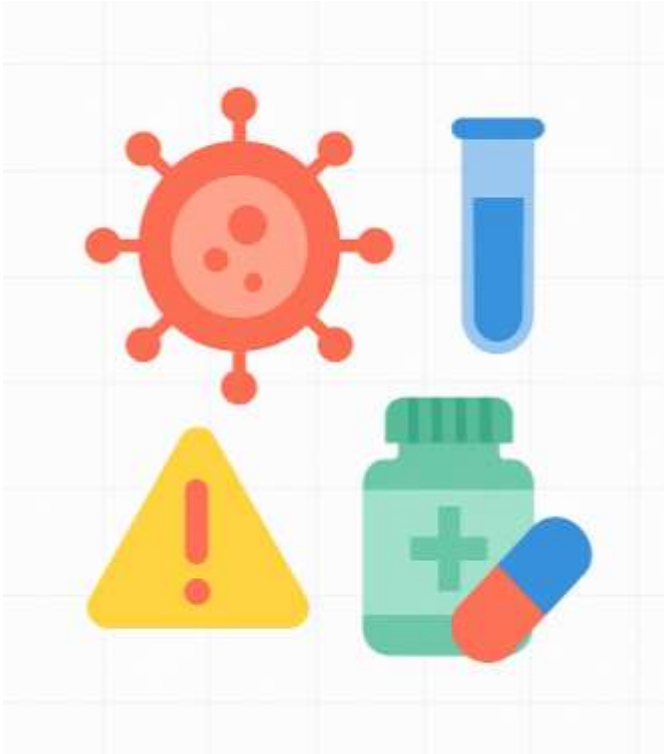
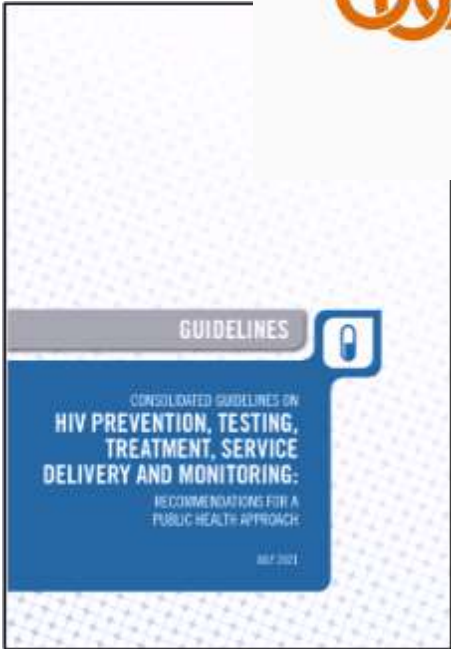


ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE BAŞLARKEN- NE ZAMAN, NASIL, KİME?

Tedavi Başlama Kriterleri



Uzm. Dr. Merve ÜSTÜNER DOĞAN
Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Eylül 2025, Adana





CLINICAL GUIDELINES PROGRAM

NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH AIDS INSTITUTE | HIV • HCV • STI • SUBSTANCE USE • LGBTQ+ HEALTH

Rapid ART Initiation

Updates, Authorship, and Related Resources

Date of current publication	March 11, 2025
Highlights of changes, additions, and updates in the March 11, 2025 edition	In the Choosing a Regimen for Rapid ART Initiation section: Text added on avoiding ABC in an initial ART regimen because of the association between ABC use and increased cardiovascular risk.
Intended users	Clinicians in New York State who provide medical care to adults who are diagnosed with HIV infection
Lead author	Asa E. Radix, MD, MPH, PhD, FACP, AAHIVS

Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel

Rajesh T. Gandhi, MD; Raphael J. Landovitz, MD; Paul E. Sax, MD; Davey M. Smith, MD; Sandra A. Springer, MD; Huldrych F. Günthard, MD; Melanie A. Thompson, MD; Roger J. Bedimo, MD; Constance A. Benson, MD; Susan P. Buchbinder, MD; Brenda E. Crabtree-Ramirez, MD; Carlos del Rio, MD; Ellen F. Eaton, MD; Joseph J. Eron, Jr, MD; Jennifer F. Hoy, MBBS; Clara Lehmann, MD; Jean-Michel Molina, MD; Donna M. Jacobsen, BS; Michael S. Saag, MD

 IAS-USA
International Antiviral Society–USA



EACS

European
AIDS
Clinical
Society

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV



Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 (2023 interim update)



Clinical Infectious Diseases

 IDSA GUIDELINES

 hivma

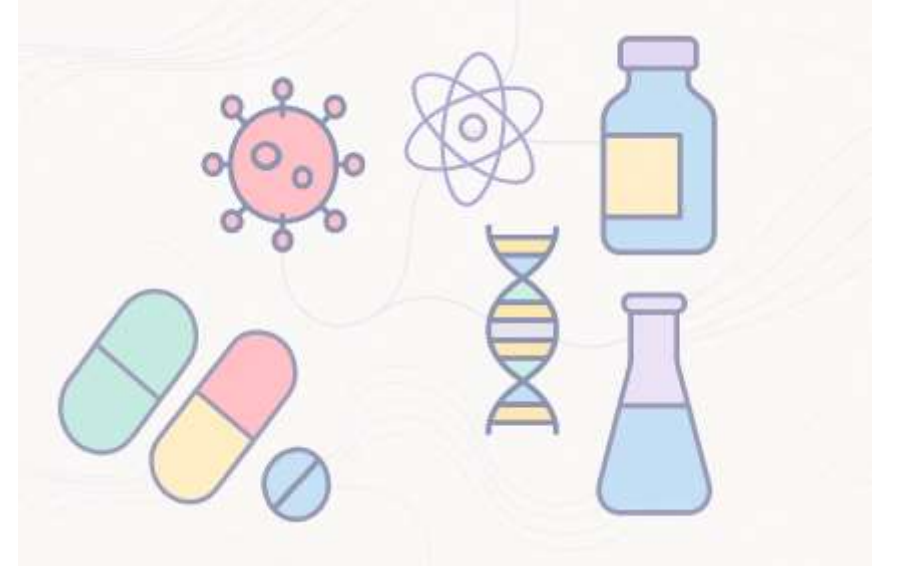


Primary Care Guidance for Providers Who Care for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2024 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Michael Horberg,^{1,4} Melanie Thompson,^{1,4,5} Allison Agwu,⁷ Jonathan Colasanti,⁴ Marwan Haddad,⁴ Manta Jain,⁶ Grace McConsey,⁷ Asa Radix,⁸ Natalia Rakhmanina,⁹ William R. Short,¹⁰ Talika Singh,¹¹ and Hansel Tookes¹²

Sunum Planı

- Neden Antiretroviral?
- Ne zaman Antiretroviral?
- Kime Antiretroviral?
- Nasıl Başlanmalı?
- İlk değerlendirme ve Kılavuz önerileri
- Ülkemizdeki durum?



Neden Antiretroviral Tedavi (ART)?



Kalıcı viral baskılanmayı sağlamak



Bağışıklık fonksiyonunun iyileştirilmesi ve korunması



AIDS ve AIDS ile ilişkili olmayan morbidite ve mortalitenin azaltılması



Bulaşı önleyerek toplum sağlığına katkı sağlamak



İlaç direncini önlemek

Neden ART?



Yüksek CD4 hücre sayımlarında bile morbidite ve mortalitede artış



CD4 hücre sayısı yüksek veya hatta normal aralıkta olan hastalarda ART'ye başlandığında hem morbiditenin hem de mortalitenin iyileştiğini gösterilmiştir.^{1,2}

1.El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006;355(22):2283-2296

2. Kitahata, et al. "Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival." New England Journal of Medicine 360.18 (2009): 1815-1826.

Ne Zaman ART?

Tüm kılavuzlarda; akut HIV enfeksiyonu teşhisi konan hastalar da dahil olmak üzere, 'CD4 hücre sayısından bağımsız' olarak ART'ye başlanması önerilmektedir.

95-95-95 Hedefi (UNAIDS 2025)



Ne Zaman ART?

- ART'nin CD4 sayımları düşene kadar ertelenmesi ve saptanabilir viremi kümülatif süresi → AIDS ilişkili ve AIDS dışı durumlar için önemli risk faktörü
- Geç ART başlananlarda zayıf immünolojik iyileşme (ileri yaş*)
- CD4 T lenfosit sayısındaki düzelme, ART başlangıcındaki CD4 sayısı ile doğrudan ilişkili. ¹⁻³
 - CD4 <350 → ART başlanan birçok kişide 10 yıla kadar sonra bile >500 CD4 sayısına ulaşamamakta ^{1,2}
 - Daha yüksek CD4 sayısı ile tedaviye başlayanlara göre daha kısa yaşam beklentisi ³



1. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis. 2007;44(3):441-446
2. Palella FJJ, Armon C, Chmiel JS, et al. CD4 cell count at initiation of ART, long-term likelihood of achieving CD4 >750 cells/mm³ and mortality risk. J Antimicrob Chemother. 2016;71(9):2654-2662.
3. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One. 2013;8(12):e81355.

Kılavuzlar hastaya tanının koyulduğu gün ya da tanıyı takip eden birkaç gün (ilk 72 saat) içinde ART başlanması önermektedir.

hemen (“immediate”)
hızlı (“rapid”)
aynı gün (“same-day”)



- Acil ART, teşhis konduktan sonra, diğer sonuçların çıkmasını beklemeden aynı gün, hatta aynı vizit içinde tedavinin başlanmasıdır.
- Hızlı ART, tanı anından itibaren yedi gün içerisinde ilaçlara başlanmasıdır.



“Western Blot test ve/veya HIV RNA test sonuçları beklenmeden”

 KILAVUZ	 HIZLI TEDAVİ ÖNERİLERİ
EACS	Aynı gün ART'ye başlanmasını önerir
DHHS	Mümkün olduğu kadar erken (tanı anında (mümkünse) veya hemen sonrasında)
WHO	Başlamaya hazır olan kişilere aynı gün (güçlü öneri) veya hızlı başlangıç (yedi gün içinde)
HIV/AIDS EL KİTABI	Tıbbi endikasyon ve kontrendikasyonlardan ödün vermeden, HIV ile yaşayan kişinin hazır olduğu mümkün olan en kısa zamanda başlanmasını önerir
IAS-USA	Mümkün olduğunca erken (ideal olarak 7 gün içinde, hatta tanı konulduğu gün veya ilk klinik ziyarette)

RESEARCH ARTICLE

Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial

Sydney Rosen^{1,2*}, Mhairi Maskew², Matthew P. Fox^{2,3}, Cynthia Nyoni², Constance Mongwenyana², Given Maletse², Ian Sanne², Dorah Bokaba⁴, Celeste Sauls², Julia Rohr¹, Lawrence Long²

RKÇ, Güney Afrika, 377 hasta

Hızlı tedavi ile standart tedavi(2-4 hf sonra)

10 ay sonra viral baskılanma

- hızlı gruptaki hastaların %64'ü
- standart gruptaki hastaların %51'i

ART kullanımını %36, viral baskılanmayı %26 oranında artırmıştır.

Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho

The CASCADE Randomized Clinical Trial

Niklaus D. Labhardt, MD^{1,2,3}; Isaac Ringera, RN⁴; Thabo I. Leione, MPH⁴; et al

RKÇ, Sahra altı Afrika

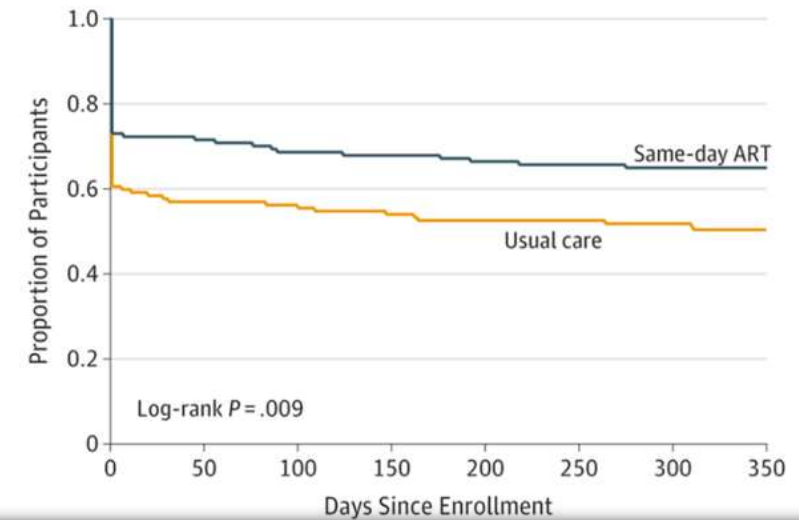
60 kırsal köy + 17 kentsel alandan:
6655 hanede HIV testi → 278 HIV (+) birey

Aynı gün evde ART tedavisine başlanması, standart klinik bakıma kıyasla;

- 3. ayda bakıma bağlanmayı (%68,6'ya karşı %43,1)
- 12. ayda HIV virüsünün baskılanmasını (%50,4'e karşı %34,3) önemli ölçüde artırmıştır.

Figure 2. Kaplan-Meier Curves for Retention in Care

A All participants



Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy

Nathan Ford^{a,b}, Chantal Migone^a, Alexandra Calmy^c,
Bernhard Kerschberger^d, Steve Kanters^e, Sabin Nsanzimana^{f,g},
Edward J. Mills^h, Graeme Meintjesⁱ, Marco Vitoria^a,
Meg Doherty^a and Zara Shubber^j

Background: Recent attention has focused on the question of how quickly antiretroviral therapy (ART) should be started once HIV diagnosis is confirmed. We assessed whether rapid ART initiation improves patient outcomes.

Meta-analiz sonuçlarına göre:

Tanı ile aynı gün ART başlama, 12. ayda viral baskılanma ve takip-tedavide kalma oranlarında artış

Tanı sonrası 90 gün içinde tedavi başlanmış olma ihtimali daha yüksek

Aynı zamanda hızlı ART seçeneğinin sunulması → takip eden 90 gün ART başlama kararında artış

Maliyet etkin



Kime Hızlı ART?



AIDS'i tanımlayıcı
hastalığı olanlar



Akut veya yakın
zamanda alınmış
HIV enfeksiyonu



Gebeler

Bu alt popölasyonlarda tedaviyi geciktirmek, yüksek morbidite, mortalite ve HIV bulaşma riskleri ile ilişkilendirilmiştir.

Kime Acil ART?

Tedaviye uyumun ciddi düzeyde sorun yaratabileceği kişilerde, virüs bulaşını engelleyebileceği için tercih edilebilir.

Gebeliğin son döneminde başvuran tedavisiz kişilerde, anneden bebeğe HIV geçişini engellemek için de acil tedavi başlanması kuvvetle önerilir.

Özetle; Neden HIV Tanı Günü ART?

Bireylerin, ilk HIV teşhisi (veya ilk klinik ziyareti) ile ART'nin reçete edildiği zaman arasında takibe gelmeme ihtimali olduğu için tanı günü tedavi başlama stratejisi önerilmiştir.



Primer HIV Enfeksiyonunda Tedaviye Başlama Yaklaşımı



Primer HIV enfeksiyonu saptanan tüm HIV pozitif kişilere tedavi önerilir.

- Düşük başlangıç CD4 hücre sayısı
- Yüksek plazma viral yükü (>100.000 kopya/mL)
- Negatif testten sonraki 12 hafta içinde tanı alan

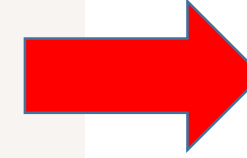
Daha hızlı hastalık
progresi

Primer HIV Enfeksiyonunda Tedaviye Başlama Yaklaşımı



Primer HIV enfeksiyonu saptanan tüm HIV pozitif kişilere tedavi önerilir.

-  **Akut enfeksiyon**
-  **Semptomların şiddetli veya uzun süreli olması**
-  **Nörolojik hastalık varlığı**
-  **Yaş ≥ 50**
-  **CD4 T lenfosit < 350 hücre/mm³**



ACİL ART

Akut HIV Enfeksiyonunda Hızlı ART

 Avantajları	 Dezavantajları
✓ Bağışıklık sisteminin optimal seviyelerde düzelme olasılığı artar ↑ ✓ Yüksek viremiye bağlı bulaş riski ↓ ✓ Yüksek viremiye bağlı hastalık gelişimi ve hızlı ilerleme riski ↓ ✓ Viral rezervin sınırlanması	✓ Hazır hissetmeme, kabullenmeme ve duygusal zorluklar nedeniyle ART'ye karşı uyum ve direnç sorunu ✓ Aynı gün tedaviye başlama durumunda, seçilen ART rejiminin yan etkileri faydalarının önüne geçebilir.

Hızlı ART Güvenli mi?

Hızlı ART başlangıcı için belirlenen rejimlerin çoğu, mevcut kılavuzlarda ilk tedavi için önerilen rejimlerle aynı

Bu rejimler iyi tolere edilir ve etkilidir

Mevcut ilaç direnci yaygınlığına göre ilaç direnci olasılığı düşük

Dirençle ilişkili mutasyon saptanan hastalarda dahi viral baskılanma sağlanmış ^{1,2}

1. Halperin J, Butler I, Conner K, et al. Linkage and antiretroviral therapy within 72 hours at a federally qualified health center in New Orleans. AIDS Patient Care STDS. 2018;32(2):39-41.
2. Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a rapid initiation model of care for HIV-1 infection: primary analysis of the DIAMOND study. Clin Infect Dis. 2020;71(12):3110-17.

Hızlı ART Riskleri/Dezavantajları?



Kişiye özel bir ART rejimi olanağının kısıtlanması



Hasta uyumu ve viral baskılanmanın yetersiz olması



Daha erken ilaç direnci geliştirme ve gelecekte antiretroviral seçeneklerin kısıtlanması olasılığı



Uzun dönemde ART ilişkili kümülatif yan etkiler

Yeni teşhis konmuş bireylere hazırlanma fırsatı

Kliniğin aynı gün ART sunma kapasitesi?

Volberding, P. A., & Deeks, S. G. (2010). Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet*, 376(9734), 49-62.

Barth et al. (2012). Accumulation of drug resistance and loss of therapeutic options precede commonly used criteria for treatment failure in HIV-1 subtype-C-infected patients. *Antiviral therapy*, 17(2), 377-386

BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 (2023 interim update)

Hızlı ART Başlatma Protokolü

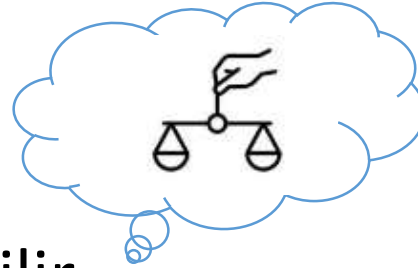
Hızlı ART başlat (A1)

- Yeni reaktif bir hasta başı HIV testi sonucu,
- Şüpheli akut HIV enfeksiyonu veya bilinen HIV enfeksiyonu
- Daha önce ART kullanmamış olmak (PrEP ve PEP hariç) veya sınırlı sayıda antiretroviral ilaç kullanımı
- Şüpheli kriptokok veya TB menenjit ve CMV retinitisi dahil olmak üzere ART başlangıcının ertelenmesini gerektiren tıbbi bir durum veya spesifik fırsatçı enfeksiyon yoksa

Hızlı ART Başlatma Protokolü

Klinisyenler temel laboratuvar test sonuçları beklenirken ART başlatabilir. (A3)

- Tarama testi (+)
- Doğrulama testi (-) → ART kesilebilir



ART'yi Ne Zaman Erteleyelim?

🔍 Baş ağrısı, bulantı veya kusma, ışığa duyarlılık ve mental durum değişiklikleri dahil olmak üzere menenjiti düşündüren belirti veya semptomlarla başvuran hastalar

- Kriptokok veya tüberküloz menenjit?

🔍 CMV retinitini düşündüren semptomlarla başvuran hastalar

- Pulmoner/intrakraniyal/oftalmolojik takip
- İleri değerlendirme

Tüberküloz (TB) Koenfeksiyonlarında ART Ne Zaman Başlanmalı?

- Çoğu fırsatçı enfeksiyon için → tedaviye başlandıktan en geç 2 hafta içinde
- Aktif TB olan kişilerde, TB menenjitisi bulgusu yoksa, TB tedavisine başlandıktan sonraki 2 hafta içinde ART başlanmalıdır.
 - Özellikle CD4+ hücre sayısı $50/\mu\text{L}$ altında olanlar !!



Tüberküloz (TB) Koenfeksiyonlarında ART Ne Zaman Başlanmalı?

- TB menenjitisi olan kişilerde
 - Klinik ve BOS iyileşmesine göre TB menenjitisi kontrol altına alındıktan sonra, 2 ila 4 hafta içinde ART başlanmalıdır. (En az 2 haftalık anti-TB tedavi)
- Gebelerde, CD4 sayısından bağımsız, mümkün olan en erken dönemde ART'ye başlanmalı.



Kriptokokal Menenjit

- Kriptokokal menenjit olan hastalar; intrakraniyal basınç ve IRIS açısından yakından izlenebiliyorsa ve tedavi edilebiliyorsa, antiretroviral tedaviye (ART) başlama zamanı:
 - Antifungal tedaviye başladıktan 2 ila 4 hafta sonra önerilmektedir.

2. haftada ART başlanması

- Klinik olarak iyileşen
- İntrakraniyal basıncı kontrol altında olan
- Antifungal tedavi sırasında BOS kültürleri negatifleşen
- Yakın izleme devam edilebilen

Kriptokokal menenjit

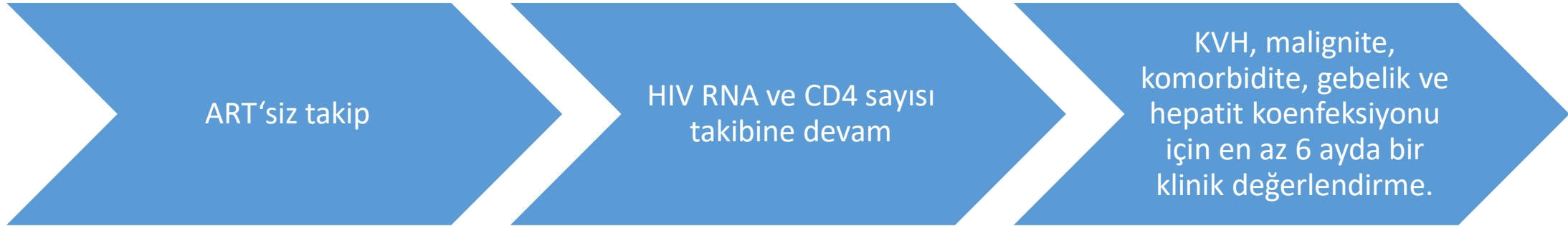


- Bu kriterleri karşılamayan hastalar için ART, antifungal tedaviye başladıktan 4-6 hafta sonra ertelenmelidir.
- ART-naif, asemptomatik kriptokokal antijenemisi olan ve lomber ponksiyon sonucu negatif çıkan bireyler için:
 - Hemen ART başlanması ve önleyici flukonazol tedavisi önerilir.

HIV Kontrolü Sağlayan Kişiler (Elit Kontrol Sağlayanlar)

Yüksek CD4 sayısına sahip ve HIV viral yükü < 200 kopya/mL olan kişiler
(~ %0,5)

- Düşük düzeyde bile olsa HIV replikasyonunun devam eder
- HIV hastalığının ilerlemesine dair kanıtları olan viral kontrolörler için ART şiddetle önerilir.
 - CD4 sayımlarında düşüş ya da CD4:CD8 oranında terslik (<1)
 - HIV ile ilişkili komplikasyonların gelişmesi



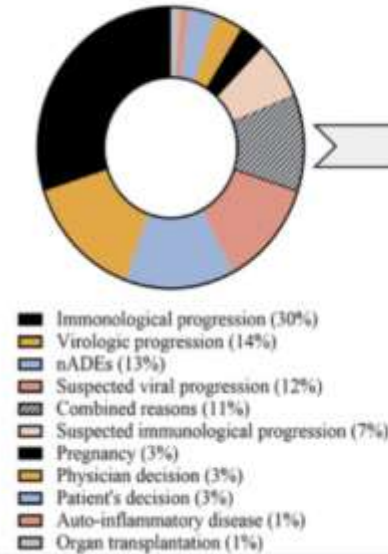
Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort

Léo Plaçais^{a,b}, Faroudy Boufassa^c, Camille Lécroux^b, Elise Gardienet^{d,e},
Véronique Avettand-Fenoel^{d,e}, Asier Saez-Cirion^f, Olivier Lambotte^{a,b,g}, Nicolas Noël^{a,b,g,*}, for
the ANRS CO21 study group

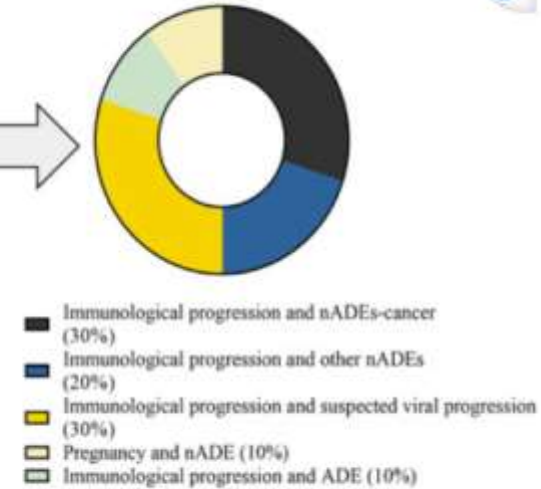
- 2007-2018, çok merkezli, prospektif çalışma
- 302 HIC* arasında 90'ı (%30) ART (7 u-HIC** ve 83 b-HIC***) başlama ihtiyacı
 - CD4 T hücre sayımlarının azalması (n=36, %40)
 - Virolojik kontrolün kaybı (n=13, %14)
 - AIDS dışı olaylar (n=12, %13)

*HIV kontroler, **Undetectable HIC, ***Blipper HIC (50–2000 kopya/mL)

Reasons for ART initiation among 90 HIC from the AnRS Co-21 cohort



Combined reasons for ART initiation in 10 HIC



Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort

Léo Plaçais^{a,b}, Faroudy Boufassa^c, Camille Lécroux^b, Elise Gardiennet^{d,e},
Véronique Avettand-Fenoel^{d,e}, Asier Saez-Cirion^f, Olivier Lambotte^{a,b,g}, Nicolas Noël^{a,b,g,*}, for
the ANRS CO21 study group

- On altı (%18) katılımcı 17 adet advers olay
- b-HIC'de ART ile → CD4/CD8 oranını hafifçe artış
- Dolaşımdaki CD38+ HLA-DR.+ CD4 ve CD8 lenfositlerinin sıklığında azalma
- Bu değişiklikler tedavi edilen u-HIC'de gözlenmemiş.
- On üç (%14) katılımcı ART'yi bıraktı (5 (%38) hasta yan etki nedeniyle)
 - 10'u tedavi kesildikten sonra HIC'de kaldı (ortanca takip süresi: 305 gün [235-728])

Elit kontrol sağlayanlar

Bireysel risk/fayda analizlerine göre değerlendirilmeli

- Uzun vadede hastalık progresyonu ¹
- Daha yüksek bir hastaneye yatış riski ²
- Yüksek immün aktivasyon, ateroskleroz biyobelirteçlerinde artış → AIDS ile ilişkili olmayan komorbidite riskinde artış ³
- ART ile bu parametrelerde normalleşme ⁴

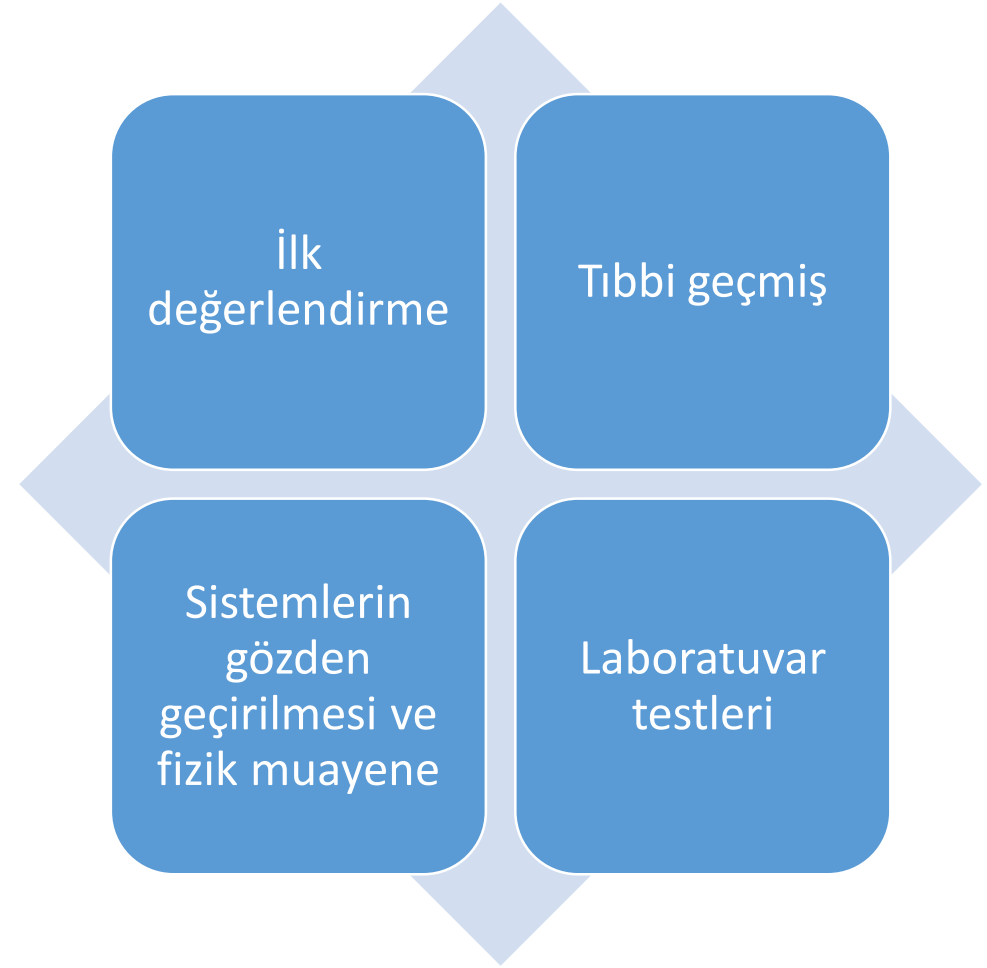
1. Borrell M et al. High rates of long-term progression in HIV-1-positive elite controllers. J Int AIDS Soc 2021; 24: e25675.

2. Crowell TA et al.; HIV Research Network. Hospitalization rates among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. J Infect Dis 2015; 211: 1692–1702.

3. Hunt PW et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV seropositive individuals with undetectable HIV RNA levels in the absence of therapy. J Infect Dis 2008; 197: 126–133.

4. Hatano H et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1-infected controllers. PLoS Pathog 2013; 9: e1003691.

ART Nasıl Başlayalım?



İlk Değerlendirme



Tüm hastalar için
bakıma başlandığında



İdeal olarak ilk ziyarette veya ilk
ziyaretten sonra mümkün olan en
kısa sürede



HIV ile ilgili bilgiler

- HIV tanısı ya da bulaşının yaklaşık tarihi
- Olası HIV bulaşma nedeni
- PEP/PreP kullanımı



Aile tıbbi geçmişi



İlaç/sosyal/aile geçmişi, sosyal
destek? Eğitim durumu? Yaşam
tarzı?

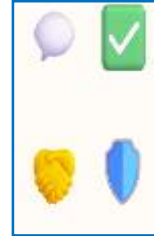


Madde ve alkol kullanımı?

Barınma, ulaşım ve gıda erişimi?
ART'ye erişim?



Gebelik durumu/gebelik planı?



HIV enfeksiyonunun etkileri,
ART'nin bağışıklık sistemi ve HIV
bulaşı üzerine olan faydaları,
tedaviye uyumun anlatılması

Kapsamlı güncel ve geçmiş tıbbi öykü

Hastanın ART'ye hemen başlamaya hazır olup olmadığının değerlendirilmesi

Hastanın yakınması olmasa dahi sistemik fizik muayene tam yapılmalı



Review of Systems

A complete review of systems with special attention to the areas listed below:

- Unexplained weight loss or gain, night sweats, fever, changes in body habitus
- Skin: skin discoloration, rash, ulcers, or lesions
- Lymph nodes: localized or generalized enlargement of lymph nodes
- Eyes: vision change or loss
- Mouth: gum disease, ulcers, oral lesions or pain, dental health and dentition for children
- Cardiopulmonary: chest pain, palpitations, wheezing, dyspnea, orthopnea
- Gastrointestinal: odynophagia, dysphagia, diarrhea, nausea, pain
- Endocrinology: symptoms of hyperglycemia, thyroid disease, hypogonadism
- Neurologic and psychiatric: persistent and severe headaches, memory loss, loss of concentration, depression, apathy, anxiety, mania, mood swings, lower-extremity paresthesias, pain or numbness, paralysis or weakness, cognitive difficulties, dizziness, seizures, sleep disorders
- Genitourinary: dysuria, urethral or vaginal discharge or lesions, hematuria
- Orthopedic: hip pain, joint pain, fractures, diagnosis of or risk factors for osteopenia/osteoporosis
- Anorectal: anal discharge, rectal bleeding, rectal itching, pain or fullness in anal area
- Developmental milestones: for infants and young children, assess for motor or speech delays
- Growth delay and failure to thrive for infants and children

Physical Examination

A complete physical examination should be performed, with special attention to the following areas:

- Vital signs: including height and weight
- General: including body habitus, evidence of obesity, wasting, lipodystrophy, assessment of frailty, ambulatory ability
- Skin: seborrheic dermatitis, ecchymoses, purpura, petechiae, Kaposi sarcoma, herpes simplex or zoster, psoriasis, molluscum contagiosum, onychomycosis, folliculitis, condylomata, cutaneous fungal infections, acanthosis
- Lymph nodes: generalized or localized lymphadenopathy
- Eye: retinal exudates or cotton wool spots, hemorrhages, pallor, icterus
- Oropharynx: oral hairy leukoplakia, candidiasis (thrush, palatal erythema, angular cheilitis), aphthous ulcers, gingivitis, periodontal disease, Kaposi sarcoma, tonsillar or parotid gland enlargement
- Cardiovascular: heart exam, peripheral pulses, presence/absence of edema or bruits
- Chest: lung exam
- Breast: nodules, nipple discharge
- Abdomen: hepatomegaly, splenomegaly, masses, tenderness
- Genitourinary: ulcers, warts, chancres, rashes; gynecologic exam including bimanual exam, discharge (if male: testicular exam; evaluation for hernia)
- Anorectal: ulcers, warts, fissures, internal or external hemorrhoids, masses, Kaposi sarcoma; prostate exam when appropriate
- Neuropsychiatric: depression; mania; anxiety; signs of personality disorder; difficulties in concentration, attention, and memory; signs of dementia; speech problems; gait abnormalities; focal deficits (motor or sensory); lower-extremity vibratory sensation; deep tendon reflexes

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

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

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

CD8 hücre sayısının ve CD4/CD8 hücre oranının ölçülmesi, sonuçlar klinik karar almada kullanılmadığından gerekli görülmemektedir.



Direnç genotip analizi

Proteaz ve ters transkriptaz mutasyonları için genotip testi ile ilaç direnci açısından değerlendirme

- Tedavi öncesi

Başlangıçta integras zincir transfer inhibitörü [INSTI] direncinden şüpheleniliyorsa (örneğin, bulaşan mutasyonlar) veya PrEP için uzun etkili kabotegravir alındıktan sonra HIV edinilmişse, integras direnci için de genotiple test yapılması önerilmektedir.

Tablo 3.2. HIV ile yaşayan bireylerde eşlik eden diğer enfeksiyonlar için tarama önerileri

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
Tüberküloz	Akciğer grafisi	Komplikasyonların ve tüberkülozun araştırılması için her hastada yapılmalıdır.
	Tüberkülin deri testi (TDT)	CD4 T hücresi sayısı >200 hücre/mm ³ olan kişilerde endürasyon ≥5mm ise pozitif kabul edilir. ^a
	IGRA	Tarama testi olarak kullanımı önerilir. ^b
Viral Hepatitler		
Hepatit A	Anti-HAV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
Hepatit B	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG	Bu göstergeler negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama) HBsAg ve anti-HBs negatif, ancak anti-HBc IgG pozitif ise kronik HBV enfeksiyonunu dışlamak için HBV DNA bakılmalıdır. ^c
Hepatit C	Anti-HCV	Pozitif ise HCV RNA bakılmalıdır.
Sifiliz	Non-treponemal testler VDRL/RPR	Aktif hastalığın tespiti ve tedaviye yanıtın takibi için bakılması önerilir. ^{d,e}
	Treponemal testler ELISA/TPHA	Non-treponemal testlerde elde edilen pozitifliğin doğrulanması için kullanılır. Aktif hastalığı göstermez ve bir kez pozitifleştikten sonra yaşam boyu pozitif kalır. ^f
Toksoplazmoz	Anti-Toxoplasma IgG	
Suçiçeği	Anti-VZV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
CMV hastalığı	Anti-CMV IgG	

TDT VE IGRA

- İleri düzeyde HIV hastalığı olanlarda/CD4<200
- TEST TEKRARI!

Tarama testlerinde periyodik yıllık tarama ya da riskli davranış halinde 3-6 ayda bir tarama

- HPV
- Klamidya
- Gonore
- Genital Herpes



Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından tarama

Kriptokokal antijen, CD4 sayısı <100
hücre/ μ L olan veya enfeksiyonla uyumlu
semptomları olan hastalar için endike



Toksoplazma antikoru, CD4 sayısı <200
hücre/ μ L olan veya enfeksiyonla uyumlu
semptomları olan hastalar için endike



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

'Son kontrol': Tedavi planı oluşturulduktan sonra, kişi ART almaya uygun mu ve ART'ye erişimi var mı?



Sonuçların ART'ye başlamadan önce mevcut olması gerekmez.

- CD4 sayısı, belirli fırsatçı enfeksiyonlar için profilaksi ihtiyacını belirleyecektir.
- Mevcutsa; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer enzimleri incelenmeli
- Mevcut değilse; ART yine de başlatılabilir, ancak bir klinisyen sonuçları en kısa sürede incelemeli



ART başlatmadan önce

- Plazma HIV RNA düzeyi
- CD4 sayısı

ART başlatıldıktan sonra

- Plazma HIV RNA düzeyi: viral yük baskılanana kadar her 4 ila 8 haftada bir
- CD4 sayısı: 3 ayda bir

ART değişikliği veya ilaç reddi/başarısızlık durumunda

- Plazma HIV RNA düzeyi: 4-8 hafta içinde
- CD4 sayısı: önceki CD4 sayısına ve ART süresine göre

Virolojik başarısızlık nedeniyle ART'de değişiklik

- Plazma HIV RNA düzeyi: 4-8 hafta sonra; gerekirse ek izlemeler
- CD4 sayısı: 3 ayda bir veya daha sık

İlk iki yıl içinde ART süreci

- Plazma HIV RNA düzeyi: Her 3 ayda bir
- CD4 <300 ise her 3 ayda bir
- CD4 ≥300 ise her 6 ayda bir



>2 yıl ART
VL baskılanmış, CD4 <300

- Plazma HIV RNA düzeyi: 6 ayda bir
- CD4 sayısı: 6 ayda bir

>2 yıl ART
VL baskılanmış, CD4 300-500

- Plazma HIV RNA düzeyi: 6 ayda bir
- CD4 sayısı: 12 ayda bir

>2 yıl ART
VL baskılanmış, CD4 >500

- Plazma HIV RNA düzeyi: 6 ayda bir
- CD4 sayısı: isteğe bağlı

Tespit edilebilir viremi (VL
tekrarlayan >200 kopya/mL)
durumunda

- Plazma HIV RNA düzeyi: Her 3 ayda bir veya gerekirse daha sık
- CD4 sayısı: 3-6 ayda bir

Klinik durumda değişiklik (yeni HIV
klinik semptom veya kronik sistemik
kortikosteroid veya antineoplastik
tedavi başlanması..)

- Plazma HIV RNA düzeyi: Her 3 ayda bir
- CD4 izlemi: Klinik duruma göre izleme, profilaksi gerekliliği?

- HIV RNA düzeyi: 3-12 ay
- ART başlangıcında daha sık izlem
- CD4 sayısı > 350 hücre/ μ L ise yıllık tarama
- CD4/CD8 oranı daha güçlü bir öngörücü



İdeal ART Nasıl Olmalı?



Potent (direnç bariyeri yüksek)

Güvenilir (ilaç ilaç etkileşimi az)

İyi tolere edilebilir (yan etkisi yok/az)

Yüksek etki gücü ve affediciliğe sahip

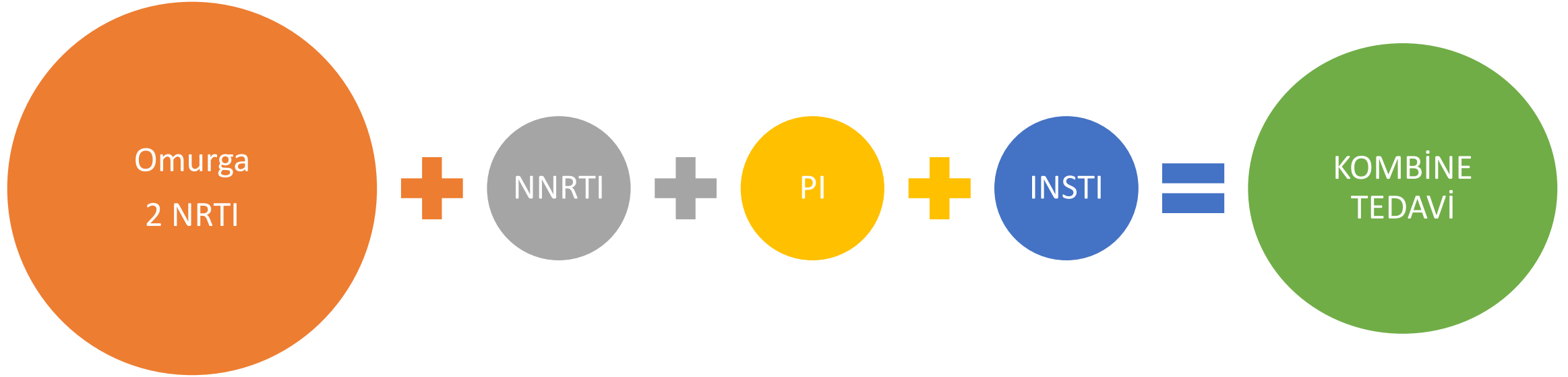
Bireysel ihtiyaçlara, tercihlere uyum sağlamalı (tek tablet?)

Tedavi geçmişi göz önüne alınmalı

Antiretroviral Ajanlar

Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)	Non-nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)	İntegraz İnhibitörleri (INSTI)	Proteaz İnhibitörleri (PI)	Füzyon/giriş inhibitörleri	Yeni ajanlar
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) Tenofovir alafenamid (TAF) Abakavir (ABC) Lamivudin (3TC) Emtrisitabin (FTC) Zidovudin (AZT) Zalsitabin (ddC) Didanozin (ddI) Stavudin (d4T)	Doravirin (DOR) Efavirenz (EFV) Nevirapin (NVP) Rilpivirin (RPV) Delavirdin (DLV) Etravirin (ETV)	Dolutegravir (DTG) Raltegravir (RAL) Elvitegravir (EVG) Bictegravir (BIC) Cabotegravir (CAB)	Darunavir (DRV) Atazanavir (ATV) Lopinavir (LPV) Ritonavir (RTV) Tipranavir (TPV) İndinavir (IDV) Sakinavir (SQV) Amprenavir (APV) Fosamprenavir (FPV) Nelfinavir (NFV)	Maravirok (MVC) Enfuvirtid (T-20)	Kapsid inhibitörü Lenacapravir (LEN) Bağlanma sonrası inhibitörü Ibalizumab (IBA)

ART'yi Nasıl Başlayalım?



Abakavir/lamivudin (ABC/3TC)

Tenofovir alafenamid/emtrisitabin (TAF/FTC)

Tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin (TDF/FTC)

Neden 2 NRTI?

- ✓ Etkili viral baskılama
- ✓ Direnç gelişimi
- ✓ Tedavi başarısı/düşük yan etki profili
- ✓ Farmakokinetik uyum

Tedavi naif bireylerde hızlı ART önerileri

EACS	DHHS	HIV/AIDS EL KİTABI
2 NRTI + INSTI ✓ TAF/FTC/BIC ✓ TAF/FTC veya TDF/XTC + DTG 1 NRTI + INSTI ✓ XTC + DTG veya 3TC/DTG 2 NRTI + NNRTI ✓ TAF/FTC veya TDF/XTC + DOR veya TDF/3TC/DOR	✓ BIC/TAF/FTC ✓ DTG + (TAF/TDF) + (FTC/3TC) ✓ DRV/c veya DRV/r + (TAF/TDF) + (FTC/3TC)	✓ TAF/FTC/BIC ✓ DTG+3TC ✓ ABC*/3TC/DTG ✓ TAF/FTC veya TDF/FTC + DTG ✓ TDF/3TC/DOR veya TDF/FTC + DOR ✓ TAF/FTC veya TDF/FTC + RAL

*ABC: HLA-B*5701 alleli pozitifse kontrendike, KVH riski

HIV RNA >500.000
HBV koenfeksiyonu
PrEP başarısızlığı

CAB-LA'yı PrEP olarak kullanma öyküsü olan kişilerde

- ✓ ABC ve RAL içeren rejimler → alternatif rejim
- ✓ Primer HIV Enfeksiyonu → LA CAB PrEP durumunda, direnç testi mevcut olana kadar hemen DRV/b içeren rejim

Alternatif rejimler

INSTI + 2 NRTI

- RAL + (TAF veya TDF) + (FTC or 3TC)

Güçlendirilmiş PI + 2 NRTI

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

NNRTI + 2 NRTI

- EFV + (TAF veya TDF) + (FTC veya 3TC)
- RPV/(TAF veya TDF)/FTC
 - (HIV RNA <100,000 k/mL VE CD4 sayısı >200 hücre/mm³ ise)

Düzenli Oral PrEP Kullanırken HIV Enfekte Olan Olgular

- Akut serokonversiyon sendromu ve daha yüksek bulaşıcılık riski
- PrEP'i, antiretroviral tedaviyi kesmeden, yüksek direnç bariyerine sahip üçüncü bir ilaca

Tercihen DTG, BIC veya alternatif olarak DRV/b ve TXF/XTC içeren üçlü ilaçlı bir ART rejimine geçiş

- DTG veya BIC → daha hızlı VL baskılanma
- Direnç analizi sonuçları takip edilmeli

Kaçınılması gereken ilaçlar

- Abakavir (ABC)
- Rilpivirin (RPV)
- Efavirenz (EFV)



Artık Başlangıç Antiretroviral Rejimleri Olarak Tavsiye Edilmeyen Ajanlar

- RAL: düşük genetik bariyer ve daha yüksek hap yükü
- EVG/c: COBI ile ilaç-ilaç etkileşimleri ve düşük genetik bariyer
- Güçlendirilmiş ATV: Hiperbilirubinemi ve ilaç-ilaç etkileşimleri dahil toksisiteler
- EFV: Nöropsikiyatrik etkiler ve intihar eğilimi, toksisite, direnç karşı düşük bariyer, ilaç-ilaç etkileşimleri
- RPV/TDF/FTC: DOR'dan daha fazla ilaç-ilaç etkileşimi, gıda kısıtlamaları ve HIV RNA ve CD4 kısıtlamaları

Viral baskılayıcı ART rejiminde stabil olan bireylerde, klinik çalışmalar haricinde tedaviye ara verilmesini veya aralıklı tedavi uygulanması önerilmemektedir.

Tavsiye edilmeyen stratejiler

Monoterapi

Çift veya l NRTI kombinasyonları

Spesifik iki ilaç kombinasyonu

1 NRTI + 1 NNRTI veya 1 NRTI + 1 güçlendirilmemiř PI, 1 NRTI + RAL, MVC + RAL, PI/b + MVC, ATV/b + RAL)



Başlangıç Tedavisinde İkili Rejimler

3TC + DTG (Aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkilidir.)

BAŞLANGIÇ REJİMİ

DTG + RPV (Aktarılan mutasyonlar arasında NNRTI mutasyonları sıktır; RPV'ye dirençli olgularda uygun değil)

3TC + (DRV/r veya DRV/c) (Aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir.)

3TC + (ATV/r veya ATV/c) (Aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir.)

CAB/RPV (virolojik açıdan baskılanmış bireylerde geçiş)



DRV/r artı RAL, HIV RNA >100.000 kopya/mL olan kişilerde daha yüksek virolojik başarısızlık oranı, dirence karşı düşük genetik bariyer ve RAL'ın yüksek hap yükü nedeniyle önerilmemekte

DRV/r artı 3TC, eşlik eden ilaç etkileşimleri ve yayınlanmış klinik çalışma verileri eksik olduğu için önerilmemekte ancak;

- ABC, TAF veya TDF alamayan kişilerde kullanım için düşünülebilir (Kanıt az)

DRV/r artı RPV, daha fazla çalışma gerekli.

Türkiye’de ART

Tablo 4.2. Türkiye’de bulunan antiretroviral ilaçlar		
ARV İlaç Sınıfı	ARV İlaç, İçerdiği İlaç Miktarı	Ticari Preparat
NRTI	TDF/FTC, 300/200 mg	Hivent film tablet
		Sidatria film tablet
		Truvada film tablet
		Truvent film tablet
	ABC, 300 mg	Ziagen film tablet
	3TC, 150 mg	Epivir tablet
	ZDV, 250 mg	Retrovir 250 mg kapsül
NNRTI	ZDV, 200 mg	Retrovir 200 mg flakon
	ZDV, 50 mg / 200 ml	Retrovir süspansiyon
	EFV, 600 mg	Stocrin tablet
	RPV, 25 mg	Edurant tablet
PI	NVP, 200 mg	Viramune tablet
	DRV, 400 mg ve 600 mg	Prezista tablet
	LPV/r, 200/50 mg	Kaletra tablet
	RTV, 100 mg	Norvir tablet
INSTI	RAL, 400 mg	Isentress tablet
	TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg	Stribild tablet
	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg	Genvoya tablet
	DTG, 50 mg ve DTG, 25 mg	Tivicay tablet
	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg	Triumeq tablet
	TAF/FTC/BIC 25/200/500 mg	Biktarvy tablet
	CAB 30 mg tablet	Vocabria tablet*
	CAB+RPV, 600 mg + 900 mg flk	Vocabria flk* + Rekambys flk*
CCR5 antagonisti	Maraviroc 150/300mg tablet	Celsentri

“Test et ve tedavi et”

Modern rejimlere
erişebilme

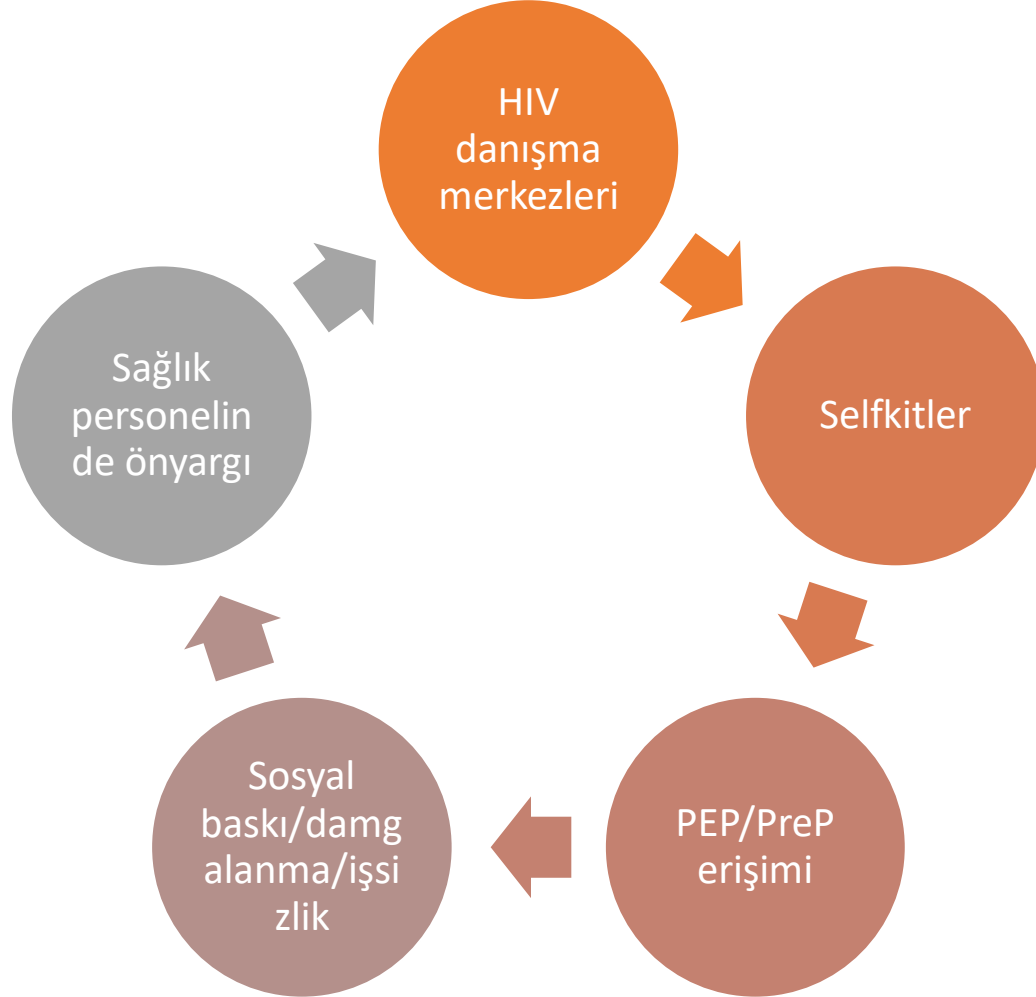
Gebelik takibi

Türkiye'de ART

- Türkiye'de HIV pozitif bireylerin yaklaşık %49'u hâlâ tanı almamış
- Yeni vakaların %41'i yüksek riskli gruplardan
- 2025'te HIV insidansı tahminen 27.036 vaka
 - 2030'a kadar 105.202'ye çıkabileceği öngörülmekte

- Tanıda gecikme
- Tedaviye başlama oranı hâlâ ideal düzeyin altında
- Tanı alan her birey tedaviye başlamıyor ya da devam etmiyor
- Stigma ve damgalanma

Türkiye’de ART başlamak



Tedavi edilmesi zor hastalar

-  evsizler,
 -  uyuşturucu bağımlıları,
 -  ileri düzey hastalığı olanlar,
 -  hamileler,
 -  cinsel aktif gençler
-  mülteci sorunu?

HIV VAKALARININ UYRUĞA GÖRE DAĞILIMI (1985 – 07 Kasım 2024)*		
UYRUK	HIV TOPLAM VAKA	YÜZDE
T.C VATANDAŞI	38141	83,2
YABANCI UYRUKLU	7403	16,2
UYRUGU BİLİNMEYEN	291	0,6
TOPLAM	45835	100

Türkiye’de ART başlamak

- HIV ile mücadelede önemli adımlar atılsa da 95-95-95 hedeflerine ulaşmak için tanı oranlarının artırılması ve risk gruplarına yönelik daha etkin önlemler alınması gerekmektedir



