



HIVÇG

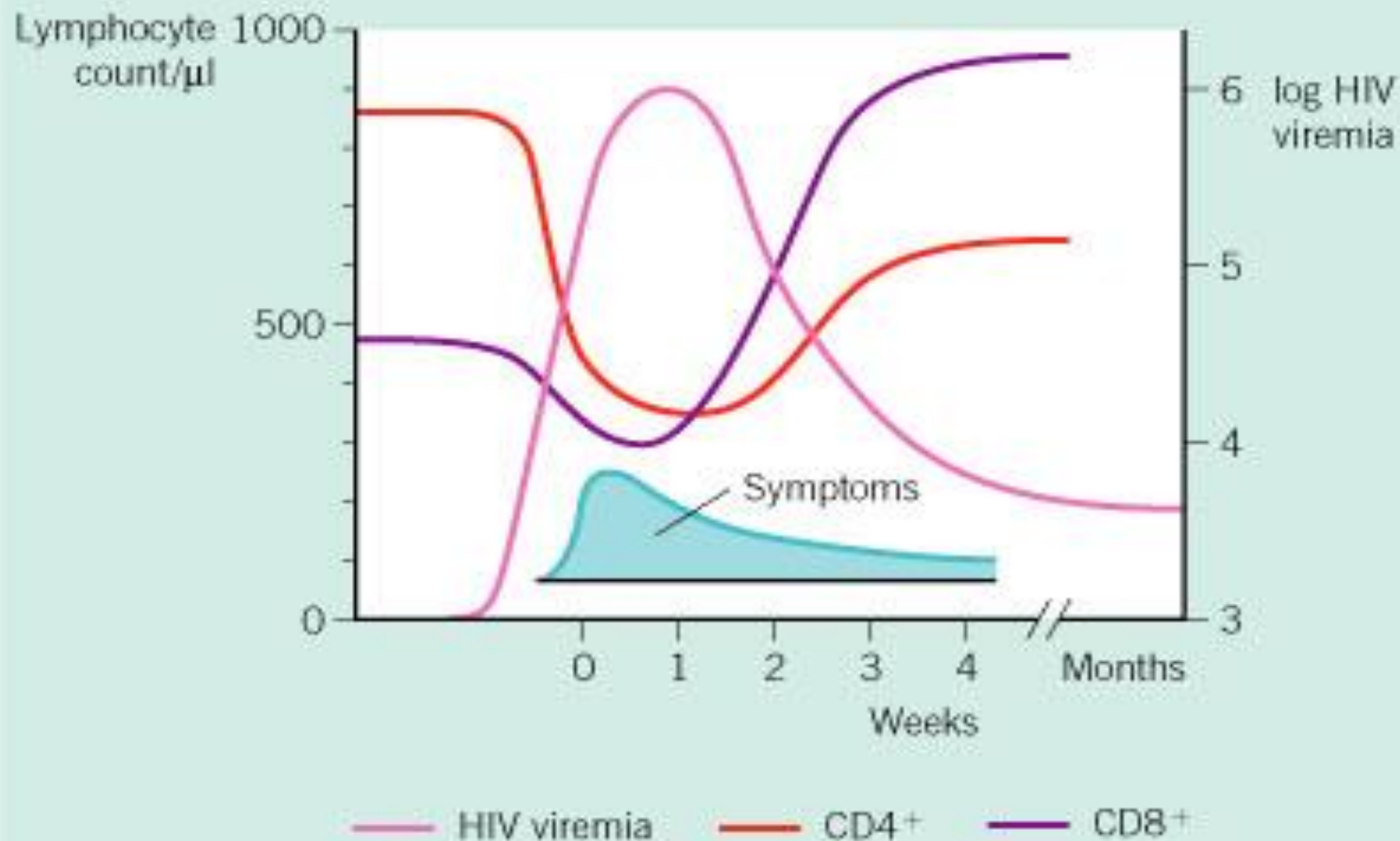
Klinik ve İmmunolojik Sınıflama ve ART Başlama Kararı Alınması

Dr. Selda Sayın Kutlu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

HIV İnfeksiyonu Seyri

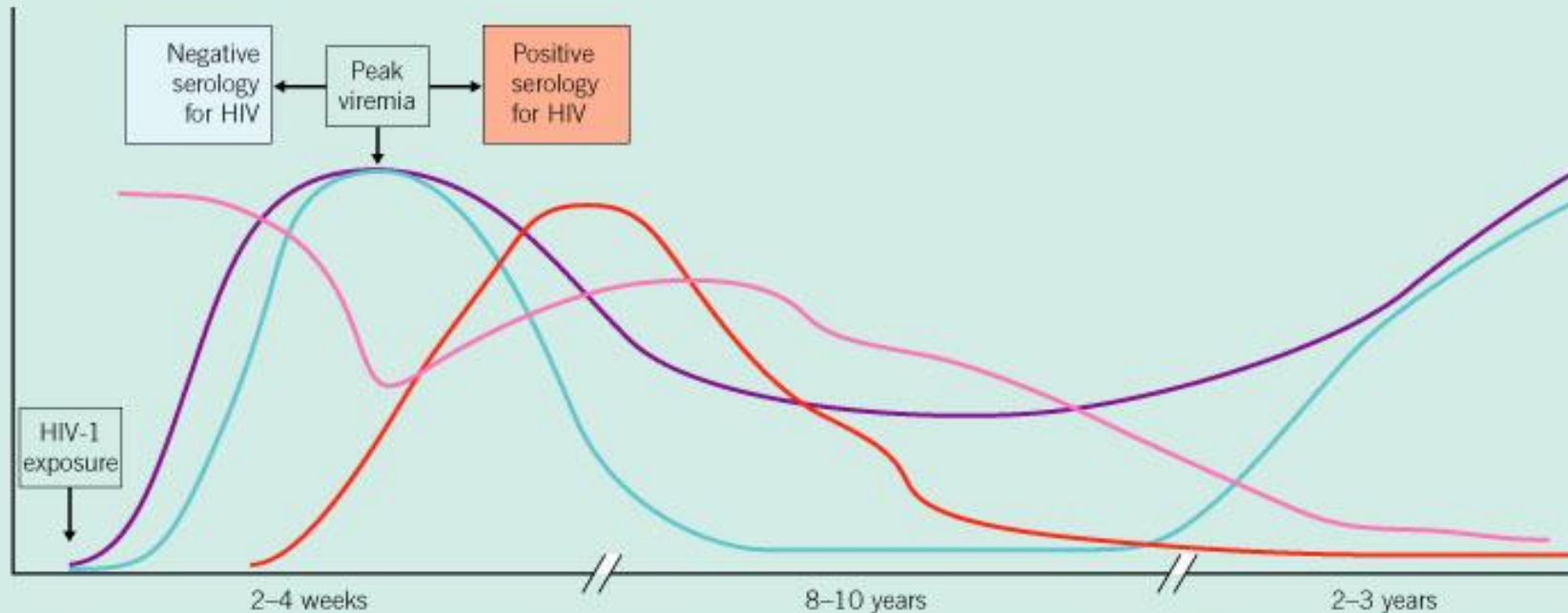
- Primer HIV infeksiyonu
- Kronik asemptomatik evre
- AIDS

CHANGES IN LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND HIV VIREMIA DURING PHI



KINETICS OF VIRAL LOAD AND IMMUNE RESPONSE DURING THE PHASES OF HIV-1 INFECTION

Levels of viral load and immune response



Acute clinical syndrome

Symptoms	% of patients
Fever	80–90
Fatigue	70–90
Rash	40–80
Headache	32–70
Lymphadenopathy	40–70
Pharyngitis	50–70
Arthralgia	5–70
Myalgia	50–70
Night sweats	50
Gastrointestinal symptoms	30–60
Aseptic meningitis	24
Oral or genital ulcers	5–20

Phase of clinical latency

Late appearance of constitutional symptoms

Overt AIDS

Severe constitutional symptoms
Opportunistic infections
Neoplasms

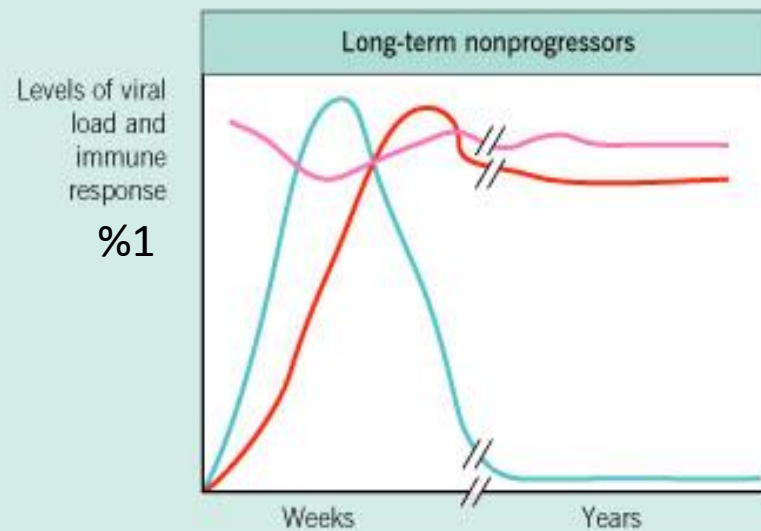
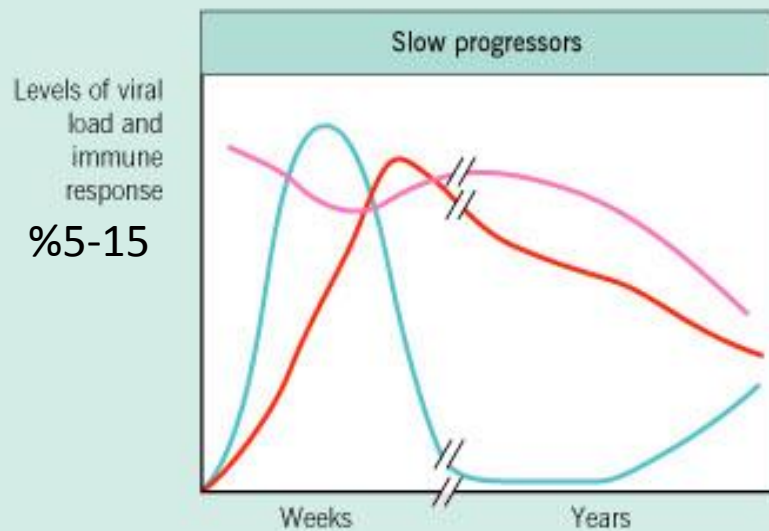
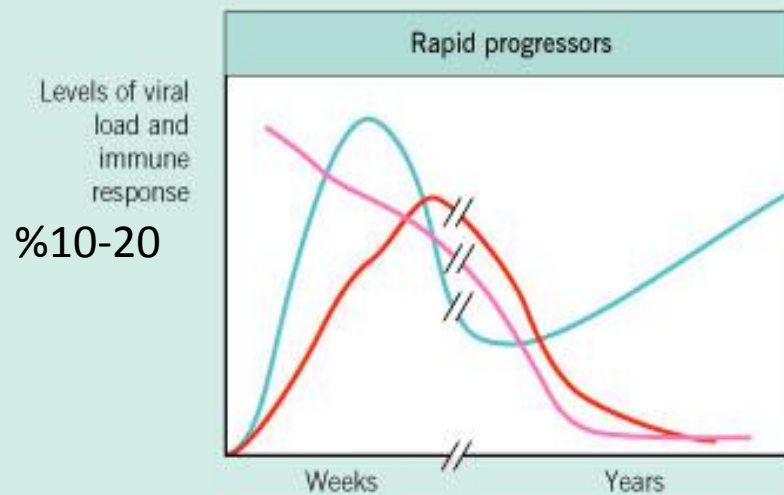
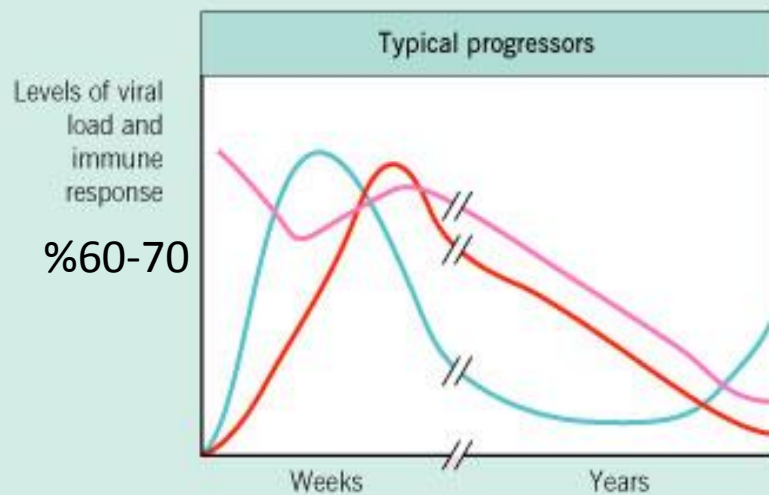
— Plasma viremia

— Immune response (HIV-1-specific cytotoxic lymphocytes)

— Viral load in lymphoid tissue

— CD4+ T lymphocyte count

CHANGES IN VIRAL LOAD, CD4⁺ T CELLS AND IMMUNE RESPONSE IN THE DIFFERENT NATURAL COURSES OF HIV-1 INFECTION



— Viremia — Immune response — CD4⁺ T lymphocytes

Primer HIV İnfeksiyonu

- Genellikle virüs ile temastan 1-6 (ort 2-4) hafta sonra başlar.
- Klinik tablo birkaç günden 10 haftaya kadar devam edebilir fakat genel olarak 14 günden kısa sürer.
- Enfeksiyonun immünopatogenezinde anahtar dönem primer HIV enfeksiyonu dönemidir.

Prognostik faktörler

- Akut infeksiyon döneminde retroviral sendrom;
 - ✓ 14 günden uzun sürmüş ise
 - ✓ Klinik belirtilerin şiddeti fazlaysa
 - ✓ SSS tutulumu varsa
 - ✓ Viral fenotip: Sinsityum oluşturmayan suşların oluşturduğu infeksiyonda hastalığın ilerlemesi daha yavaş
- Eğer kan transfüzyonu gibi yüksek viral yük ile bulaş olmuşsa, asemptomatik dönemin kısa sürmesi beklenir.
- Kronik asemptomatik dönemde ölçülen plazma HIV yükü prognozu belirler.

Primer HIV İnfeksiyonu

Semptom ve bulgu	Hasta sayısı (n, 209)	Sıklık (%)
Ateş	200	96
Adenopati	154	74
Farenjit	146	70
Döküntü	146	70
Miyalji veya artralji	112	54
Trombositopeni	94	45
Lökopeni	80	38
Diyare	67	32

Primer HIV İnfeksiyonu

Semptom ve bulgu	Hasta sayısı (n, 209)	Sıklık (%)
Baş ağrısı	66	32
Bulantı, kusma	56	27
Aminotransferaz seviyelerinde artış	56	27
Hepatosplenomegalide	56	27
Oral kandidoz	24	12
Nöropati	13	6
Ensefalopati	12	6

✓ Temas öyküsü

✓ p24 antijen testi veya

✓ >50.000 kopya/ml plazma virüs yükü

Kronik asemptomatik evre

- Persistan jeneralize lenfadenopati
- CD4 sayısı düşmeye devam eder.
- CD4 sayısı genellikle $500/\text{mm}^3$ 'ün üstündedir.

Akkiz immün yetmezlik sendromu

CD4 sayısı veya oranına göre HIV enfeksiyonunun sınıflaması

Yaşa göre CD4 T lenfosit sayısı

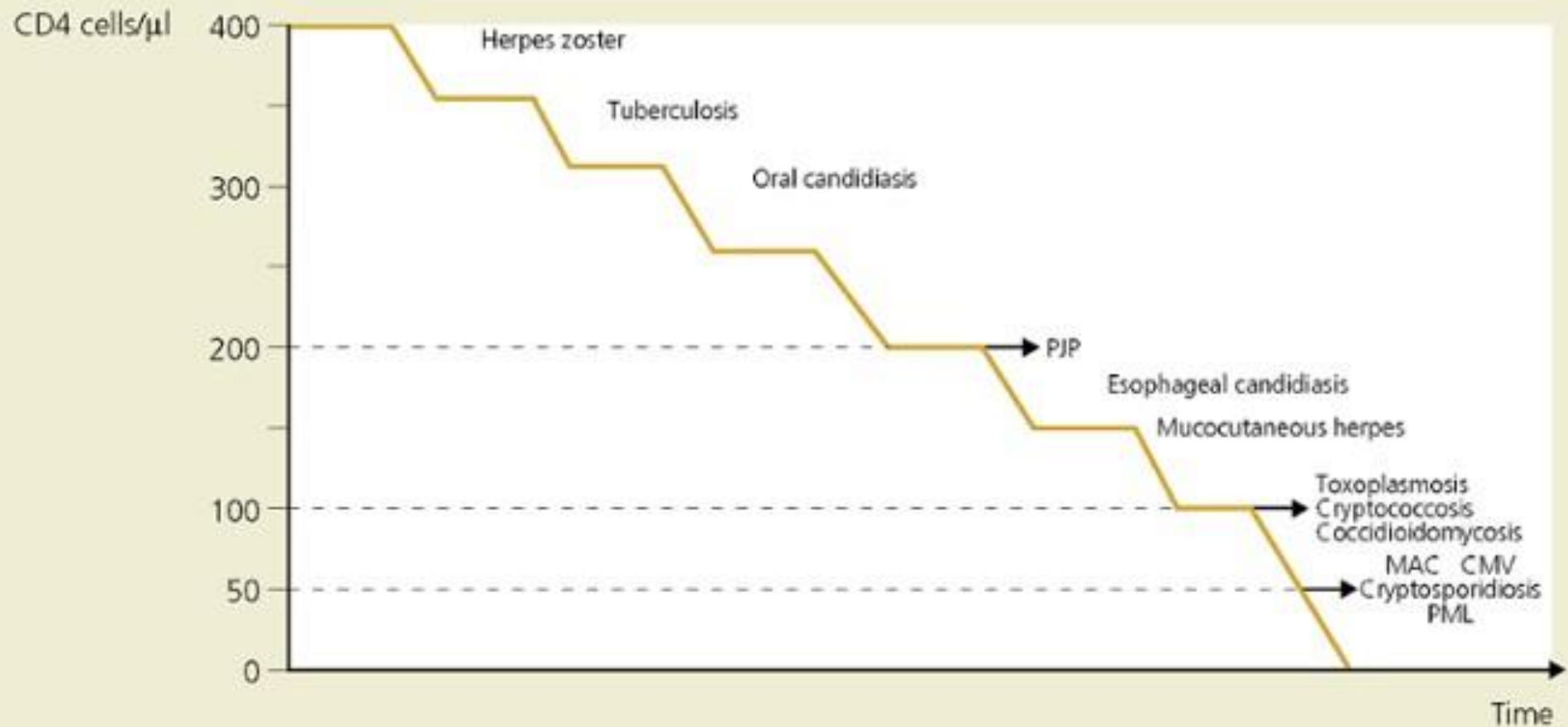
	<1 yaş		1-5 yaş		≥6 yaş	
Evre	hücre/ μ L	%	hücre/ μ L	%	hücre/ μ L	%
Evre 1	≥1,500	≥34	≥1,000	≥30	≥500	≥26
Evre 2	750–1,499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
Evre 3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

HIV enfeksiyonu sınıflama sistemi

Evre	Laboratuvar kanıtı	Klinik kanıtı
Evre 0	Doğrulanmış HIV testinden önceki 180 gün içindeki negatif veya tanımlanmamış HIV testi veya negatif veya tanımlanmamış HIV testinden 0-180 gün önce veya sonraki p24 antijeni veya HIV RNA/DNA varlığı (erken HIV enfeksiyonu)	Gerekli değil (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 1	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre /mm ³ veya CD4 T lenfosit yüzdesi ≥ 26	Gerekli değil (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 2	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı 200-499 hücre /mm ³ veya CD4 T lenfosit yüzdesi 14-25	Gerekli değil (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 3	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre /mm ³ veya CD4 T lenfosit yüzdesi <14	veya AIDS tanımlayıcı hastalık bulunması
Bilinmeyen evre	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı veya yüzdesi ile ilgili bilgi yok	ve AIDS tanımlayıcı hastalığın varlığı konusunda bilgi yok

CD4 (+) T lenfosit sayısı ve fırsatçı enfeksiyonlar

Association between opportunistic infections and CD4⁺ cell count



HIV sınıflama (CDC)

Klinik kategoriler

	A	B	C
CD4 hücre sayısı	Asemptomatik, Akut HIV/PGL	Semptomatik	AIDS ind.hast.
1. $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
2. $200-499/\text{mm}^3$	A2	B2	C2
3. $< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

A3, B3, C1-3 kategorisindeki tüm hastalar AIDS evresindedir

Kategori A

- Asemptomatik HIV infeksiyonu
- Persistan jeneralize LAP
- Akut retroviral sendrom

Kategori B

- Basiller anjiomatozis
- Orofarengeal veya rekürren vulvovajinal kandidiazis
- Servikal displazi/servikal karsinoma in situ
- Konstitusyonel semptomlar (38.5°C ateş, ≥ 1 ay ishal)
- Oral saçlı lökoplaki

Kategori B

- Herpes zoster (en az iki atak veya birden fazla dermatom)
- İdiopatik trombositopenik purpura
- Listeriyoz
- Pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle tuboovaryan abse ile komplike olmuş)
- Periferik nöropati

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi
- Kaposi sarkomu
- Ösefagiyal kandidiyaz
- Dissemine veya ekstrapulmoner MAC
- CMV hastalığı (KC, dalak veya lenf nodu hariç)
- CMV retinitisi (görme kaybıyla birlikte)

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- HIV ensefalopati
- HSV hastalığı (1 aydan uzun süren kronik ülser(ler), bronşit, pnömoni, veya ösefajit)
- Kronik intertisyel kriptosporidiyoz(>1 ay süre)
- İmmunoblastik lenfoma
- Bronş, trakea veya akciğer kandidiyaz
- *Mycobacterium tuberculosis* (pulmoner/ekstrapulmoner)

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- Ekstrapulmoner histoplazmozis
- Burkitt lenfoma
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Primer beyin lenfoması
- Kronik isosporiazis (>1 ay)
- İnvaziv servikal kanser
- Beyinde toksoplazmoz
- Rekürren salmonella (nontifoidal) sepsisemi

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- Dissemine veya ekstrapulmoner koksidiomikoz
- Dissemine yada ekstrapulmoner histoplazmoz
- Tekrarlayan bakteriyel pnömoni
- Ekstrapulmoner kriptokokkoz
- HIV'e bağlı demans [ensefalopati]
- Tükenmişlik sendrom
- Çoklu veya tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar

DSÖ'nün HIV infeksiyonu klinik sınıflaması

HIV ilişkili semptomlar	DSÖ klinik evreleme
Asemptomatik	1
Hafif semptomlar	2
İlerlemiş semptomlar	3
Ciddi semptomlar	4

DSÖ'nün HIV enfeksiyonu immünolojik sınıflaması

HIV ilişkili immünyetmezlik	Yaş ilişkili CD4 değerleri			
	<11 ay (CD4 %)	<12-35 ay (CD4 %)	<36-59 ay (CD4 %)	>5 yaş (CD4 n, %)
Yok veya önemsiz	>35	>30	>25	>500
Hafif	30-35	25-30	20-25	350-500
İleri	25-29	20-24	15-19	200-349
Ciddi	<25	<20	<15	<200 / <15

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 1**
 - ✓ Asemptomatik
 - ✓ Persistan jeneralize lenfadenopati

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 2**
 - ✓ İlimli düzeyde açıklanamayan kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'undan az kayıp)
 - ✓ Tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlar (sinüzit, otitis media, farenjit gibi)
 - ✓ Herpes zoster
 - ✓ Dudak kenarlarında iltihap (Angular cheilitis)
 - ✓ Tekrarlayan ağız ülserleri
 - ✓ Papular kaşıntılı erüpsiyonlar
 - ✓ Seboreik dermatit
 - ✓ Fungal tırnak infeksiyonları

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 3**

- ✓ Açıklanamayan ciddi kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı)
- ✓ Bir aydan uzun süren açıklanamayan kronik diyare
- ✓ Açıklanamayan bir aydan uzun süreli persistan ateş ($>37.6^{\circ}\text{C}$)
- ✓ Persistan oral kandidoz
- ✓ Oral saçlı lökoplaki

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 3**

- ✓ Pulmoner tüberküloz
- ✓ Ciddi bakteriyel infeksiyonlar (pnömoni, ampiyem, piyomiyozit, kemik ve eklem infeksiyonları, menenjit, bakteriyemi gibi)
- ✓ Akut nekrotizan ülseratif stomatit, gingivit, periodontit
- ✓ Açıklanamayan anemi (<8 g/dL), nötropeni ($<0.5 \times 10^9/L$), kronik trombositopeni ($<50 \times 10^9/L$)

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 4**

- ✓ HIV tükenmişlik sendromu
- ✓ *Pneumocystis jirovecii*
- ✓ Tekrarlayan ciddi bakteriyel pnömoni
- ✓ Kronik herpes simpleks infeksiyonu (1 aydan uzun süreli orolabial, genital veya anorektal tutulum veya herhangi visseral tutulum olması)
- ✓ Ösefagial kandidoz veya trakeal, bronş veya AC kandidozu
- ✓ Akciğer dışı tüberküloz

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 4**

- ✓ Kaposi sarkomu
- ✓ Sitomegalovirus infeksiyonu (retinit veya diğer organların infeksiyon)
- ✓ Santral sinir sistemi toksoplazmoz
- ✓ HIV ensefalopatisi
- ✓ Akciğer dışı kriptokokkoz (menenjit dahil)
- ✓ Yaygın nontüberküloz mikobakteriyel infeksiyon
- ✓ Progressif multifokal lökoensefalopati

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 4**

- ✓ Kronik kriptosporidiyoz (ishal ile seyreden)
- ✓ Yaygın mikozlar (koksidioidomikoz veya histoplazmoz)
- ✓ Tekrarlayan non tifoidal Salmonella bakteriyemisi
- ✓ Lenfoma (serebral veya B-hücreli non-Hodgkin's) veya diğer solid HIV-ilişkili tümörler
- ✓ İnvaziv servikal karsinoma
- ✓ Atipik yaygın leishmanyoz
- ✓ Semptomatik HIV-ilişkili nefropati veya semptomatik HIV-ilişkili kardiomyopati

CDC ve DSÖ evreleme sistemlerinin karşılaştırılması

DSÖ evre	DSÖ T lenfosit sayısı, %	CDC evre	CDC T lenfosit sayısı , %
Evre 1 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı $\geq$ 500 hücre/mm ³	Evre 1 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı $\geq$ 500 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit $\geq$ %26
Evre 2 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 350-499 hücre/mm ³	Evre 2 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 200-499 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit %14-25
Evre 3 (ileri HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 200-349 hücre/mm ³	Evre 2 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 200-499 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit %14-25
Evre 4 (AIDS)	CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit <%15	Evre 3 (AIDS)	CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit <%14

Tedavi başlama kararı

Asemptomatik erişkin HIV hastalarında yıllar içinde değişen, CD4 sayılarına göre ART başlama önerileri

[illegible]

Erken ART başlamanın yararları

- Hasta için
 - HIV ilişkili morbiditeler azalmakta
 - Yaşam beklentisi artmakta
- Halk sağlığı için
 - HIV bulaş oranı azalmakta

HIV Tedavisi

- Yeni ilaçlar (daha az toksik, tolerabilitesi yüksek, ilaç etkileşimi az)
- Yeni yaklaşım: Tanı sonrası ART başlanmalı
 - ✓ START çalışması ^(a)
 - ✓ TEMPRANO çalışması ^(b)
- START çalışmasından son veriler; Asemptomatik ART naif, CD4 sayısı >500 hücre/mm³ olan tüm alt gruplarda ART'nin ertelenmeden hemen başlanması, ART'nin ertelenmesine göre riski azaltmada üstün ^(c)

TEMPRANO çalışması: Ciddi olaylar

Breakdown of Serious Events in TEMPRANO Study (n=2056)

	Overall (n=2056)	WHO ART (n=511)	WHO ART + IPT (n=512)	Early ART (n=515)	Early ART + IPT (n=518)
Total events	204	75	60	41	28
All cause death	47	16	10	13	8
TB (pulmonary, disseminated)	85 (43, 42)	41 (20, 21)	16 (4, 12)	17 (11, 6)	11 (8, 3)
Bacterial	56	14	28	7	7
AIDS cancers	5	1	2	1	1
non-AIDS cancers	4	0	3	0	1
Other non-AIDS events	7	3	1	3	0

TEMPRANO çalışması

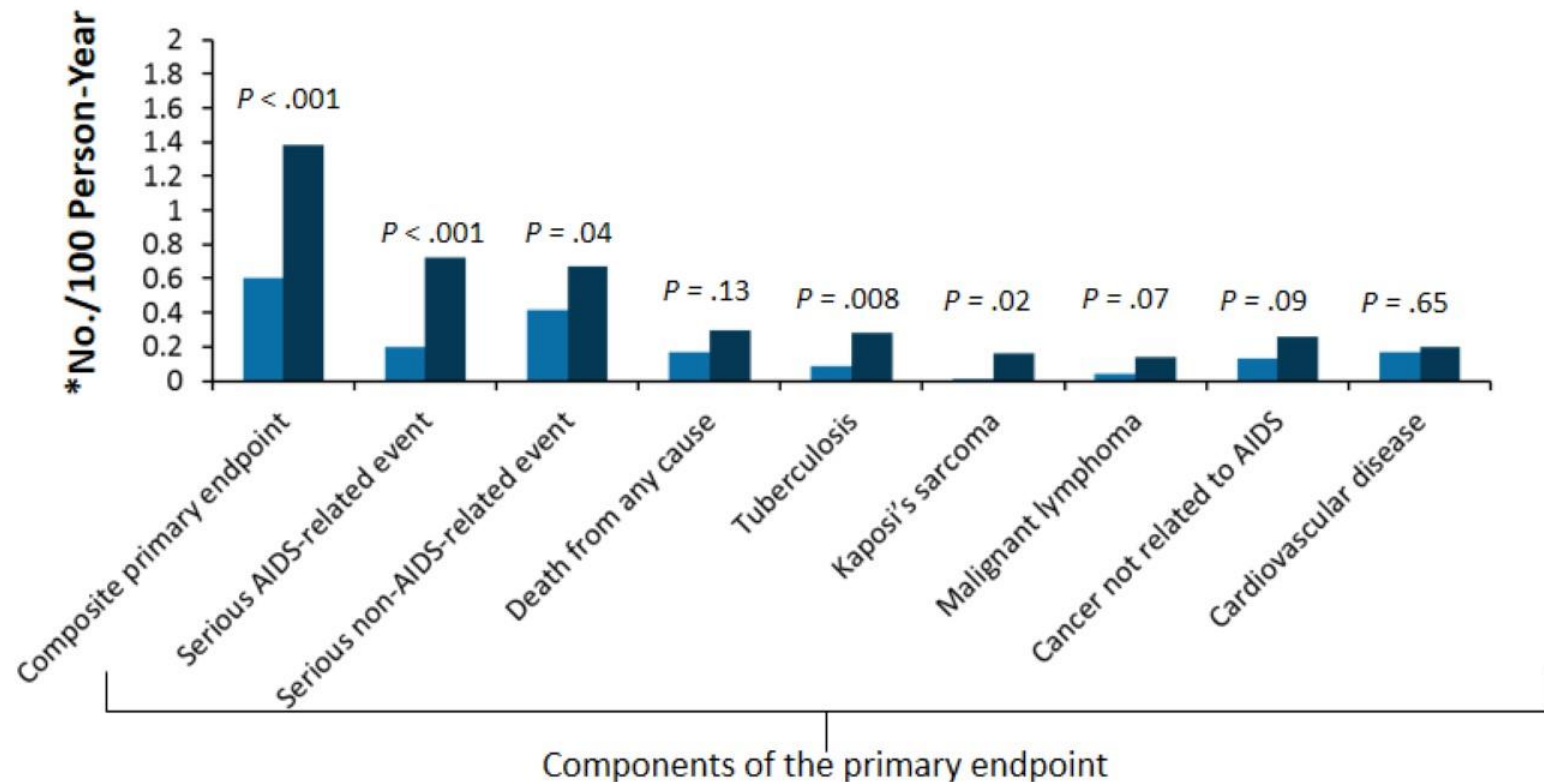
Severe Morbidity in TEMPRANO Study at 30 Months

	% Events	n	Rate/100 PY	adj HR	P Value
WHO ART	11.4%	111	4.9		
Early ART	6.6%	64	2.8	0.56	.0002
No IPT	10.7%	104	4.7		
IPT	7.2%	71	3.0	0.65	.005

START çalışması: Asemptomatik HIV enfeksiyonunda ART'nin erken başlanması

- CD4 sayısı >500 hücre/mm³
- CD4 sayısı <350 hücre/mm³
- Erken başlanan grupta;
 - ✓ AIDS ilişkili olaylarda %72 azalma
 $P < 0.001$
 - ✓ AIDS ilişkili olmayan olaylarda %39 azalma
 $P = 0.04$

START çalışması: Asemptomatik HIV enfeksiyonunda ART'nin erken başlanması



Tedavi başlama kararı

- ART başlanacağında tedavinin yararları konusunda hastanın bilgilendirilmesi önemlidir.
- Tedavi uyumu için stratejilerin belirlenmesi gereklidir.
- Vaka bazında klinik ve/veya psikososyal faktörler nedeniyle tedavi ertelenebilir. Ancak tedavi en kısa sürede başlanmalıdır.

ART kararını etkileyen faktörler

- Sistemik değerlendirme
 - ✓ Depresyon
 - ✓ Bilişsel problemler
 - ✓ Alkol ve uyuşturucu kullanımı
- Görüşme
 - ✓ Sosyal destek ve bilgi verme
 - ✓ Sağlık sigortası ve süreklilik
 - ✓ İlaç temini için sağlık güvencesi
 - ✓ Tedavi ilişkili faktörler

Tedavinin hızla başlanması gereken endikasyonlar (EACS)

- Akut infeksiyon
- Ciddi veya uzun süreli semptomlar
- Nörolojik hastalıklar
- ≥ 50 yaş
- CD4 sayısı < 350 hücre/ μL

Tedavinin hızla başlanması gereken endikasyonlar (DHHS)

- **HIV infekte gebe kadınlar**
- **AIDS tanımlayıcı hastalık (HIV ilişkili demans ve AIDS ilişkili kanserler dahil)**
- **Akut fırsatçı enfeksiyonlar**
- **CD4 T hücre sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan hastalar**
- **HIV ilişkili nefropati**
- **Akut /erken HIV enfeksiyonu**
- **HIV/HBV koinfeksiyonu**
- **HIV/HCV koinfeksiyonu**

Tedavinin hızla başlanması gereken endikasyonlar (DSÖ)

- **Ciddi veya ilerlemiş HIV hastalık dönemi (DSÖ evre 3 veya 4)**
- **CD4 sayısı ≤ 350 hücre/mm³**
- **HIV ve aktif tüberküloz hastalığı olanlar**
- **HBV'e bağlı ciddi kronik karaciğer hastalığı varlığı**
- **Cinsel eşi HIV negatif olanlar**
- **HIV infekte gebe ve emziren kadınlar**

ART'nin ertelenmesi gereken durumlar var mı?

- Kriptokokkal ve tüberküloz menenjitli
 - ✓ Hızlı tedavi, ciddi IRIS riskini artırabilir
 - ✓ Kafaiçi infeksiyon varlığında ART başlandığında IRIS semptom ve bulguları yakından takip edilmelidir

Kriptokokkoz ve ART başlama zamanı

- **Kriptokokkal menenjit:** ART'nin, antifungal tedavi başlangıcından 2-10 hafta sonra başlanması düşünülmelidir (BIII).
 - ✓ Tedavi ertelenmesi özellikle kafa içi basınç artışı veya BOS hücre sayısı düşük olanlarda daha önemli
- Diğer kriptokok formlarında IRIS riski daha düşük
 - ✓ ART'nin, antifungal tedavi başlangıcından 2-4 hafta sonra başlanması düşünülmelidir (BIII).

Kriptokokkoz ve ART başlama zamanı

- **Kriptokokkal menenjit:**
 - ✓ Antifungal tedavi amfoterisin B içeren rejimle başlanmış ise, ART 4 hafta ertelenmeli
 - ✓ Antifungal tedavi yüksek doz flukonazol olarak başlanmış ise, ART 4-6 hafta ertelenmeli
(koşullu öneri, düşük kaliteli kanıt düzeyi)

Tüberküloz menenjit ve ART başlama zamanı

- Tüberküloz menenjitinde erken ART başlanması sonucu ciddi yan etkiler görülmüş.
- Tbc menenjitli hastalarda erken dönemde ART başlanması durumunda dikkatli olunmalıdır (AI)
- Tbc tedavisinin başlangıcından iki ay sonra ART başlanması, ciddi yan etkilerin daha az görülmesini sağlamış.

DHHS, DSÖ, 2016

Tüberküloz tedavisi ve ART başlama zamanı

- **CD4 sayısı <50 hücre/mm³:** ART en kısa zamanda; tbc tedavisinin başlangıcının ilk iki haftasında başlanmalı (AI)
- **CD4 sayısı ≥ 50 hücre/mm³:** ART, tbc tedavisinin başlangıcının ilk sekiz haftasında başlanmalı (AIII)

“İnsan; denizin olmadığı yerde
umut adına martı olmalı...”
Nazım Hikmet

Yeni yılınız kutlu olsun

