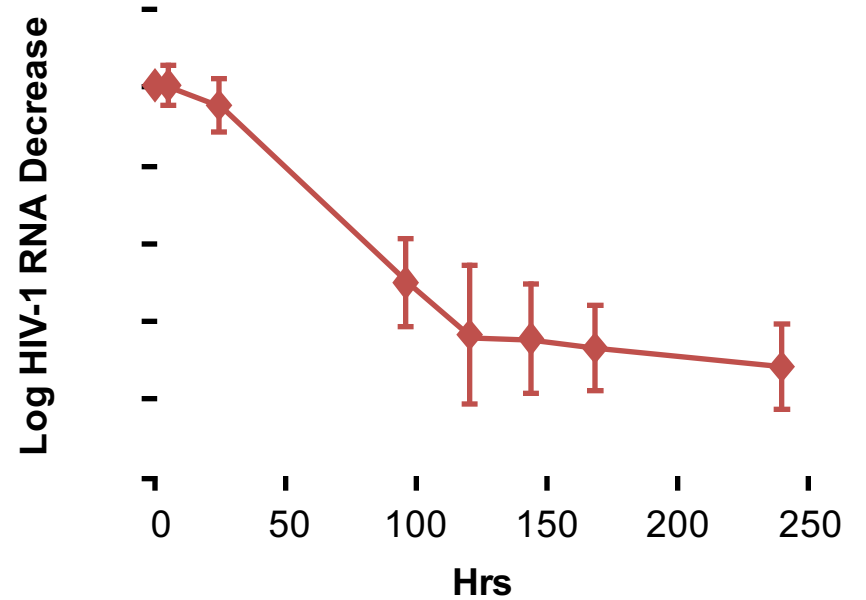
48. hafta hasta memnuniyeti sonuçları, %	IM CAB + RPV Q4W (n = 103)	IM CAB + RPV Q8W (n = 109)	PO CAB + ABC/3TC (n = 49)
Mevcut tedaviden ne kadar hoşnutsunuz?			
▪ 6	79	83	67
<b>≈%85 memnuniyet</b>			
Mevcut tedavinize devam etmekten ne kadar mutlu olurdunuz?			
▪ 6	85	88	55
▪ 5	13	11	33
▪ < 5	2	1	12

FAZI

# MK-8591

- NRTI
- Uzun etkili,oral, parenteral
- 10 mg tek dozla (n=6) viral yükte hızlı ve anlamlı azalma
- Viral replikasyonda 10 gün süreli baskılanma
- Faz II çalışmaları planlanıyor.

Tek doz MK-8591 ile HIV RNA'da azalma



BIYOLOJİK AJANLAR



## Gen ve hücresel temelli ürünler:

- şeker
- protein
- nükleik asitler

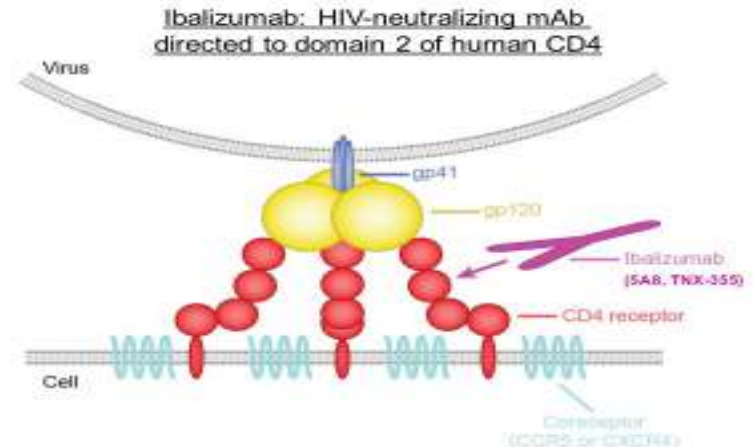
*ibalizumab (TMB-355)*

*PRO 140*

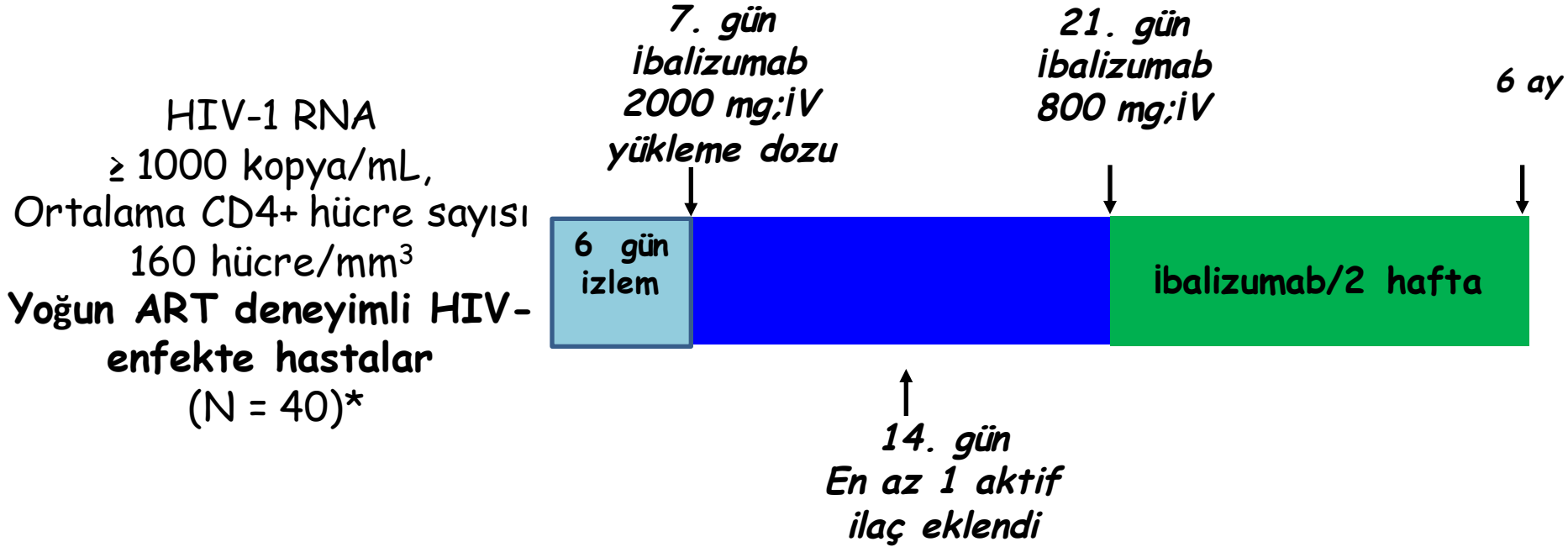
*BMS-986197*

# İbalizumab (TMB-355)

- HIV'e karşı geliştirilmiş ilk biyolojik ajan
- **Monoklonal antikor**
- **CD4 proteinine bağlanır ve tutunmadan sonra virüsün hücreye girmesini engeller** (konformasyonel değişikliği engeller)
- Eski ARV ilaçlara dirençli olgularda etkili
- **i.V, 2-4 haftada bir kez**
- Faz II çalışmalarında orta düzeyde etkinlik
- ART altında virolojik baskılanma sağlanamayan hastalarda faz III çalışma



Hastaların %81'i erkek, ortalama yaş: 51 yıl  
Ortalama 21 yıldır HIV enfeksiyonu



\*%25'i 10'dan fazla ARV ilaç kullanıyordu. 3 ARV ilaç sınıfından en az birine dirençli olgular.  
Hastaların çoğu ilaçların büyük bir bölümüne dirençli olgulardı.

## Bulgular:

- ilk 14 günlük monoterapi döneminde hastaların %83'ünde HIV RNA'da en az 0.5 log<sub>10</sub>, %60'ında ise 1.0 log<sub>10</sub> azalma saptandı.
- Güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaç
- Ciddi yan etkiler saptanmadı.
- En sık rastlanan yan etkiler: baş dönmesi (%10), halsizlik (%5), bulantı, kusma (%5) ve döküntü (%5)

## Yorum:

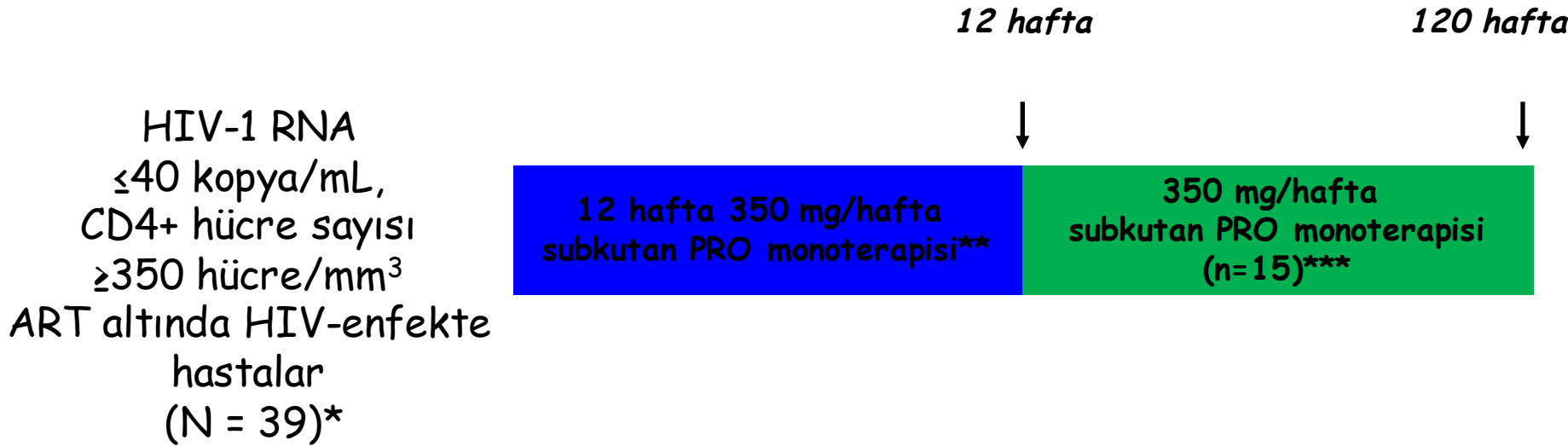
- Bilinen en potent ilaç olmasa da dirençli olgularda oldukça etkili

# PRO 140

- **CCR5'e bağlanan bir IgG4 monoklonal antikor**
- Çalışmalar, haftalık subkutan enjeksiyonlar sonrasında viral yükte anlamlı azalma saptandığını gösterdi.



Açık etiketli **faz IIb** çalışma (132 haftaya uzatıldı)  
Hastaların %90'ı erkek, medyan yaş: 55 yıl



\*CCR5 tropik-HIV.

\*\*Viral rebound saptanan hastalara ART başlandı.

\*\*\*12 hafta monoterapi süresince HIV RNA negatif hastalar

## Bulgular:

- Uzun süreli kohorta devam eden 15 hastanın 10'u 1 yıldan daha uzun süredir PRO 140 monoterapisi altında (bazıları 2 yıl)
- En düşük medyan viral yük:0,4 kopya/ml
- 4 hastada virolojik başarısızlık gelişti (2 ardışık ölçümde  $\geq 400$  kopya/mL) ve ART başlandı. Yeniden ART başlanan hastalarda viral baskılanma sağlandı.

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



## Yorum:

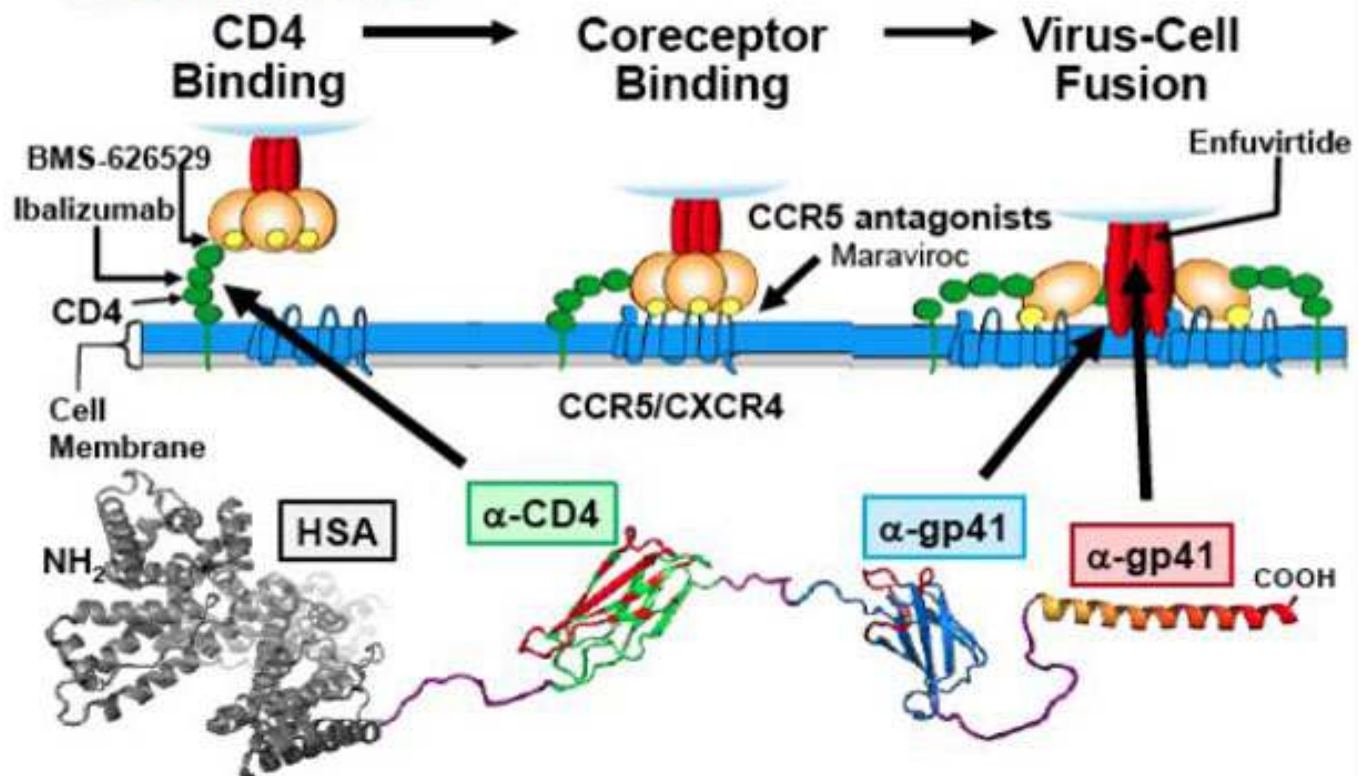
- >1 yıl, haftalık PRO 140 subkutan enjeksiyonuyla tam viral baskılanma sağlandı.
- ilaç iyi tolere edildi.
- ART alan seçilmiş hastalarda, idame tedavisinde uzun etkili PRO 140'ın geliştirilmesi için çalışmalar devam ediyor.
- Tedavi deneyimli hastalarda Faz II/III çalışmalar planlanıyor.

# BMS-986197

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

## HIV-1 Combinectin: BMS-986197

- ◆ BMS-986197 contains 2  $\alpha$ -HIV-1 Adnectins and a peptide fusion inhibitor



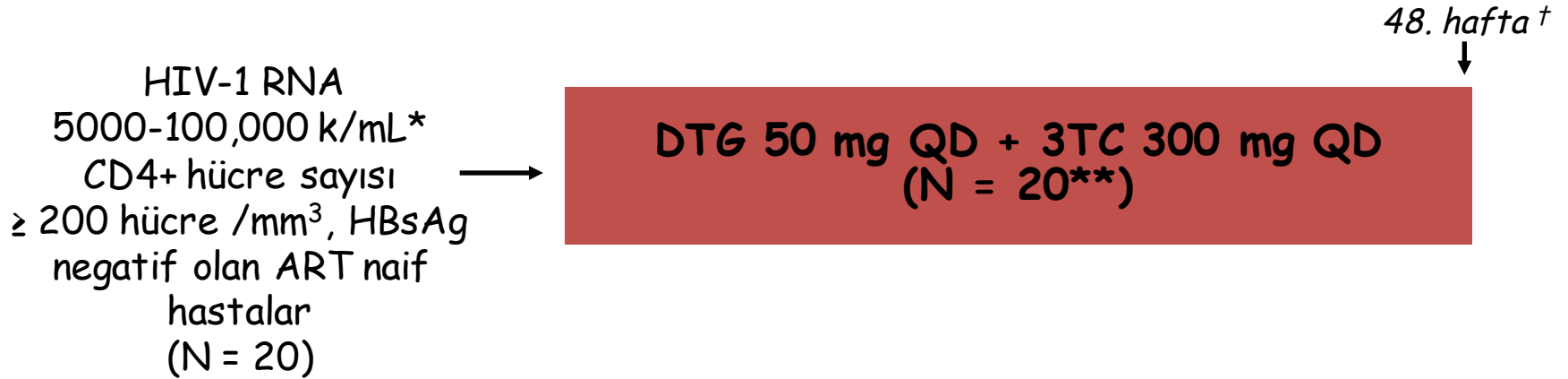
- Adnektinlerin kombinasyonu ile etkinlik 100 kat arttırılırken, füzyon inhibitörü ile de direnç bariyeri yükseltiyor.
- Laboratuvar ortamında BMS-986197 ile farklı subtiplerdeki virüslere karşı antiviral etkinlik sağlandı.
- 3 farklı giriş inhibitör mekanizmalarından herhangi birine direnç olan virüslere karşı etkinliğini korudu.

- Fare çalışmalarında viral yükte BMS-986197 ile doza bağımlı azalma saptandı.
- En yüksek dozda viral yük saptanamaz düzeye geldi.
- Yarı mr: 40 saat; haftalık enjeksiyon
- Preklinik ve klinik çalışmalar bekleniyor.

YENİ STRATEJİLER

# PADDLE: ART naif hastalarda dolutegravir + lamivudin tedavisi

- Açık etiketli, tek kollu faz IV çalışma



\*4 hastada bazal HIV RNA > 10.0000 k/ml

\*\*10 hasta çalışmaya başlangıçta dahil edilirken ; diğer 10 hasta 8. haftada virolojik başarı sağlandığı görüldükten sonra çalışmaya dahil edildi.

†Primer sonlanım noktası

## ART naif hastalarda InSTI/lamivudin temelli ilk dual tedavi sonuçları

- 48. haftada 18/20 hastada HIV-1 RNA < 50 k/mL
- 1 hasta intihar etti (çalışma ilaçlarına bağlanmadı).
- 1 hastada 36. haftada protokol ile ilişkili virolojik başarısızlık gelişti (bazal HIV-1 RNA > 100,000 k/mL); ART değişimine gerek kalmadan 60. haftada HIV-1 RNA baskılandı.
  - Bazal HIV-1 RNA > 100,000 k/mL olan 3 diğer hastada HIV-1 RNA 48. haftada baskılandı.



Study	Details	Results	Comment
<b>Single-arm, open-label, 96-week study in treatment-naive patients with VL &lt;100,000 copies/mL<sup>73</sup></b>	N = 20; baseline VL was >100,000 copies/mL in four patients	Interim results: 20/20 <400 copies/mL by week 3 and 20/20 <50 copies/mL by week 8, sustained to week 24	Study ongoing for longer follow-up to 96 weeks
<b>Retrospective data from case notes of treatment-experienced patients switched to DTG + another drug<sup>66</sup></b>	N = 31; median follow-up, 45 weeks (IQR 25 to 70)	30/31 maintained VL <50 copies/mL	One case of viral rebound in person using DTG + maraviroc
<b>48-week switch study in virologically suppressed patients with intolerance to NRTIs (DOLBI)<sup>74</sup></b>	N = 100	Currently enrolling	Results expected after December 2016
<b>Open-label, single-arm 48-week ACTG study in treatment-naive patients<sup>75</sup></b>	N = 120	Currently enrolling	Results expected after November 2016
<b>56-week ANRS switch study in virologically suppressed patients (LAMIDOL)<sup>76</sup></b>	N = 110; includes semen substudy	Fully enrolled	Results expected after April 2017
<b>Randomized, controlled, 48-week switch to open-label dual therapy vs. current ART (ASPIRE)<sup>77</sup></b>	N = 90	Currently enrolling in U.S. sites	Sponsored by ViiV

# Çoklu tedavi başarısızlığı öyküsü olan hastalarda DTG + RPV'ye geçiş

Açık-etiketli kohort çalışma (N = 38)

- Uzun süreli virolojik baskılanma sağlanan ancak >1 ART rejiminde virolojik başarısızlık görülen hastalara DTG 50 mg/gün+ RPV 25 mg/gün başlandı.

Temel Özellikler, %	DTG + RPV (N = 38)
Değişiklik sırasında ART	▪ NRTI + NNRTI + PI 85
	▪ NRTI + NNRTI + PI + INSTI 53
Değişiklik için neden	▪ İlaç-ilaç etkileşimi 38
	▪ Toksik etkiler 33
	▪ Tedavinin basitleştirilmesi 25
	▪ NRTI: 65; NNRTI: 37; PI: 32; INSTI: NA

- 48. haftada hastaların %92'sinde (35/38) HIV-1 RNA < 35 kopya/ml
- Virolojik başarısızlık saptanmadı; 3 hasta tedaviyi bıraktı (GI toksisite, ilaç-ilaç etkileşimi, hekim kararı).
- CD4 düzeyi stabil
- 48. hafta sonuçları: DTG + RPV karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme, lipid profilinde iyileşme, böbrek fonksiyonlarında stabilite

# Diğer ikili tedaviler

Viral baskılanma sağlanmış hastaların idame tedavisinde diğer ikili tedavi çalışmaları:

- **ATV/r+3TC-----ATV/r+2NRTI**
- **DRV/r+3TC-----DRV/r+2NRTI**

>6 ay HIV RNA <50 kopya/ml

İdame tedavide etkin, non-inferior

# Dolutegravir monoterapisi

Study	Details	Results	Comment
<b>Retrospective analysis of treatment-experienced patients who switched to DTG monotherapy<sup>63</sup></b>	N = 33; median age, 56 years; median HIV duration, 19 years (IQR: 17–23); median HIV suppression, 8 years (IQR: 4–13); 40% with history of AIDS	32/33 <37 copies/mL at 24 weeks; no change in viral dynamics at levels <37 copies/mL	One case of viral rebound in complex patient with integrase inhibitor (INSTI)-experience and poor adherence; included INSTI mutation 118R at week 24
<b>Single-arm observational pilot switch in treatment-experienced patients<sup>64</sup></b>	N = 28; median age, 48 years; median HIV duration, 20 years; median HIV suppression, 6 years (IQR: 3–8)	25/28 <50 copies/mL at 24 weeks; 24/25 <20 copies/mL	Three cases of viral rebound in patients with prior INSTI experience, but with good adherence. All <50 copies/mL with triple therapy
<b>Retrospective data from case notes in treatment-experienced patients switched to DTG monotherapy<sup>65</sup></b>	N = 52 (N = 21 monotherapy); median follow-up, 27 weeks (IQR: 24–40)	21/21 remained <50 copies/mL	No cases of viral rebound
<b>Single-arm observational pilot study<sup>66</sup></b>	N = 5	4/5 remained undetectable	Viral rebound included possible drug interaction with multivitamins. A larger randomized study has started based on these results

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

# Haftada 4 gün ART: ANRS-162-4D

- **Fransa, pilot çalışma**
- ART altında viral yükü ortalama 4 yıldır baskılanmış hastalar
- **100 hasta:**
  - PI (29%) ya da NNRTI (71%) içeren üçlü tedavi
  - %90 hasta TDF
- **Tedavi başarısızlığı:**
  - 2-4 hafta arayla ardışık 2 kez viral yük >50 kopya/ml
  - 1 ay çalışmaya ara vermek

## Bulgular:

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



# SONUÇ

- NNRTI
- Tutunma inhibitörü
- Füzyon inhibitörü
- integras inhibitörü
- Aylık enjeksiyonlar
- Biyolojik ajanlar
- integras inhibitör temelli mono ya da dual tedaviler
- Molalı tedavi

*Teşekkür ederim...*