



HIV ile Yaşayan Bireylerde İlaç Yükü ve İlaç Yükünün Azaltılması

Drug Burden and Deprescribing in People Living with HIV

Fatma Nisa BALLI TURHAN^{1,2}([ID](#)), Emre KARA²([ID](#)), Ahmet Çağkan İNKAYA³([ID](#)), Kutay DEMİRKAN²([ID](#)), Serhat ÜNAL³([ID](#))

¹ Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Ballı Turhan FN, Kara E, İnkaya AÇ, Demirkan K, Ünal S. HIV ile yaşayan bireylerde ilaç yükü ve ilaç yükünün azaltılması. FLORA 2024;29(3):313-324.

ÖZ

Antiretroviral tedavi (ART) etkinliğinin geliştirilmesi insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virüs (HIV)] ile yaşayan bireylerde (HİYB) beklenen yaşam süresini iyileştirmiştir. Bu durum kronik komorbiditeler ve geriatrik sendromların gelişimi için risk taşıyan ve yaşlanan HİYB sayısında artışla sonuçlanmıştır. İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve eşlik eden komorbiditelerin bir sonucu olarak HİYB'lerde artan ilaç yükü, hasta ile ilişkili sonuçları olumsuz etkilemektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerin ilaç yükünü azaltmak için ilaç rejimlerinin bireyselleştirilmesi ve bireylerin sağlık durumları, tedavi hedefleri ve tedavi tercihlerine göre ilaç sayılarının azaltılması önerilmektedir. Bu derlemede HİYB'lerde artan ilaç yükünün ve bu ilaç yükünün azaltılmasına yönelik yaklaşımların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnsan immün yetmezlik virüsü; İlaç yükü; Polifarmasi; Reçeteden ilaç çıkarma

ABSTRACT

Drug Burden and Deprescribing in People Living with HIV

Fatma Nisa BALLI TURHAN^{1,2}, Emre KARA², Ahmet Çağkan İNKAYA³, Kutay DEMİRKAN², Serhat ÜNAL³

¹ Department of Clinical Pharmacy, Gazi University Faculty of Pharmacy, Ankara, Türkiye

² Department of Clinical Pharmacy, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Türkiye

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

The effectiveness of antiretroviral therapy (ART) has significantly improved the life expectancy in people living with human immunodeficiency virus (HIV) (PLWH). As a result, the number of aging PLWHs at risk for the development of chronic comorbidities and geriatric syndromes has increased. The drug burden in PLWHs, due to HIV infection and comorbidities, negatively affects patient-related outcomes. To reduce the drug burden in PLWH, it is recommended to personalize drug regimens and consider deprescribing based on their health status, treatment goals, and preferences. This review aims to discuss the increasing drug burden in PLWH and approaches to reduce this drug burden.

Key Words: Human immunodeficiency virus; Drug burden; Polypharmacy; Deprescribing

Geliş Tarihi/Received: 03/04/2024- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 03/07/2024

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 13.09.2024

GİRİŞ

Dünya çapında, 2022 yılı itibarıyla, 39 milyondan fazla bireyin insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)] ile yaşamakta olduğu ve 1.3 milyon kişide yeni enfeksiyon geliştiği öngörülmektedir^[1]. Türkiye’de ise 39 binden fazla HIV ile yaşayan birey (HİYB) olduğu bildirilmiştir^[2].

Antiretroviral tedavi (ART) sayesinde, edinilmiş immün yetmezlik sendromuna [acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)] bağlı ölüm oranları 2004 yılından bu yana %69, 2010 yılından bu yana ise %51 oranında azalmıştır^[1]. Antiretroviral tedavinin etkinlik ve kapsamının genişlemesiyle HIV enfeksiyonu ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp yönetilebilir bir kronik duruma dönüşmüştür^[3].

Hem HIV enfeksiyonu hem de eşlik eden komorbiditelerin bir sonucu olarak ilaç sayısı, tedavi maliyetleri, potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri (pİİE) ve uygunsuz ilaç kullanımında gözlenen artış gibi çeşitli etkenler, ilaç tedavisine uyumda ve yaşam kalitesinde azalma gibi tedavi başarısı açısından önemli zorluklar oluşturmaktadır^[4,5]. Ayrıca HİYB’lerde reçetesiz ürünlerin (vitaminler, bitkisel ürünler, gıda takviyeleri, antioksidanlar vb.) kullanımı, bu ürünlerle ilişkili sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır^[6].

Beş veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı polifarmasi olarak tanımlanmaktadır^[7]. Bir terapötik ilaç rejimi değerlendirilirken dikkate alınması gereken tek faktörün ilaç, etken madde veya tablet/kapsül sayısı olmaması, kişilerin kullandığı ilaçların dozu, etkileri ve karmaşıklığıyla da ilgili bir kavram olan ilaç yükünün belirlenmesi önerilmektedir. İlaç yüküyle ilişkili bir diğer kavram ise ilaç rejimi karmaşıklığıdır^[8]. İlaç rejimi karmaşıklığının hastaneye yatış/yeniden yatış oranlarında artma, ilaç tedavisine uyumda azalma gibi klinik sonuçlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur^[9]. Alınan ilaç sayısının HİYB’lerde çok olması, ilaç etkileşimlerine yönelik diyet kısıtlamalarının varlığı ve doğru uygulama için ek talimatlara ihtiyaç duyulması nedeniyle ilaç rejimi karmaşıklığını ölçmek, ilaç tedavisine uyum ve doğru kullanım açısından önemlidir.

İlaç almayla ilgili bir diğer kavram ise ilaç ilişkili yükür. İlaç ilişkili yük, bireylerin psikolojik,

sosyal, fiziksel ve mali refahını etkileyebilecek olumsuz bir ilaç deneyimi olarak tanımlanmakta olup hastaların sağlığını ve ilaçlara yönelik inanç ve davranışlarını etkilemektedir^[10]. Ömür boyu ilaç kullanma gerekliliği; gelecekte ilaca erişimde zorluk yaşama kaygısı, sosyal damgalamadan kaçmak için ilaç kullanımını gizleme gibi davranışlar sergileyen HİYB’de ilaç ilişkili yük artabilir.

Tüm bu durumlar göz önünde tutulduğunda, HİYB’lerin ART seçiminde, yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, pİİE’ler, potansiyel uygunsuz ilaç kullanımları ve ilaç uyumu dikkate alınmalıdır. Bu kapsamda sadece antiretroviraller değil komorbiditelerin tedavisi de kapsamlı olarak değerlendirilmelidir. Bu derlemede HİYB’lerin ilaç yükünde artışın ve bu ilaç yükünün azaltılmasına yönelik yaklaşımların tartışılması amaçlanmıştır.

Antiretroviral İlaç Yüğü

Günümüzde HIV enfeksiyonuyla ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve HIV bulaşını engellemek amacıyla vakit kaybedilmeden ART başlanması önerilmektedir^[11].

Antiretroviral tedavi serüveni, 1987 yılında, bir nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) olan “zidovudin”ın onaylanmasıyla tek bir ilaçla başlamış, günümüzde ise kombine antiretroviral kullanımı şeklinde sürmektedir. Modern ART, NRTI’den oluşan omurgaya bir non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI), güçlendirilmiş proteaz inhibitörü (PI) veya integraz inhibitörü (INI) eklenmesiyle en az iki ilacın kombinasyonu şeklinde uygulanmaktadır^[12]. Direnç gelişim bariyeri yüksek ve yan etki potansiyeli düşük INI’lerden biktgravir (BIC) ve dolutegravirin (DTG) yaygın kullanımıyla üçlü ve hatta ikili ART rejimleri ile tedavi başarısı sağlanmaktadır. Güncel tedavi kılavuzlarında bir NRTI ile bir INI içeren ikili ART rejimi, tedavi naiv bireylerde başlangıç tedavi seçeneği olarak önerilmektedir^[11].

İlk geliştirilen antiretroviraller, ciddi yan etki ve ilaç etkileşimi potansiyelleri, sık zaman aralıklarıyla uygulanmaları ve kullanımları sırasında dikkat edilmesi gereken önemli uyarılar bulunması nedeniyle ilaç yükünde artışa neden olmuştur. Bir çalışmada, en sık pİİE’nin güçlendirilmiş PI ve NNRTI kullanan bireylerde görüldüğü bildirilmiştir^[13]. Başka bir çalışmada, 65 yaş üstü HİYB’lerin %65’inde en az bir pİİE olduğu ve

pİİE riskinin ilaç sayısı ($p < 0.0001$) ve PI kullanımı ($p = 0.0001$) ile ilişkili olduğu bulunmuştur^[14].

Yeni geliştirilen antiretroviraller, potent antiviral etki, daha az yan etki, seyrek dozlama aralığı ve güvenilir ilaç etkileşim profiline sahiptir. Böylece ilaç yükünde azalma sağlanmıştır. Örneğin, yaygın olarak kullanılan bir NRTI olan tenofovir disoproksil fumaratın (TDF) böbrek ve kemik toksisiteyi sonradan piyasaya sürülen tenofovir alafenamid (TAF)'de iyileştirilmiştir^[12]. Ayrıca ART serüveninde kullanıma sonradan giren, INI içeren rejimlerin pİİE açısından daha güvenli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^[13,15].

Antiretroviral ilaç yükü hasta ile ilişkili klinik sonuçları, insani ve ekonomik sonuçları etkilemektedir. Antiretroviral ilaç yükü ve ilaç karmaşıklığı yüksek olan bireylerin, antiretroviral ilaç tedavisine uyumunun daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır^[16,17]. Ayrıca antiretroviral ilaç yükü çok sayıda çeşitli faktöre bağlı olarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, tedavi memnuniyeti ve maliyeti gibi sonuçları da etkilemektedir^[18,19].

Eş Zamanlı İlaç Yükü

Komorbidite HİYB için; infeksiyon patogenezi ile ilişkili olan veya olmayan, hastanın klinik seyrini, tedavisini, prognozunu veya yaşam kalitesini etkileyebilen kronik durumlar olarak tanımlanmaktadır^[17]. Bireylerde komorbiditelerin gelişiminde özellikle uzun süreli devam eden sürekli inflamasyon durumu rol oynamaktadır. En sık olarak gözlenen komorbiditeler arasında hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve dislipidemi yer almaktadır^[20]. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan cis kadınlar, komorbiditeler açısından erkeklere göre daha çok risk taşımaktadır. Cinsiyet hormonlarının, erkeklere göre daha fazla immün aktivasyonun ve farmakokinetik faktörlerin bu artmış riske katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Oral kontraseptifler ve menopoza sonrası hormon replasman tedavilerinin de sonucu olarak HIV ile yaşayan kadınlarda ilaç yükü erkeklere göre daha yüksektir^[13,16].

Cinsiyet geçişi için hormon tedavisi alan trans kadınlarda, cis kadın ve cis erkeklere göre inne ve venöz tromboembolizm insidansı daha fazladır^[21]. Ayrıca östrojen tedavisi ilaçların metabolizmasını etkileyen bazı sitokrom enzimle-

rinin aktivitelerini de değiştirebilmektedir^[22]. Buna göre trans kadınlarda artmış komorbidite riski, farmakokinetik/farmakodinamik değişiklikler ve potansiyel ilaç-hormon etkileşimleri ilaç yükünü daha da arttırabilmektedir^[23]. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde ilaç yükü ve ilaç rejim karmaşıklığı hastayla ilgili insani sonuçları da etkileyebilmektedir. Bir çalışmada ilaç rejim karmaşıklığı ile yaşam kalitesi arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($r^2 = -0.147$; $p = 0.0002$)^[24].

İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde HIV negatif bireylere kıyasla komorbiditeler ve geriatrik sendromlar daha genç yaşta ve daha çok sayıda görülmektedir. Bu nedenle 65 yaş olarak önerilen sınırın aksine, HİYB'leri yaşlı olarak nitelendirmek için 50 yaş sınırının eşik değeri olarak kullanılması önerilmektedir^[25]. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde geriatrik sendromlar karmaşık patofizyolojik durumlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Kronik hastalıkların katkıda bulunduğu demans, depresyon, kırılabilirlik, düşme gibi geriatrik sendromlar, genellikle yaşlı bireylerde görülen, yaygın ve birbiriyle ilişkili tıbbi durumlardır^[26]. Bu hastalarda HIV replikasyonu, etkili bir şekilde basılanmış olsa bile kronik immün aktivasyon ve inflamasyonun, bu sendromların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir^[27,28]. Yakın zamanda yürütülen retrospektif bir çalışmada, HIV ile yaşayan yaşlı bireylerin %49.2'sinin yüksek "İlaç Yükü İndeksi" skoruna sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca ilaç karmaşıklığının, polifarmasinin, psikiyatrik komorbiditelerin ve madde kötüye kullanımının ilaç yükünü arttırdığı görülmüştür^[29]. Başka bir çalışmada ise HİYB'de HIV negatif bireylere göre polifarmasi oranının ve nörokognitif yan etkisi olan ilaç kullanımının daha fazla olduğu bulunmuş ve her iki durumun da düşme ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir^[30].

İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde yaşam süresi uzadıkça geriatrik sendromlardan biri olan kırılabilirlik riski de artmaktadır^[26]. Kırılabilirlik, fizyolojik rezervlerde düşüslere bağlı olarak gelişen, fonksiyonel kapasitede ve günlük yaşamın temel aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğinde azalma ile karakterize bir sendromdur^[31]. İlaçlar, doğrudan yan etkiler

veya plİE nedeniyle kırılabilirlik riskine katkıda bulunabilmektedir. Bir çalışmada, HIV negatif bireylerin aksine HİYB'lerde komorbiditelerin tedavisinde kullanılan her bir ilacın kırılabilirlik riskini %6 oranında arttırdığı bulunmuştur^[32].

Antikolinerjik ilaçların yaşlı hastalarda kognitif bozukluk, deliryum ve bunlara bağlı düşme gibi nörobişsel bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Bireyin antikolinerjik etkiye sahip eş zamanlı kullandığı tüm ilaçların kümülatif etkisi "antikolinerjik yük" olarak tanımlanmaktadır^[33]. İsviçre'de 65 yaş üstü HIV kohortunun değerlendirildiği bir çalışmada, HİYB'lerin %20'sinin en az bir antikolinerjik etkili ilaç (en sık antipsikotikler, benzodiazepinler, antihistaminikler, üriner antispazmodikler, opioidler ve kortikosteroidler) kullandığı saptanmıştır. Ayrıca polifarmasi, yaş, cinsiyet, CD4⁺ T lenfosit sayısı ve HIV viral yükün antikolinerjik ilaç kullanımıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$)^[34]. Ülkemizde ise antikolinerjik ilaç yükü hakkında veri eksiktir.

Yaşlı bireylerin endikasyon dışı veya yan etki açısından yüksek riskli ilaç kullanması "uygunsuz ilaç kullanımı" olarak tanımlanmaktadır. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde, komorbiditelerin ve polifarmasinin sık gözlenmesi nedeniyle, uygun ilaç kullanımı da sıklıkla. Bir çalışmada 65 yaş üstü HİYB'lerde uygun ilaç kullanımı oranının %37.3 olduğu bulunurken en sık benzodiazepinler ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar kaynaklı uygun ilaç kullanımı tespit edilmiştir^[35].

Yaşlı hastalarda ilaç yükünü arttıran bir diğer problem ise reçeteleme kaskadıdır. Mevcut ilaç rejimine bağlı bir advers etkinin yeni bir tıbbi durum olarak kabul edilmesi ve buna yönelik yeni bir ilacın reçetelenmesiyle tedaviye gereksiz bir ilacın eklenmesi "reçeteleme kaskadı" olarak adlandırılmaktadır^[36]. İlaça ait yan etkinin başka bir ilaç yardımıyla düzeltilmesi amacıyla başlatılan yeni reçeteleme döngüsü, HİYB'nin kullandığı ilaç sayısını arttırabilmektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan yaşlı bireylerde uygun ilaç kullanımı, reçeteleme kaskadı riskine katkıda bulunmaktadır. Bu bireylerde yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler göz önüne alındığında, reçeteleme kaskadına bağlı ortaya çıkabilecek advers ilaç reaksiyonları ciddi sonuçlara neden olabilir^[37].

Tablo 1. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde antiretroviral ve eş zamanlı ilaç yükünü arttıran faktörler

Komorbiditeler	İlaç advers etkileri
Koinfeksiyonlar	İlaç etkileşimleri
Antiretroviral ilaç direnci	İlaç uyuncu
HIV viral yükü	Reçeteleme kaskadları
Uygunsuz ilaç kullanımı	Keyif verici maddeler
Tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünleri	Psikososyal faktörler

Son olarak, HİYB'lerde tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünlerinin kullanımı ilaç yükünü arttıran diğer bir faktördür. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan kadınlarda tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünü kullanımının %41'e ulaştığı belirlenmiştir. Bu ürünler arasında en sık olarak vitaminler/gıda takviyeleri, bitkisel ürünler, homeopatik moleküller, geleneksel ilaçlar ve probiyotikler yer almaktadır^[6]. Tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünlerinin kullanımı sonucu, antiretroviral ilaçların emiliminin değişmesi veya akut karaciğer hasarı gelişmesi nedeniyle tedavi başarısızlığıyla sonuçlanan vakalar bildirilmiştir^[37,38].

İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde antiretroviral ve eş zamanlı ilaç yükünü arttıran faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

İlaç Yükünün Azaltılması

Reçeteden ilaç çıkarma (Deprescribing)

Reçeteden ilaç çıkarma, polifarmasiyi yönetmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek amacıyla uygun, gereksiz, artık etkisi olmayan ve zarar verme potansiyeli olan ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi için yapılan planlı ve denetimli multidisipliner bir süreç olarak tanımlanmıştır^[39]. Polifarmasi olan hastalara ek olarak sınırlı yaşam beklentisi olan ve kırılabilir hastalar, kanser ve demans hastaları da reçeteden ilaç çıkarma müdahaleleri için öncelikli hasta grupları arasında görülmektedir^[39]. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde de kırılabilirlik, polifarmasi ve uygun ilaç kullanımında artış sık görüldüğünden, bu popülasyonda reçeteden ilaç çıkarma müdahalelerinin geliştirilmesi ve uygulanması önem taşımaktadır^[40]. Müdahaleler tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünleri de dahil olmak üzere bireylerin kullandığı tüm ilaçların tam bir

listesinin oluşturulması (ilaç uzlaşısı) ile başlamalıdır. Sonrasında hangi durumlarda ilaç tedavisine devam edilmesi gerektiği ve bireylerin bu süreçte nasıl dahil edilmesi gerektiği, eğer gerekiyorsa kademeli olarak doz azaltımının nasıl yapılacağı ve müdahale sonrası hangi parametrelerin ne sıklıkla izlenmesi gerektiği belirlenmelidir^[39]. Receteden ilaç çıkarma müdahalesi HİYB'in ek ilaçlarının azaltılması yoluyla uygulanabileceği gibi antiretroviral ilaç sayısının azaltılması yolu da izlenebilmektedir.

Antiretroviral ilaçların azaltılması

Tedavide günlük alınan tablet sayısının yanı sıra kullanılan her etkin madde ilaç yükünü ve karmaşıklığını arttıracığından mümkün olan en az kimyasal ile ART tercih edilmelidir. Antiretroviral tedaviyi değiştirmenin veya basitleştirmenin temel ilkesi, gelecekte kullanılabilecek tedavi seçeneklerini tehlikeye atmadan virolojik baskılanmayı korumaktır. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerin kullandığı antiretroviral ilaçların basitleştirilmesinin nedenleri olarak ilaç yükünü azaltmakla birlikte pİİE'lerden, kemikler ve böbrekler üzerindeki toksisiteden ve kardiyovasküler hastalık riskinden kaçınmak sayılabilir^[18,41,42]. İki ilaçlı rejimler, tek tabletli rejimler ve uzun etkili enjekte edilebilir rejimler gibi basitleştirilmiş ART'ler, HİYB'lerin bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerini arttırmaktadır.

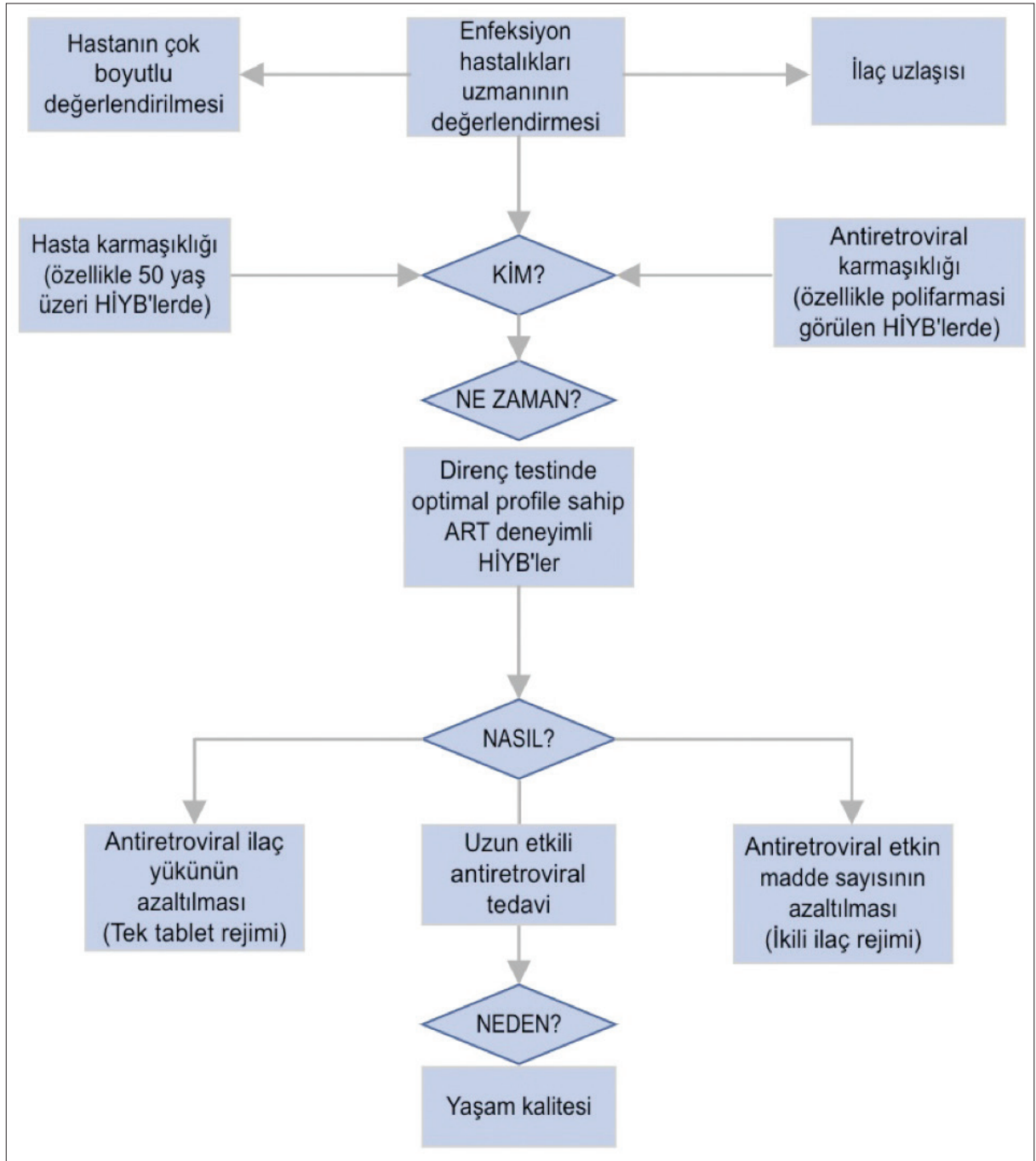
İki ilaçlı rejimler etkililiği ve güvenli oluşuyla başarısız tedavi veya direnç öyküsü olmayan HİYB'ler için öncelikli bir geçiş stratejisi olarak önerilmektedir^[43]. Güncel bir çalışmada, 65 yaş üstü HİYB'lerde tedaviyi basitleştirmek ve pİİE'den kaçınmak amacıyla DTG/lamivudin (3TC) tedavisine geçilmesi sonucu, pİİE'nin ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün azaldığı bildirilmiştir^[41]. Diğer kombine ART seçeneklerine göre daha az karmaşık bir rejim olan DTG/3TC ile virolojik kontrolün sürdürülmesi ve iyi tolere edilebilirliğin sağlanması, bu rejimin ileri yaşlardaki HİYB'lerde kullanımını desteklemektedir. Antiretroviral ilaçlara kümülatif maruziyeti ve toplam ilaç yükünü azaltan, uzun vadeli toksisiteleri ve maliyetleri en aza indirme potansiyeline sahip olan ikili ilaç rejimleri ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde ilaç yükünü ve karmaşıklığını azaltmanın bir diğer yolu ise tek tabletli rejimlere geçiş stratejisidir. Yakın tarihli bir çalışmada HİYB'lerde tedaviyi basitleştirmek amacıyla tek tablet rejimlerine (BIC/TAF/FTC veya DTG/3TC veya TAF/FTC/DRV/c) geçilmesi sonucu bireylerin "Short Form-8" ile değerlendirildikleri yaşam kalitesinin mental komponent skorlarında artış ($p= 0.015$) ve ilaç rejimi DTG/3TC ile değiştirilen bireylerin ek olarak "Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi"nde de iyileşme ($p= 0.03$) saptanmıştır^[18]. Bir diğer çalışmada, çok tabletli rejimlerden tek tabletli ART rejimlerine geçen HİYB'lerin, altı ay sonra yapılan değerlendirmelerinde tedavi memnuniyetlerinde artış görülmüştür ($p= 0.003$). Ancak yaşam kalitesi, tedaviye uyum ve depresif semptomlar açısından farklılık saptanmamıştır^[19]. Tek tabletli rejimlere geçiş, klinik ve insani faydalı etkilerinin yanı sıra, tedavi ilişkili maliyetleri düşürmede de etkili olduğu için kriterleri sağlayan hastalarda geçiş düşünülmelidir^[44].

Antiretroviral ilaç yükünü azaltabilecek bir diğer seçenek ise tolere edilebilirliği ve güvenirliliği kanıtlanmış, iki aylık süre boyunca etkili plazma konsantrasyonları sağlayabilen, enjekte edilebilir uzun etkili kabotegavir/rilpivirin (CAB/RPV) formülasyonudur. İnsan immün yetmezlik virüsü kontrolü için uzun yarılanma ömrü, uygulanma kolaylığı ve pİİE açısından güvenilir olması nedeniyle antiretroviral yükün azaltılması için uygun bir alternatiftir^[45,46]. Ayrıca bu formülasyonun bir diğer avantajı da bireylerin günlük ilaç kullanımına ihtiyacı azaltarak hasta mahremiyetini arttırmasıdır. Bu tedaviler, HIV ile ilişkili sosyal damgalanmayı azaltma potansiyeliyle ilaç tedavisine uyum, yaşam kalitesi, tedavi memnuniyeti gibi sonuçlara katkı sağlayabilme potansiyeline sahiptir^[47]. Yakın tarihli bir çalışmada farklı kombine ART rejimleri alan hastaların tedavilerinin basitleştirilmesi durumunda, pİİE'nin teorik olarak nasıl değişeceği değerlendirilmiştir. Liverpool Üniversitesi veri tabanına göre; ART'nin ikili tedaviler olan oral DTG/3TC ($p= 0.029$), oral CAB/RPV ($p= 0.003$) veya enjekte edilebilir CAB/RPV ($p= 0.006$) ile değiştirilmesi durumunda daha az pİİE görüleceği saptanmıştır^[15].

Antiretroviral tedavi rejiminin basitleştirilmesi için tedavi karmaşıklığının ve ilaçla ilgili sorunların belirlenmesi ve çözüm önerilerinin üretilmesi gerekmektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde, ART rejimi karmaşıklığını değerlendirmek için antiretroviral ilaçlara spesifik

olarak “Antiretroviral İlaç Karmaşıklığı İndeksi (Antiretroviral Medication Complexity Index)” veya “Antiretroviral Rejim Karmaşıklığı İndeksi (Antiretroviral Regimen Complexity Index)” veya bir ilaç grubuna spesifik olmayan “İlaç Tedavi Rejim Karmaşıklık İndeksi” kullanılabilir^[8,48,49].



Şekil 1. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde antiretroviral tedavinin azaltılmasına yönelik algoritma^[51].

Antiretroviral tedavi seçilmesinde veya basitleştirilmesinde, HİYB'nin özelliklerine göre güncel kılavuzları ve klinik kanıtları bireysel olarak değerlendiren ve optimum tedavi önerileri sunan bir klinik karar destek sistemi olan HIV-ASSIST (www.hivassist.com)'ten de yararlanılabilir^[50]. Guaraldi ve arkadaşları tarafından HİYB'lerde antiretroviral ilaçların basitleştirilmesinde hasta merkezli bir algoritma önerilmiştir (Şekil 1)^[51].

Eş zamanlı kullanılan ilaçların azaltılması

İlaç yükünü ve ilaç rejimi karmaşıklığını arttıran ilaçlar, HİYB'lerde antiretroviral ilaçlardan ziyade eş zamanlı kullanılan ilaçlardır^[52]. Dolayısıyla HİYB için eş zamanlı olarak kullanılan ilaç sayısının azaltılmasına yönelik stratejiler oldukça önemlidir. Uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesi, eş zamanlı kullanılan ilaçların azaltılmasında önemli bir basamaktır. Uygunsuz ilaca maruz kalma olasılığını azaltarak hasta sonuçlarını iyileştirmek amacıyla örtülü ve açık olmak üzere çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Örtülü kriterler uygulayıcıya bağlı ve zaman alıcıdır. Klinik uygulamada en yaygın kullanılan örtülü kriterlerden biri, yaşlı hastalarda karmaşık farmakoterapötik rejimlerin gözden geçirilmesi için geliştirilen "İlaç Uygunluk İndeksi"dir^[53]. Açık kriterler ise kanıtlara ve uzman görüşlerine göre belirlenmiş, uygulayıcıdan bağımsız listelerden oluşmaktadır. Avrupa geriatrik popülasyonunda doğrulanmış "Yaşlıların Potansiyel Olarak Uygun Olmayan Recetelerinin Tarama Aracı [Screening Tool for Older Person's Prescriptions (STOPP)]", "Doktorlar için

Uygun Tedavi Konusunda Farkındalık Oluşturma Tarama Aracı [Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment (START)]" ve Amerikan Geriatri Derneği tarafından geliştirilmiş olan "Beers Kriterleri" bu alanda en sık kullanılan açık kriterlerdir^[54,55]. STOPP/START kriterleri temel alınarak 2020 yılında geliştirilen "Türkiye Yaşlıda Uygunsuz İlaç Kullanım Kriterleri (TIME-to-STOPP/TIME-to-START)" ülkemizde bulunan ilaç tedavilerini içerecek şekilde geliştirilmiştir. Bu nedenle Türkiye'de tedavi edilen hastalara özgü olması açısından öncelikli olarak tercih edilebilir^[56]. Bu kriterler kullanılarak HIV ile yaşayan 50 yaş üstü bireylerle yapılan yakın tarihli bir çalışmada, STOPP kriterlerine göre %54, Beers kriterlerine göre %63 uygunsuz ilaç kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Eczacı liderliğinde yapılan müdahaleler sonucunda, bireylerin %69'unda en az bir ilaç, %10'unda ise en az altı ilaç tedavisi reçeteden çıkarılmıştır^[4]. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan yaşlı bireylerin değerlendirilmesinde rutin uygulamanın bir parçası olarak ilaç tedavisi uygunsuz ilaç kullanımı açısından sorgulanmalı ve bu ilaçlara yönelik reçeteden ilaç çıkarma müdahaleleri uygulanmalıdır.

Yukarıda bahsedildiği gibi özellikle yaşlı HİYB'lerde kognitif bozukluklara neden olabilecek antikolinerjik ilaçların sorgulanması ve azaltılmasına yönelik müdahaleler de oldukça önemlidir. Antikolinerjik yükü ölçmek amacıyla, ilaçları antikolinerjik etkilerine göre sınıflandıran ve bu sınıflamaya göre puanlayan çeşitli ölçekler

Tablo 2. Antikolinerjik Bilişsel Yük Ölçeği'ne göre kesin antikolinerjik kognitif etkisi olan ilaçlar

Amantadin	Doksilamin	Klozapin	Paroksetin	Triheksifenidil*
Amitriptilin	Fesoterodin	Loksapin*	Perfenazin*	Trimipramin*
Amoksapin*	Flavoksat	Meklizin*	Pimozid	Trospiyum
Atropin	Hidroksizin	Meperidin	Prometazin*	
Belladon	Hiyosiyamin	Metokarbamol	Propantelin*	
Benzotropin*	İmipramin	Metotrimeprazin*	Propiverin	
Bromfeniramin	Karbamazepin	Molindon*	Skopolamin	
Darifenasin	Karbinoksamin*	Nefopam	Siklobenzaprin	
Desipramin	Ketiapin	Nortriptilin	Sikloheptadin	
Difenhidramin	Klemastin	Oksibütinin	Solifenasin	
Dimenhidrinat	Klomipramin	Okskarbazepin	Tiyoridazin*	
Disiklomin*	Klorfeniramin	Olanzapin	Tolterodin	
Doksepin	Klorpromazin	Orfenadrin*	Trifluoperazin	

*Türkiye ilaç piyasasında bulunmayan veya artık üretilmeyen/ithal edilmeyen etken maddeler.

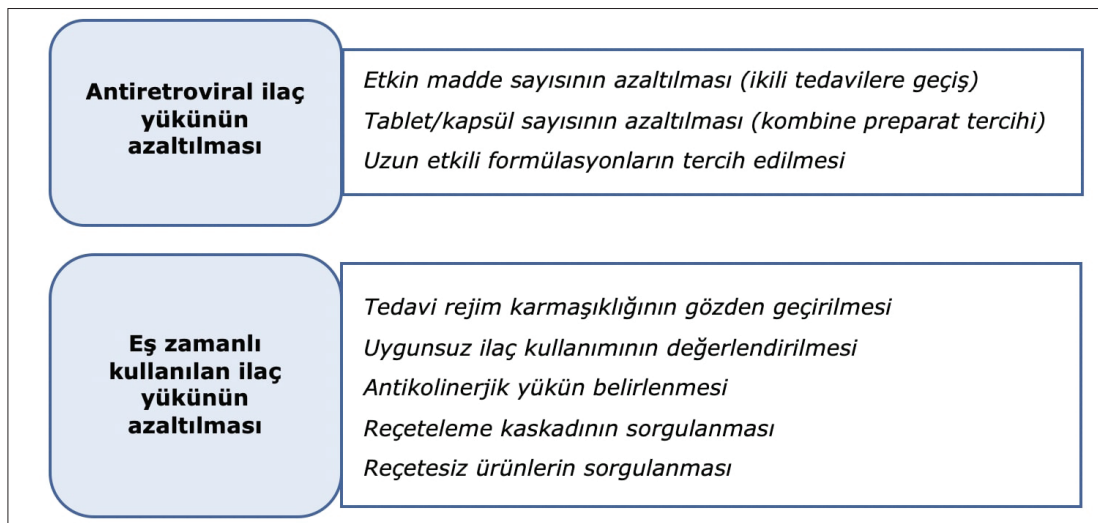
kullanılmaktadır. “Antikolinerjik Bilişsel Yük Ölçeği [Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)]”, “Antikolinerjik İlaç Ölçeği [Anticholinergic Drug Scale]” ve “Antikolinerjik Risk Ölçeği [Anticholinergic Risk Scale (ARS)]” bu amaçla en sık kullanılan ölçeklerdendir^[57-59]. Boustani ve arkadaşları tarafından geliştirilen ACB’ye göre klinik olarak kesin antikolinerjik kognitif etkisi olan (ACB skoru 2’den fazla) ilaçlar Tablo 2’de gösterilmiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan 50 yaş üstü bireylerle yapılan bir çalışmada ACB ve ARS ölçeklerine göre sırasıyla bireylerin %26.2 ve %17.2’sinin en az bir antikolinerjik ilaç kullandığı ve yine bu ölçeklere göre hastaların sırasıyla %43.3 ve %36.4’ünün yüksek antikolinerjik riske sahip olduğu bulunmuştur^[60]. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde düşük antikolinerjik yükü olan ilaçların da nörobilişsel bozukluklara katkıda bulunabileceği göz önüne alınarak antikolinerjik yükün optimize edilmesine yönelik müdahalelerde bulunulmalıdır.

Tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünleri arasında yer alan gıda takviyeleri ve reçetesiz satılan ürünler, genellikle hastalar tarafından hekime veya eczacıya bildirilmesi gereken bir ilaç olarak algılanmamaktadır. Hekim veya eczacının bu ürünlerin kullanımı konusunda bilgi edinmemesi sonucunda pİİE başta olmak üzere, reçeteleme kaskadına gidebilen olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilmektedir^[37,38]. Bu nedenle

HİYB’lerde yalnızca reçeteli alınan ilaçların değil, reçetesiz alınan ilaçların ve gıda takviyelerinin de değerlendirilmesi ilaç yükünü optimize etme ve özellikle yaşlı hastalarda ilaç güvenliğini artırma açısından önemlidir.

Son yıllarda Bruyère Araştırma Enstitüsü tarafından yaşlılarda en sık reçete edilen ve öncelikli reçeteden ilaç çıkarma müdahaleleri geliştirilmesi gereken beş ilaç grubuna (proton pompası inhibitörleri, antihiperglisemikler, antipsikotikler, benzodiazepinler ve kolinesteraz inhibitörleri/memantin) özel rehberler geliştirilmiştir^[61]. Blanco ve arkadaşları bu rehberlerden yola çıkarak HİYB’lerde benzodiazepinler ve antipsikotikler için reçeteden ilaç çıkarma algoritmaları önermişlerdir^[40]. Reçeteden ilaç çıkarma müdahalelerinde karar verme sürecini kolaylaştıran bir diğer kaynak ise ilaçları reçeteden çıkarma önceliklerine göre sıralayan bir klinik karar destek sistemi olan <http://medstopper.com> ağ adresidir.

Müdahaleler HİYB’lerin sağlık durumları, tedavi hedefleri ve tercihlerine göre bireyselleştirilmeli ve hasta tutumunu da değerlendirecek şekilde uygulanmalıdır. Hastaların ve bakım verenlerinin reçeteden ilaç çıkarma hakkındaki inanç ve tutumlarını değerlendirmek amacıyla “Revize Edilmiş Hastaların Reçeteden İlaç Çıkarılmasına Yönelik Tutumları Anketi (Revised Patients’ Attitudes Towards Deprescribing Questionnaire)” veya “İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi [The



Şekil 2. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde ilaç yükünün azaltılmasında dikkat edilmesi gereken parametreler.

Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-T))” ölçeklerinden yararlanılabilmektedir^[62,63]. Bir çalışmada HİYB’lerin BMQ ile değerlendirilen sonuçlarına göre antiretroviraller ile karşılaştırıldığında, eş zamanlı ilaçlara ait gereklilik puanları daha az, endişe puanları ise daha fazla bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ayrıca eş zamanlı ilaç sayısı arttıkça hem antiretrovirallere ($p = 0.03$) hem de eş zamanlı ilaçlara ($p < 0.0001$) ait endişe puanının arttığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre HİYB’lerin eş zamanlı kullandıkları ilaç sayılarını azaltmaya istekli olabilecekleri ve bu sayede ilaçlarına ait endişelerinin azalabileceği düşünülmektedir^[64].

İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde ilaç yükünün azaltılmasında dikkat edilmesi önerilen parametreler Şekil 2’de gösterilmiştir.

İlaç Yükünün Azaltılmasındaki Engeller

Reçeteden ilaç çıkarma müdahalelerinin uygulanabilmesinin önünde birtakım önemli engeller bulunmaktadır. Bu engeller hastanın gerekli ve kendisi için faydalı olduğunu düşündüğü bir ilaç tedavisinin kesilmesinden korkması gibi doğrudan hastaya bağlı bir faktör olabilir. Bunun önüne geçilebilmek için müdahale sürecine mutlaka hastalar da dahil edilmeli ve hastaların ilaçları hakkında görüşleri ve istekleri değerlendirilmelidir. Ayrıca hastalar, başta sağlık okuryazarlığı düşük olanlar olmak üzere, reçeteden ilaç çıkarma müdahalelerinin faydaları konusunda bilgilendirilmelidir. İlaç kullanımı konusunda bakımveren desteği alan hastalarda ise bakımverenlerin de ilaçları hakkındaki düşünceleri değerlendirilmeli ve bakımverenler reçeteden ilaç çıkarma müdahaleleri konusunda bilgilendirilmelidir^[65]. Hastayla ilişkili faktörlere ek olarak klinisyenin zaman veya eğitim eksikliği, başka bir hekimin tedavi kararına müdahil olma konusunda isteksizliği gibi klinisyene bağlı engeller de bulunmaktadır^[51,66]. Sürekli değişen bakım hedefleri, bazı ilaçları bırakmanın veya devam etmenin yararları ve zararları hakkındaki belirsizlikler de ilaç yükünün azaltılmasının önündeki engellerdendir^[66]. Özetle, HİYB’ler ve onları takip eden klinisyenlerde, viral yükün tekrar yükselmesi veya yeni advers ilaç olaylarının gelişmesine yönelik korkular nedeniyle tedaviyi basitleştirmeye yönelik istek görülmeyebilmektedir^[51,66].

SONUÇ

Etkili ART’ler HIV enfeksiyonunu kronik bir duruma dönüştürmüş ve HİYB’lerin beklenen yaşam süresini arttırmıştır. İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde yaşla birlikte gelişen komorbiditelere ve geriatrik sendromlara bağlı olarak artan ilaç yükü, tedaviye uyum da dahil olmak üzere hastayla ilişkili sonuçları olumsuz etkilemektedir. Bu durum HİYB’leri reçeteden ilaç çıkarma müdahaleleri için öncelikli gruplardan biri haline getirmektedir. Bu nedenle, ilaç rejimlerinin HİYB’lerin sağlık durumuna, tedavi hedeflerine ve tedavi tercihlerine göre bireyselleştirilmesi ve ilaç yükünün azaltılması önerilmektedir. Antiretroviral tedavinin basitleştirilmesi amacıyla uygun hastalarda tek tabletli rejimler, iki etkin maddeli rejimler ve enjekte edilebilir uzun etkili rejimlerin tercih edilmesi düşünülmelidir. Eş zamanlı ilaçların basitleştirilmesinde ise HİYB’lerin reçeteli ve reçetesiz kullandığı tüm ilaçlar kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve müdahaleler hastanın da sürece dahil edilmesi ile multidisipliner bir ekip tarafından gerçekleştirilmelidir. Ayrıca klinisyenler tarafından bu müdahalelerin uygulanmasını kolaylaştırmak amacıyla HİYB’lerde reçeteden ilaç çıkarmaya yönelik kılavuzların geliştirilmesi önerilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri Sağlama: FNBT, EK, AÇİ, KD

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics - Fact sheet. Erişim adresi: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Erişim tarihi: 02.04.2024).
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. HIV/AIDS istatistikleri. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/hiv-aids-2023.pdf> (Erişim tarihi: 02.04.2024).

3. Cattaneo D, Oreni L, Meraviglia P, Minisci D, Astuti N, Antinori S, et al. Polypharmacy and aging in people living with HIV: 6 years of experience in a multidisciplinary outpatient clinic. *Drugs Aging* 2023;40:665-74. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01037-1>
4. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A pharmacist-led program to evaluate and reduce polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in older HIV-positive patients. *Pharmacotherapy* 2017;37:1498-506. <https://doi.org/10.1002/phar.2043>
5. Kara E, Inkaya AC, Aydin Hakli D, Demirkan K, Unal S. Polypharmacy and drug-related problems among people living with HIV/AIDS: A single-center experience. *Turk J Med Sci* 2019;49:222-9. <https://doi.org/10.3906/sag-1807-295>
6. Mazzitelli M, Sasset L, Trunfio M, di Meco E, Frater A, Leoni D, et al. Use of self-prescribed medications and complementary medicines in a cohort of women with HIV. *AIDS* 2022;36:617-9. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003174>
7. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
8. Okuyan B, Babi B, Sancar M, Ay P, Yücel E, Yücel A, et al. Validation of the Turkish version of medication regimen complexity index among elderly patients. *J Eval Clin Pract* 2016;22:732-6. <https://doi.org/10.1111/jep.12526>
9. Alves-Conceicao V, Rocha KSS, Silva FVN, Silva ROS, Silva DTD, Lyra-Jr DP. Medication regimen complexity measured by MRCI: A systematic review to identify health outcomes. *Ann Pharmacother* 2018;52:1117-34. <https://doi.org/10.1177/1060028018773691>
10. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: A systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *BMJ Open* 2016;6:e010035. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010035>
11. European AIDS Clinical Society. Guidelines version 12.0, October 2023. Erişim adresi: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> (Erişim tarihi: 20.12.2023).
12. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:371-402. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
13. Lopez-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in people living with human immunodeficiency virus in the region of Madrid, Spain: A population-based study. *Clin Infect Dis* 2020;71:353-62. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz811>
14. Bastida C, Grau A, Marquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp* 2017;41:618-24.
15. İnkaya AC, Ballı FN, Kara E, Demirkan SK, Ünal S. A retrospective study: Can dual ART mitigate the risk of potential drug-drug interactions among PLWH under stable ART? *Turk J Med Sci* 2023;53:1505-11. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5718>
16. Zheng C, Meng J, Xiao X, Xie Y, Zhao D, Wang H. Polypharmacy, medication-related burden and antiretroviral therapy adherence in people living with HIV aged 50 and above: A cross-sectional study in Hunan, China. *Patient Prefer Adherence* 2022;16:41-9. <https://doi.org/10.2147/PPA.S340621>
17. Martinez-Sanz J, Serrano-Villar S, Vivancos MJ, Rubio R, Moreno S, Group HI-aCS. Management of comorbidities in treated HIV infection: A long way to go: HIV, comorbidities and aging. *Int J Antimicrob Agents* 2022;59:106493. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106493>
18. Yoshino Y, Wakabayashi Y, Kitazawa T. Changes in health and sleep quality after anti-retroviral treatment modification in Japanese people living with HIV. *J Infect Chemother* 2023;29:948-52. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.06.009>
19. Degroote S, Vandekerckhove L, Vogelaers D, Vanden Bulcke C. Patient-reported outcomes among people living with HIV on single- versus multi-tablet regimens: Data from a real-life setting. *PLoS One* 2022;17:e0262533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262533>
20. Danjuma MI, Adegboye OA, Aboughalia A, Soliman N, Almishal R, Abdul H, et al. Prevalence and global trends of polypharmacy among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf* 2022;13:20420986221080795. <https://doi.org/10.1177/20420986221080795>
21. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, den Heijer M. Occurrence of acute cardiovascular events in transgender individuals receiving hormone therapy. *Circulation* 2019;139:1461-2. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584>
22. Le A, Huang KJ, Cirrincione LR. Regulation of drug-metabolizing enzymes by sex-related hormones: Clinical implications for transgender medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2022;43:582-92. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.03.006>
23. Kalayjian A, Laszlo K, Fassler M, Schonrock Z, Delarose KE, Ly AM, et al. Patterns of psychotropic medication prescribing and potential drug-hormone interactions among transgender and gender-diverse adults within 2 years of hormone therapy. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2024;64:283-9.e2. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2023.10.005>
24. Contreras-Macias E, Gutierrez-Pizarra A, RobustilloCortes MA, Morillo-Verdugo R. High level of medication regimen complexity index correlate with worse quality of life in people living with HIV. *Rev Esp Quimioter* 2021;34:93-9. <https://doi.org/10.37201/req/097.2020>

25. Tan JY, Greene M, Blat C, Albers A, Grochowski J, Oskarsson J, et al. Examining the impact of the golden compass clinical care program for older people with HIV: A qualitative study. *AIDS Behav* 2022;26:1562-71. <https://doi.org/10.1007/s10461-021-03509-0>
26. Houssein M, İnkaya AC, Balci C, Esme M, Sönmezer MÇ, Unal S, et al. Frailty and sarcopenia among Turkish people aged 40 and above living with HIV. *HIV Med* 2022;23:1061-8. <https://doi.org/10.1111/hiv.13311>
27. Zhang W, Nilles TL, Johnson JR, Margolick JB. Regulatory T cells, frailty, and immune activation in men who have sex with men in the multicenter AIDS cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:1533-41. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv132>
28. Hawkins KL, Brown TT, Margolick JB, Erlandson KM. Geriatric syndromes: New frontiers in HIV and sarcopenia. *AIDS* 2017;31:137-46. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001444>
29. Lao-Dominguez FA, Robustillo-Cortes MLA, Morillo-Verdugo R. Drug burden index in people living with HIV over 50 years of age in a real clinical practice cohort. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)* 2023;30:2529-993X(23)00189-2. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2023.04.023>
30. Psomas CK, Hoover DR, Shi Q, Brown TT, Vance DE, Holman S, et al. Polypharmacy is associated with falls in women with and without HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2022;90:351-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002955>
31. Willig AL, Overton ET, Saag MS. The silent epidemic - frailty and aging with HIV. *Total Patient Care HIV HCV* 2016;1:6-17.
32. Sangarlangkarn A, Apornpong T, Woodard J, Jordan A, Avihingsanon A. Correlation between polypharmacy and frailty among Thai older persons living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2022;38:538-43. <https://doi.org/10.1089/aid.2021.0214>
33. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic drug burden and delirium: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:65-73. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.04.019>
34. Jakeman B, Scherrer A, Battegay M, Gunthard HF, Hachfeld A, Calmy A, et al. Anticholinergic medication use in elderly people living with HIV and self-reported neurocognitive impairment: A prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:492-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab386>
35. Lopez-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, Bellón JM, Pérez-Latorre L, López JC, et al. Potentially inappropriate medications in older adults living with HIV. *HIV Med* 2020;21:541-6. <https://doi.org/10.1111/hiv.12883>
36. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet* 2017;389:1778-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31188-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31188-1)
37. Cattaneo D, Minisci D, Formenti T, Negri C, Rizzardini G, Gervasoni C. The prescribing cascade 3.0: A case for recreational drugs in HIV. *AIDS* 2020;34:1253-5. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002547>
38. Cattaneo D, Giacomelli A, Gervasoni C. Liver injury after dietary supplements in patients living with HIV: A call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:243-4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.031>
39. Reeve E. Deprescribing tools: A review of the types of tools available to aid deprescribing in clinical practice. *JPPR* 2020;50:98-107. <https://doi.org/10.1002/jppr.1626>
40. Ianco JR, Morillo R, Abril V, Escobar I, Bernal E, Folguera C, et al. Deprescribing of non-antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:305-18. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02785-z>
41. Calza L, Colangeli V, Legnani G, Cretella S, Bon I, Viale P. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine in virologically suppressed people living with HIV-1 aged over 65 years. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2024;40:73-9. <https://doi.org/10.1089/aid.2023.0046>
42. Gibas KM, Kelly SG, Arribas JR, Cahn P, Orkin C, Daar ES, et al. Two-drug regimens for HIV treatment. *Lancet HIV* 2022;9:e868-e83. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00249-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00249-1)
43. Libre JM, Brites C, Cheng CY, Osiyemi O, Galera C, Hocqueloux L, et al. Efficacy and safety of switching to the 2-Drug regimen dolutegravir/lamivudine versus continuing a 3- or 4-drug regimen for maintaining virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus 1 (HIV-1): Week 48 results from the phase 3, noninferiority SALSA randomized trial. *Clin Infect Dis* 2023;76:720-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac130>
44. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1677. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001677>
45. Chounta V, Overton ET, Mills A, Swindells S, Benn PD, Vanveggel S, et al. Patient-reported outcomes through 1 year of an HIV-1 clinical trial evaluating long-acting cabotegravir and rilpivirine administered every 4 or 8 weeks (ATLAS-2M). *Patient* 2021;14:849-62. <https://doi.org/10.1007/s40271-021-00524-0>
46. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance therapy: week 48 pooled analysis of phase 3 ATLAS and FLAIR trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;85:498-506. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002466>
47. Thoeille P, Choong E, Cavassini M, Buclin T, Decosterd LA. Long-acting antiretrovirals: A new era for the management and prevention of HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:290-302. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab324>

48. Dilorio C, McDonnell M, McCarty F, Yeager K. Initial testing of the antiretroviral medication complexity index. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2006;17:26-36. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2005.11.003>
49. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The antiretroviral regimen complexity index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:535-44. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31811ed1f1>
50. Akbulut I, Odemis I, Atalay S, Inkaya AC. Comparison of clinician preference and HIV-ASSIST recommendations in antiretroviral therapy decision-making: A single center experience from Türkiye. *Int J STD AIDS* 2024;35:9564624241229464. <https://doi.org/10.1177/09564624241229464>
51. Guaraldi G, Milic J, Marcotullio S, Mussini C. A patient-centred approach to deprescribing antiretroviral therapy in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3425-32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa329>
52. Vinuesa-Hernando JM, Gimeno-Gracia M, Malo S, Sanjoaquin-Conde I, Crusells-Canales MJ, Letona-Carbajo S, et al. Potentially inappropriate prescriptions and therapeutic complexity in older HIV patients with comorbidities. *Int J Clin Pharm* 2021;43:1245-50. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01242-1>
53. Hanlon JT, Schmadre KE. The medication appropriateness index at 20: Where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013;30:893-900. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0118-4>
54. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 3. *Eur Geriatr Med* 2023;14:625-32. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
55. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria(R) for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023;71:2052-81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
56. Bahat G, İlhan B, Erdogan T, Halil M, Savas S, Ulger Z, et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med* 2020;11:491-8. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00297-z>
57. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311-20. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
58. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>
59. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>
60. Casajus-Navasal A, Marin-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, Gonzalez-Perez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp* 2018;42:1-4.
61. Deprescribing.org. Deprescribing guidelines and algorithms. Erişim adresi: <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/> (Erişim tarihi: 10.12.2023).
62. Reeve E, Low LF, Shakib S, Hilmer SN. Development and validation of the revised patients' attitudes towards deprescribing (rPATD) questionnaire: Versions for older adults and caregivers. *Drugs Aging* 2016;33:913-28. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0410-1>
63. Cinar M, Tekgoz E, Cinar FI, Yilmaz S. Reliability and validity of the Turkish translation of the beliefs about medicines questionnaire (BMQ-T) in patients with Behcet's disease. *Turk Thorac J* 2018;19:231. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.180108>
64. Kamal S, Bugnon O, Cavassini M, Schneider MP. HIV-infected patients' beliefs about their chronic co-treatments in comparison with their combined antiretroviral therapy. *HIV Med* 2018;19:49-58. <https://doi.org/10.1111/hiv.12542>
65. Bolt J, Abdoulrezzak R, Inglis C. Barriers and enablers to deprescribing of older adults and their caregivers: A systematic review and meta-synthesis. *Eur Geriatr Med* 2023;14:1211-22. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00879-7>
66. Thompson W, Reeve E. Deprescribing: Moving beyond barriers and facilitators. *Res Social Adm Pharm* 2022;18:2547-9. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.04.004>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ecz. Fatma Nisa BALLI TURHAN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

E-posta: nisa.balli@hacettepe.edu.tr