

# hiv + tedavi bülteni

türkiye Aralık 2021 sayı:3

EDİTÖRDEN	03	+ HIV'e geniş etkili nötralizan antikorlar	14
YENİ GELİŞTİRİLMEKTE OLAN ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR RAPORU 2021		+ Antikor aracılı korunma çalışmalarında korunma amacıyla VRC01 kullanımı	
+ Giriş: 2021'de COVID-19 pandemisinden sonra kullanıma sunulması olası ilaçlar	04	+ Gebelik ve emzirme döneminde korunma amacıyla bNAb'lar	
+ Virüsün yaşam döngüsünde güncelleme	05	+ Remisyon ve şifa tedavilerinde bNAb'lar	
+ Geçen yılın özeti	06	+ Diğer bNAb çalışmaları	
+ IAS 2021 konferansında öne çıkanlar	06	+ Diğer Bileşikler	17
+ Yakın zamanda onaylanan ya da başvurusu tamamlanan tedaviler	07	+ Sonuç	17
+ Kabotegravir/rilpivirin uzun etkili enjeksiyon şeklinde kombinasyonu (CAB/RPV LA)		+ Dipnot güncellemeleri	18
+ Fostemsavir		TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	23
+ Dolutegravir'in pediyatrik formülasyonu		+ Söyleşi	
+ Çok ilaca dirençli ve tedavi deneyimsiz olguların tedavisinde lenakapavir		+ Pozitif Köşe	
+ Faz 2/3 geliştirilme aşamasında olan ilaçlar		I-BASE YAYINLARI	27
+ İslatravir			
+ İslatravir ve MK-8507			
+ İslatravir'in TÖP amacıyla kullanılması			
+ Lenakapavir (GS-6207) GS-CA1			
+ Çok ilaca dirençli HIV tedavisinde lenakapavir			
+ TÖP olarak lenakapavir			
+ Olgunlaşma inhibitörleri: GSK3640254 ve GSK3739937			
+ Albuvirtit – füzyon inhibitörü			

# hiv +tedavi bülteni

türkiye Aralık 2021 sayı:3

ISSN 2757 - 9638

## **Editör**

Deniz Gökengin

## **Yardımcı Editör**

Arzu Nazlı Zeka

## **Türkiye'den Sayfalar Editörü**

Tekin Tutar

## **Sahibi ve Sorumlu Müdürü**

Ege Üniversitesi HIV/AIDS  
Uygulama ve Araştırma Merkezi  
(EGEHAUM) adına,  
Deniz Gökengin

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

## **Yayın Türü**

Yaygın Süreli

## **İletişim Adresi**

Ege Üniversitesi HIV/AIDS  
Uygulama ve Araştırma Merkezi  
(EGEHAUM)  
35100 Bornova İZMİR  
Tel. ve Faks. +90 232 343 71 30  
www.egehaum.com  
e-posta:egehaum@gmail.com

## **Yayıncı**

Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim  
Mithatpaşa Cad. No. 886/4  
Göztepe İZMİR  
Tel. +90 232 224 11 35  
e-posta: hadisagin@prodo.com.tr

## **Tasarım ve Dizgi**

Can Dereli

## **Yayın Kurulu**

Firdevs Aktaş, *Gazi Üniversitesi, Ankara*

Başak Dokuzoğuz, *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Figen Kaptan, *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Ateş Kara, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Volkan Korten, *Marmara Üniversitesi, İstanbul*

Arzu Nazlı Zeka, *Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir*

Tekin Tutar, *Pozitif-İz Derneği, İstanbul*

Serhat Ünal, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Taner Yıldırım, *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

HIV Tedavi Bülteni - Türkiye projesi, Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) tarafından ortak olarak yürütülmektedir.

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye, HIV i-Base tarafından aylık olarak yayımlanan HIV Treatment Bulletin'dan çevirileri ve Türkiye'den HIV ile ilişkili haber, bilgi ve yayınları kapsayan, yılda üç kez elektronik formatta yayınlanan bir bültendir. Amacı, sağlık çalışanlarına ve HIV pozitif bireylere, HIV tedavisi konusundaki en güncel bilgileri zamanında aktarmaktır.

EGEHAUM 2009 yılında Ege Üniversitesi tarafından, HIV/AIDS ile yaşayanların kaliteli sağlık hizmetine ulaşmalarını sağlamak, toplumu HIV/AIDS'ten koruyacak çalışmalar yapmak, eğitim, araştırma,

iletişim ve takım oluşturma çalışmaları yürütmek amacıyla kurulmuştur.

International HIV Partnerships (<https://ihp.hiv>), HIV ve HIV ile ilişkili durumlarda hızlı ve etkin yanıtlar oluşturmak amacıyla, HIV konusundaki paydaşlar ile stratejik ortaklıklar kurar. IHIVP'nin danışmanları Benjamin Collins ve Ben Cheng, proje geliştirme, tedavi ve araştırma konusunda bilgi sağlama, savunuculuk, hastalar, aktivistler, doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık çalışanları, bilim insanları, araştırmacılar, akademisyenler, uluslar arası kuruluşlar, resmi kurumlar ve ilaç ve tıbbi tamir konusunda çalışan şirketler gibi taraflarla iletişim ağları oluşturma ve tarafları eğitime konusunda 25 yıllık bir deneyime sahiptir.



**Gilead tarafından koşulsuz desteklenmiştir.**

# EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2021 yılının son sayısını değerli görüşlerinize sunuyorum.

Bu sayıyı, antiretroviral tedavi alanındaki son yeniliklerin ayrıntılı olarak sunulduğu bir rapora ayırdık. Raporda, tedavi ve korunma alanında faz çalışmaları sonuçlanmış, kullanıma sunulmuş veya onay başvurusu yapılmış ya da henüz erken veya geç faz çalışmaları devam eden çeşitli moleküllere ilişkin çalışmalar özetlenmiştir. Bu heyecan verici gelişmeler, tedavide devrim yaratacak yeni bir döneme girmekte olduğumuzu müjdeliyor, hatta tam şifaya ilişkin umutlarımızı da yeşertiyor.

Türkiye'den Sayfalar bölümünün Söyleşi köşesinde, HIV ile ilişkili damgalama ve ayrımcılık konusunda çok değerli çalışmaları olan psikolog Prof. Bülent Turan'a sorularımızı yönelttik. Pozitif Köşe'de ise yine HIV ile yaşayan bir arkadaşımızın öyküsünü okuyacaksınız.

HIV Tedavi Bülteni Türkiye'nin çevrimiçi yayınlanmaya başladığını bir kez daha hatırlatır, bültene yayınlanacağı ayın (Nisan, Ağustos ve Aralık) son günü [www.egehaum.com](http://www.egehaum.com) adresinden ulaşabileceğinizi bilgilerinize sunarım.

HIV Treatment Bulletin'ın yayın hakkını EGEHAUM'a veren Simon Collins'e, HIV Tedavi Bülteni - Türkiye'nin yayın kurulunda yer almaya devam eden değerli meslektaşlarıma, derginin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Benjamin Collins'e, Türkiye'den sayfaların hazırlanmasında emeği geçen Tekin Tutar'a, dergiyi yayına hazırlayan Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim ve Hadi Sağın'a ve derginin tasarımını yapan Can Dereli'ye ve derginin yayınlanmasını koşulsuz destekleyen Gilead'a yürekten teşekkürlerimi sunarım.

**Saygılarımla**

**Prof. Dr. Deniz Gökengin**

Editör

# GELİŞTİRİLMEKTE OLAN HIV İLAÇLARI RAPORU 2021

*Simon Collins, HIV i-Base*

*COVID-19'un neden olduğu tüm zorluklara rağmen, bu yıl yeni HIV ilaçları araştırmaları açısından heyecan verici bir yıl oldu.*

Bu yıllık değerlendirmede, son 14 aydaki önemli gelişmeleri içeren 120 makale ele alınmıştır.

Ayrıca, 29 Temmuz-02 Ağustos 2021 tarihleri arasında sanal olarak düzenlenen 24. Uluslararası AIDS Konferansı'nda (IAS 2021) sunulan bildirileri de içerecek şekilde güncellenmiştir.

Güncellenmiş bir dipnot raporun sonunda Bölüm 11 adı altında eklenmiştir. Bu bölüm, yeni ilaçlar derlemesinin gelecek yılki güncellemesine kadar olacak önemli gelişmeler için konuşur.

Bu rapordaki kısaltmalar

**CROI:** Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.)

**EMA:** Avrupa İlaç Dairesi (European Medicines Agency).

**FDA:** Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

**IAS:** Uluslararası AIDS Derneği (International AIDS Society).

**MHRA:** İlaç ve Sağlık Hizmeti Ürünleri Düzenleme Dairesi (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency UK).

## **Giriş: 2021'de COVID-19 pandemisinden sonra kullanıma sunulması olası ilaçlar**

*Bu raporda, CROI 2020 için hazırlanan son rapor versiyonundan sonraki 14 ay içinde gerçekleşen gelişmeler değerlendirilmektedir. [1]*

Ayrıca, IAS 2021 sanal konferansında sunulan önemli sonuçları da içerecek şekilde güncellenmiştir.

Bu yıl geliştirilme aşamasında olan heyecan verici ve önemli antiretroviral ilaçlar bulunmaktadır.

Araştırma temelli üç ünlü ilaç firması (Gilead Sciences, Merck/MSD ve ViiV Healthcare) antiretroviral tedavinin (ART'nin) basitleştirilmesi konusuna odaklanmışlardır. Tüm firmaların, yeni ilaçların güçlü etkinlikleri ile desteklenen, gündemde olan ya da planlanan ikili rejimleri bulunmaktadır. Ayrıca bu firmaların yeni ilaç gruplarında uzun etkili bileşikleri de mevcuttur. Eğer etkili oldukları gösterilirse, önümüzdeki birkaç yıl içinde günlük oral ART için birçok tedavi seçeneğimiz olabilir.

Bu yıl, geliştirilme aşamasında olan uzun etkili ilaçların hem tedavi hem de korunma amacıyla kullanılabilir olması açısından da farklı bir yıl olmuştur. Ayrıca son yıllarda ilk kez, yeni ilaç sınıfından geliştirilmekte olan ilaçlar, tedavi deneyimi olmayan ya da tedavi deneyimi olan ve çok ilaca

dirençli HIV enfeksiyonlarında kullanılabilir. Tedavi ve korunma için yeni ilaçlar geliştiren firmalar aynı zamanda HIV enfeksiyonunun şifa ile sonlandırılması için de çalışmalar yürütmektedirler.

Şu anda araştırmalar açısından zorluk, sadece daha etkili ve yan etkisi daha az tedavileri üretmek değil (bu konudaki hedef zaten oldukça yüksek) aynı zamanda bu tedavilerin maddi olarak karşılanabilir olmasıdır. Kayıtlı çalışmalarda katılımcıların demografik özellikleri dünyadaki HIV pozitif nüfusu yansıtmaktadır.

Bu yıl Amerika Birleşik Devletleri'nden bir sivil toplum örgütü olan AIDS Tedavi Aktivistleri Koalisyonu (ATAC) tarafından CROI'de sanayi kaynaklı çalışmalarda demografik özellikleri değerlendiren bir sistematik derleme sunulmuştur. [2]

Bu sivil toplum örgütü, faz 2, 3 ve 4 çalışmalarından oluşan 146 çalışmayı ve 2010 ile 2020 arasında gözlemsel kohort çalışmalarını değerlendirmeye almıştır. Çalışmalarda erkekler daha fazla yer almakta, çalışmaların %65'inde etnik köken ya da ırk belirtilmemekte, belirtilen çalışmalarda ise farklı etnik kökenlerin standardın altında olduğu görülmektedir. Çalışmaların %75'i ABD'de yapılmış olup, coğrafi çeşitlilik çok azdır. Trans cinsiyetli katılımcıları ve ileri

yaştaki bireyleri içeren (yaş için üst sınır konmasından dolayı) çalışma sayısı oldukça azdır.

Bu raporun bu yıl düzenlenmesi hayli zor olmuştur. Bazı çalışmalar, COVID-19 nedeniyle ertelenmiş ya da durdurulmuştur. Yüz yüze yerine sanal toplantılar yapıldığından bazı gelişmeleri takip etmek zor olmuştur.

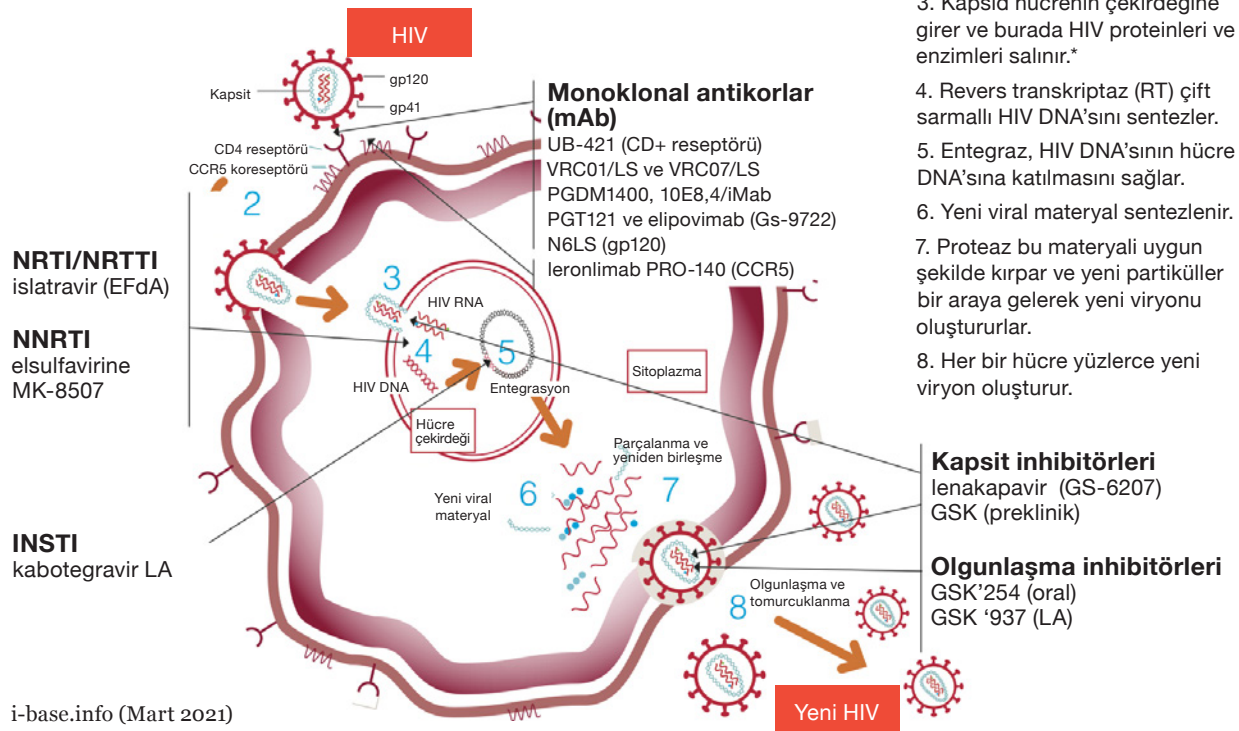
Yine de bu yıl heyecan verici bir yıldır. 2021'de geliştirilmekte olan ilaçlar raporunda aşağıdaki ilaçlar bulunmaktadır:

Uzun etkili kabotegravir ve rilpivirin, fostemsavir, islatravir, MK-8507 (nonnükleozit revers transkriptaz

inhibitörü-NNRTI), lenakapavir (kapsit inhibitörü), GSK3640254 (olgunlaşma inhibitörü) ve birçok geniş etkili nötralizan antikorlar (broadly neutralizing antibodies-bNabs).

Bu yılın raporunda ayrıca, virüsün yaşam döngüsünde kapsitten ayrılmanın sitoplazmada değil, hücre çekirdeğinde olduğu şeklinde bir güncelleme de bulunmaktadır. Farklı çalışma grupları arasında yıllardır devam eden farklı görüşler, CROI 2021'de yayınlanan elektron mikroskobu görüntülerinin ardından ortak bir görüş üzerinde birleşmiştir. Buna göz atmanızı öneririz. [3] +

### Şekil 1. 2021'de geliştirilmekte olan HIV ilaçlarının HIV yaşam döngüsündeki hedefleri



i-base.info (Mart 2021)

INSTI, entegraz içiçik transfer inhibitörü: LA, uzun etkili; mAb, monoklonal antikor; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NNRTI nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü

## Virüsün yaşam döngüsünde güncelleme

Virüsün kapsidinden ayrılmasının zamanı ya da yerleşimi hakkında bilimsel tartışmalar yıllardır devam etmektedir.

Şimdi, bunun geç aşamadaki bir olay olduğu konusunda uzlaşılmasıyla, yıllarca revers transkriptaz enziminin HIV RNA'dan DNA sentezlenmesinin sitoplazmada gerçekleştiği bilgisi tersine dönmüş oldu. CROI 2021'deki birçok çalışmada, HIV kapsidinin

CD4+ T hücrenin çekirdeğine girinceye kadar bozulmadığı, elektron mikroskobunda elde edilmiş etkileyici görüntüler eşliğinde sunulmuştur. [1, 2, 3] Bakınız şekil 1.

Radyoaktif maddeler ile işaretlenmiş proteinler, kapsidin gerçek zamanlı hareketini, çekirdekteki porlardan geçişini göstermiştir. Bu çalışmadan sonra virüsün yaşam döngüsü diyagramını güncellememiz gerekmektedir. +

## Geçen yılın özeti

### *Geçen yılın önemli olayları aşağıda sıralanmıştır:*

- + Ocak 2021'de uzun etkili kabotegravir/rilpivirin Avrupa Birliği'nde ve Birleşik Devletlerde onaylanmıştır. İngiltere ulusal sağlık sisteminde ise süreç halen devam etmektedir.
- + Çok ilaça dirençli HIV enfeksiyonu için fostemsavir, Temmuz 2020 de Birleşik Devletlerde Ocak 2021'de ise Avrupa Birliğinde kullanım onayı almıştır.
- + Oral islatravirin (Merck/MSD) faz 2/3 sonuçları, doravirin ile ikili ART şeklindeki formülasyonu için olanları da içerecek şekilde sunulmuştur. Farmakokinetik veriler, temas öncesi profilaksi (TÖP) için aylık tek tablet şeklinde kullanılabilirliğini desteklemektedir.
- + Haftada bir kullanılması planlanan, NNRTI grubundan MK-8507 maddesinin haftalık islatravir ile faz 2 çalışmaları halen devam etmektedir. (Not: Kasım 2021'de CD4 T lenfosit sayısında ve total lenfosit sayısında doza bağımlı düşüşler görüldüğünden, MK-8507 ile ilgili çalışmalar durdurulmuştur ). [ISL 19].

- + Hem tedavi deneyimli hem de tedavi almamış hastalar için olgunlaşma inhibitörünün (GSK-254, ViiV) oral ve deri altı şekilleri için yapılan çalışmaların ön sonuçları sunulmuştur.
- + Gilead ve Merck/MSD firmaları uzun etkili antiretroviraller geliştirilmesi için yeni bir ortaklık başlatmışlardır.
- + Uzun etkili kapsit inhibitörü lenakapavirin tedavi deneyimsiz ve ilaç direnci olan hastalarda klinik çalışma sonuçları ve TÖP için hayvan çalışmalarının sonuçları açıklanmıştır. Lenakapavir 6 ayda bir enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır.
- + Haftada bir enjeksiyon şeklinde verilen albuvirtitin faz 3 çalışmasının bazı sonuçları açıklanmıştır.
- + Geniş etkili nötralizan antikorlar (broadly neutralizing antibodies-bNAb): VRC01'in korunma amaçlı kullanıldığı çalışmaların sonuçları elde edilmiştir. Korunma ve şifa amacıyla kombinasyon şeklinde denediği birçok çalışma ise halen devam etmektedir.
- + Kombinektin, MK-8504 ve MK-8583 bileşiklerinin çalışmaları durdurulmuştur. +

## IAS 2021 konferansında öne çıkanlar

### *Bu raporun büyük bir kısmı geçen yılki gelişmeleri içermesine rağmen, geliştirilmekte olan bileşiklerle ilgili IAS 2021 konferansında sunulan çalışmalar da rapora eklenmiştir.*

Bunlar uzun etkili kabotegravir/rilpivirin, fostemsavir, lenakapavir (tedavi ve TÖP için), islatravir (tedavi ve TÖP için) ve albuvirtit ile ilgili çalışmalardır.

- + Enjeksiyon şeklinde uzun etkili ART reçete edilmesinin uygulamadaki avantajları birçok çalışma ile gösterilmiştir.
- + Geniş çaplı Fransız veritabanında, >4000 tedavi deneyimsiz hastada, kabotegravir/rilpivirin uzun etkili tedavisine karşı olası bazal direnç %7 saptanmıştır.
- + Fostemsavir tedavisinin 96. haftaya kadar olan istenmeyen etkilerini ve BRIGTHE çalışmasındaki temel tedavileri değerlendiren iki poster sunulmuştur.
- + Geniş çaplı uluslararası ODYSSEY çalışmasında tedavi deneyimsiz ve tedavi deneyimli çocuk hastalarda dolutegravir kullanımının etkinlik ve

güvenirlilik verileri sunulmuştur.

- + Islatravir/doravirin tedavisinin böbrek ve kemik üzerindeki etkisi ve böbrek hastalığında kullanımı ile ilgili 96 haftalık faz 2 çalışmasının güvenilirlik sonuçları yayınlanmıştır.
- + Islatravirin TÖP olarak kullanıldığı çalışmalarda farmakokinetik veriler, ayda bir tablet şeklinde kullanılmaya uygun olduğunu göstermiştir ve islatravirin kontraseptif ile birlikte vajinal halka şeklinin de kullanıma sunulması planlanmaktadır.
- + GS-8507 bileşiğinin oral islatravir ya da oral kontraseptifler ile ilaç etkileşimi olmadığını gösteren, farmakokinetik ile ilgili iki poster sunulmuştur. (Editörün notu: Bileşiğin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalara Kasım 2021'de son verilmiştir.)
- + Geniş etkinlikli nötralizan antikorların şifa elde etmedeki etkinliği ve antikor aracılı korunma (AAK) temelli çalışmalardaki duyarlılığı halen araştırılmaktadır.
- + Albuvirtitin lopinavir ile ikili ART şeklindeki faz 3 çalışmalarının sonuçları sunulmuştur. +

# Yakın zamanda onaylanan ya da başvurusu tamamlanan tedaviler

Geçen yıldan bu yana birçok ilaç onaylanmış ve lenakapavir için FDA başvurusu yapılmıştır. (Tablo 1.)

**Tablo 1. Kullanım onayı alan ve başvurusu yapılan tedaviler**

Bileşik/ formülasyon	Sınıf	Onaylanmış/başvurusu yapılmış	Şirket
Enjeksiyon şeklinde uzun etkili kabotegravir ve rilpivirin	enjeksiyon şeklinde INSTI+NNRTI	Birleşik Devletlerde Ocak 2021'de onay aldı. Avrupa Birliği'nde Ocak 2021'de onay aldı.	ViiV Healthcare, Janssen
Fostemsavir	gp120 bağlanma inhibitörü	Birleşik Devletlerde Temmuz 2020'de onay aldı. Avrupa Birliği'nde Ocak 2021'de onay aldı.	ViiV Healthcare
Pediyatrik dolutegravir	Entegraz inhibitörü	Birleşik Devletlerde Haziran 2020'de onay aldı. Avrupa Birliği'nde Kasım 2020'de onay aldı.	ViiV Healthcare
Lenakapavir	Çok ilaca dirençli HIV enfeksiyonu için kapsit inhibitörü	Birleşik Devletlerde Temmuz 2021'de başvuru yapıldı. Avrupa Birliği'nde Ağustos 2021'de başvuru yapıldı.	Gilead Sciences

INSTI, entegraz ipçik transfer inhibitörü; NNRTI, nonükleozit revers transkriptaz inhibitörü.

## **Kabotegravir/rilpivirinin uzun etkili enjeksiyon şeklinde kombinasyonu (CAB/RPV LA)**

Uzun etkili enjeksiyon şeklinde kabotegravir ve rilpivirin ikili kombinasyonunun kullanımı FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Kullanmakta oldukları ART altında viral yükü baskılanmış hastalarda geçiş tedavisi olarak endikasyon almıştır.

21 Aralık 2020'de EMA iki ayda bir kullanım dozunu da onaylamıştır. Her iki ilaç ayrıca tek olarak, kabotegravir (Vocabria) ve rilpivirin (Rekambys) şeklinde piyasada bulunmaktadır.[1]

İki ayda bir kullanılan doz seçeneği, 600/900 mg olarak daha yüksek dozun kullanıldığı, izlemde 96. haftaya ulaşılan ATLAS-2M çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Her iki çalışmada da ilk ayda oral öncü tedavi kullanılmıştır. [2, 6]

Aralık 2021'de Birleşik Devletlerde FDA tarafından ikili kombinasyonun sadece ayda bir şeklindeki dozu onaylanmıştır. Her iki ilaç aynı pakette Cabenuva adıyla piyasada bulunmaktadır. [3]

24 Şubat 2021'de ViiV FDA'ya iki ayda bir kullanım dozunun onaylanması için başvuruda bulunmuştur. [4]

Tüm kullanım onayları, uluslararası FLAIR ve ATLAS çalışmalarının faz 3 sonuçlarına dayanmaktadır. Her iki çalışmadaki toplam katılımcı sayısı 1200'ün üzerindedir. Katılımcıların yaklaşık %25'ini kadınlar, %70'ini de beyaz ırk oluşturmaktadır. Çalışmanın 48. haftasındaki protokole göre viral başarısızlık %1-2, virolojik etkinlik ise >%95 saptanmıştır. Her iki çalışmanın 96. haftaya kadar izlemleri tamamlanmıştır. [5, 6]

İlacın tolere edilebilirliği genellikle iyi olarak değerlendirilmiş, enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlar sık görülmüş, ancak hafif olduğundan ilacı bırakmaya neden olmamıştır. Katılımcılar yaşam kalitelerinin arttığını belirtmişlerdir. Ancak bu hastaların hepsi enjeksiyon tedavisini kendileri tercih eden hastalardır.

Bu uzun etkili ilaçlar, uyum, doz atlama ve ilaç tedariki konusunda yeni unsurların tartışma konusu olmasına neden olmuştur; tek doz uygulamadan üç yıl sonra bile ilaç konsantrasyonunun saptanabilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sağlık sisteminde ilaç enjeksiyonunun sağlanması gibi zorluklar da gündeme gelmiştir.

CROI 2021'de ayrıca uzun etkili (UE) kabotegravir/ rilpivirin (KAB/RPV) formülasyonunun farklı özellikleri ile ilgili çalışmalara da yer verilmiştir. [7-13]

- + Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) temelli ART'den geçişten sonra böbrek ve kemik fonksiyonunda iyileşme görülmüştür. [7, 8]
  - + Karaciğer yetmezliğinde güvenle kullanılabilirliği gösterilmiştir. [9]
  - + İleri yaştaki yetişkinlerde (>50 yaş) benzer etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. [10]
  - + Geç uygulanmış ya da atlanmış dozlarda uygulanacak stratejiler için popülasyon farmakokinetik modelleme çalışmalarının sonuçları sunulmuştur. [11, 12]
  - + Vücut ağırlığı ortalamasının ve lipit değişikliklerinin 48. haftada kontrol grupları ile benzer olduğunu gösteren sınırlı veriler sunulmuştur. [13]
- FLAIR çalışmasının 124. hafta sonuçları Glasgow

2020 ve IAS 2021 kongrelerinde sunulmuştur. Bu sonuçlarda ilk ayda oral öncü tedaviyi kullanmayan hastaların sınırlı verileri de bulunmaktadır. [14, 15]

2010 ile 2020 yılları arasında >4200 örnekte hem entegraz inhibitörü (INSTI) hem de NNRTI direncini değerlendiren bir Fransız çalışmada, tedavi deneyimsiz, özellikle de HIV alt tip A ile enfekte hastaların %7'sinde transfer edilmiş rilpivirin direnci olabileceği bildirilmiştir. Kabotegravir direnci ise <%1,0 bulunmuştur. Çalışmada HIV-1 alt tipini belirlemek, polimorfizmleri ve transfer edilmiş ilaç direncini saptamak için başlangıçta genotipik direnç testinin gerektiği vurgulanmıştır. [16]

Daha ayrıntılı bilgi için reçetelendirme koşullarının tamamına bakınız. [17]

Kabotegravirin TÖP olarak etkinliğinin değerlendirildiği faz 3 HPTN 083 ve HPTN 084 çalışmalarında, trans kadınlarda ve eşcinsel erkeklerde kabotegravir, günlük oral TDF/FTC rejiminden üstün bulunmuştur. [18, 19]

## **Fostemsavir**

*Glikoprotein 120 bağlanma inhibitörü fostemsavir, çok ilaca dirençli HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmak üzere Birleşik Devletler'de Temmuz 2020'de ve Avrupa Birliği'nde Ocak 2021'de onay almıştır.[1, 2]*

Kullanım onayında, çok ilaca dirençli hastalarda kullanıldığı BRIGTH çalışmasının IAS 2019'da sunulan 96. hafta sonuçları dikkate alınmıştır. [3] Çalışmada 272 kişi randomize olarak 99 kişi ise açık etiketli olarak fostemsavir kullanmıştır. IAS 2021'de ise 96. haftadan sonraki istenmeyen etkiler, beraber

alınan antiretroviral tedavinin çeşitliliği (çoğu zaman günde iki kez dolutegravir) gibi ileri analizlerin sonuçları sunulmuştur. [4, 5]

Yeni ilaç sınıfından olan ve BRIGTH çalışması ile etkinliği gösterilen fostemsavir, çok ilaca dirençli HIV enfeksiyonu ile yaşayan az sayıda birey için hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneği olabilir.

Fostemsavir günde iki kez ağızdan alınan bir ilaçtır. Detaylar için ilaç özelliklerine bakınız. [6]

Uzun etkili/uzamış salınımlı formunun faz 1 çalışması devam etmektedir.[7]

## **Dolutegravirin pediatrik formülasyonu**

*Dolutegravirin, tüm dünyadaki çocuklar için tedavi seçeneklerini belirgin olarak artıracak pediatrik formu bu yıl onaylanmıştır.*

On iki Haziran 2020'de FDA, dolutegravir (Tivicay) tableti ve pediatrik süspansiyon için dolutegravir tableti (Tivicay pediatrik) çocuklarda diğer antiretrovirallerle birlikte kombinasyon tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır. Onay, ilacın orijinal üreticisi ViiV Healthcare'e verilmiştir. [1]

Yeni formülasyon, 4 haftalıktan büyük ve en az 3 kg olan tedavi deneyimsiz ya da tedavi deneyimli, ancak daha önce INSTI kullanmamış bebekler ve çocuklar için endikasyon almıştır.

On iki Kasım'da EMA HIV ile yaşayan genç çocuklar için dolutegravir 5mg çözünebilir tabletin kullanıma sunulması konusunda olumlu görüş bildirmiştir. [2]

Seksen beş bebek ve vücut ağırlığı <14kg olan çocuklardan oluşan kohortun da eklendiği, geniş çaplı uluslararası ODYSSEY çalışmasına ait ek sonuçlar IAS 2021'de sunulmuştur. Çalışmada küçük çocuklarda 36 haftada etkinliğinin iyi olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, ana ODYSSEY çalışmasında daha büyük çocuklarda ortaya çıkan dört dirençli olgu da sunulmuştur. Bu sonuçlar, çocukların yeni antiretrovirallere ulaşmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. [3, 4]



Daha kapsayıcı sonuçlar IAS öncesinde gerçekleştirilen pediatrik atölye çalışmasında da sunulmuştur. [5]

Ana ODYSSEY çalışmasının güvenilirlik verileri genel olarak iyi olmasına rağmen, bazı katılımcılarda

## **Çok ilaca dirençli HIV tedavisinde lenakapavir**

*Lenakapavirin kullanım onayı için Birleşik Devletler FDA'ya 28 Haziran 2021'de ve EMA'ya ise Ağustos 2021'de başvuru yapılmıştır. [1, 2]*

Lenakapavirin tedavide kullanımı için sadece faz 2 çalışmaları bulunmasına rağmen başvuru yapılmıştır.

Gelir düzeyi yüksek ülkelerde çok ilaca dirençli HIV enfeksiyonu oldukça az sayıda olmasına rağmen, başvuru sırasında “yetim ilaç” kategorisi kullanılmamıştır. Bunun nedeni daha sonra tedavi deneyimsiz ve tedavi deneyimli hastaların tedavisinde kullanılmak üzere başvuru planı olmasıdır.

Çok ilaca dirençli HIV enfeksiyonu olan hastalarda kullanım başvurusu, en az üç ilaç sınıfına dirençli olan, tedavi deneyimi çok olan 72 hastada yapılan faz 2/3 CAPELLA çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır.

Katılımcıların yarısı tedavi optimize edilmeden önce 2'ye 1 oranında 14 gün lenakapavir ya da plasebo alacak şekilde randomize edilerek, kalan yarısı ise açık etiketli olarak lenakapavir almıştır. Aktif ilaç alan grupla plasebo alan grup karşılaştırıldığında, viral yükteki değişimin ortalaması sırasıyla  $-2,0$  log kopya/mL ( $-3,29$  ila  $-0,29$ ) ve  $-0,08$  log kopya/mL ( $-1,93$  ila  $+0,31$ ) olmuştur.

Çalışmada randomize edilen 36 katılımcının 26. hafta sonuçları da IAS 2021'de sunulmuştur. [5]

Katılımcıların yaş ortalaması 52 yıl (23- 78), %25'i kadın, %38'i siyah ırk ve %28'i İspanyol/Latin kökenlidir.

Katılımcıların HIV ile yaşadıkları ortalama süre 24 (9-44) yıldır. Başlangıçta ileri düzeyde ilaç direnci oranları (her ilaç sınıfından >2 ilaca direnç), nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) için %99, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) için %97, proteaz inhibitörleri (PI) için %81 ve entegraz ipçik inhibitörleri (INSTI) için %69 bulunmuştur.

Katılımcıların %81'inde (29/36) viral yük saptanabilir seviyenin altında (<50 kopya/ml) ve %89'unda (32/36) ise <200 kopya/mL saptanmıştır. Viral yükü >50

santral sinir sistemi etkileri ve ruh halinde değişiklikler görülmüştür. [6-8]

Daha ayrıntılı bilgi için geliştirilmekte olan pediatrik ilaçlar raporuna bakınız. [9]

kopya/mL saptanan 7 kişinin ve viral yükü >200 kopya/mL saptanan 4 kişinin herhangi bir eksik verisi bulunmamaktadır. Sayılar az da olsa arka plan rejiminde aktif ilaç bulunmayan 6 hastanın 4'ünde de viral yük <50 kopya/ml bulunmuştur. CD4 + T hücresi sayındaki artış ortalama 81 hücre/mm<sup>3</sup> olmuştur. Bu sonuçlar başlangıçta CD4+ T hücresi sayısı <50 hücre/mm<sup>3</sup> olan ve sayının >50 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyine yükseldiği 8/36 olguyu da kapsamaktadır.

Direnç testi ölçütlerini karşılayan 11 katılımcının verisi sınırlıdır. Bu hastaların 4'ünde lenakapavire karşı direnç mutasyonları [M66I (4), Q67H (1), K70N/R/S (1) ve N74D (1)] saptanmıştır; ancak neden olduğu fenotipik etki tartışılmamıştır. Bu hastalardan üçünde, birinde arka plan rejimi değiştirilerek, ikisinde ise rejim değişikliği yapılmadan virolojik baskılanma sağlanmıştır. Duyarlı olduğu ilaç bulunmayan ve viral yükü saptanabilir seviyenin altına inmeyen hastanın viral yükünde  $-1,7$  log azalma sağlanmıştır. Tedavi altında diğer ART sınıflarına karşı yeni gelişen mutasyonlar saptanmamasının kısa takip süresine bağlı olduğu düşünülmüştür.

İlaç iyi tolere edilmiş, ilaca bağlı ciddi istenmeyen etki bildirilmemiş ve ilacı bırakan hasta olmamıştır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yaygın (%56; 40/72) olsa da çoğu (28/40) hafif düzeyde olup bir iki günde düzelmiştir. Evre 4 yan etki görülmemiştir; iki olguda evre 3 yan etki ise 4. ve 8. günlerde iyileşmiştir.

Tüm hastalar 2. altı aylık enjeksiyonu yaptırmışlardır.

EMA'ya başvuru Ağustos 2021'de yapılmış olup, nihai sonucun bir yılda elde edilmesi beklenmektedir. [2]

Birleşik Krallıkta MHRA'ya ise Avrupa Birliği kararından sonra başvuru yapılması planlanmaktadır. Sürecin uzaması nedeniyle hayati ihtiyacı olan kişiler için ilaca belirli sayıda ulaşımı sağlayan bir program olması beklenmektedir; ancak bu konu hakkında detaylar verilmemiştir.

Daha ayrıntılı bilgi için aşağıda bulunan ana lenakapavir bölümüne bakınız.

## Faz 2/3 geliştirilme aşamasında olan ilaçlar

Geliştirilme sürecinin ileri aşamasında olan bileşikler birlikte çalışıldıkları kombinasyonlarla yakından ilişkilidir. (Tablo 2)

**Tablo 2. Geliştirilme aşamasında olan yeni HIV ilaçları (bNAb'lar dâhil değildir)**

Bileşik/ Firma	Sınıf	Notlar	Faz
İslatravir (EFdA) Merck/MSD	NRTI	Etkinliği yüksek, düşük doz, NRTI direncine karşı etkili. Yarılanma ömrünün uzun olması günlük, haftalık ya da aylık oral ya da yıllık implant şeklinde uygulanabilme potansiyeli sunuyor. Aylık ya da yıllık şekilleri TÖP için uygun olabilir.	Faz 2/3
İslatravir / 3TC / doravirin Merck/MSD	SDK: NRTTI + NRTI + NNRTI	SDK jenerik 3TC ve NNRTI doravirin ile birlikte. Güncel çalışmalarda başlangıçta üçlü ART kombinasyonu, daha sonra ise idame tedavide islatravir/doravirin ikili tedavi rejimi kullanılmıştır.	Faz 3
İslatravir / doravirin Merck/MSD	SDK: NRTTI + NNRTI	NNRTI grubundan doravirin içeren ikili SDK'dir. Güncel çalışmalarda üçlü ilaç rejimi ile viral yük baskılandıktan sonra ikili rejime geçiş seçeneği olarak görülmektedir.	Faz 3
MK-8507 Merck/MSD	NNRTI	İslatravirin haftalık dozu ile çalışılan yeni NNRTI	Faz 2 (Kasım 2021'de geliştirilmesi durdurulmuştur. [ISL 19].
Lenacapavir Gilead	Kapsit inhibitörü	Virüsün yaşam döngüsünün birçok aşamasında etkili olan bir ilaç. Her altı ayda bir deri altına enjeksiyon şeklinde kullanılır. Faz 3 sonuçları CROI 2021 ve IAS 2021'de sunulmuştur. Tedavi deneyimsiz hastalardaki faz 2 sonuçları IAS 2021'de sunulmuştur. Faz 3 TÖP çalışmaları yeni başlamıştır.	Faz 2 ve 3
GSK3640254 ve GSK3739937	Olgunlaşma inhibitörleri	Faz 2 aşamasında olgunlaşma inhibitörü	Faz 2
Albuvirtit	Füzyon inhibitörü	Enfuvirtit (T-20) ile benzer yapıdadır. Uzun etkili haftalık formülasyonu vardır. Çin'de hâlihazırda onaylanmıştır; ancak faz 3 sonuçları IAS 2021'de yeni sunulmuştur. Çok ilaca dirençli HIV için bNAb'ları araştıran Frontier Bioteknolojileri tarafından geliştirilmektedir.	Faz 3
bNAb'lar: leronlimab, UB-421, VRC01, 3BNC117, 10-1074, 10E8, N6, PGDM1400 ve PGT121 vs.	bNAb'ların V3 halkası, CD4 bağlanma bölgesi vb gibi birden çok hedefi bulunmaktadır	Birçok bNAb koruma, tedavi ve şifa konusundaki çalışmalar için çoğu uzun etkili, ikili ya da üçlü kombinasyonlar şeklinde geliştirilme aşamasındadır. Birçok kamu ve özel araştırma ve ilaç firmaları çalışmaları yürütmektedir. Bakınız Tablo 3.	Preklinik, Faz 1 ila 3

3TC, lamivudin; NNRTI, nonükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NRTI, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü; NRTTI, nükleozit analogu revers transkriptaz translokasyon inhibitörü; SDK, sabit dozlu kombinasyon; TÖP, temas öncesi profilaksi.

## İslatravir

İslatravir, Merck/MSD tarafından 2012 yılında satın alınmadan birkaç yıl önce soya sosundan elde edilen ve halen geliştirilmekte olan (EFdA) bir nükleozit revers transkriptaz translokasyon inhibitörüdür (NRTTI). [1]

Haftada bir 10 mg, günde ise 0,75 mg dozunda kullanılabilen, etkisi güçlü bir antiretrovirdir. Güncel çalışmalar TÖP için ayda bir 60 mg (yılda 12

tablet) ve yıllık implant şekillerini de içermektedir. İslatravirin ayrıca temas sonrası profilaksi (TÖP) amacıyla tek doz kullanıma potansiyeli de vardır.

Tedavi programı, NNRTI grubundan doravirin ile günlük doz şeklinde ve MK-8507 ile haftalık doz şeklinde planlanmaktadır. (MK-8507'nin geliştirilmesinin durdurulmasıyla ilgili yorum aşağıdadır). [18]

## İslatravir ve MK-8507

*Not: MK 8507'nin, islatravir ile birlikte haftada bir doz şeklinde uygulandığı çalışmada, CD4+ T hücresi ve toplam lenfosit sayısında ortalama doz ile ilişkili azalma görülmesi nedeniyle geliştirme çalışmaları durdurulmuştur. İslatravir ile birlikte kullanılmadığı, HIV negatif kişilerde TÖP amacıyla incelendiği çalışmalarda da benzer bir yan etki bildirilmiştir. İslatravir çalışmaları ek bir denetleme ile devam etmektedir.[18]*

İslatravir aynı zamanda NNRTI MK 8507 ile haftada bir oral kombinasyon olarak da çalışılmıştır.

CROI 2021'de, haftada bir gün tek doz 20 mg şeklinde uygulanan islatravirin, günlük 0,75 mg doz ile elde edilene benzer hücre içi konsantrasyonlar sağlandığı bildirilmiştir. On dört gün sonra, islatravir dozlarının, lamivudine dirençli HIV kökenleri için inhibitör katsayısının halen beş kat üzerinde saptanmış olması, atlanan ya da kaçırılan tek doz için bir esneklik sağlanabileceğini göstermiştir. [9]

Glasgow 2020 kongresinde MK-8507 ile ilgili sonuçlar

iki çalışma ile sunulmuştur. [10]

Beyaz ırktan 18 erkekte yapılan faz 2 çalışmasında, bileşiğin yarılanma ömrünün 70 saatin üzerinde olduğu ve tek dozdan bir hafta sonra viral yükte ortalama -1,5 log azalma olduğu bildirilmiştir.

K8507 dozu için modelleme çalışmasında, islatravir ile kombinasyonunun incelendiği ve tedavi uyumunun %80 olduğu gerçek yaşam simülasyonu kullanılmıştır. Çalışmada 100 mg, 200 mg ve 400 mg dozlar çalışılmış ve K103N ve Y181C mutasyonlarına karşı etkinliğinin >%90 olması hedeflenmiştir.

CROI 2021'de, MK8507'ün eski NNRTI'lara dirençli kökenlere (K103N, Y181C and G190A) karşı da etkili olduğu ve doravirine benzer bir direnç profiline sahip olduğunu bildiren bir sözlü poster sunulmuştur. [11]

IAS 2021'de iki farmakokinetik çalışma ile islatravir ya da oral kontraseptifler ile ilaç etkileşiminin olmadığı gösterilmiştir. [12, 13]

## İslatravir'in TÖP amacıyla kullanılması

*CROI 2021'de sunulan bir farmakokinetik/farmakodinamik analizde islatravirin TÖP için gerekli olan sınır dozu tanımlanmış ve ayda bir kez ağızdan 60 mg olarak belirlenmiştir. İkinci bir sözel sunumda TÖP için kullanılan islatravir implantın bir yıl boyunca koruma sağlayacağı bildirilmiştir. [9]*

IAS 2021'de sunulan farmakokinetik veriler, TÖP için ayda bir kez ağızdan alındığında, son dozdan en az iki ay sonra koruyucu seviyede kaldığını göstermiştir. Başka bir çalışmada da islatravirin kontraseptif

ile birlikte vajinal halka olarak kullanılması planlanmaktadır.[14, 15]

Ayda bir ağızdan islatravirin geniş ölçekli iki faz 3 çalışması şimdiden planlanmıştır.[16, 17]

Bu çalışmalardaki etkinlik hayvan çalışmaları ile uyumlu sonuçlanırsa, islatravir TÖP olarak HIV bulaşını durdurma potansiyeline sahip olabilir. Ayrıca TSP olarak da kullanılabilirdiği için statin ya da tadalafil/sildenafil gibi reçetesiz satılma olasılığı fazla olacaktır.

## Lenakapavir (GS-6207) GS-CA1

*Lenakapavir (önceki adı GS-6207), Gilead Sciences şirketi tarafından geliştirilen ilk kapsit inhibitörüdür.*

Virüsün yaşam döngüsünün birçok aşamasında etkilidir. Yüksek etkinlik sağlayan pikomolar aktiviteli

(30–100 pM) yeni bir sınıftır. Olgunlaşma inhibitörleri dâhil tüm ilaç sınıflarına karşı direnç durumunda etkilidir. Altı ayda bir deri altına enjeksiyon olarak verilmekte ve hem tedavi hem de korunma amacıyla kullanılabilir.

## Çok ilaca dirençli ve tedavi deneyimsiz olguların tedavisinde lenakapavir

CAPELLA çalışmasının sonuçları ile çok ilaca dirençli HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmak üzere lenakapavirin Birleşik Devletler FDA'ya başvurusu yapılmıştır.

Tedavi deneyimi olmayan hastalarda lenakapavir kullanımına ilişkin Faz 1 çalışmasının erken etkinlik sonuçları Glasgow 2020'de sunulmuştur. [1]

Onuncu günde antiretroviral tedavi biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamit (BIC/FTC/TAF) başlanmış ve 225. güne kadar izlem yapılmıştır. Çalışmada 39 tedavi deneyimsiz katılımcı, monoterapi olarak tek sefer 20, 50, 150, 450 ve 750 mg dozlarında lenakapavir (s=6, 6, 6 ve 5 ) ve plasebo almak üzere (s=10) randomize edilmiştir.

Bu yıl CROI'de sunulduğu üzere, tedavinin 10. gününde viral yükteki ortalama yanıtın doz ile bağlantılı olduğu ve doza göre -1,3 log ile -2,3 log arasında değiştiği bildirilmiştir.

In vitro pasajlama çalışmalarında lenakapavire karşı duyarlılığın azalmasına neden olan yedi mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar HIV kapsidinde L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D, N74S ve T107N pozisyonundaki mutasyonlardır. Ancak daha önceki çalışmalarda, tedavi deneyimsiz hastalardan alınan 1500 plazma örneğinde direnç saptanmamıştır ve tedavi deneyimli hastalardan alınan 51 örnekte vahşi tip duyarlılık görülmüştür.

Bu çalışmada, tüm katılımcılarda başlangıçta lenakapavire vahşi tip duyarlılık görülmüş ve kapsit mutasyonları saptanmamıştır.

Ancak 10. günde iki kişide Q67H (biri 20 mg dozu kullanan olguda 10. günde ve diğeri 50 mg dozu kullanan olguda 7. günde) saptanmıştır. Bu mutasyon, yukarıda listelenen gruptaki mutasyonlar arasında, duyarlılık üzerinde etkisi en düşük olandır (yaklaşık altı kat azalma). Başka mutasyon belirlenmemiştir.

Onuncu günde 20 mg doz grubunda Q67Q/H görülen hastanın tedavisine BIC/FTC/TAF eklendikten sonra viral yükte düşüş devam etmiştir.

Yedinci günde 50 mg doz grubunda Q67H görülen olguda direnç yeni nesil dizileme ile elde edilmiş ve 10. günde antiretroviral tedavi başlamadan birkaç gün önce viral geri tepme görülmüştür. Her iki katılımcıda da antiretroviral tedavi ile viral yük saptanabilir düzeyin altına inmiştir.

Sunumda faz 2/3 klinik çalışmalar için seçilen 300 mg ve 600 mg dozlarda ilaç direnci gelişme olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir.

Lenakapavirin, Rockefeller Üniversitesi'nde çalışmaları halen devam eden uzun etkili iki bNAb (GS-5423 and GS- 2872) ile birlikte tedavide kullanılmak üzere geliştirilmesi planlanmaktadır. [2, 3]

Lenakapavirin ayrıca Merck/MSD grubundan islatravir gibi uzun etkili bileşiklerle de kullanımı araştırılacaktır.[4]

CROI 2021'de sunulan diğer çalışmalarda, viral zindeliğin azalmasıyla duyarlılığın azalmasına neden olan in vitro mutasyonların (L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D, N74S, veT107N), bulunması halinde darunavir ve atazanavir gibi HIV proteaz inhibitörlerine karşı duyarlılığının devam ettiğine dair ayrıntılı veriler sunulmuştur.[5]

Başka bir çalışmada, x-ışınli kristal yapılar ile ilaç direncine neden olan ikinci nesil moleküllerin araştırılmasını sağlayacak üç farklı potansiyel yolak bildirilmiştir.[6]

Bir farmakokinetik çalışmada, hafif-orta düzeyde karaciğer yetmezliğinde eğri altındaki alan (EAA) ve C maks konsantrasyonlarının 1,5 ila 26 kat arttığı, ancak bu artış için doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir. [7]

IAS 2021'de ileri düzeyde ilaç direnci olan, tedavi deneyimli hastalardaki sonuçlar faz 3 CAPELLA çalışmasında, tedavi deneyimsiz hastalardaki sonuçlar ise faz 2 CALIBRATE çalışmasında sunulmuştur. [8]

CALIBRATE çalışmasında 182 katılımcı 2:2:2:1 şeklinde FTC/TAF ile lenakapavir içeren üç koldan birine ya da BIC/FTC/TAF kolunda olacak şekilde randomize edilmiştir. Lenakapavir kollarından ikisinde enjeksiyon kullanılmış ve 28. haftada oral lenakapavir için ikili antiretroviral tedaviye geçilmiş, diğer kolda ise başlangıçtan itibaren oral lenakapavir ile FTC/TAF kullanılmaya devam edilmiştir. On altıncı haftadaki ara sonuçlarda viral yükün <50 kopya/mL olma oranı, üç lenakapavir kolunda sırasıyla %92 (48/52), %94 (50/53), %94 (49/52), ve kontrol grubunda %100 (25/25) saptanmıştır.

Başlangıç özelliklerinde yaş ortalaması 29 yıl (19-72), %7'si kadın, %52'si siyah ırk, %45'i İspanyol/ latin kökenli, viral yük ortalaması 4,3 log kopya/mL (çeyrek değerler aralığı-ÇDA 3,8 ila 4,7), hastaların

>%15'inde viral yük >100,000 kopya/mL, CD4+ T hücreleri sayısı ortalaması 437 hücre/mm<sup>3</sup> (ÇDA 332 ile 599) ve sadece 2 hastanın CD4+ T hücreleri sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olarak bildirilmiştir.

Tedavi edilmesi planlanan hasta (ITT) analizinde, 16. haftada havuzlanmış lenakapavir ve kontrol gruplarında viral yükün <50 kopya/mL olma oranı sırasıyla %94 (147/157) ve %100 (25/25) saptanmıştır. İki hastada virolojik başarısızlık görülmüştür; bunlardan biri 28. haftada viral yük ölçümü <50 k/mL düzeyine erişemeyen, diğeri ise iki gün ilaç kullandıktan sonra çalışmadan ayrılan bir olgudur. Tüm gruplarda erken virolojik yanıtlar benzer bulunmuştur. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 54. haftadır.

İkinci haftada erken virolojik cevap vermiş ve 10. haftada 100.000 kopya/mL ile geri tepme görülen bir kişide lenakapavir direnç mutasyonları (kapsit Q67H+K70R) ortaya çıkmıştır. Bu mutasyonlar, M184V ile birlikte olduğunda lenakapavir duyarlılığında 20 kat azalma olmaktadır. Lenakapavir ilaç seviyeleri devamlı hedef aralıkta izlenmiş, viral yük tekrar düşme eğilimine girmiş olsa da, tedavi

### **TÖP olarak lenakapavir**

Lenakapavir ayrıca TÖP olarak da denenmektedir. Makak çalışmalarının sonuçlarında plasebo ile karşılaştırıldığında hem rektal hem de vajinal temasta enfeksiyon riskinin, CROI 2021'de sunulan çalışmada % 96 (p=0,0002) ve IAS 2021'de sunulan çalışmada

### **Olgunlaşma inhibitörleri: GSK3640254 ve GSK3739937**

*Olgunlaşma inhibitörleri virüsün yaşam döngüsünün geç evresinde enfeksiyöz olmayan HIV parçacıkları oluşturarak etki etmektedir. Diğer yeni sınıflarda olduğu gibi, olgunlaşma inhibitörlerinin de diğer HIV ilaçlarına karşı direnç durumunda çapraz direnci bulunmamaktadır. GSK firması bu ilaç sınıfından ikinci nesil iki bileşiği geliştirmektedir.*

CROI 2021'de, GSK3640254 için 34 tedavi deneyimsiz hastada (her doz için 6 kişi ve her aşamada plasebo için 2 kişi), iki aşamalı faz 2b doz bulma çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. İlaç günde ağızdan tek doz şeklinde, yağ içeriği orta düzeyde olan yemekle birlikte verilmiştir.[1]

Birinci aşamada katılımcılar on gün boyunca 10 mg ya da 200 mg alacak şekilde randomize edilmiştir. İkinci aşamada 40 mg, 80 mg ve 140 mg dozlar şeklinde

atazanavir /lamivudin/tenofovir disoproksil fumarat (AZT/3TC/TDF) ve dolutegravir (DTG) içerecek şekilde değiştirilmiş, viral yük saptanabilir seviyenin altına inmiştir.

İstenmeyen etkiler her iki grupta benzer (toplamda 11 COVID-19 olgusu ve 17 sifiliz olgusu) bulunmuştur. İstenmeyen ilaç etkisi nedeniyle ilacı bırakan olmamış ve 4.derece istenmeyen etki görülmemiştir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yaygın (40/183) olarak, ancak çoğunlukla evre 1 (33/40) düzeyde görülmüştür. Bir kişide 3. derece reaksiyon görülmüş, 4. derece reaksiyon ise tespit edilmemiştir. Ancak çalışmada aylarca palpe edilebilen, ancak görünmeyen 1 ila 4 cm arasında nodüller bildirilmiştir.

Laboratuvar incelemelerinde, kreatin kinaz düzeylerinde, olgunun daha önce yaptığı egzersiz ile ilişkilendirilen artış (s=5 ve 0) dışında 3. ve 4. derece düzeyinde klinik olarak anlamlı ya da ilaç bırakmaya neden olacak değişiklik saptanmamıştır.

Bu sonuçlar, idame amacıyla ikili tedaviye geçiş yaklaşımını desteklemektedir ve izlem 80 haftaya kadar uzatılmıştır.

ise %100 (<0,0001) azaldığı gösterilmiştir. [8, 9]

TÖP için faz3 çalışmaları, çalışmaya alım sürecinin kısa sürede tamamlanmasıyla hâlihazırda planlanmıştır.[10]

yedi gün kullanılmıştır. Birinci aşama için olgular 11. günden 17. güne kadar tedavisiz takip edilmiş ve 18. günde antiretroviral tedavi başlanmıştır. İkinci aşamada 8. günde antiretroviral tedavi başlanmıştır.

Yaş ortalaması 31 yıl, %94'ü erkek ve başlangıçtaki viral yük 15.000 ile 65.000 kopya/mL olarak bildirilmiştir. Viral yükteki değişiklikler kabaca doz ile orantılı olarak -2,0 log kopya/mL ila 0,2 log kopya/mL arasında değişmektedir. Viral yükte azalma en fazla 200 mg ve 140 mg alan grupta sırasıyla -2,0 log ve -1,5 log şeklinde olmuştur.

Ancak 1. aşamada 200 mg kolundaki katılımcılardan 4/6'sında 11. günde A364A/V kısmi karma varyantı ile ilaç direnci saptanmıştır. Bu kişilerden 1/4'ünde 21. günde tam mutasyon gelişmiş ve bu durum, fenotipik olarak duyarlılıkta 132 kat azalmaya neden olmuştur.

10 mg kolunda direnç saptanmamıştır. Ancak bu sonuçlar, ikinci aşama grubunda monoterapi süresinin 7 güne düşürülmesine neden olmuştur. İkinci aşama grubunda da direnç bildirilmemiştir.

Birinci ya da 2. derece istenmeyen etkiler görülmüş, ancak bunların doz ile ilişkisi saptanmamıştır. İlaç genel olarak iyi tolere edilmiştir. Tek ciddi derece istenmeyen etki anal apse ve konjestif kardiyomyopati olmuştur. Bu durumun da ilaç ile ilişkiz olduğu bildirilmiştir.

İkinci bir çalışmada, gag gen bölgesinde, B ve C grubu virüslerde erken olgunlaşma inhibitörlerinin etkinliğini sınırlayan V362I, V370A, Δ370, ya da R286K/V370A mutasyonların bulunması halinde GSK254'nin etkinliğini koruduğu, ancak A364V mutasyonu ile duyarlılığını kaybettiği gösterilmiştir.[1]

Alt tip B ve C için sırasıyla etkin konsantrasyon (EC)<sub>50</sub> değerleri ortalama 1,4 nM (0,48-6,9nM) ve 1,4 nM (0,85- 1,9 nM) olarak bildirilmiştir. Etki

mekanizmasını açıklayan in vitro çalışma sonuçları da sunulmuştur.

Faz 2b, doz belirleme amaçlı DOMINO çalışmasında tedavi deneyimsiz 150 hasta 100 mg, 150 mg ve 200 mg dozlarında GSL254 ve NRTI kullanmış, kontrol grubu ise DTG temelli üçlü antiretroviral tedavi almıştır.

İkinci faz 2 çalışmasında tedavi deneyimsiz 80 hastada, aynı dozlarda DTG ile ikili kombinasyonlar, kontrol grubuna ise DTG/3TC verilmiştir.[3]

GSK3739937 (VH3739937), hem deri altına, hem de kas içine enjekte edilecek şekilde geliştirilen, uzun etkili ikinci bir olgunlaşma inhibitörüdür. Faz 1 farmakokinetik ilaç güvenirlilik çalışması devam etmektedir.[4]

Her iki bileşik de GSK/ViiV firması tarafından geliştirilmektedir.

## **Albuvirtit – füzyon inhibitörü**

*Albuvirtit HIV yaşam döngüsünün erken döneminde etkili olan, CD4+ T hücrelerine bağlanmayı engelleyerek etki eden bir HIV füzyon inhibitörüdür. Haziran 2018'de Çin'de onaylanmıştır. [1]*

Yapısı ve mekanizması, tedavi seçeneği kalmayan hastalar için geliştirilen önceki HIV füzyon inhibitörü enfuvirtit (T-20, Fuzeon) ile benzerdir.

Ancak kullanıma sunulması muhtemel ilaçlar listesinde faz 3 TALENT çalışmasının IAS 2021'de

sunulan çok sınırlı sonuçları nedeniyle geriye düşmüştür. Çalışmada ikili ilaç olarak lopinavir/r (LPV/r) ile kombinasyonu, LPV/r ile iki NRTI kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır.[2]

Birleşik Devletlerden iki faz 2 çalışmasında, bNAb 3BNC117 ile birlikte çok ilaca dirençli HIV tedavisinde kullanımı değerlendirilmiştir. [3, 4]

Frontier Biotech tarafından ilacın Ekvator'da onay aldığı bildirilmiştir. [5] 

## **HIV'e geniş etkili nötralizan antikorlar (bNAb'lar )**

*Geçen yıl en az bir düzine geniş etkili nötralizan monoklonal antikorlar (bNAb'lar) HIV tedavisi, korunma ve şifa ile ilişkili çalışmalar için geliştirilmekte olan ilaçlar listesinde yer almıştır. (Tablo 3)*

Bu bileşikler HIV enfeksiyonuna karşı uzun süreli güçlü bağışıklık cevabı oluşturan hastalardan elde edilmişler ve yarılanma ömrünü ve doz aralıklarını uzatarak, virolojik gücünü ve M428L/N434S (LS) mutasyonlarına karşı kapsayıcılığını artırmak üzere genetik mühendislik yoluyla düzenlenmişlerdir.

Diğer antirteroviraller gibi, bNAb'lar da varyantların kaçış riskini ve ilaç direnci riskini azaltmak için kombinasyonlar şeklinde kullanılmalıdır. Ayrıca kullanmadan önce başlangıç duyarlılık

testi yapılmalıdır. Güncel çalışmalar doğrudan antiviral etkinin yanı sıra bağışıklık yanıt oluşturma potansiyellerini de araştırmaktadır. Yeni ilaç dağıtım sistemleri vücudun uzun süre antikor oluşturmalarını destekleyebilmektedir.

Bu karmaşık bir alan olduğundan, yeni keşfedilen antikorlarla ilgili CROI 2021 ve 2019'da konuyla ilgili iki konuşmanın genel yaklaşım açısından izlenmesi önerilir.[1, 2]

Özellikle halen erken geliştirme aşamasındaki kombinasyonların sayısı dikkate alındığında, aşağıda bazı temel gelişmeler ile ilgili sunulan tartışmaların kapsayıcı olmadığı açıktır. Aşağıda VRC01, elipovimab, VRC07-523-LS, PGT121, 10-1074 ve 3BNC117 hakkındaki haberlerden bahsedilmiştir. Diğer bNAb'lar için 2020 raporuna bakınız. [3]

Ocak 2021'de yapılan R4P konferansında HIV tedavisinde bNAb'lar ile ilgili bir oturum ayrılmıştır. Bu oturumun web sunumları, iki yönlü özgüllük gösteren 10E8.4/iMab (ibalizumab kullanan) ile erken dönemde elde edilen viral yük sonuçlarını da içermektedir.[4, 5, 6]

Geçtiğimiz yıl üç temel konuda klinik çalışmalar yürütülmüştür:

- + Yetişkinlerde korunma amaçlı bNAb'ların kullanımıyla ilgili bilimsel kanıtlar
- + Gebelik ve emzirme döneminde bebeklerin potansiyel korunması
- + Şifa elde etme amaçlı çalışmalarda, antiretroviral tedavi kullanmadan viral baskılanmayı sürdürmek (anti-CCR5 insana uyarlanmış IgG4 gibi eski immün modülatörler ile birlikte kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır.).

**Tablo 3. HIV enfeksiyonunda korunma, tedavi ve şifa çalışmalarında genişlemiş etkili nötralizan antikorlar**

Bileşik/Şirket	Hedef	Notlar	Durum
Leronlimab (PRO 140) CytoDyn	anti-CCR5 IgG4 bNAb	Çok ilaca dirençli hastalarda haftada bir cilt altına enjeksiyon şeklinde ART'ye eklenmesi, monoterapi ve idame tedavisi olarak çalışılıyor.	Faz 3 Kasım 2021 de EMA'ya başvuru yapıldı.
UB-421. United BioPharma.	CD4 hücrelerine bağlanma	Tedaviye ara verilmesi halinde ART'ye seçenek olarak haftada bir ya da iki haftada bir infüzyon.	Faz 3
VRC01 ve VRC01LS. US NIH.	CD4 hücrelerine bağlanma	Şifa çalışmalarında ve TÖP için intravenöz infüzyon formu araştırılıyor. İki faz 3 çalışmada genelde fayda gösterilmedi; ancak alt grupta etkinlik görüldü. Cilt altı dozu bebekleri doğumda ya da emzirmede korumak için deniyor. VRC01LS daha uzun etkili.	Faz 3
VRC07, VR07-523LS	CD4 hücrelerine bağlanma	VRC01'den üretilmiştir. ACTG çalışmasında uzun etkili kabotegravir ile birlikte denenmektedir.	Faz 2
PGT-121 and GS-9722 (elipovimab) Gilead	C3/V3	PGT121 bir IgG1 monoklonal antikor olup, V3 Env epitopunu hedef almaktadır. GS-9722 (elipovimab) PGT-121'den elde edilmiştir.	Faz 1
3BNC117 and 10-1074 Rockefeller Üniversitesi ve Gilead	CD4 hücrelerine ve C3/V3'e bağlanma	Her iki antikor da LS uzun etkili formülasyonlar şeklinde bulunmaktadır. Gilead Sciences ürünün geliştirme hakkı için anlaşma yapmıştır.	Faz 2
N6 Birleşik Devletler NIH ve ViiV Healthcare	gp120	Birleşik Devletlerde Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirildi ve ViiV tarafından lisans aldı.	Faz 1
Diğer monoklonal antikorlar: 10E8, trispesifik bNAb'lar PGDM 1400	MPER, V2 ve diğerleri	Birçok bileşiğin prelinik ve faz 1 çalışmaları devam etmektedir.	Faz 1

### **Antikor aracılı korunma çalışmalarında korunma amacıyla VRC01 kullanımı**

VRC01 2009 yılında Birleşik Devletler National Institute of Health (NIH) kohortunda yavaş ilerleyen HIV enfeksiyonu olan bir kişiden izole edilmiş ve kamu laboratuvarlarını da içeren bir iş birliği ile üretilmiştir.

Korunma için VRC01 kullanılan iki uluslararası çalışmanın sonuçları R4P sanal konferansı 2021'de sunulmuştur. [7]

Antikor aracılı korunma çalışmalarına 4600'den fazla katılımcı iki ayda bir VRC01 ya da plasebo

almak üzere (toplam 10 infüzyon) kayıt olmuştur. Çalışmalarda HIV bulaşında azalma görülmemesine rağmen, VRC01'e duyarlı alt grupta %75 etkinlik gösterilmiştir. Bu grupta VRC01 kolunda 9, plasebo kolunda ise 19 enfeksiyon gelişmiştir. Koruyucu etkinliği %75,4 (%95 güven aralığı-GA 44,5 ila 88,9) bulunmuştur.

Etkinlik görülmemesi doz, formülasyon ve monoklonal antikor (mAb) monoterapisi kullanılması gibi bazılarının çalışma başlamadan önce başlamış olduğundan kuşkuyla değerlendirilmelidir. Ancak

sonuçlar, düşük gelirli ülkelerde bile bNAb'ların etkili ve kabul edilebilir bir tedavi olduğunu temel olarak kanıtlamıştır. Ayrıca çalışmanın önemli bir sonucu da, HIV edinme riski yüksek olan toplum temsilcileri

### **Gebelik ve emzirme döneminde korunma amacıyla bNAb'lar**

*Birçok çalışma grubu uzun etkili VRC01LS gibi bNAb'ların bebeklerde HIV enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde etkinliğini araştırmaktadır.*

CROI 2021'de, havuzlanmış farmakokinetik çalışmada, HIV ile karşılaşmış çocukların (IMPAACT P1112, s=21) ve sağlıklı yetişkinlerin (VRC606, s=49) verileri değerlendirilmiş ve gebelikte ve emzirme sırasında profilaksi için hem yetişkinlerde hem de çocuklarda VRC01LS'nin üç ayda bir kullanılmasının yeterli olacağı belirtilmiştir. [8]

CROI 2021'de başka bir çalışmada erken ART ile viral yükleri saptanabilir seviyenin altında olan sekiz çocuğa ikili bNAb verilmesinin sonuçları sunulmuştur. [9]

VRC01LS ve 10-1074 intravenöz infüzyonları, tek bNAb uygulanması ile elde edilen konsantrasyona benzer konsantrasyona ulaşmışlardır. Ayda bir 15 mg/kg VRC01LS, 30 mg/kg 10-1074 ile hedeflenen sabit plazma düzeylerine ulaşılmıştır. Her iki ilacın da güvenliği iyi bulunmuştur. Otuz iki haftalık izlemde,

### **Remisyon ve şifa tedavilerinde bNAb'lar**

*Rockefeller Üniversitesi tarafından geliştirilen iki bNAb'ın, ART bırakıldıktan sonra virolojik kontrolü sağlamadaki etkinliğini değerlendiren birçok faz 1 ve faz 2 çalışma başlatılmıştır. Uzun etkili LS varyantı olarak formüle edilen 3BNC117 ve 10-1074 bileşiklerinin her ikisi de Ocak 2020'de Gilead tarafından alınmıştır.*

Önceki çalışmalarda, antiretroviral tedavi olmaksızın virolojik baskılanma 13/17 kişide en az beş ay, iki kişide ise 12 aydan fazla devam ettirilmiştir.[14]

Bu araştırmada, plazmada antikorlar saptanabilir seviyenin altında olduğunda, sıvısal ve T hücreleri ile ilişkili bağışık yanıtın güçlendirilmesiyle

### **Diğer bNAb çalışmaları**

*HIV remisyonu amacıyla bNAb'ların diğer bağışıklık aracı tedaviler ile birlikte kullanıldığı başka çalışmalar da bulunmaktadır. [19, 20]*

Alicının bNAb'ları uzun süre üretebilmesi için, yeni dağıtım sistemlerini (adenovirüs aracı vektörler-AAV) ve DNA gen transferini (B hücrelerini

ile işbirliğinin, korunma ile ilgili çalışmalara olgu kaydedilmesi ve çalışmanın sürdürülmesi açısından ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuş olmalıdır.

tedavi ile ilişkili istenmeyen olay, 3. ya da 4. derece olay görülmemiştir.

HIV negatif kişilerde VRC07-523LS'nin farmakokinetik ve güvenilirlik sonuçları HIV R4P 2021 konferansında sunulmuştur.

Cilt altı ve kas içi farklı dozların uygulandığı ve halen devam eden HVTN127/HPTN087 çalışmasının 122 haftalık güvenilirlik sonuçları açıklanmıştır.[10]

HIV ile karşılaşmış bebeklerde, doğumdan sonraki dört gün içinde ve anne sütü aracılığıyla HIV ile karşılaşan bebekler için her üç ayda bir uygulanan dozlar ile profilaksinin güvenilir olduğu bildirilmiştir.[11]

Yetişkinlerde korunma çalışması CAPRISA 012A'da VRC07-523LS ve PGT121 kombinasyon şeklinde kullanılmıştır. [12]

HIV alt tip C ile enfekte Güney Afrikalı bir kadından elde edilen, 4-6 ayda bir kullanılacak CAP256-VRC26.25LS'in faz 1 çalışmaları devam etmektedir. [13]

virolojik baskılanmanın devam ettirilmesi değerlendirilmektedir.

Birçok çalışmada, antiretroviral tedavi altında olan katılımcılarda, tedaviye ara verilmektedir.[15, 16, 17 ]

Bu çalışmalardan biri de Birleşik Krallıkta COVID-19 sırasında güvenlik nedeniyle durdurulan, ancak tekrar katılımcı kaydedilmeye başlanan RIO çalışmasıdır.

Bu faz 1 çalışmasında, antiretroviral tedavi kullanmayan, viral yükü saptanabilir düzeyde olan 10 HIV pozitif kişiye, virolojik yanıt yetersiz olduğunda antiretroviral tedavi başlanması önerilerek, 3BNC117 ve 10-1074'nin verilmiştir. [18]

programlamak için) temel alan moleküller de keşif ve geliştirme sürecindedir.


Kaynak göstermek için CROI 2020'de sunulan iki çalışma önemlidir.

Bir faz 1b çalışmasında, HIV negatif ve HIV pozitif bireylerde iki haftada bir elipovimab (GS-9722)



uygulamasının sonuçları bildirilmiştir. Şifa ile ilişkili çalışmalarda rezervuarı hedef alan TLR7 agonisti vesatolimot ile PGT121'in üretilmiş bir varyantının kombinasyonu incelenmiştir. Elipovimab şimdi Gilead tarafından geliştirilmektedir. [23, 24]

Şimdi faz 2 aşamasında olan, HIV negatif kişilerde N6LS (GSK3810109A)'nin doz azaltma çalışmasının

sonuçları da sunulmuştur. N6LS, 21 yıldır antiretroviral kullanmamış olan bir HIV pozitif bireyden izole edilmiş ve Birleşik Devletler Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Ulusal Enstitüsü (NIAID) tarafından geliştirilmiştir. VRC01'den daha geniş etkili ve daha güçlüdür. Viral türlerin %98'ini nötralize edebilmektedir. Şu anda GSK tarafından geliştirilmektedir.[25, 26, 27] 

## Diğer Bileşikler

*Aşağıda sunulan ve halen geliştirme süreci devam eden bileşikler ile ilgili geçen yıl çok az veri bildirilmiştir.*

Bunlar UB-421, elsulfavirin (uzun etkili), ABX464 ve BIT225'dir. (Tablo 4)


**Tablo 4. Yeni sonuçları henüz bildirilmemiş bileşikler**

Bileşik	Tür	Açıklama	Faz
Elsulfavirin (VM-1500)	NNRTI	Viriom tarafından geliştirilen ve Rusya'da hâlihazırda kullanılan günde tek doz oral ilaç. Aylık kas içi ve deri altı enjeksiyon için uzun etkili şekilleri geliştirilme aşamasında.	Faz 2
UB-421	bNAb	United BioPharma (Taiwan)	Faz 2
ABX464	Rev inhibitörü		Faz 2
BIT225	VPU		Faz 2

## Geliştirilmesi durdurulan bileşikler

*Geçen yıl birçok bileşiğin geliştirilmesi durdurulmuştur.*

Bunlar, ViiV firması tarafından geliştirilen adnektin/füzyon inhibitörü kombinektin (GSK3732394) ve Merck/MSD tarafından geliştirilen iki tenofovir ön ilacıdır (MK-8504 ve MK-8583).

Bu bileşiklerin bazılarında, önceki çalışmalarında umut veren sonuçları olmasına rağmen, geliştirilmekte olan diğer bileşiklerin profilleri dikkate alınarak bu çalışmaların durdurulmasına karar verilmiştir. 

## Sonuç

*Geçen yılki birçok zorluğa rağmen, 2021, geliştirilmekte olan HIV ilaçları açısından birçok yıldan daha umut verici geçmiştir.*

Uzun etkili bileşikler beklenildiği gibi sonuçlanırsa, HIV tedavisi ve korunmanın yeni bir aşamasına geçilmiş olacak ki, bu gelişmeler, antiretroviral tedavinin ilk yılları ya da 10 farklı tek doz kombinasyonlarının olduğu ikinci aşama kadar önemli görünüyor.

Ancak yine de yeni verilere ihtiyacımız var. Uzun etkili formülasyonlar ile ilgili belirsizlikler, sadece faz 3 çalışmalarında değil, çalışmalar sonlandıktan sonra da çalışmaya kayıt olamayan gruplar için netleşmelidir. İleri yaş, gebelik, var olan böbrek ve karaciğer komplikasyonları, kardiyovasküler hastalıklar, ruh

sağlığı konuları ve birlikte kullanımı çalışılmayan ilaçlar, araştırılması gereken temel konulardır.[1]

Farmakokinetik profil, bazı kişilerde tek doz aylık enjeksiyon ile terapötik ilaç seviyelerinin yıllarca devam etmesi nedeniyle tedavi uyumunu garanti etmektedir. Yeni geliştirilen ilaçların şimdi altı ayda bir uygulanacak dozları incelenmektedir.

Bu konuda halen birçok yanıtlanmamış soru vardır: Hastalar arasındaki, bazıları cinsiyete, bazıları da vücut ağırlığına bağlı farklar, terapötik ilaç izlemi ile ilaç dozlarının kişiselleştirilmesini sağlamaya yeterli mi? Erken dönemde ilaç direnci oluşursa, doz aralıklarının uzun olması mutasyonların birikmesine neden olur mu? Bunlar uzun etkili dozlara rağmen bildirilen virolojik alevlenmelerden nasıl etkilenecekler?

Enjeksiyonun uygulanma şekli ile alınan dozlar arasında farklılıklar olabilir. Kas içi enjeksiyon derin

dokulara ya da çevre dokulara yapılırsa veya kas dokusu tamamen kaçırılırsa ne olur? Doz döneminde ilaç salınımı devamlı mı? Enjeksiyondan sonra gelişen şişlik ilaç salınımını etkiliyor mu? [2]

Her şey yolunda giderse, yeni nesil antiretroviral tedavi ile insanların günlük oral tablet kullanımına

bir alternatif getirilecek ve bu, birçok kişi için HIV remisyonuna benzer bir özgürlük sağlayacaktır.

Korunma alanındaki farmakolojik gelişmeler ile (bu raporun ana teması değil) HIV bulaşı büyük ölçüde engellenebilir.

On yıl içinde belki bir terapötik şifa düzeyine bile ulaşmış olabiliriz. [5] 

## Dipnot güncellemeleri

Aşağıdaki bildirimler ana rapor yayımlandıktan sonra yapılmıştır.


+ NNRTI MK-8507 ile ilgili çalışmalar, toplam lenfosit sayısında ve CD4+ T hücreleri sayısında azalmaya neden olması nedeniyle durdurulmuştur. <https://i-base.info/htb/41647>

+ İslatravir ile ilgili çalışmalar, toplam lenfosit ve CD4+ T hücreleri sayılarında azalma olması nedeniyle ek denetleme altına alınmıştır.

<https://i-base.info/htb/41647>

+ Uzun etkili kabotegravir/rilpivirin enjeksiyonları Birleşik Krallıkta onaylanmıştır. <https://i-base.info/htb/41623>

+ Leronlimab (PRO 140) için Kasım 2021'de EMA'ya başvuru yapılmıştır. <https://www.io.nihr.ac.uk/report/leronlimab-in-addition-to-antiretroviral-therapy-for-treatment-experienced-adult-hiv-1-patients>

<https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/07/17194-Leronlimab-in-addition-to-ART-for-HIV-Infection-V1.0-JULY2021-NON-CONF.pdf> (PDF) 

### Kaynaklar

Klinik çalışmalar ile ilgili kaynaklar genellikle HIV Tedavi Bülteni'nin önceki raporlarıdır. Bu raporlar içinde orijinal kaynaklar bulunmaktadır.

### Giriş ve virüsün yaşam döngüsü

1. HIV i-Base. Pipeline report, Mart 2020. <https://i-base.info/htb/37221>
2. Barr L ve ark. Missing data, missing diversity: participant demographics in industry studies 2010-20. Poster 418. <https://www.croiconference.org/abstract/missing-data-missing-diversity-participant-demographics-in-industry-studies-2010-20>
3. CROI 2021: HIV capsid uncoats in the CD4 nucleus rather than the cytoplasm – viral lifecycle updated... HTB (Mart 2021). <https://i-base.info/htb/40151>
4. Müller B ve ark. Live-cell imaging: capsid trafficking to the nucleus. CROI 2021. Sözlü poster 19. <https://www.croiconference.org/abstract/live-cell-imaging-capsid-trafficking-to-the-nucleus>
5. Li C et al. HIV-1 capsid retains its integrity until minutes before uncoating in the nucleus. CROI 2021. Oral abstract 01. <https://www.croiconference.org/abstract/hiv-1-capsid-retains-its-integrity-until-minutes-before-uncoating-in-the-nucleus>

### Kabotegravir/rilpivirin UE

1. Long-acting injectable HIV treatment approved in the EU: includes two-monthly dosing. HTB (22 Ocak 2021). <https://i-base.info/htb/39602>
2. Long-acting cabotegravir and rilpivirine injections support two-monthly dosing. HTB (12 Mart 2020). <https://i-base.info/htb/37301>
3. US FDA approves long-acting injectable HIV treatment: monthly dosing. HTB (22 Ocak 2021). <https://i-base.info/htb/39697>
4. ViiV press statement. ViiV Healthcare Submits Supplemental New Drug Application to US FDA for Expanded Use of Cabenuva (cabotegravir, rilpivirine) as an HIV Treatment for Use Every 2-Months. (24 Şubat 2021) <https://viiVhealthcare.com/en-us/us-news/us-articles/2021/viiV-healthcare-submits-supplemental-new-drug-application-to-us-fd-for-expanded-use-of-cabenuva>
5. Phase 3 results with dual therapy cabotegravir/rilpivirine long-acting injections: ATLAS and FLAIR studies. HTB: 20 (3). (12 Mart 2019). <https://i-base.info/htb/35812>
6. Orkin C et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. CROI 2020. Poster özeti 482. <https://www.croiconference.org/abstract/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-for-hiv-treatment-flair-week-96-results>
7. Jaeger H et al. Week 96 efficacy and safety of cabotegravir + rilpivirine every 2 months: ATLAS-2M. CROI 2021. Poster özeti 401. <https://www.croiconference.org/abstract/week-96-efficacy-and-safety-of-cabotegravir-rilpivirine-every-2-months-atlas-2m>
8. Benn P et al. Renal/bone outcomes after long-acting cabotegravir + rilpivirine in ATLAS + ATLAS-2M. CROI 2021. Poster özeti 541. <https://www.croiconference.org/abstract/renal-bone-outcomes-after-long-acting-cabotegravir-rilpivirine-in-atlas-atlas-2m>
9. Cottura N et al. In silico prediction of long-acting cabotegravir PK in liver-impaired patients. CROI 2021. Poster özeti 374. <https://www.croiconference.org/abstract/in-silico-prediction-of-long-acting-cabotegravir-pk-in-liver-impaired-patients>
10. Benn P et al. Long-acting cabotegravir+rilpivirine in older adults: pooled phase 3 week-48 results. CROI 2021. Poster özeti 402. <https://www.croiconference.org/abstract/long-acting-cabotegravir+rilpivirine-in-older-adults-pooled-phase-3-week-48-results>

11. Rossenu S et al. POPPK modeling of Q2M IM RPV LA for managing dosing interruptions in HIV-1 patients. CROI 2021. Poster özeti 403. <https://www.croiconference.org/abstract/poppk-modeling-of-q2m-im-rpv-la-for-managing-dosing-interruptions-in-hiv-1-patients>
12. Han K et al. Cabotegravir PPK simulation to inform Q2M strategies following dosing interruptions. CROI 2021. Poster özeti 373. <https://www.croiconference.org/abstract/cabotegravir-ppk-simulation-to-inform-q2m-strategies-following-dosing-interruptions>
13. Patel P et al. Weight and lipid changes in phase 3 cabotegravir and rilpivirine long-acting trials. CROI 2021. Poster özeti 505. <https://www.croiconference.org/abstract/renal-bone-outcomes-after-long-acting-cabotegravir-rilpivirine-in-atlas-atlas-2m>
14. Orkin C et al. Safety and efficacy of cabotegravir + rilpivirine long-acting with and without oral lead-in: FLAIR Week 124 results. Glasgow 2020. <https://vimeo.com/485456707/4e9da08e12> (web sunumu)
15. Orkin C et al. Week 124 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study evaluating long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection (ITT-E population). IAS 2021. Sözlü sunum özeti OAB0302. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/413> (özet)  
<https://conference.ias2021.org/media-110-week-124-results-of-the-randomized-open-label-phase-3-flair-study-evaluating-long-acting> (web sunumu)
16. Charpentier C et al. Prevalence of baseline virological risk factors of increased virological failure to CAB+RPV among ARV-naïve patients. IAS 2021. Sözlü sunum özeti OAB0303. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/622>
17. Cabenuva. Full prescribing information (US). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212888s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212888s000lbl.pdf) (PDF)
18. Long-acting cabotegravir injections are effective as HIV PrEP in gay men and transgender women: results from HPTN 083. HTB (Temmuz 2020). <https://i-base.info/htb/38534>
19. Two-monthly cabotegravir injections prevent HIV infection in African women: HPTN 084 study recommends early unblinding. HTB (Kasım 2020). <https://i-base.info/htb/39327>

#### **Fostemsavir**

1. FDA approves fostemsavir (Rukobia) for multidrug resistant HIV in the US. HTB (22 Temmuz 2020). <https://i-base.info/htb/38355>
2. Fostemsavir approved in the EU (Rukobia): NICE deferred in the UK. HTB (22 Ocak 2021). <https://i-base.info/htb/39703>
3. Fostemsavir: 96-week follow-up in people with multi-drug resistance. HTB (24 Temmuz 2019). <https://i-base.info/htb/36390>
4. Ackerman P et al. Clinical impact of antiretroviral agents used in optimized background therapy with fostemsavir in heavily treatment-experienced adults with HIV-1: exploratory analyses of the phase 3 BRIGHT study. IAS 2021. Poster özeti PEB155. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1961>
5. Shepherd B et al. Long-term (96-week) safety of fostemsavir (FTR) in heavily treatment-experienced (HTE) adults infected with multidrug-resistant (MDR) HIV-1 (BRIGHT Phase 3 study). IAS 2021. Poster özeti PEB153. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/768>
6. EMA. Fostemsavir prescribing information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rukobia>
7. ClinicalTrials.gov. Low-dose fostemsavir extended release relative bioavailability study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04757974>

#### **Pediyatrik dolutegravir**

1. FDA approves dolutegravir formulations to treat infants and young children. HTB (Haziran 2020). <https://i-base.info/htb/38222>
2. EU approves dolutegravir 5 mg dispersible for children older than four weeks HTB (Aralık 2020). <https://i-base.info/htb/39474>
3. Kityo C et al. Virological failures and genotypic resistance in children and adolescents randomised to dolutegravir-based ART vs. standard-of-care in the ODYSSEY trial. IAS 2021. Geç başvuru poster özeti PEBL17. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2446>
4. Lugenwa A et al. A randomised comparison of DTG-based ART vs standard of care in infants and young children living with HIV weighing 3 to 14kg: results from the ODYSSEY trial. IAS 2021. Geç başvuru poster özeti PEBL18. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2539>
5. Clayden P. Dolutegravir superior to standard-of-care in young children: results from the ODYSSEY trial. HTB (17 Temmuz 2021). <https://i-base.info/htb/40970>
6. Turkova A et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances in children and adolescents randomised to dolutegravir-based ART vs standard-of-care in the ODYSSEY trial. IAS 2021. Sözlü sunum özeti OAB0505. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/404>
7. Jacobs TG et al. No age-related difference in dolutegravir metabolic glucuronidation ratio in children between 3 months and 18 years old in the ODYSSEY trial. IAS 2021. Poster özeti PEB194. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/674>
8. Turkova A et al. Weight gain in children and adolescents on dolutegravir vs standard of care in the ODYSSEY trial. IAS 2021. Poster özeti PEB202. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1311>
9. HIV i-Base. Paediatric pipeline report, 2021. (baskıda).

#### **Lenacapavir – Çok ilaca dirençliler için**

1. Lenacapavir submitted to FDA as long-acting treatment for MDR HIV. HTB (Temmuz 2021). <https://i-base.info/htb/40859>
2. Gilead PR. European Medicines Agency validates Gilead's marketing authorization application for lenacapavir, an investigational, long-acting capsid inhibitor for the treatment of HIV-1 in people with limited therapy options. (19 Ağustos 2021). <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/8/european-medicines-agency-validates-gileads-marketing-authorization-application-for-lenacapavir-an-investigational-longacting-capsid-inhibitor-for>

3. CROI 2021: First results using capsid inhibitor lenacapavir against MDR HIV: potential for six-monthly ART and PrEP. HTB (Nisan 2021). <https://i-base.info/htb/40290>
4. ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the safety and efficacy of lenacapavir in combination with an optimized background regimen in heavily treatment experienced participants living with HIV-1 infection with multidrug resistance. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068>
5. IAS 2021: lenacapavir studies show impressive results in naive, extensive drug resistance and potential as PrEP. HTB (Temmuz 2021). <https://i-base.info/htb/4100>

#### **Islatravir**

1. Merck acquires CMX157 and EFdA and starts phase 2 study for new NNRTI. HTB (Ekim 2012). <https://i-base.info/htb/20318>
2. Orkin C et al. Week 96 analysis of viral blips from a phase 2b trial of islatravir and doravirine. CROI 2021. Poster özeti 416. <https://www.croiconference.org/abstract/week-96-analysis-of-viral-blips-from-a-phase-2b-trial-of-islatravir-and-doravirine>
3. ClinicalTrials.gov. Randomized, double-blind, efficacy, and safety study of doravirine/islatravir (DOR/ISL) in treatment-naïve participants with (HIV-1) Infection (MK-8591A-020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233879>
4. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of a switch to doravirine/islatravir in participants with HIV-1 (MK-8591A-017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223778>
5. ClinicalTrials.gov. Switch to doravirine/islatravir (DOR/ISL) in HIV-1 participants treated with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) (MK-8591A-018). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223791>
6. ClinicalTrials.gov. Open-label, follow-up of doravirine/islatravir for participants with HIV-1 infection (MK-8591A-033). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04776252>
7. ClinicalTrials.gov. Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233216>
8. ClinicalTrials.gov. Doravirine/islatravir (DOR/ISL) in pediatric participants with HIV-1 who are <18 years of age and weigh ≥35 kg (MK-8591A-028) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04295772>
9. Dosing for once-weekly oral ART: islatravir plus MK-8507 studies due to start in 2021. HTB (12 Mart 2021). <https://i-base.info/htb/40158>
10. Single doses of MK-8507 reduce viral load by mean -1.5 log and support once-weekly dosing above 80 mg. HTB (14 Ekim 2020). <https://i-base.info/htb/39085>
11. CROI 2021: Islatravir dosing for once-monthly and annual PrEP: if effective this could end HIV transmission. HTB (Mart 2021). <https://i-base.info/htb/40142>
12. Ankrom W et al. No pharmacokinetic interaction between novel NNRTI MK-8507 and Islatravir. IAS 2021. Poster özeti PEB171. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1171>
13. Ankrom W et al. NNRTI MK-8507 does not alter the pharmacokinetics of the combined oral contraceptive levonorgestrel/ethinyl estradiol. IAS 2021. Poster özeti PEB169. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/688>
14. Hillier S et al. Safety and pharmacokinetics of oral islatravir once monthly for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): week 24 analysis of a phase 2a trial. IAS 2021. Geç başvuru sözlü sunum özeti OALCO1LB03. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2361>
15. Young I et al. Next generation 3D-printed intravaginal rings for prevention of HIV and unplanned pregnancy. IAS 2021/ Poster özeti 1PEC312. <https://www.ias2021.org/the-programme>
16. ClinicalTrials.gov. Oral Islatravir (MK-8591) once-monthly as preexposure prophylaxis (PrEP) in men and transgender women who have sex with men and are at high risk for HIV-1 infection (MK-8591-024). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652700>
17. ClinicalTrials.gov. Oral ISL QM as PrEP in cisgender women at high risk for HIV-1 infection (MK-8591-022). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644029>
18. MSD/Merck stop once-weekly NNRTI MK-8507: islatravir studies continue with closer monitoring. HTB (19 Kasım 2021). <https://i-base.info/htb/41647>

#### **Lenacapavir**

1. Capsid inhibitor lenacapavir, dosed six-monthly, has high barrier to drug resistance and no cross-resistance to other classes. HTB (Kasım 2020). <https://i-base.info/htb/39080>
2. Gilead announces licensing agreement for Rockefeller University bNAbs. HTB (Kasım 2020). <https://i-base.info/htb/37084>
3. ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the safety and efficacy of GS-5423 and GS-2872 in combination with lenacapavir (GS-6207) in virologically suppressed adults with HIV-1 infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811040>
4. Gilead and Merck/MSD to collaborate on long-acting HIV combination of lenacapavir and islatravir. HTB (Nisan 2021). <https://i-base.info/htb/40280>
5. VanderVeen L et al. Activity and resistance characterization of the HIV capsid inhibitor lenacapavir. CROI 2021. Sözlü sunum özeti 128. <https://www.croiconference.org/abstract/activity-and-resistance-characterization-of-the-hiv-capsid-inhibitor-lenacapavir>
6. Bester SM et al. Structural basis for viral resistance to long-acting HIV-1 capsid inhibitor GS-6207. CROI 2021. Poster 420. <https://www.croiconference.org/abstract/structural-basis-for-viral-resistance-to-long-acting-hiv-1-capsid-inhibitor-gs-6207>
7. Jogiraju v et al. Pharmacokinetics of lenacapavir, an HIV-1 capsid inhibitor, in hepatic impairment. CROI 2021. Poster 375. <https://www.croiconference.org/abstract/pharmacokinetics-of-lenacapavir-an-hiv-1-capsid-inhibitor-in-hepatic-impairment>

8. IAS 2021: lenacapavir studies show impressive results in naive, extensive drug resistance and potential as PrEP/ <https://i-base.info/htb/41003>
9. Bekerman E et al. Long-acting HIV capsid inhibitor effective as PrEP in a SHIV rhesus macaque model. CROI 2021. Poster 717. <https://www.croiconference.org/abstract/long-acting-hiv-capsid-inhibitor-effective-as-prep-in-a-shiv-rhesus-macaque-model>
10. ClinicalTrials.gov. Study to assess the effectiveness and safety of lenacapavir for HIV pre-exposure prophylaxis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925752>

#### **GSK254 olgunlaşma inhibitörü**

1. Once-daily GSK254 maturation inhibitor as treatment for HIV multidrug resistance. HTB (Mart 2021). <https://i-base.info/htb/40180>
2. ClinicalTrials.gov. A dose-range finding clinical trial study in HIV-1 infected treatment-naive adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493216>
3. ClinicalTrials.gov. A clinical trial of GSK3640254 + dolutegravir (DTG) in HIV-1 infected treatment-naive adults <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04900038>
4. ClinicalTrials.gov. GSK3739937 first-time-in-human (FTIH) study in healthy volunteers. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493684>

#### **Albuvirtit**

1. China approves albuvirtide: a once-weekly injectable entry inhibitor. HTB (Haziran 2018). <https://i-base.info/htb/34319>
2. Dai L et al. Efficacy and safety of long acting HIV fusion inhibitor albuvirtide in treatment-experienced HIV-1 infected patients: week 48 analysis from the randomized controlled phase 3 TALENT study. IAS 2021. Özet PEB148. <https://conference.ias2021.org/media-52-efficacy-and-safety-of-long-acting-hiv-fusion-inhibitor-albuvirtide-in-treatment-experienc>
3. Albuvirtide in combination with 3BNC117 in patients with multi-drug resistant (MDR) HIV-1 Infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04560569>
4. Albuvirtide in combination with 3BNC117 in virologically suppressed subjects with HIV-1 infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04819347>
5. Press release. Frontier Biotechnologies' First Long-acting Injectable (Aikening(R)), in a Two Drug Regimen for HIV, Proves Safe and Efficacious for Patients. (19 Temmuz 2021). <https://www.prnewswire.com/news-releases/frontier-biotechnologies-first-long-acting-injectable-aikening-r-in-a-two-drug-regimen-for-hiv-proves-safe-and-efficacious-for-patients-813835556.html>

#### **Geniş etkili nötralizan antikorlar**

1. Caskey M. HIV-1 bNAbs: LOOKING AHEAD. CROI 2021. Szözlü sunum özeti 36. <https://www.croiconference.org/abstract/hiv-1-bnabs-looking-ahead>
2. Nussenzweig M. discovery and development of HIV broadly neutralizing antibodies. CROI 2019. Sözlü sunum özeti 10. <http://www.croiwebcasts.org/console/player/41037>
3. HIV i-Base. Pipeline report, Mart 2020. <https://i-base.info/htb/37221>
4. Coming soon to a clinic near you? The antibody infusion pipeline. HIV R4P 2021. <https://programme.hivr4p.org/Programme/Session/34>
5. Sobieszczyk M. Engineered bispecific bNAbs. HIV R4P 2021. RT01.02 <https://programme.hivr4p.org/Programme/Session/34>
6. ClinicalTrials.gov. 10E8.4/iMab bispecific antibody in HIV-uninfected and HIV-infected adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875209>
7. VRC01 antibody only prevents minority of HIV infections: AMP study results. HTB (24 Şubat 2021). <https://i-base.info/htb/39977>
8. Yang J et al. Population pharmacokinetics of VRC01LS in term infants and adults. CROI 2021. <https://www.croiconference.org/abstract/population-pharmacokinetics-of-vrc01ls-in-term-infants-and-adults>
9. Capparelli E et al. Safety and pharmacokinetics of VRC01LS and 10-1074 among children in Botswana. CROI 2021. Poster özeti 609. <https://www.croiconference.org/abstract/safety-and-pharmacokinetics-of-vrc01ls-and-10-1074-among-children-in-botswana>
10. Walsh S et al. Safety and single-dose pharmacokinetics of VRC07-523LS administered via different routes and doses. R4P 2021. <https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/799>
11. Cunningham C et al. Safety and PK of potent anti-HIV monoclonal AB VRC07-523LS in HIV-exposed infants. HIVR4P 2021. Sözlü sunum özeti OA0302. <https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/363>
12. Mahomed S et al. Assessing the safety and pharmacokinetics of the monoclonal antibodies, VRC07-523LS and PGT121 in HIV negative women in South Africa: study protocol for the CAPRISA 012A randomised controlled phase I trial. BMJ Open 2019;9:e030283. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030283. <https://bmjopen.bmj.com/content/9/7/e030283.citation-tools>
13. Doria-Rose N et al. Isolation of new CAP256-VRC26 lineage members reveals determinants of breadth and potency. HIVR4P 2021. PU0203. <https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/1253>
14. Dual bNAb maintains viral suppression for median 21 weeks off-ART. HTB (Kasım 2018). <https://i-base.info/htb/35248>
15. ClinicalTrials.gov. 3BNC117 and 10-1074 in ART-treated Individuals. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526848>
16. ClinicalTrials.gov. Evaluating a combination of immune-based therapies to achieve a remission of HIV infection (HIVACAR) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619278>
17. ClinicalTrials.gov. A randomised placebo controlled trial of ART plus dual long-acting HIV-specific broadly neutralising antibodies (bNAbs). (RIO) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319367>

18. ClinicalTrials.gov. 3BNC117-LS and 10-1074-LS in viremic HIV-positive Individuals.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250636>
19. ClinicalTrials.gov. Safety, tolerability, and efficacy of IL-15 superagonist (N-803) with and without combination broadly neutralizing antibodies to induce HIV-1 control during analytic treatment interruption.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340596>
20. ClinicalTrials.gov. Combinatorial therapy with a therapeutic conserved element dna vaccine, MVA vaccine boost, TLR9 agonist and broadly neutralizing antibodies: a proof-of-concept study aimed at inducing an HIV remission.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357821>
21. Casazza J et al. Durable hiv-1 antibody production in humans after AAV8-mediated gene transfer. CROI 2021. Sözlü sunum özeti 160.  
<https://www.croiconference.org/abstract/durable-hiv-1-antibody-production-in-humans-after-aav8-mediated-gene-transfer-2>
22. Jefferys R. A step forward for AAV-mediated delivery of bNAbs. HTB (Nisan 2020).  
<https://i-base.info/htb/37604>
23. Safety and PK of bNAb elipovimab (GS-9722) support two-weekly dosing. HTB (Mart 2020).  
<https://i-base.info/htb/37310>
24. Moldt B et al. Evaluation of bNAb sensitivity by genotyping and phenotyping for HIV clinical trials. CROI 2021 Poster 425.  
<https://www.croiconference.org/abstract/evaluation-of-bnab-sensitivity-by-genotyping-and-phenotyping-for-hiv-clinical-trials>
25. Widge AT et al. A phase I dose-escalation trial of human monoclonal antibody N6LS in healthy adults. CROI 2020, Boston. Poster özeti 508.  
<https://www.croiconference.org/abstract/a-phase-i-dose-escalation-trial-of-human-monoclonal-antibody-n6ls-in-healthy-adults>
26. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the antiviral effect, safety and tolerability of GSK3810109A in viremic HIV-1 positive adults.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871113>
27. ClinicalTrials.gov. VRC 609 Study: A phase 1, open-label, dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of a human monoclonal antibody, VRC-HIVMAB091-00-AB (N6LS), administered intravenously or subcutaneously with or without recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) to HIV negative adults.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03538626>

#### **Sonuç**

28. Khoo S. Long-acting ARVs: Research into the pharmacology of treatment and prevention. hanc HIV AIDS Network. (30 Nisan 2021).  
<https://fredhutch.hosted.panopto.com/Panopto/Pages/Viewer.aspx?id=6ef6e731-aaa6-46dd-b921-ad66016ddc60>
  29. Dayananda et al. Intended intramuscular gluteal injections: Are they truly intramuscular? J Postgrad Med. 2014;60:175-8.  
DOI:10.4103/0022-3859.132334.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24823517>
  30. EMA supports use of dapivirine vaginal ring to prevent HIV in high-incidence countries. HTB (20 Ağustos 2020).  
<https://i-base.info/htb/38818>
  31. Jefferys R. PrEP and microbicides. TAG pipeline report 2021.  
[https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline\\_2021\\_hiv\\_PrEP\\_final.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline_2021_hiv_PrEP_final.pdf) (PDF)
  32. Jefferys R. Research Toward a Cure and Immune-Based Therapies. TAG pipeline report 2021.  
[https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline\\_2021\\_hiv\\_cures\\_final.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline_2021_hiv_cures_final.pdf) (PDF)
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

## Söyleşi

*Bu sayımızda uzun yıllar Amerika Birleşik Devletlerinde HIV ile ilişkili damgalama ve ayrımcılık konusunda önemli çalışmalara imza atmış olan ve halen Koç Üniversitesi İnsani Bilimler ve Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü'nde öğretim üyesi olarak çalışan Prof. Bülent Turan ile söyleşimizi gerçekleştirdik. Kendisine, sorularımıza verdiği yanıtlar için teşekkür ederiz*

**HTB:** HIV'e ilişkin damgalama ve ayrımcılık alanında uzun yıllardır araştırmalar yapmaktasınız. Bu çalışmalarınıza ne zaman ve nasıl başladınız?

**BT:** On yıl kadar önce başladım. Ben sosyal psikoloğum. Diğer insanların kişi üzerindeki etkileri üzerine araştırmalar yapıyordum. Bu etkiler hem olumlu, hem olumsuz etkiler olabiliyor. Diğer insanlar tarafından genelde olumsuz şekilde değerlendirilme konusunda çalışırken HIV'e ilişkin damgalamanın bu genel olumsuz değerlendirmenin bir özel şekli olduğunu fark ettim. Yani bazı insanlar HIV pozitif oldukları için olumsuz değerlendirmeye maruz kalıyorlar. Bu da tam olarak damgalama demek. Bu araştırmalara başladığımda Amerika'da bir üniversitede çalışıyordum ve o üniversitede HIV alanında çalışan büyük bir grup vardı. Bunlar tıp, halk sağlığı, sosyoloji, hemşirelik vs. gibi çok değişik alanlardan insanlardı. Onlarla beraber birçok araştırma yürüttüm daha sonra.

**HTB:** HIV ve damgalama bağlamında geçmişte yürüttüğünüz ve hâlihazırda devam eden çalışmalarınızdan kısaca bahsedebilir misiniz?

**BT:** Damgalamanın değişik alt boyutları var. Ayrımcılık davranışlarına maruz kalma (yaşanmış damgalama), damgalama beklentisi, toplumda damgalamanın ne kadar yüksek olduğu konusundaki düşünceler ve içselleştirilmiş algılama. Diğer damgalama boyutlarının içselleştirmeye yol açtığını, bunun da tedaviye uyum (ilacını alma, doktor ziyaretlerini aksatmama) konusunda olumsuz etkiler yaptığını bulduk. Bu etkilere aracı olan psikososyal faktörleri de saptadık. Mesela depresyon, düşük kendiyeterlilik algısı, sosyal destek azlığı gibi faktörler aracı oluyor.

**HTB:** HIV pozitif bireylere yönelik damgalama ve ayrımcılığın nedenleri nelerdir?

**BT:** Korku ve bilgisizlik var tabii ama bunların dışında faktörler de var. Mesela dindarlık ve politik anlamda tutuculuğun damgalama ve ayrımcılığa yol açtığını gördük yeni bir çalışmada (tıp öğrencileri ile yaptığımız bu çalışmayı İzmir'de).

**HTB:** HIV pozitif bireylerde içsel damgalama yaygın olarak görülür mü? İçsel damgalama kişilerin tedavileri başta olmak üzere yaşamlarını nasıl etkilemektedir? İçsel damgalamayı azaltmak için kişilerin hangi destek hizmetlerinden yararlanmaları gerekmektedir?

**BT:** İçsel damgalama çok fazla değil aslında. Ama problem şu ki, olan kişilerde çok olumsuz etkileri var daha önce söylediğim gibi. Sadece kişinin kendini kötü hissetmesine ve depresyona yol açmıyor, tedaviye uyuma da olumsuz etkisi oluyor. Sosyal destek ve kendine güven kazanma önemli olabilir içselleştirilmiş damgalamayı aşmakta. Mesela biz diğer insanların olumsuz tavırlarından genelde (sadece HIV ile ilgili değil), daha çok etkilenen insanların içselleştirmeye daha yatkın olduğunu bulduk.

**HTB:** Bizim sormadığımız ama sizin eklemek istediğiniz bir şey varsa son sözleriniz olarak alabilir miyiz?

**BT:** Son zamanlarda "kesişen damgalama" konusu araştırmacılar arasında çok önemli bir yere sahip oldu. Yani bir kişi mesela hem HIV pozitif, hem yoksul, hem gay ise, bunların hepsi damgalamaya sebep olabiliyor ve birbirlerinin etkisini arttırabiliyor.

**HTB:** Teşekkür ederiz. 

## Ben Ancak Siz Üzülürseniz Üzülürüm

Tam bir yıl önce bugün. Saat sabah 10 suları. Uzun süredir istediğim bir işlem için hastaneye gittim. Doktorumla konuştum. Ameliyattan sonra yatacağım yatağa kadar ayarlandı. Evraklar imzalandı. Herşey tamam. Kanımı verdim. Başladım akşamı beklemeye. Akşam hastanede kalıp sabah erken bir saatte ameliyata gireceğim. Annemin gelmesini bekliyorum odama geçmek için, bir saat sonra telefonum çaldı. Açtım, bulunduğum hastaneden arıyorlar. Telefonda bir kadın sesi “Kanın eksik alınmış canım, tekrar laboratuvara gidip kan vermen gerekiyor.” Tamam dedim ve kapattım ne saçma iş yahu bu dedim. Kan hiç eksik alınır mı? Masada oturan kişiye durumu anlattım dedim ki “Kanımı eksik almışsınız, tekrar almanız gerekiyormuş hastaneden aradılar.” Bana aynen şöyle yaptı: “Kanını eksik mi almışız? Haa tamam tamam tabii buyurun.” O an anladım bir şeylerin ters gittiğini. İçimde bir sıkıntı ama anlatamam, nefes almamı engelleyecek bir sıkıntı. Kanımı verdim adımımı dışarıya attım tekrar aynı numara. Kanımı verdiysem doktorun yanına gitmemi söylüyor. Kesin bir şey oldu, kesin bir şey oldu diyerek odanın yolunu tuttum tabii. Kapıyı çaldım ve girdim odaya. “Bak şimdi sana bir şey söyleyeceğim ama endişe etmeni gerektirecek bir durum yok. Yaptığımız testte bir sorun çıktı sanırım. Kan örneğini Ankara’ya göndermek zorundayız. Ameliyatını ertelememiz lazım.” Sadece “Nasıl yani? Ne sorun var” dedim. “HIV diye bir şeyi duydun mu hiç?”

Elim ayağım bir anda buz kesildi. Aniden başım dönmeye ve televizyonda sinyal gittiğinde çıkan o sesi duymaya başladım. Dünyayla iletişimim bir saniye içerisinde kesildi. Sanki bir bulutun üzerindeyim, hiç bir dokuyu hissedemiyorum. “Evet, biliyorum” dedim. “Testin sonucu çıkmadı tekrar teste gönderdik. Ailene şimdilik bir şey söyleme çünkü sonuç belli değil” dedi. “On gün sonra sonucun çıkacak. İstersen sana bir rapor yazabilirim ailene göstermek için” dedi. “Hayır, teşekkür ederim” deyip odadan çıktım. Ama bastığım yerleri hissedemiyorum, nefes alamıyorum, kulağımda anlamsız bir cızırtı ve gözümün önünde kocaman bir HIV yazısı. Hastaneden çıkar çıkmaz hemen en yakın arkadaşımı aradım. Ağlaya ağlaya ve endişe içerisinde olan durumu anlattım. Doktor olan kardeşine sorduğunda böyle durumların olabileceğini ve korkmamam gerektiğini söyledi. Tabii ki hiç

bir şeye yaramadı. Tramvaya bindim. Bir yandan ağlayıp yere yıkılmamaya, bir yandan sanki insanlara dokunsam zarar göreceklarını düşünerek kimseye temas etmemeye ve tutamaçlardan tutunmamaya çalışıyordum. Başka bir arkadaşımı daha aradım ve evinin önünde indim. Sarıldığımız anda daha önce hiç ağlamadığım kadar ağlamaya başladım. Bunu yakın arkadaşlarımla paylaşırsam sanki vücudumdan virüs çekip gidecekmiş gibi hissettim; neden bilmiyorum.

Onun yanından da ayrıldım ve eve gittim. Annemlere kan değerlerimin düşük çıktığını, doktorun ameliyatı 10 gün ertelediğini söyledim. Ya inandılar ya da inanmış gibi yaptılar bilemiyorum o zamanları çok net hatırlayamıyorum. Günlerce telefonun çalmasını bekledim. Arayıp bir sesin testte sorun oluşmuş virüs yokmuş demesini çok bekledim. Tabii bu bekleyiş hiç kolay değildi. Yalnız kaldığım her an ağlıyor, geceleri uyuyamıyordum. Tüm günümü 1 veya 2 saatlik uykuyla geçiriyordum. İki-üç gün sonra ablam mutluluk rolü yaptığımı anladı tabii ki ve bana sorunumun ne olduğunu sormaya başladı. “Yok bir şey” desem de inandıramadım. Annem de halimin farkında tabii, sessiz ağladığımı sanıyordum ama ev titriyormuş meğerse. En sonunda ablamı kenara çektim. Ona bir şey söyleyeceğimi ve kimseye söylememesi gerektiğini söyledim ve durumu her zamanki gibi ağlaya ağlaya anlattım. Bana sakin olmamı, her şeyin gelip geçeceğini ve sonucun negatif olacağını bu hastalığı bildiğini söyledi. O an sanki günlerdir sırtımda taş taşıyormuşum da omurlarımdan o yükü bırakmış gibi rahatladım. Rahat bir nefes aldım. Sonra ablam içeri gitti, annemin sorduğunu duydum. Ona söylememesini söylemiştim ve söylemeyeceğini düşünüyordum, 2 dakika sonra annemin ağlama sesini duyana kadar.

Hemen odaya koştum, ben girince annem gözyaşlarını sildi. Ne oldu diye sordum yok bir şey ayağımı çarptım dedi, ablama bakıp kaş göz yaptığımda aldığı cevap “Ne var, sordu söyledim. Ne olacak sanki dünyanın sonu mu?” oldu. Haklıydı aslında. Dünyanın sonu falan değildi. Annemin karşısına oturup bunun nasıl bir şey olduğunu sadece 1 tane ilaç alarak sorun olmayacağını anlattım ve ekledim, “Ben üzülmiyorum, ancak siz üzülürseniz üzülürüm.” Sanki planlamışız gibi üçümüz birden ağlamaya



başladık. Aslında bu birlikte ağlayışımız ailemiz için bir dönüm noktasıydı. Annem ve ablam tarafından her şey tamamdı. Ablam bu durumu tabii ki babamdan saklamamız gerektiğini ve bu konuyu onunla da aynı böyle konuşmamız gerektiğini söyledi. Babamın mizacı biraz serttir, ben pek anlamazdım o yüzden. Ablamın teklifini kabul ettim. Akşam oldu ve babam işten geldi. Evde başka şehirde yaşayan abim ve eşi de vardı. Onların bilmesini istemedim. Babam, ben, annem ve ablam odama kapandık. Aynen ablama nasıl anlattıysam babama da durumu anlattım. Babamın bana söylediği şey şuydu: “Başa gelen çekilir. İstersen başka hastanelere de gider test yaptırırız, gerekirse tedavisi için yurtdışına bile gideriz, ben kimler için varım?” O an beni hiç bir şeyin yıkamayacağını hissettim. İlk defa babamla aramda bu derece sıkı bir dayanışma vardı çünkü.

Dediğim gibi sert mizaçlıdır babam, ama aslında bir o kadar duygusaldır da. Ablam bir yanda annem bir yanda yine duygu seli içerisinde ağlarken ben yine yıkılmadım ayaktaymcılık rolümü üstlenip anneme dediğimi babama da dedim. “Ben üzülüyorum, ancak siz üzülürseniz üzülürüm.” Bu günün gecesinde bir kaç gündür hiç uyumadığım kadar rahat uyumuştum.

Günler benim için daha sakin geçmeye başlamıştı, ama doktordan hala sonucu öğrenememiştim. Annem, ben, ablam, abim ve eşi pikniğe gitmeye karar verdik. Yoldaydık, telefonum çaldı ve babam arıyordu. Bana beni hastaneden aradıklarını ama ulaşamadıklarını ve bir numara verip aramamı söyledi. Aradım ve açan doktorumdu. Zihnimden negatifmiş demesi ve koca bir oh çekmem için 1 saniye içerisinde tüm duaları okudum.

Sonuç: “Maalesef sonucun pozitif. Babana söylemedik çünkü bu karar senin, en kısa zamandan hastalığı bertaraf etmek için bir enfeksiyon kliniğine başvurmalısın. Geçmiş olsun.” Teşekkür edip telefonu kapadım, ablamın gözü bendeydi ve ağzından çıkacak şeyi bekliyordu. O an kalbimin durduğuna yemin edebilirim ama kanıtlayamam. Pozitifmiş dedim, ablam elimi tuttu. Ağlamamak için o kadar kastım ki kendimi burnumdan kan aktı. Ağlamakta serbestsin dedi ablam, ama bunu nasıl kaldıracaktım ki? Kendimi hemen toparlamalıydım. Her zamanki gibi bir sorunum olsa da etrafa çaktırmamaya devam etmeliydim profesyonelce. Arabadan indik ve ben biraz uzaklaştım annem geldi. “Ne oldu oğlum?” “Pozitifmiş yaa ilaç kullanacakmışım geçecekmiş. Aynı senin şeker hapın gibi.” Keşke gerçekten

bu kadar hafife alabilseydim. Patika çıkmaya çalışıyorum, nefesim daralıyor, başım dönüyor ama dik durmalıyım! Dik durmalıyım yoksa annem üzülür! Annem kötü olduğumu, bana bir şey olacağını düşünür! Bunu ona yapamam. Keşke söylemeseydim anneme. Biliyorum, hala üzülüyor.

Pikniğimizi bitirdik, eve geri döndük. Hemen bir eğitim araştırma hastanesi enfeksiyon bölümünden ismini samimi bulduğum bir doktordan randevu aldım ve annemle birlikte gittik. Doktorun kapısının üstündeki ekranda ismim yazdı. Çekinerek içeriye girdim doktorun masasının önündeki sandalyeye oturdum ve sessiz bir şekilde “Merhaba” deyip sonucumu uzattım. Bir kaç soru sordu, dosyam hazırlandı, tanıştık, sohbet ettik, nasıl bir yol izleyeceğimizi anlattı ve randevumuzu tamamladık. Geç bir saatte gittiğim için her hangi bir kan testi yapmadı, bir sonraki gün tekrar gelmemi istedi. Kapıyı açtım, annemle göz göze geldik ben kapıdan çıkarken annem beni geri içeri soktu ve kendisi de girip kapıyı kapattı. Doktor da ben de neye uğradığımızı şaşırдық. Anne yüreği, her ne kadar belli etmese de içinde bir ateş, korku ve endişe vardı. Doktora tam olarak neyimin olduğunu, nasıl kurtulabileceğimi, ne yemem ne içmem gerektiğini ve daha bir sürü soru sordu. Doktorum da hepsini uygun bir dille cevaplayıp korkulacak bir durum olmadığını sadece günde bir tane ilacımı alıp her şeye devam edebileceğimi söyledi. Benim ağzımdan duyması yeterli gelmemiş olacak ki doktordan da duyması annemin içini biraz daha rahatlattı.

Ertesi gün sabahtan aç karnına hemen hastaneye gittim. Tekrar doktorumla görüştüm, kan tüplerim hazırlanıp üzerine adım ve soyadımla karışık bir kod yazıldı ve elime bir kâğıt verdiler. Kâğıdın üzerinde bir şeyler yazıyordu, kan alanına gitmem söylendi. Oraya gittiğimde ortalık çok karışıktı, elimdeki kâğıda bakmadım bile; sadece sıra alıp kan vermeye bir kabine girdim. Girdiğim kabindeki hanımefendi çok kibardı. Koltuğa oturup kolumu açtım bir yandan ayaklarımı izliyorum diğer yandan da kâğıdı ve çantamı tutuyorum. Hanımefendinin kâğıda baktığını hissettim ve oraya oturana kadar kâğıdı açıp okumamıştım bile. Tek elimle kâğıdı açtım ve baktım ki iki tane hemşirenin ismi yazıyor. Bir anda endişendim ve “Sanırım yanlış yerdeyim, durun burada bu isimler yazıyor ben..” diye devam ediyordum ki “Tamaaam, endişe etmene gerek yok. Benim o.” deyip gülümsedi. “Sıkıntı yapmanı gerektirecek hiç bir durum yok. Yanlış yerde değilsin. Güvendesin ablacığım.” dedi. Tüm tüpleri doldurdu

bandımı yapıştırdı ve “işte bu kadaar” dedi. “Teşekkür ederim.” dedim gülümseyerek o da aynı samimiyetle “Rica ederim kendine çok iyi bak.” deyip gülümsedi. Şu an bu anı yazarken hala ağlıyorum. Kan bölümünden çıkıp kendimi hemen hastanenin dışına attım. Kuytu bir köşe bulup az önce hiç tanımadığım bir kadının bana bu kadar şefkat göstermesi nedeniyle tam 45 dakika ağladım. Milyonda 1 ihtimal ama olur da bu yazıyı denk gelip okursan ve beni hatırlarsan hemşire hanım, sana çok teşekkür ederim. Rahat hissetmem için elinden geleni yaptığın için sana minnettarım.

Bir kaç gün hastaneye gidip geldim, uygun ilacım belirlendi. Nasıl kullanmam gerektiği, nelere dikkat etmem gerektiği gibi şeyleri doktorumla konuştuk. İlacımı kullanmaya başladım. Bir kaç tane aşı oldum. Tedavime memleketimde başlamıştım, diğer şehirde seçeceğim doktora yol göstermesi için testlerimin sonucunun bir kopyasını istedim. Artık ben de bir HIV pozitifim.

Günler, haftalar, aylar, hatta bir yıl geçti. Bana ne kattı bu HIV size en açığıyla yalansız şekilde yazıyorum. Günde 1 tane ilaç yutmamı gerektirdi. Düzenli doktor kontrolü getirdi. Doğrusunu söylemek gerekirse lise dönemimde daha düşük olan anksiyetemi sona çekti. Evet, tedavi olduğunuz sürece HIV’in bir zararı yok. Peki ya bunun psikolojik tarafı? Henüz yolun çok başındayım ve yaşım çok genç. Yanlış insana ve duygularına güvendim, bunun bedelini ödüyorum. Yanlış anlaşılmasın kimseyi suçlamıyorum. Ben hep insanların ne yaparlarsa yapsınlar, ne kadar uğraşırlarsa uğraşsınlar kaderlerini yaşadıklarına inanırım. Benim kaderimde böyle yazılı, değiştiremeyeceğim bir şey kabul edilmesi gereken bir gerçek. Bazen beni boşluğa düşürüyor. Düşündürüyor. Acaba ileride sıkıntı yaşayacak mıyım? İş olsun, aşk hayatım olsun bu bir sorun olarak karşıma çıkacak mı? Biliyorsunuz insan sevmek ve sevilmek ister. Acaba beni sevecek, bana saygı duyacak, beni kabullenecek biriyle karşılaşabilecek miyim? Eşcinsel olduğum için zaten ilişkilerimde sorun yaşarken bir de HIV omuzlarıma yük olarak binecek mi? Bu sorular hep aklımı kurcaladı ve kurcalıyor da. Ama dediğim gibi. Yolun daha çok başındayım.

Belki de hiç bir şey tahmin ettiğim gibi değildir. Hep duygusal biriydim. Çocukluğumdan beri ne zaman üzücü bir durum görsem hemen gözüm dolar. Annem hep beni vicdanlı evladım diye sever. Bu duygusallığım ve her şeye üzülmeye durumumu kendime uygulamamaya çalıştığımda işler işte orada koptu. Kendime yalan söylemeye ve iyi hissetmiyorken

iyiymiş gibi davranmaya kendimi zorladıkça daha çok çöktüm. Arada sırada da bunun zorluğunu yaşıyorum. Yani sonuç olarak sağlığım yerinde, psikolojik olarak 1 senedir toparlanmaya çalışıyorum :) Kendimi daha iyi hissetmek için bir kaç derneğe gönüllü oldum. Çok işe yarıyor. Kendimi mutlu hissediyorum. Tekrar, uzun lafın kısası hayat devam ediyor, etmek zorunda. Herkes gibi düşe kalka ilerliyoruz. Tek temennim bu virüsü yok eden tedavisinin çabucak bulunması; yakın olduğunu düşünüyorum bu arada. Umarım hep birbirimize destek olmaya devam ederiz. Hep omuz omuza dururuz. Umarım hayat karşımıza iyi insanları çıkarır. Benim hikâyem de yazılara sığdırabildiğim kadarıyla bu kadar, tabii dile bile dökemediklerim de var.

Eğer buraya kadar önemseyip okuduysan teşekkür ederim. Ben de seni önemsiyorum.

Ahmet 

## ***The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)***

Yeni başlayanlar için eğitim amaçlı kullanılacak bu el kitabı, gözden geçirilmiş, güncellenmiş ve tam metin olarak çevrimiçi yayınlanmaktadır (<http://www.i-base.info/education>). HIV pozitif hastanın bakımı ve alacağı sağlık hizmetine ilişkin bilgiler içermektedir.

## ***Jenerik Klinik Formlar***

Bu formlar, başka hastaneler tarafından kullanılmak üzere Royal Free Center for HIV Medicine işbirliği ile hastalara ilişkin verilerin kaydedilmesi amacıyla geliştirilmiştir.

<http://i-base.info/category/publications/clinic-forms>

## ***i-Base Book: “Why we must provide HIV treatment information” (i-Base Kitabı: HIV tedavisine ilişkin bilgilendirme neden yapılmalıdır?)***

***Photography by Wolfgang Tillmans***

Yirmi beş ülkeden aktivistlerin katılımı ile tedaviye ilişkin bilgisizliği gidermek amacıyla hazırlanmıştır. Bu kitabın satışından elde edilen gelir, uluslar arası alanda bilgisizliğin giderilmesi için yürütülen çalışmalarda kullanılacaktır.

## ***UK CAB: reports and presentations (UK CAB: raporlar ve sunumlar)***

The UK Community Advisory Board-UK CAB (İngiltere Toplum Danışma Kurulu), İngiltere’de toplumun tedavisi konusunda çalışan kişileri bir araya getiren ve 2002 yılından bu yana çalışmakta olan bir kuruldur. CAB’nin, kendi web sitesinde bilgilendirici pek çok başka materyal de bulunmaktadır.

<http://www.ukcab.net>

## ***World CAB - reports on international drug pricing (World CAB: - uluslararası ilaç fiyatlandırmalarına ilişkin raporlar)***

İlaç endüstrisi ve toplum savunucuları ile tedavi maliyeti ve tedaviye erişim konusunda yapılan iki toplantının raporlarını içermektedir.

## ***i-Base treatment guides (i-Base tedavi kılavuzu)***

Tedavinin farklı yönlerini kapsayan beş ayrı kitapçıktan oluşan bir seridir. Teknik olmayan, basit bir dil ile yazılmıştır.

<http://www.i-base.info/guides>


## ***Treatment ‘Passports’ (Tedavi Pasaportları’)***

Bu gözde kitapçıklar, HIV pozitif bireylerin, kendi sağlık kayıtlarını ve öykülerini tutmaları için hazırlanmıştır.

## ***HTB South (HTB Güney)***

Güney Afrika’da yayımlanan ve HTB’nin içindeki makalelerin çevirilerini ve Güney Afrika’ya ilişkin başka makale ve haberleri içeren bültendir.

## ***ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)***

Damar içi ilaç kullanımı ve antiretroviral ilaç kullanımını konusunda genel bilgiler ve makaleler içeren, İngilizce ve Rusça yayımlanan elektronik bir yayındır. 

HIV i-Base, HIV pozitif kişilere ve HIV alanında çalışan sağlık çalışanlarına HIV tedavisine ilişkin en yeni bilgileri aktarmayı amaçlayan, HIV pozitifler tarafından yönetilen, AIDS Treatment Project için çalışmış olan ekip tarafından 2000 yılında, Londra'da kurulmuş aktivist bir gruptur. HIV i-Base yayınları, HIV pozitif kişilerin katılımı ve katkısı ile tıbbi danışmanların denetimi altında hazırlanmaktadır. Tedavi kılavuzları ve web sitesi dâhil olmak üzere tüm kaynaklar, hem tıbbi danışmanlar hem de HIV ile yaşayan bireyler tarafından gözden geçirilmektedir.

## ***HIV Treatment Bulletin***

***Editör:*** Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

### ***Tıbbi Danışmanlar:***

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

Prof. James McIntyre, Chris Hani Baragwanath Hospital, Güney Afrika

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



HIV i-Base · 4th Floor, 57 Great Suffolk Street, London, SE1 0BB.

T: +44 (0) 20 7407 8488 · F: +44 (0) 20 7407 8489

<http://www.i-Base.info>