

# Ülkemizde Tanı ve Tedavide Gelişmeler

Edirne HIV Akademisi

3.9.2021

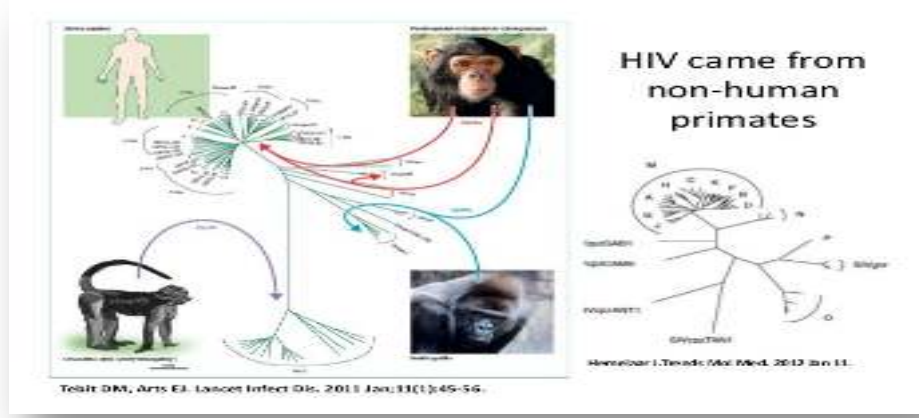
Dr. Aliye Baştuğ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klin. Mikrobiyoloji ABD

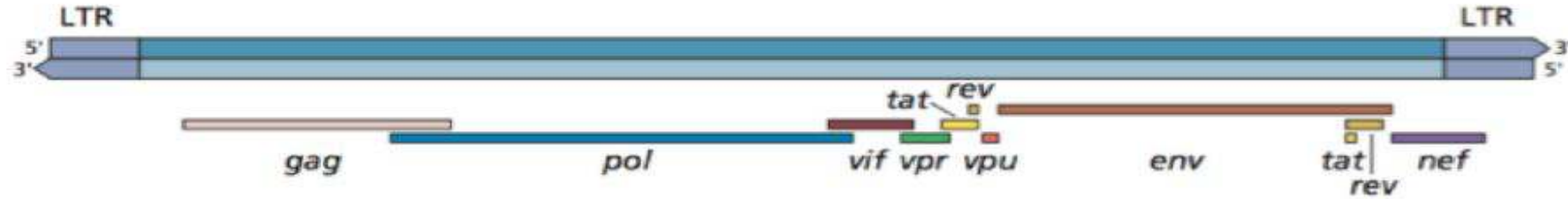
Ankara Şehir Hastanesi

# Virüsün evrimi



- İlk vaka: 1959 (Kongo) (retrospektif serum ve doku örneklerinden)
- HIV-1 ve HIV-2; iki farklı tip mevcut ⇒ nükleotidlerin **%40'**ı aynı
- **HIV-1**: Şempanzelerde bulunan **SIV**'e benzer (pandemik)
- **HIV-2** : Sooty mangabey (*Cercocebus atys atys*) tespit edilen SIV'e benzer (Doğal rezervuar)

# Viral genom



- Genom yaklaşık 10 kb
- 3 yapısal gen:
  - *gag* (grup): p55... p24, p17, p6, p7
  - *pol* (polimeraz): RT, integraz, proteaz
  - *env* (zarf): gp120, gp41
- 6 düzenleyici gen: *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr*, *vpu*



HIV remains a global health crisis.  
In 2020, there were:

- 37.7 million people living with HIV, including 10.2 million who were not on treatment.
- 1.5 million new HIV infections.
- 680 000 AIDS-related deaths.

FIGURE 0.4 | AIDS-RELATED DEATHS, GLOBAL, 2000–2025, AND 2020 AND 2025 TARGETS

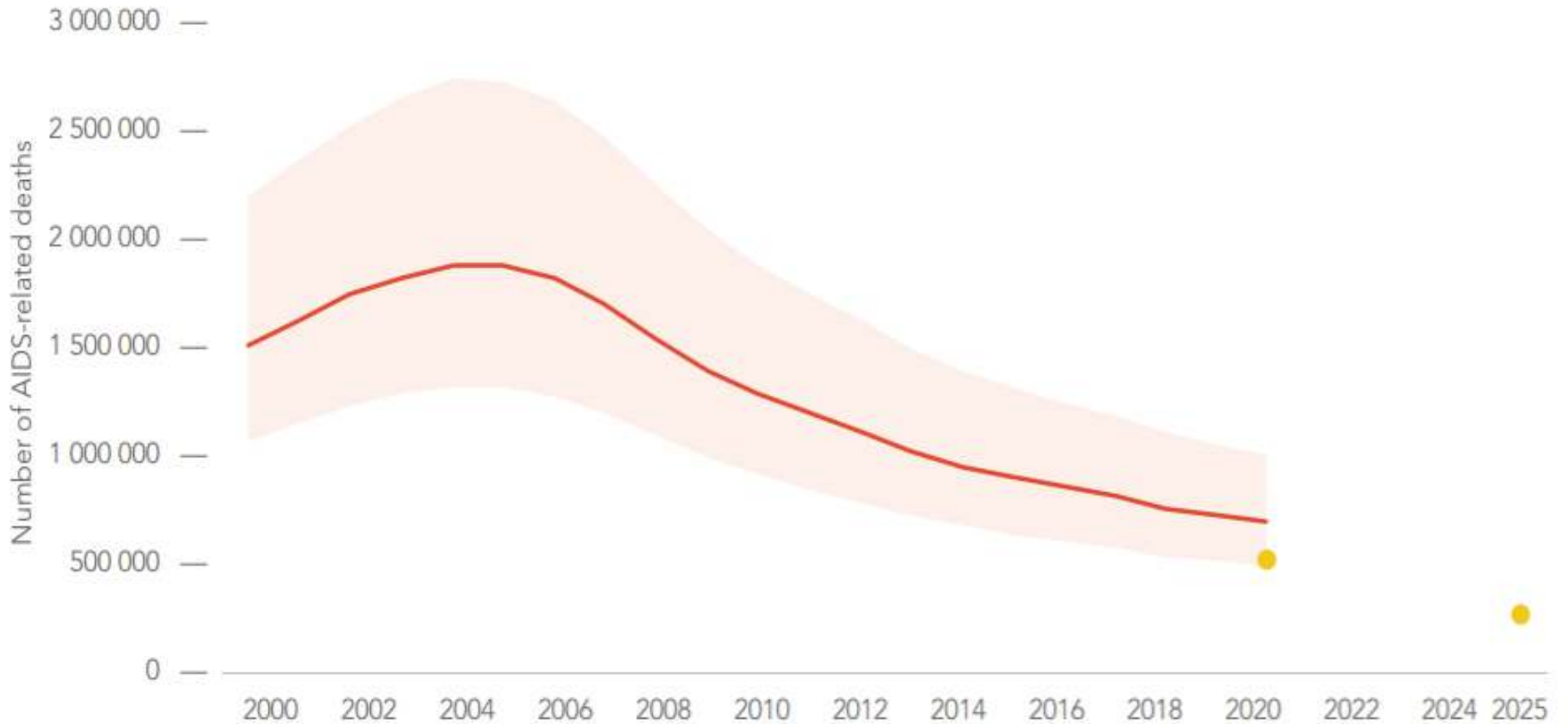
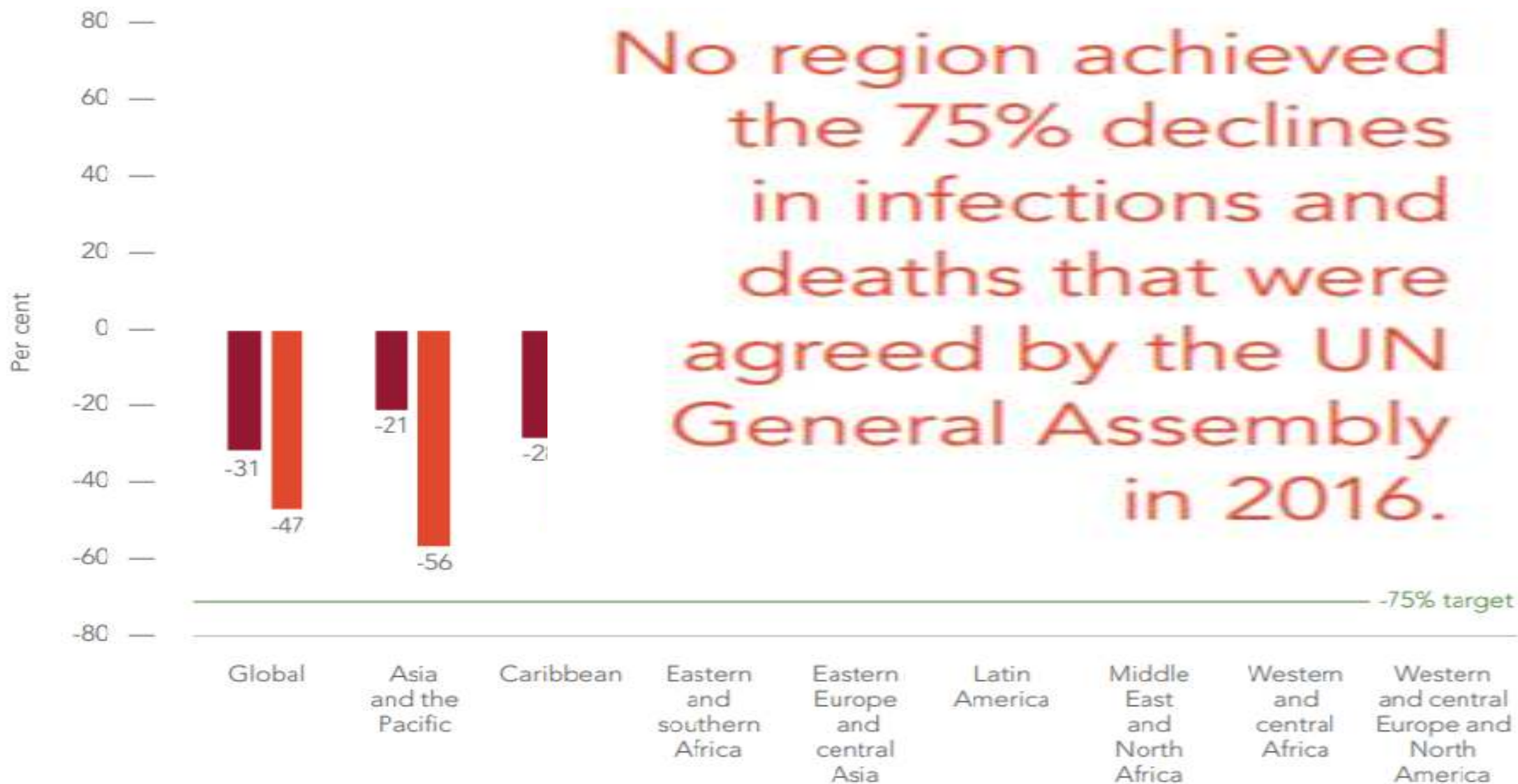


FIGURE 0.6 | CHANGE IN NEW HIV INFECTIONS AND AIDS-RELATED DEATHS, BY REGION AND GLOBAL, 2010–2020



# Ülkemizde durum...

1985 yılı-31 Ocak 2021;

Doğrulama testi (+) bildirimi yapılan toplam vaka sayısı;

- ✓ 26.447 enfekte
- ✓ 1974 AIDS

**Toplam: 28.421 vaka**



## KEY FACTS ON HIV EPIDEMIC IN TURKEY AND PROGRESS IN THE HEALTH SECTOR RESPONSE

(Population 75 837 000)

Since the beginning of national reporting in 1985 and through the end of 2013, Turkey had reported a cumulative total of 6 763 HIV cases, 1 109 AIDS cases and 84 deaths among AIDS cases, to the WHO Regional Office for Europe and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). For the year 2013, 1 313 new HIV cases, 93 new AIDS cases and 10 deaths were reported.

Of the newly diagnosed HIV infections with information about transmission mode (48%), 49% were infected through heterosexual contact, 30% through sex between men, and 1% through injecting drug use. Turkey has reported a cumulative total of 82 children infected through mother-to-child transmission, including 11 in 2013. 82% of the new HIV cases were male.

In the past ten years the rate of newly diagnosed HIV infections has increased by 467% from 0.3 per 100 000 population (201 cases) in 2004 to 1.7 in 2013 (1 313 cases). This 467% increase is well above the average increase for the European Region (80%) and hence of concern and indicative of some weaknesses in HIV prevention for key populations, notably men who have sex with men and others with high risk behaviours, including their sexual partners.



## GLOBAL AIDS UPDATE | 2021





# 2025 TARGETS AND COMMITMENTS



## What's new, different and ambitious within the 2021 Political Declaration on AIDS

- **Ending inequalities:** Commitment to take urgent and transformative action to end the social, economic, racial and gender inequalities that perpetuate the AIDS pandemic.
- **Equitable outcomes and granular targets:** Commitment to achieve HIV combination prevention, testing and treatment targets across relevant demographics, groups and geographic settings.
- **Prioritized combination HIV prevention:** Commitment to prioritize comprehensive packages of HIV prevention services and ensure they are available and used by 95% of people at risk of HIV infection.
- **Key populations:** Acknowledgement that key populations—including men who have sex with men, people who inject drugs, female sex workers, transgender people, and people in prisons and other closed settings—are at particular risk of HIV infection.
- **New HIV cascade:** Commitment to reach the new 95–95–95 testing, treatment and viral suppression targets within all demographics, groups and geographic settings, ensuring that at least 34 million
- **10–10–10 targets for societal enablers:**
  - To reduce to less than 10% the number of women, girls and people living with, at risk of and affected by HIV who experience gender-based inequalities and sexual and gender-based violence.
  - To ensure that less than 10% of countries have restrictive legal and policy environments that lead to the denial or limitation of access to services.
  - To ensure that less than 10% of people living with, at risk of and affected by HIV experience stigma and discrimination.
- **Sexual and reproductive health:** Commitment to ensure that 95% of women and girls of reproductive age have their HIV and sexual and reproductive health-care service needs met.
- **Access to affordable medicines, diagnostics, vaccines and health technologies:** Commitment to ensure global accessibility, availability and affordability of safe, effective and quality-assured

## Güvenli, etkin, erişilebilir tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanılması



- **Access to affordable medicines, diagnostics, vaccines and health technologies:** Commitment to ensure global accessibility, availability and affordability of safe, effective and quality-assured medicines, including generics, vaccines, diagnostics and other health technologies to prevent, diagnose and treat HIV infection, its co-infections and comorbidities.

1985: ELISA

1987: İlk  
WESTERN  
BLOT

1992: İlk Hızlı Test

1994: İlk oral  
sıvı testi

1996: İlk ev tanı  
testi, idrar testi

1997: İlk 4. kuşak  
ELISA

2002: Parmak ucu  
hızlı test

2012: İlk hızlı ev oral  
sıvı testi

2013: İlk 4. kuşak  
hızlı test

2014: İlk hızlı antikor  
doğrulama testi

## Tanı testleri

1985: İlk HIV Tanı testi Lisansı

2006: CDC ABD'de sağlık kuruluşlarında tarama önerisi

2007: WHO/UNAIDS rehberlerinde sağlık kuruluşlarında tarama önerisi

# Tanı testleri

## I. Serolojik yöntemler:

HIV'e karşı oluşan Ab yanıtı saptanır

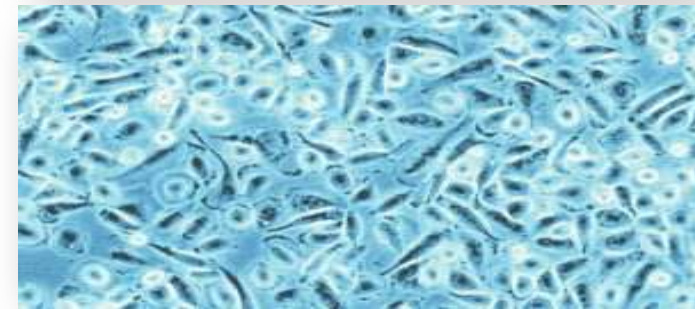
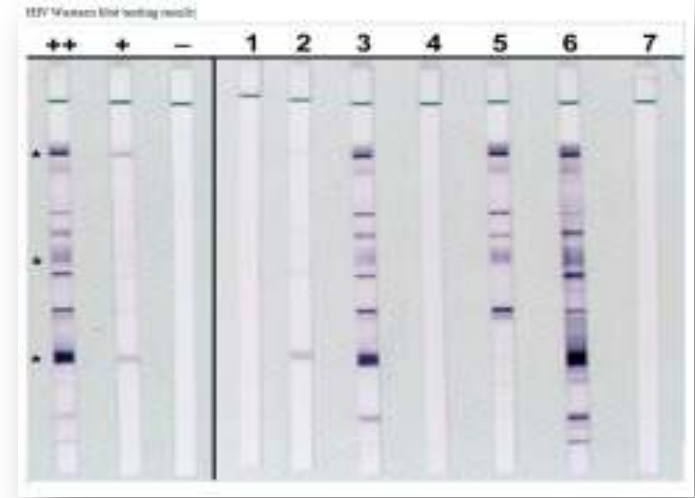
- EIA
- Hızlı tanı testleri
- Antikor saptayan doğrulama testleri (WB, LIA, HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testi)
- IFA

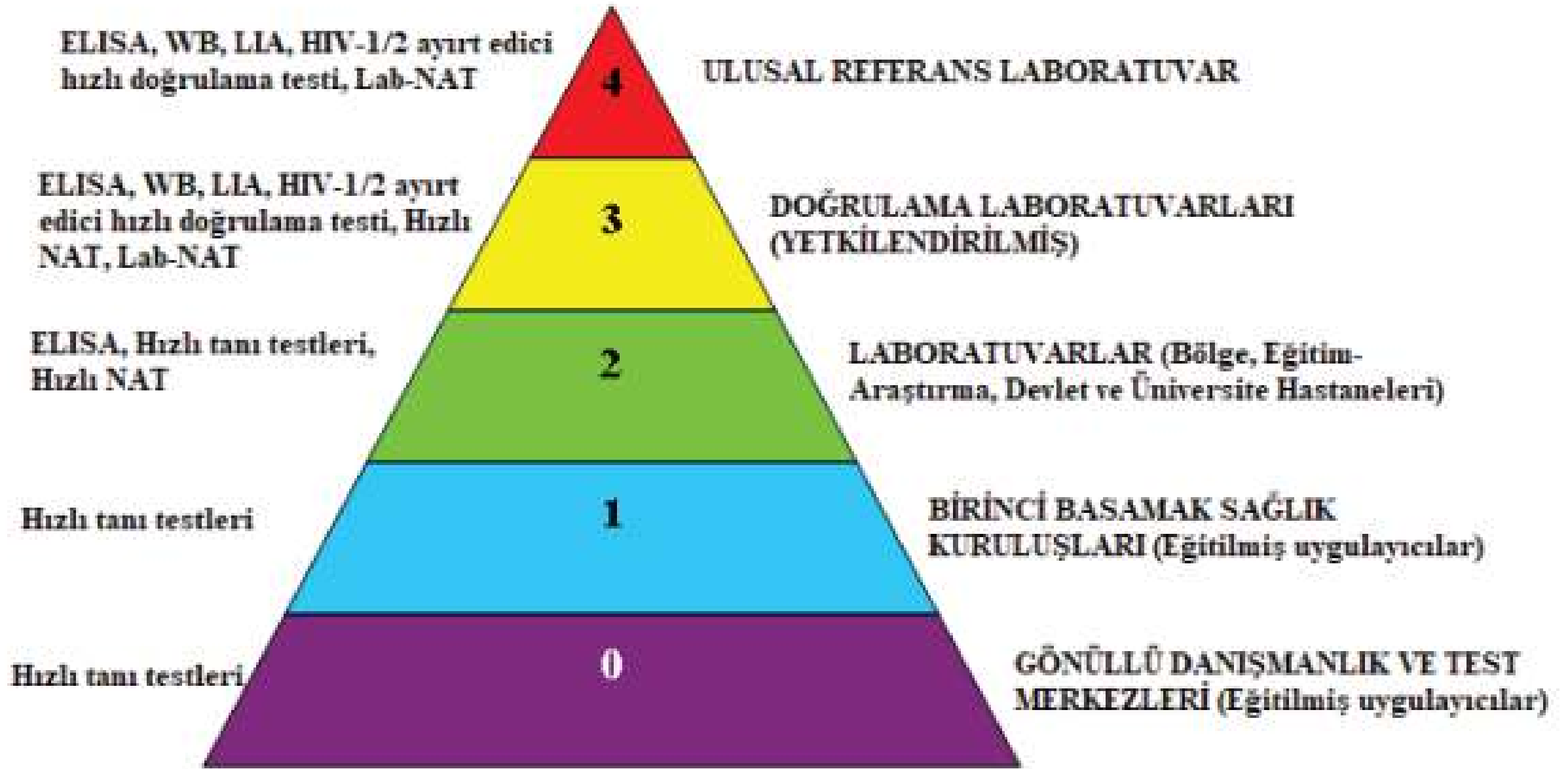
## II. Moleküler yöntemler:

- HIV RNA
- Proviral DNA

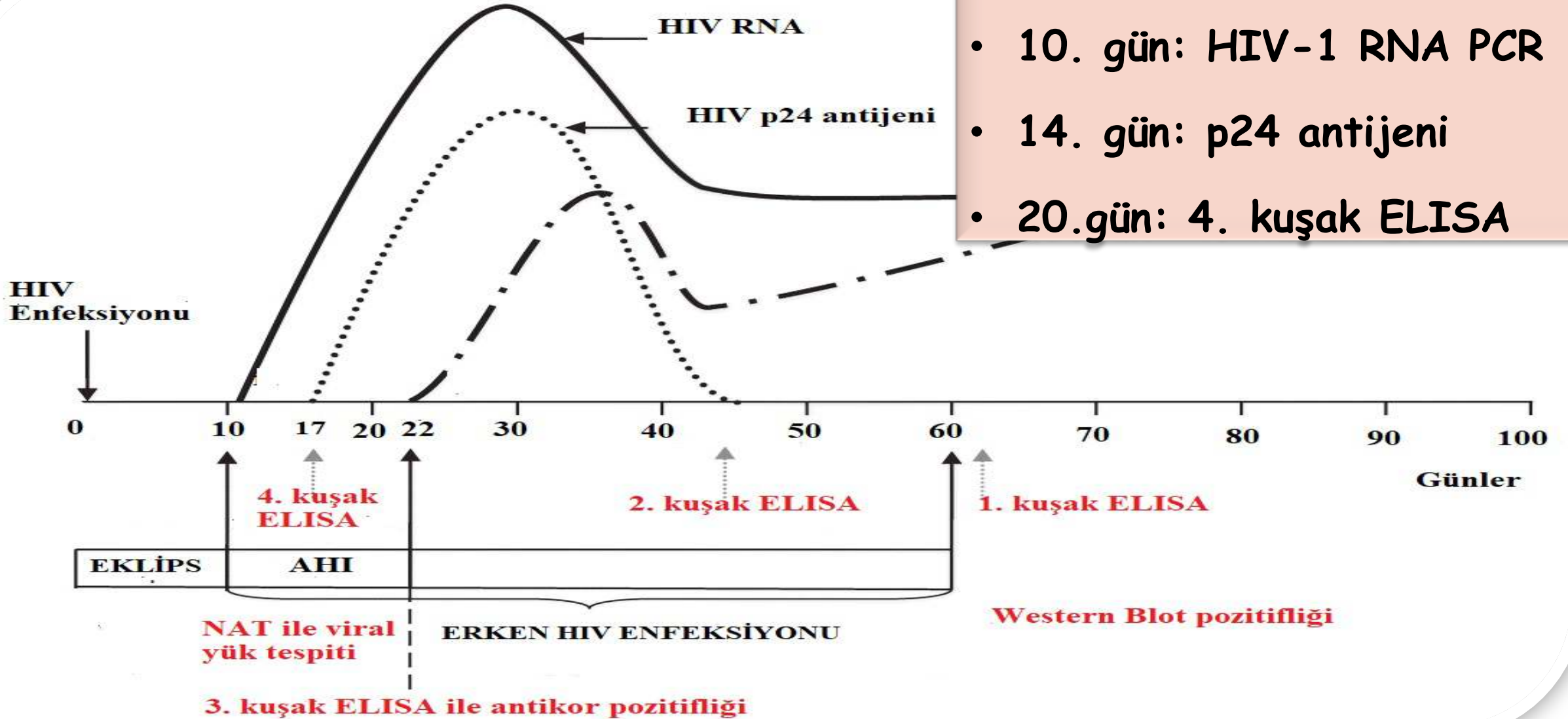
## III. Hücre kültürü:

Virüse özgü antiijenlerin veya enzimlerin saptanması



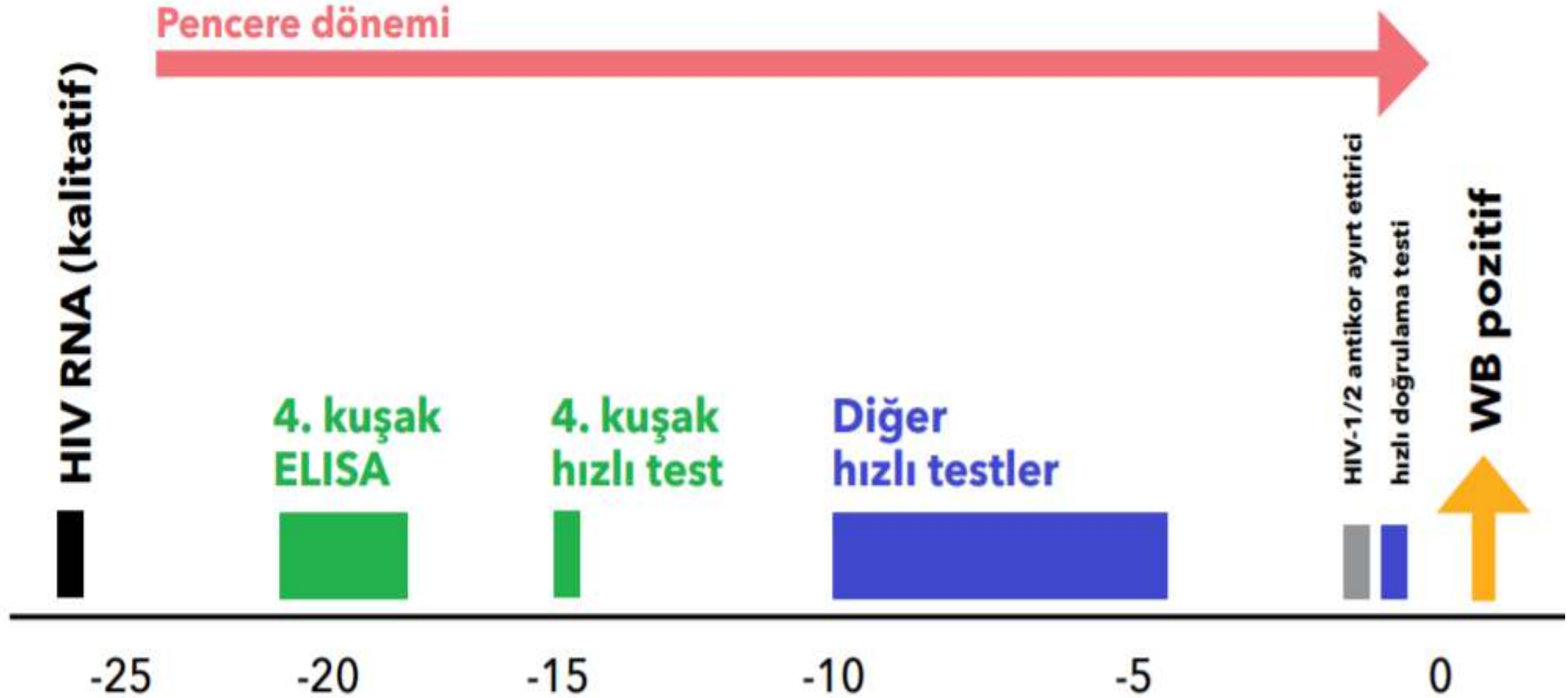


# HIV Serolojik Profil



- Eklips: Serolojik ve virolojik belirteç Ø
- 10. gün: HIV-1 RNA PCR
- 14. gün: p24 antijeni
- 20.gün: 4. kuşak ELISA

## Western Blot testine göre diğer HIV testlerinin pozitifleşme zamanları (%50 kümülatif sıklık)



## HIV Tanısı

Tarama testi sonucu "reaktif" bulunan örneklerin doğrulama testine alınması gereklidir

HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama testi sonucunun *pozitif* olması halinde kanıtlanmış olur



TARAMA

DOĞRULAMA

4. kuşak ELISA

+

ELISA  
tekrar

+

WB/LIA

- Duyarlılık ↑↑
- Hatalı negatiflik ↓

HIV(-)

- Özgüllük ↑↑
- Hatalı pozitiflik ↓

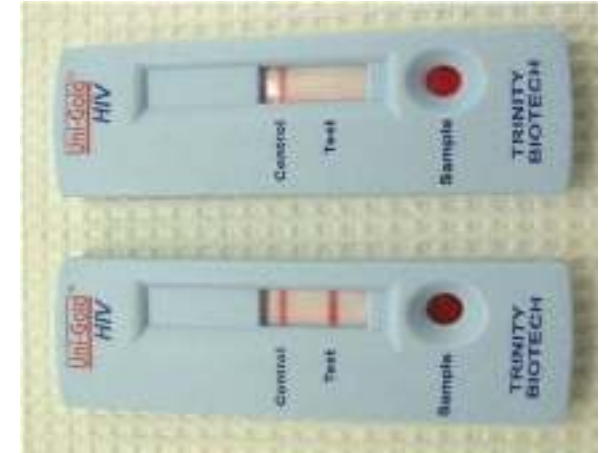
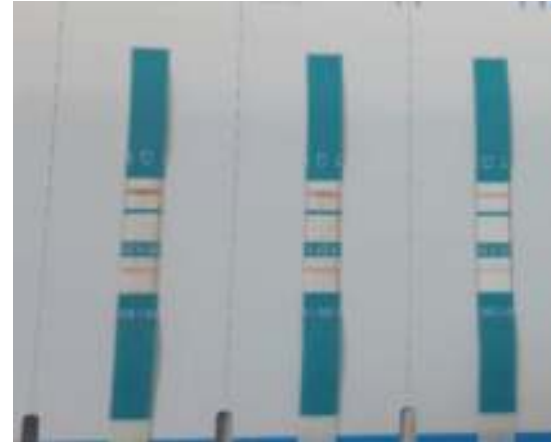
- Ab ve p24 Ag saptama
- Uygulaması kolay
- Hızlı, ekonomik
- Erken dönemde pozitiflik
- Eklips döneminde negatif saptanabilir

HIV-1/2 Ab ayırt edici hızlı doğrulama testi

# TARAMA TESTLERİ

1. ELISA

2. Hızlı testler



# ELISA

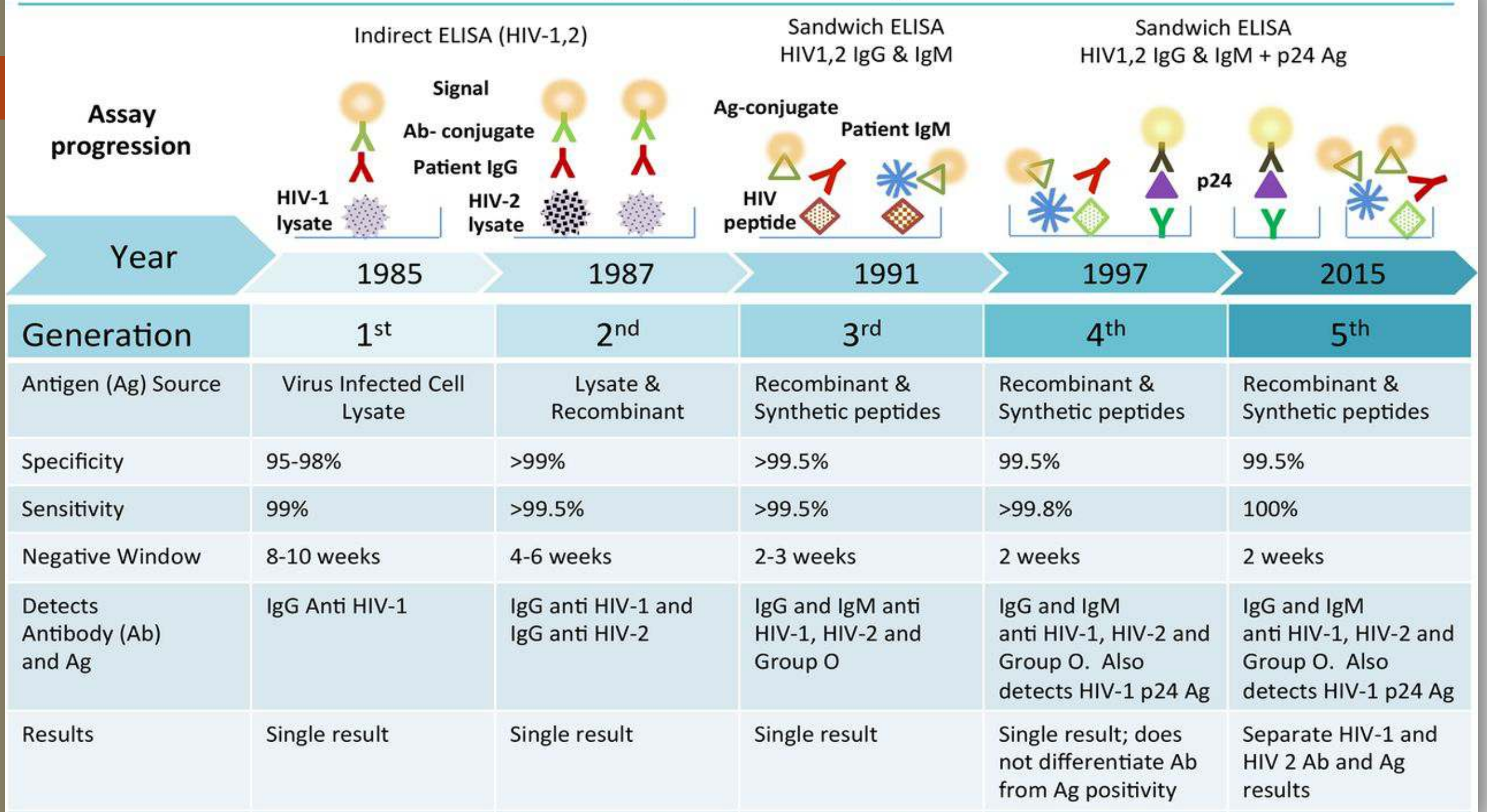
- ✓ En güvenilir tarama metodu
- ✓ Uygulaması kolay
- ✓ Duyarlılık ↑

Özel ekipman, cihaz ve donanım gerekli



- ✓ Tanı algoritmalarının belirlenmesinde kullanılan serolojik testlerin; duyarlılığının en az %99 ve özgüllüğünün ise %98 olduğu varsayılarak, pozitif prediktif değerin  $\geq$  %99 olması hedeflenmiştir

# HIV Assay Diagnostic Testing Evolution



# \*Biyolojik/hatalı pozitiflikler\*

## ELISA ile karşılaşılan en önemli sorun!!!

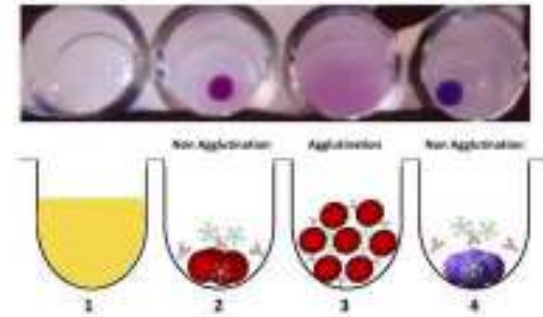
Biyolojik nedenler		Teknik nedenler
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Otoimmün hastalıklar (SLE, RA)</li><li>▪ Gebelik (özellikle multiparite)</li><li>▪ Çoklu kan transfüzyonu</li><li>▪ Hipergamaglobulinemi</li><li>▪ Pasif immunizasyon, yakın zamanda aşılama (Hepatit B, tetanoz, influenza)</li><li>▪ Hemodiyaliz, organ transplantasyonu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Malign neoplazmlar, hematolojik malignite/lenfoma, multiple myeloma</li><li>▪ Alkolik hepatit, hepatit</li><li>▪ Primer sklerozan kolanjit, primer bilier siroz</li><li>▪ HAV IgM, Anti-Hbc IgM, HSV-1, HSV-2</li><li>▪ Tüberküloz, sıtma</li><li>▪ Akut viral enfeksiyonlar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Teknik hata</li><li>▪ Kitte kullanılan Ag ve Ab özelliği</li><li>▪ Rekombinant Ag üretim hataları</li></ul>

# ELISA ile yalancı negatiflik

Biyolojik nedenler		Teknik nedenler
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipogamaglobulinemi</li><li>▪ İmmünesupresif tedavi</li><li>▪ Kemik iliği transplantasyonu</li><li>▪ B hücre disfonksiyonu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eklips dönemi</li><li>▪ İleri evre AIDS (nadiren)</li><li>▪ HIV-1 subtip O (kit saptamıyor ise) ve diğer HIV varyantları</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Isı ile inaktivasyon</li><li>▪ Uygun olmayan koşullarda saklama</li><li>▪ Teknik hata</li></ul>

# Hızlı Tarama Testleri

- ✓ İmmunkonsantrasyon (akım doğrultulu)
- ✓ İmmunkromatografi (lateral flow, enine akım)
- ✓ Partikül aglutinasyon



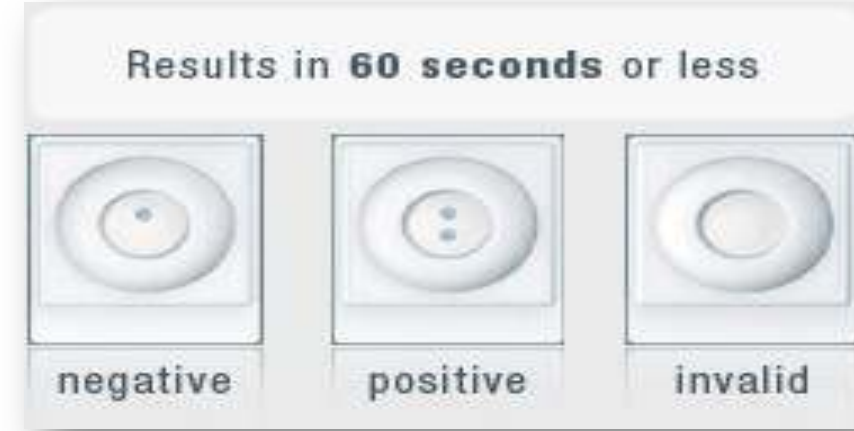
# Hızlı Tarama Testleri



- ✓ HIV'e karşı gelişen antikorların (HIV-1 ve HIV-2) tespiti
- ✓ Eş zamanlı Ag saptayan kitler de mevcut
- ✓ Kitlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri değişken
- ✓ Tam kan ya da serum/plazma, oral sıvı ile test yapılabilir



# Evde tanı testleri



- ✓ Parmak ucu kanı, oral sürüntü, idrar ile test imkanı
- ✓ Sonuç;60 sn-20 dk
- ✓ Duyarlılık ve özgüllük değişken
- ✓ **Türkiye'de resmi satışı yok**

# DOĞRULAMA TESTLERİ



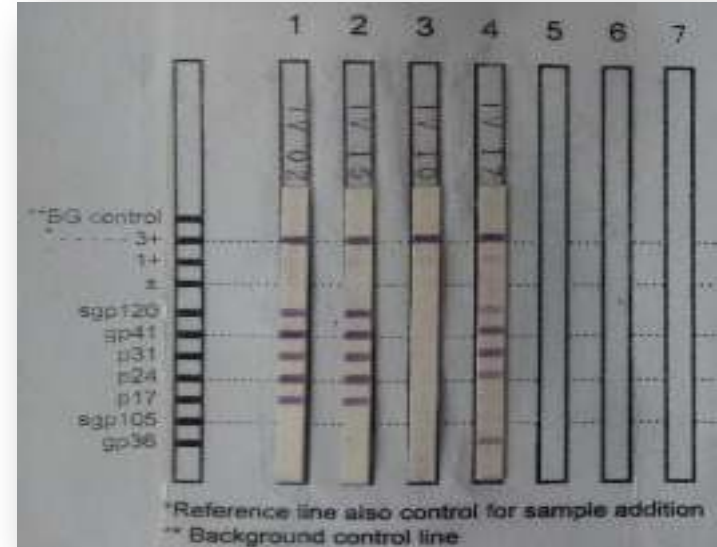
- ✓ CDC 2014 tanı rehberinde reaktif ELISA test sonuçlarının doğrulanmasında *Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay* kullanılması önerilmektedir
- ✓ Bu testlerin duyarlılıkları 4. kuşak ELISA testlerine göre daha ↓
- ✓ WB ve LIA ulusal test stratejileri ve algoritmalarında kullanılmamalıdır(WHO 2021, kuvvetli öneri, düşük kanıt)

# Antikor Doğrulama Testleri; LIA, WB

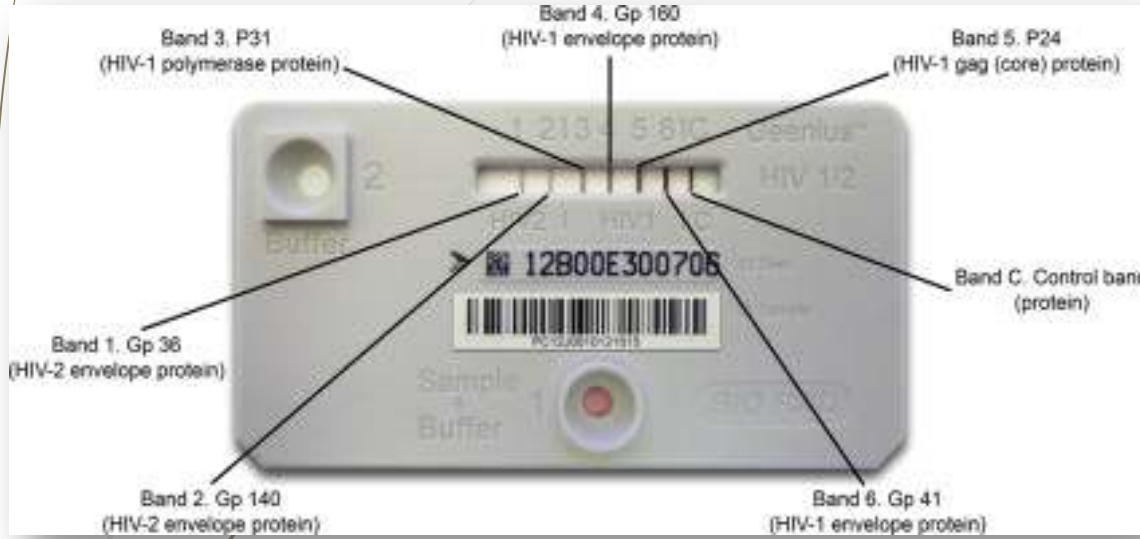
Dezavantajları;



- ✓ Akut enfeksiyonu tanımlamaz
- ✓ Özel ekipman gerektirir
- ✓ Acil çalışmaya uygun değil, çalışma süresi uzun
- ✓ Yorumlama subjektif



# HIV-1/2 Antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri



WB altın standart olarak kabul edildiğinde:

Duyarlılık %99-100

Özgüllük %99.1-100

- HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ayrı ayrı saptayabilir
- Duyarlılık WB ile benzer ancak indeterminant sonuçlar daha az
- HIV-1 ve HIV-2' de çapraz reaksiyon nadir (%0.4)
- Kolay uygulanabilir ve hızlı (30 dk)

➤ *AHI tanısında yetersiz Negatif/indeterminant sonuçlar HIV RNA ile test edilmeli*



# HIV-1/2 Antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri

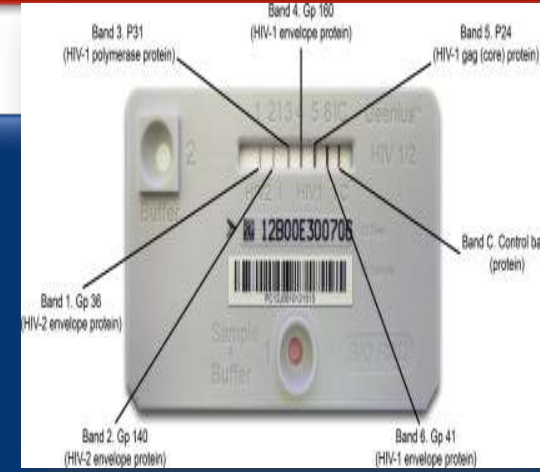
✓ Kit içerisinde yer alan nitroselüloz şeritte;

✓ HIV-1'e özgü gp160, gp41, p31, p24,

✓ HIV-2'ye özgü gp36 ve gp140 peptidleri (+)

✓ HIV-1 zarf peptitlerinden (gp41, gp160) her ikisinin birlikte varlığı ya da birisi zarf peptidi olmak üzere iki HIV-1 bant pozitifliği HIV-1 enfeksiyonu pozitifliğini gösterir

✓ HIV-2 enfeksiyonu için ise HIV-2'ye özgü her iki peptidin de pozitif bulunması gereklidir.



## Negatif test sonucu



## HIV-1 (+) test sonucu



## HIV-1 (+) ve HIV-2 (+) test sonucu

(Bant 1: gp36 (HIV-2, zarf peptidi), Bant 2: gp140 (HIV-2, zarf peptidi), Bant 3: p31 (HIV-1, polimeraz peptidi), Bant 4: gp160 (HIV-1, zarf rekombinant proteini), Bant 5: p24 (HIV-1, core rekombinant proteini), Bant 6: gp41 (Grup M ve O, HIV-1, zarf peptidi), CTRL bandı: Protein A)

(T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı Arşivi)



## Moleküler testler



- ✓ Maternal Ab nedeniyle tanıda Ab testlerinin kullanılamadığı <18 ay bebeklerde HIV tanısında,
- ✓ Ab yanıtının yetersiz olduğu akut HIV enfeksiyonunun tanısında,
- ✓ Tanımlanmış HIV enfeksiyonunda prognoz ve tedavi takibinde

# Moleküler testler



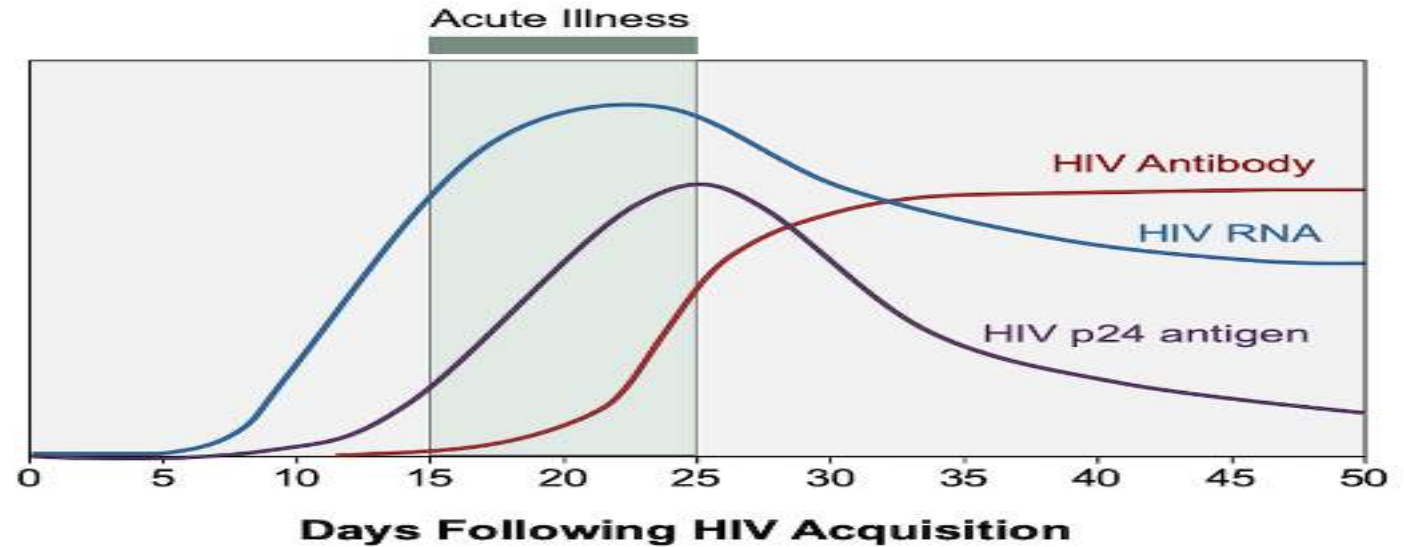
- ✓ Test maliyetleri yüksek
- ✓ Özel laboratuvar koşulları, cihaz ve eğitimli personel gerekli
- ✓ Akut/tanımlanmış HIV enfeksiyonu ?
- ✓ Tüm HIV-1 alt tipleri eşit duyarlılıkta saptanamayabilir



# p24 antijen ELISA

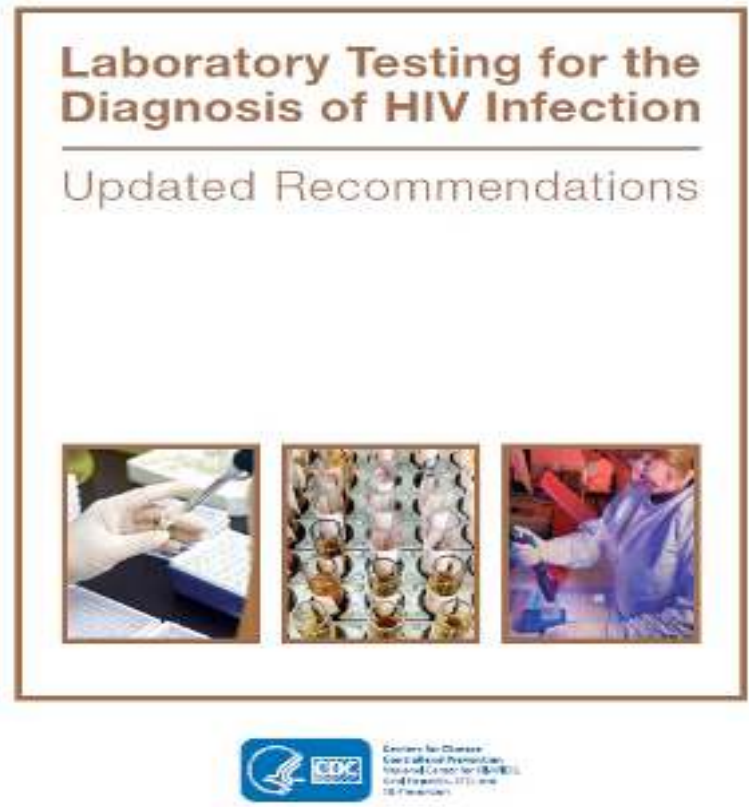
- ✓ Bulaştan sonra 2-3. haftada (+)
- ✓ Donör kanı taramasında (enf sıklığı yüksek ülkelerde)

kullanım?



# CDC HIV tanı rehberinde güncelleme; 2014

## Ülkemizde HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi; 2019

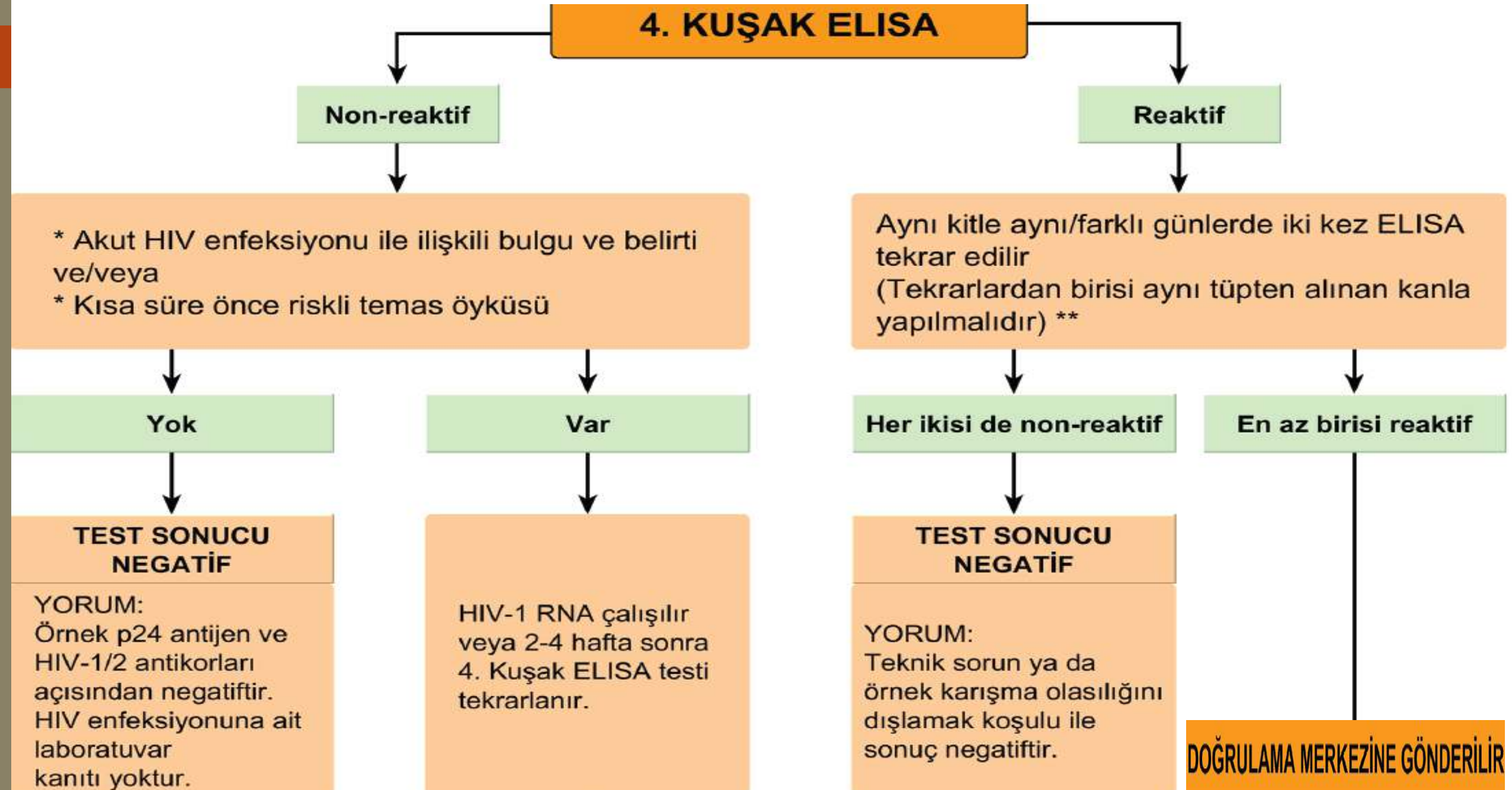


\*Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. 2014. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>  
\*\*Association of Public Health Laboratories. HIV Diagnostic Informational Updates. 2016. [http://www.aphl.org/programs/infectious\\_disease/Documents/2015\\_Informational%20Update\\_02\\_12\\_16\\_FINAL.pdf](http://www.aphl.org/programs/infectious_disease/Documents/2015_Informational%20Update_02_12_16_FINAL.pdf).



<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-tan%C4%B1-tedavi-rehberi.html>

# Erişkinlerde ve 18 Aydan Büyük Çocuklarda HIV Tarama Algoritması



**ELISA(-), Akut HIV şüphesi/Temas (+) →**

HIV-1 RNA çalışılır veya 2-4 hafta sonra 4. Kuşak ELISA testi tekrarlanır.

**HIV-1 RNA**

**ELISA (Non-reaktif)**

**Negatif**

**Pozitif**

**TEST SONUCU NEGATİF**

**TEST SONUCU HIV-1 NEGATİF**

**Akut HIV-1 enfeksiyonu**

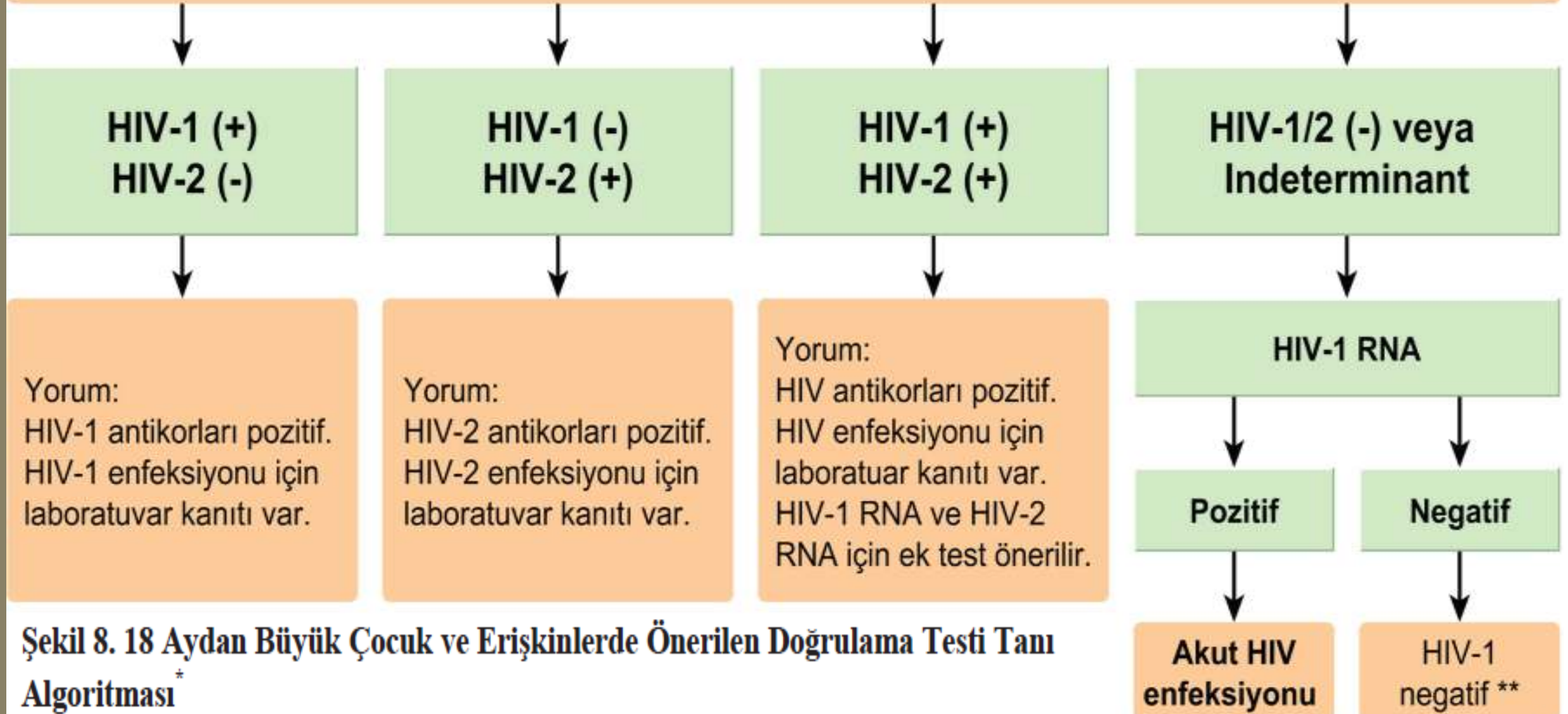
**YORUM:**  
p24 antijen ve HIV-1/2 antikoru açısından negatiftir.  
Temas öyküsünün 1 ve 3. ayında test tekrar edilmelidir.

**YORUM:**  
HIV-1 enfeksiyonuna ait kanıt yoktur.  
HIV-2 şüphesi varsa HIV-2 RNA araştırılır.

**DOĞRULAMA MERKEZİNE GÖNDERİLİR**

## TEKRARLAYAN REAKTİVİTE

### HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama



Şekil 8. 18 Aydan Büyük Çocuk ve Erişkinlerde Önerilen Doğrulama Testi Tanı Algoritması\*

# HIV (+) anneden doğan; <18 ay bebeklerde tanı

## Moleküler yöntemler (HIV DNA / HIV RNA PCR)

- ✓ Kord kanı anne kanı ile kontaminasyon riski nedeni ile kullanılmamalı
- ✓ İlk üç günde saptanan HIV RNA (+) *in utero* HIV enfeksiyonunun göstergesi
- ✓ Maternal Ab nedeniyle 12-18 aya kadar ELISA, LIA, WB tanısal değeri yok (Ablar 24 aya kadar pozitif kalabilir)
- ✓ 12-18 aylarda serolojik olarak Ab takibinin yapılması, kaybolmama durumunun virolojik testle kontrol edilmesi önerilmekte



# HIV (+) anneden doğan; <18 ay bebeklerde tanı

Anne gebeliği sırasında DOĞRU ART\* almış ve viral baskılanma sağlanmış ise:

HIV enfeksiyonu riski DÜŞÜK

1. Test: 14-21 gün arası
2. Test: 1-2 ay arası
3. Test: 4-6 ay arası

Anne gebeliği sırasında DOĞRU ART almamış veya viral baskılanma sağlanmamış ise:

1. Test: Doğumu takiben hemen (Kordon kanı tercih edilmez.)\*\*
2. Test: 14-21 gün arası
3. Test: 1-2 ay arası
4. Test: 4-6 ay arası

# HIV (+) anneden doğan; <18 ay bebeklerde tanı

HIV-1 DNA veya RNA

Pozitif

En kısa sürede tekrarlanır

Pozitif

HIV-1 Pozitif

Negatif

Yapılan seri virolojik test sonuçları NEGATİF ise bebek HIV-1 negatif kabul edilir. Süt çocuğu semptomatik hale gelirse testleri tekrarlanır.

- Bebeğe anne sütü verilmemelidir. Bebeğin anne sütü aldığı sürece risk altında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

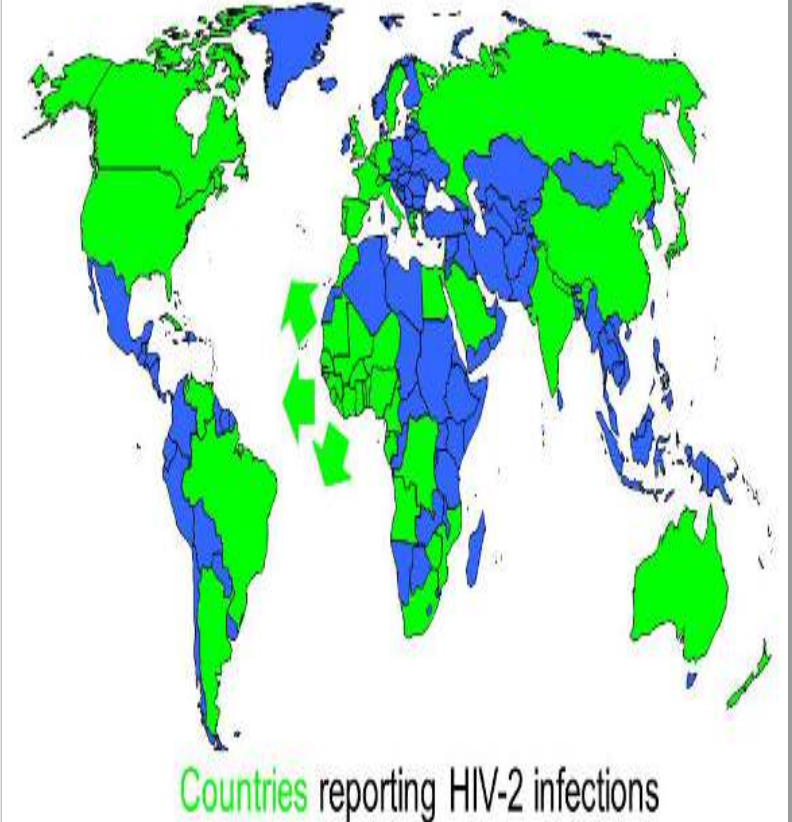
- Anne sütü almayan, altı aydan büyük bebeklerde iki veya daha fazla HIV antikor testi negatifliği ile HIV enfeksiyonu dışlanır.



# HIV-2 testi ne zaman yapılmalı?

- ✓ HIV-2 ile enfekte kadınların çocukları
- ✓ Bilinen HIV-2 enfeksiyonu olan kişilerin cinsel / enjektör paylaşan partnerleri
- ✓ Endemik bölgelerde yaşayanlar / cinsel partnerleri / enjektör paylaşanlar / transfüzyon uygulananlar

## HIV-2 Epidemiology (II)



# Yeni Algoritmanın Avantajları

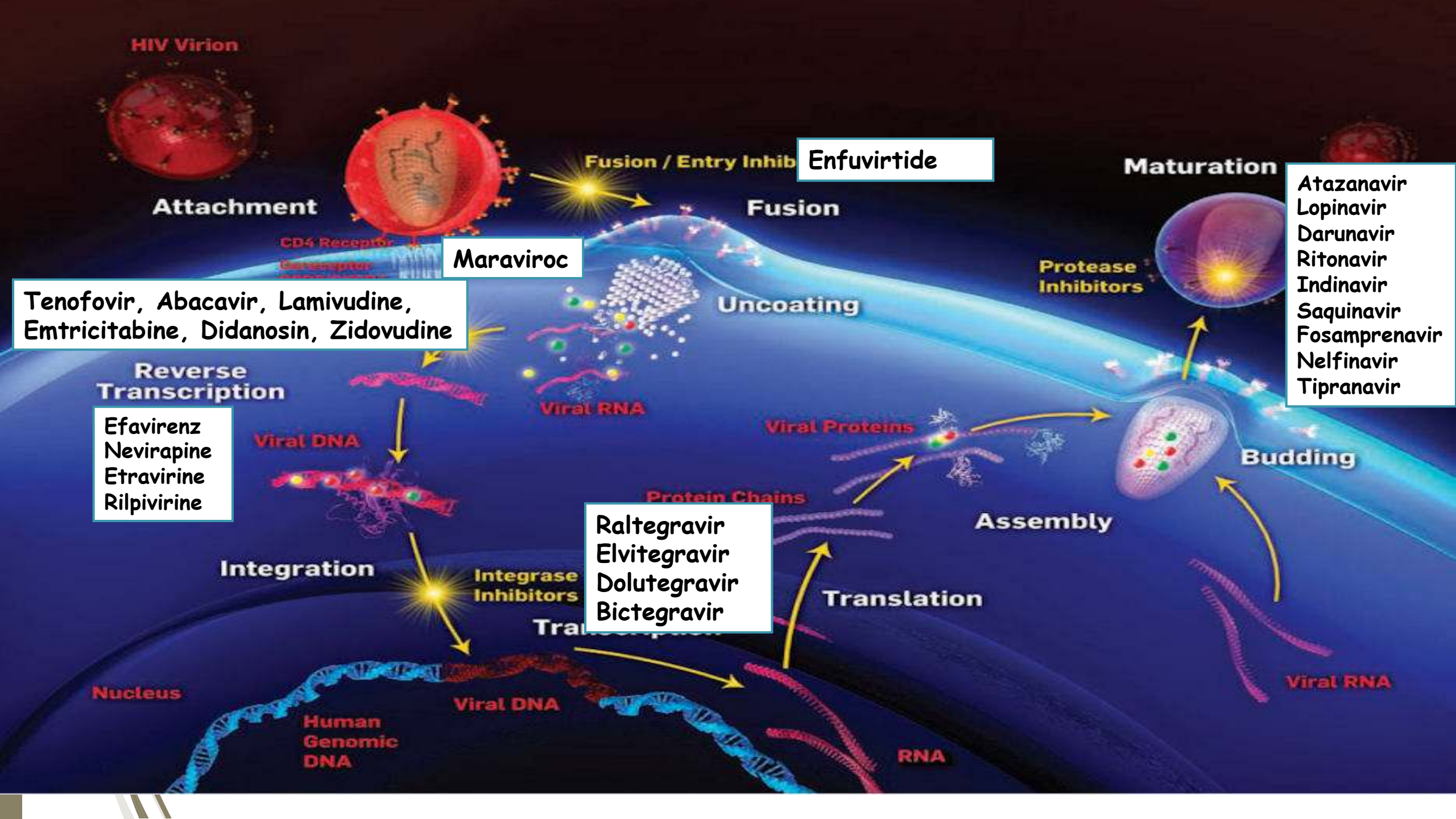
- Hızlı sonuç
- Akut HIV-1 enfeksiyonu tanısında daha doğru sonuçlar
- Indeterminant test sonuçlarında ⬇
- HIV-1 ve HIV-2 tanısında çapraz reaksiyon sıklığında ⬇

**ERKEN ve DOĞRU TANI / TEDAVİ**



**TEDAVI**





HIV Virion

Attachment

CD4 Receptor  
CXCR4 Receptor

Maraviroc

Tenofovir, Abacavir, Lamivudine,  
Emtricitabine, Didanosin, Zidovudine

Reverse  
Transcription

Efavirenz  
Nevirapine  
Etravirine  
Raltegravir

Viral DNA

Integration

Integrase  
Inhibitors

Raltegravir  
Elvitegravir  
Dolutegravir  
Bictegravir

Nucleus

Human  
Genomic  
DNA

Viral DNA

Translation

Translation

RNA

Fusion / Entry Inhib

Enfuvirtide

Fusion

Uncoating

Viral RNA

Viral Proteins

Protein Chains

Assembly

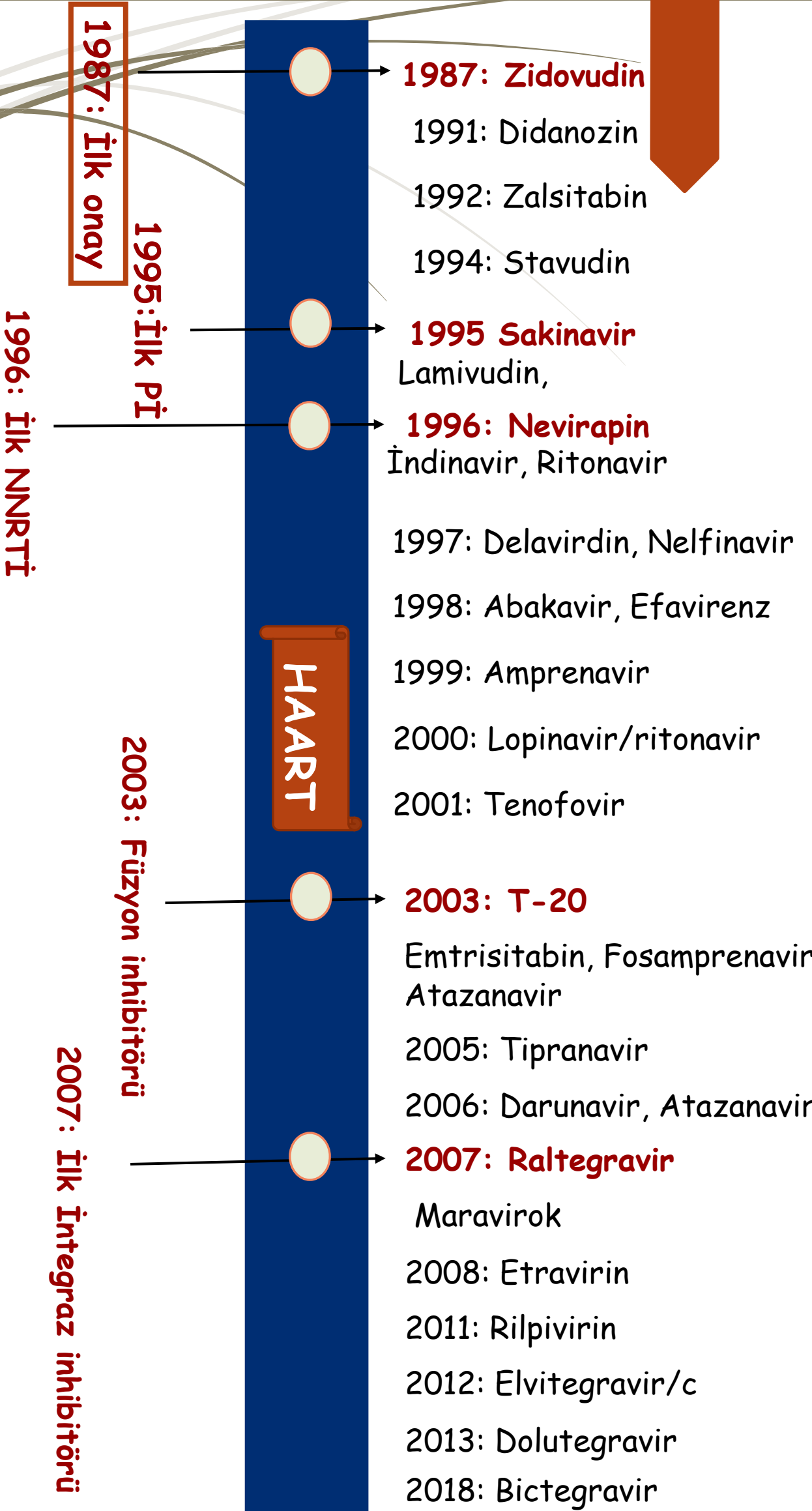
Protease  
Inhibitors

Maturation

Atazanavir  
Lopinavir  
Darunavir  
Ritonavir  
Indinavir  
Saquinavir  
Fosamprenavir  
Nelfinavir  
Tipranavir

Budding

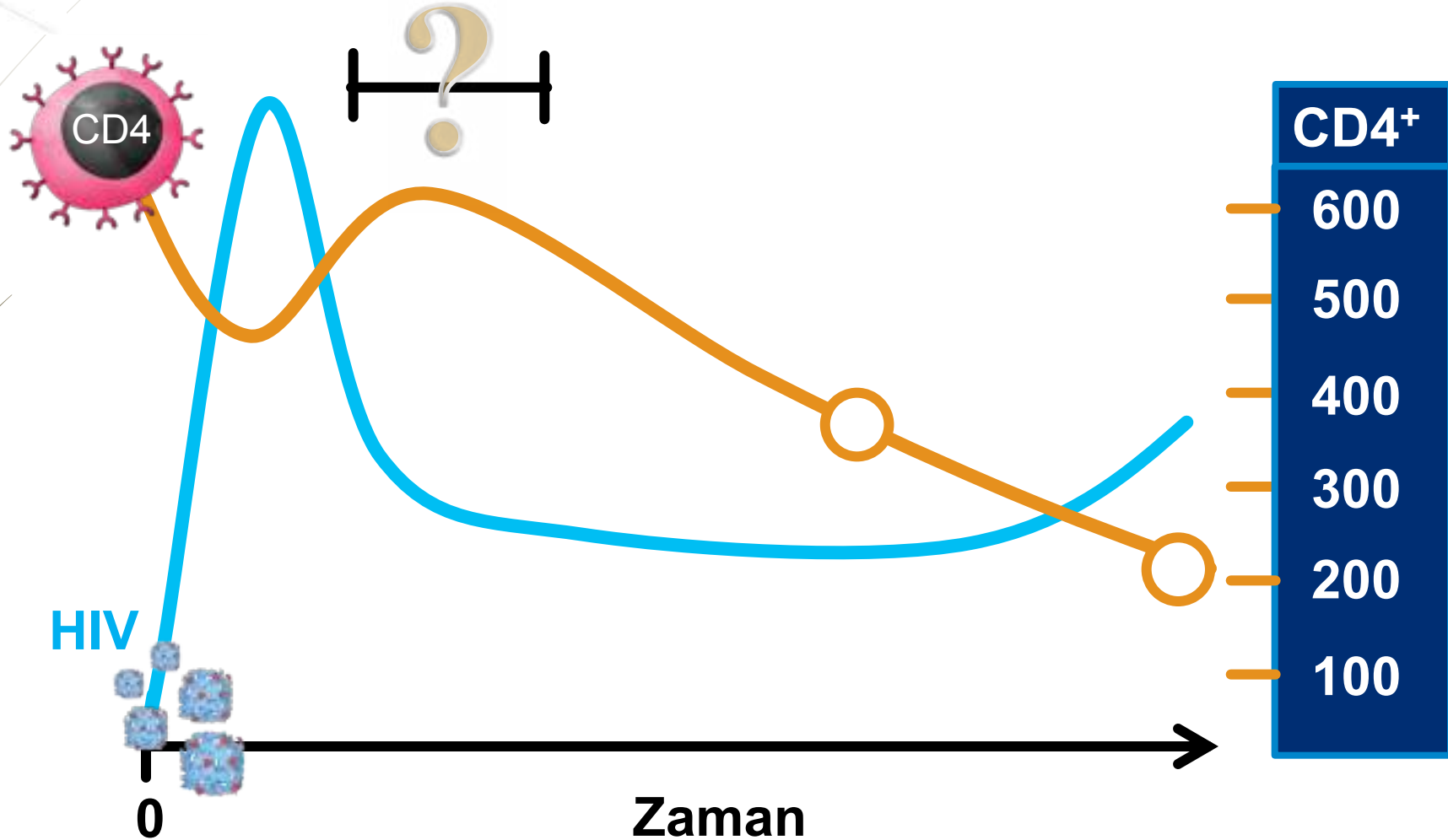
Viral RNA



# ART Ne Zaman Başlanmalı?



When?  
 Today  
 Tomorrow  
 Never



Herkes Tedavi

1996

Ertelenen  
Tedavi

- ✓ Yan etki
- ✓ İlaç uyum sorunları
- ✓ Direnç

2015  
Herkes Tedavi

- ✓ Basitleştirilmiş rejimler
- ✓ Toksisitesi düşük ajanlar
- ✓ Kontrolsüz HIV replikasyon sonucu komorbiditeler

ORIGINAL ARTICLE

## Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection

The INSIGHT START Study Group\*

ORIGINAL ARTICLE

## A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group\*

N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243. Epub 2011 Jul 18.

### **Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.**

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team.



# Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection

The INSIGHT START Study Group\*

ABSTRACT

## Protokol



Hemen ART  
→

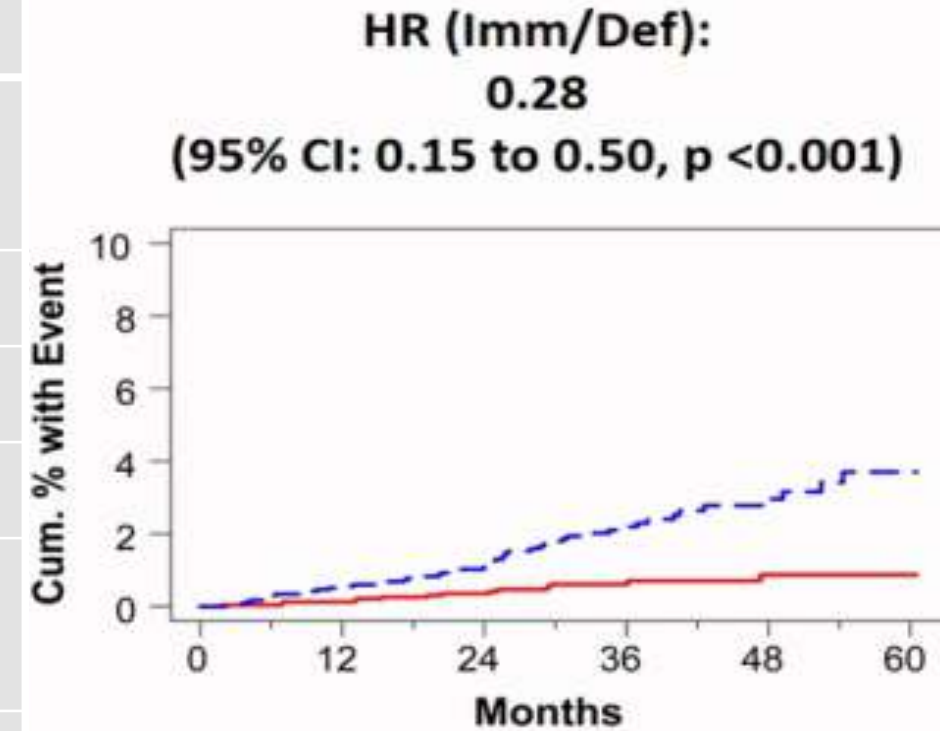
n= 2.326

Ertelenen ART  
→

n=2.359

# START: Ciddi AIDS İlişkili Olay

AIDS ilişkili ciddi olay	Hemen ART	Ertelenen ART
Tüberküloz (pulm., extrapulm)	6	20
Lenfoma (HL, NHL)	3	10
Kaposi	1	11
PCP	1	5
Dissemine Herpes Zoster	0	3
Diğer*	3	1
Toplam	14	50
HR (Hemen / ertelenen)	0.28 (%95 CI: 0.15 - 0.50, p<0.001)	



\*Servikal karsinom, extrapulm. Cryptococcosis, CMV, Rekürren bakteriyel pnömoni

# START: Ciddi AIDS İlişkili Olmayan Olay

AIDS ilişkili olmayan olay

Hemen ART

Ertelenen ART

Kanser (AIDS-dışı)

9

18

Kardiyovasküler olay

12

14

Böbrek -karaciğer hast.

1

2

Ölüm, diğer

7

13

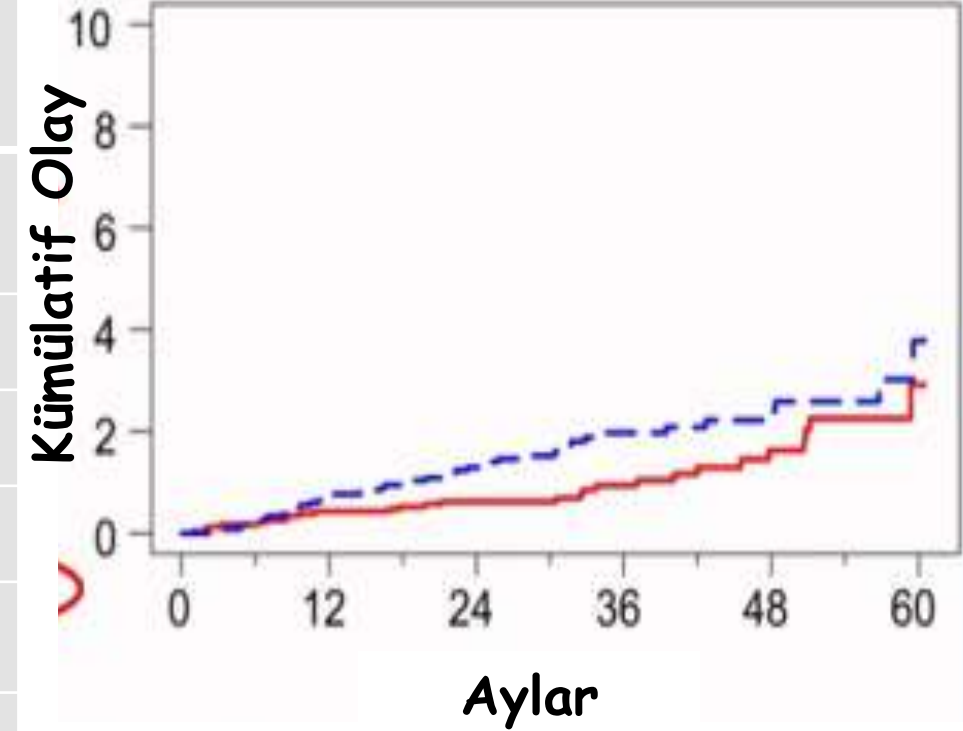
Herhangi ciddi olay

29

47

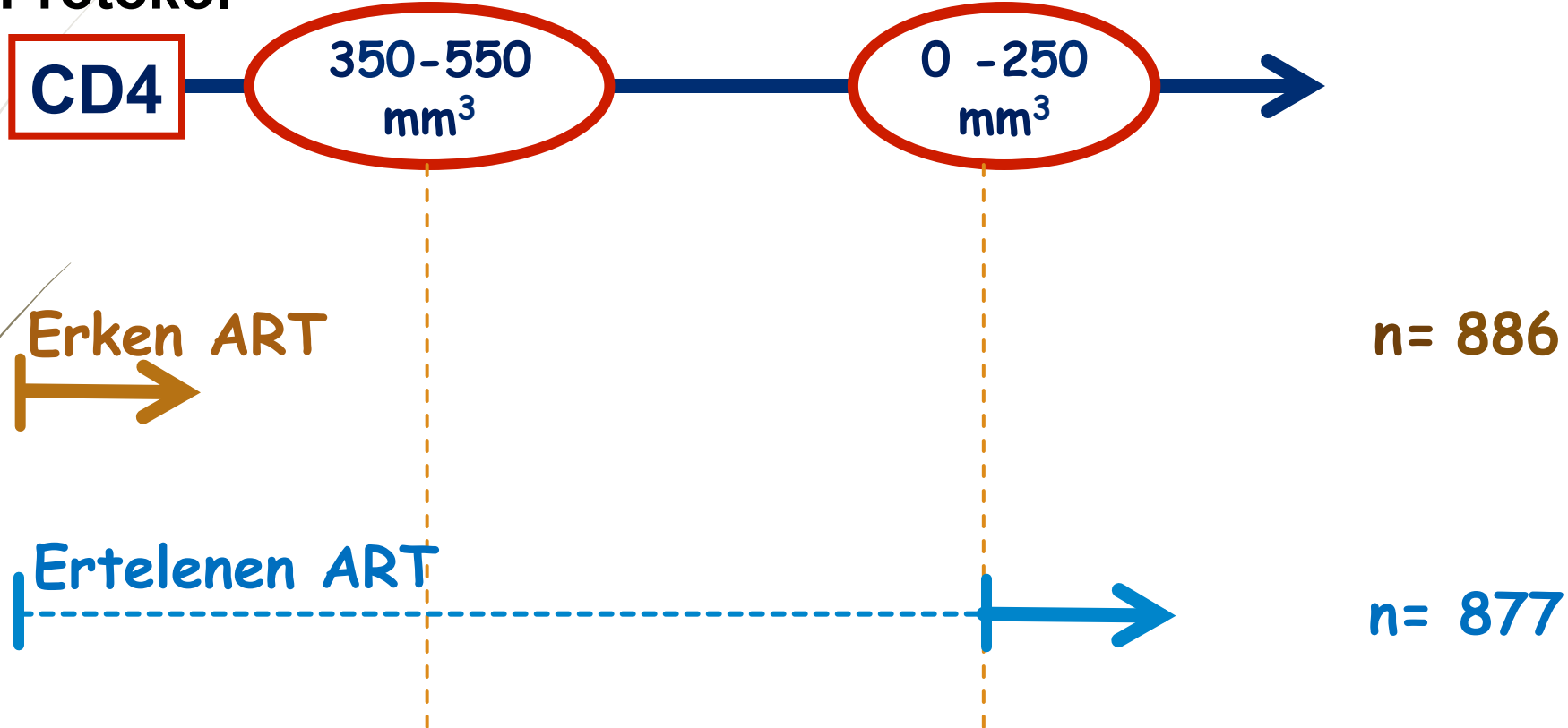
HR (Hemen / ertelenen)

0.61 (%95 CI:0.38-0.97  
p<0.004)



# HPTN 052 STUDY- 1763 Serodiskordan çift ( %97 heteroseksüel)

Protokol



# HPTN 052 STUDY



1763 serodiskordan çift (%97 heteroseksüel)  
HIV enfekte partner: 890 erkek, 873 kadın

+

39 HIV Bulaşı

28 İlişkili HIV Bulaşı

11 İlişkisiz

Erken ART; 1 Bulaş

Ertelenen ART; 27 Bulaş

☑ %96 Koruma  $p < 0.001$

# Undetectable HIV Viral Load Equals

## Untransmittable HIV Infection (U=U)

- 2017'de HIVMA, U = U Konsensüs Beyanını resmen onayladı
- “When a person living with HIV has an undetectable viral load, they will not transmit HIV”

2008-2016, > 100,000 korunmasız cinsel temasa rağmen, **uzun süreli saptanamayan viral yükü** olan serodiskordan heteroseksüel /MSM çiftlerde bulaş olmadığı gösteren çalışmalar;

UNDETECTABLE = UNTRANSMITTABLE



NIH, CDC

[www.uequalsu.org](http://www.uequalsu.org)  
#UequalsU

HPTN 052

PARTNER

Opposites  
Attract

PARTNER 2



# Rapid ART Defined by the DHHS as a Key Component to Help End the HIV Epidemic

February 2019

## Ending the HIV Epidemic: A Plan for America

HHS is proposing a once-in-a-generation opportunity to eliminate new HIV infections in our nation. The multi-year program will infuse 48 counties, Washington, D.C., San Juan, Puerto Rico, as well as 7 states that have a substantial rural HIV burden with the additional expertise, technology, and resources needed to end the HIV epidemic in the United States. Our four strategies – diagnose, treat, protect, and respond – will be implemented across the entire U.S. within 10 years.

### GOAL:

75%  
reduction  
in new HIV  
infections  
in 5 years  
and at least  
90%  
reduction  
in 10 years.

Our goal is ambitious and the pathway is clear – employ strategic practices in the *places* focused on the right *people* to:



Treat the infection rapidly and effectively to achieve sustained viral suppression



# 'Same Day' Tedavi Önerisi

## Assessing PLWH's Readiness to Start and Maintain ART<sup>(ix)</sup>

Goal: to help persons start and/or maintain ART

Starting ART is recommended for all PLWH regardless of CD4 count to reduce the morbidity and mortality associated with HIV infection, and to prevent HIV transmission (START trial, HPTN 052, PARTNER Study)

[1-3]. Evidence is accumulating that starting ART on the same day after establishing a diagnosis of HIV infection is safe and effective for PLWH. Nevertheless, assess

to enable PLWH to express their readiness to start ART immediately, unless clinical

Given the need for lifelong treatment, it is important to assess readiness to start and adhere to ART. The WHO has developed a trajectory from problem aware to ready to start ART, which is divided into five stages. Knowing a person's readiness to start ART and using appropriate techniques to assess

Identify the person's stage of readiness using WEMS<sup>(i)</sup> techniques, and start discussion with an open question/invitation:

"I would like to talk about HIV medicines." <wait> "What do you think about them?"

- ✓ Primer HIV enfeksiyonu (özellikle meningoensefalit semptom /bulgusu varlığında saatler içinde)
- ✓ Hasta hemen tedavi konusunda istekliyse
- ✓ Aynı gün tedavi başlanmazsa hastanın izlemenden çıkma olasılığı varsa



## Treatment Goals (Last updated January 28, 2016; last reviewed January 28, 2016)

Antiretroviral therapy (ART) has reduced HIV-related morbidity and mortality at all stages of HIV infection<sup>1-4</sup> and has reduced HIV transmission.<sup>5-8</sup> Maximal and durable suppression of plasma viremia

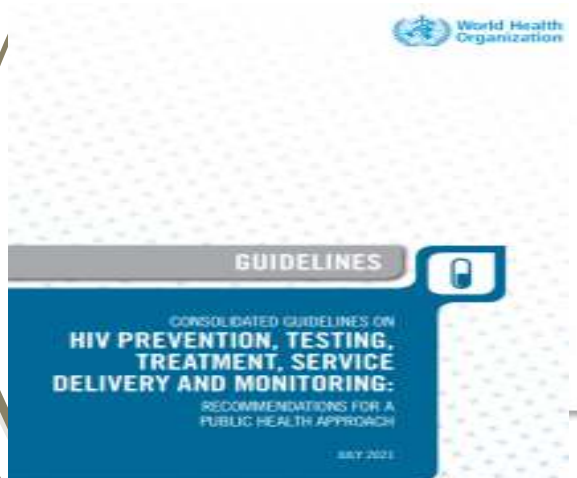
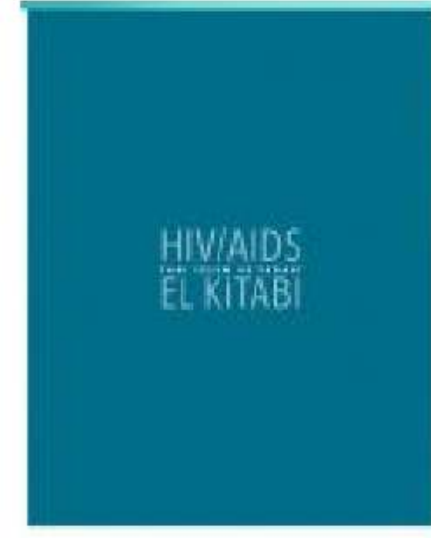
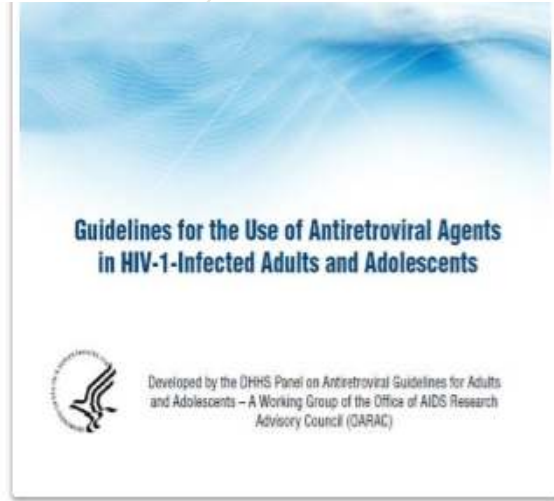
### Tedavi Hedefleri

- ✓ Maksimum viral supresyon
- ✓ Bulaşın önlenmesi
- ✓ HIV ilişkili morbidite ve mortalitenin ↻
- ✓ İmmünolojik fonksiyonların korunması / iyileştirilmesi
- ✓ Yaşam kalitesinin ↻

# Neden Kombinasyon Tedavisi?

- ✓ HIV yaşam siklusunun farklı basamaklarına etki
- ✓ Sinerjistik / additif etki
- ✓ Farklı viral rezervuarlara etki
- ✓ Etkili viral supresyon
- ✓ Dirençli mutantların seçiminin ⬇

# Başlangıç ART rejiminde Rehber Önerileri???



Başlangıç ART

Rejimi???



İntegröz inhibitörü

+

2 NRTI



# Başlangıç Rejimi- Farklı Rehber Önerileri

DHHS<sup>1</sup>

EACS<sup>2</sup>

IAS-USA<sup>3</sup>

WHO<sup>4</sup>

BIC/ FTC/TAF  
DTG/ABC/ 3TC

BIC/FTC/TAF  
DTG/ABC/3TC

BIC/FTC/TAF  
DTG/TDF/3TC

DTG/TDF/3TC  
veya FTC

DTG/ FTC/  
(TAFveyaTDF)

DTG veya RAL/  
FTC/TAF veya  
FTC/TDF veya  
3TC/TDF

DTG/ FTC/  
(TAFveyaTDF)

DTG/ 3TC\*\*

DTG/ 3TC\*\*

DTG/ 3TC\*\*

\* HLA\*B5701 ve HBsAg negatif, \*\* HBV(+), HIV RNA > 500.000kopya/ml, direnç testi ve HBV sonucu olmayanlar hariç

1. DHHS Guidelines. August 2021. 2. Saag. JAMA. 2020. 3. EACS Guidelines. October 2020. 4. WHO Policy Brief. July 2021.



## HIV-2 Tespit edilen Hastada Uygun ART Rejimi?

NNRTİ'ler ve Enfuvirtid'e intrinsik direnç!

✓ NRTİ, Pİ ve İNSTİ'ler etkili

# HIV/AIDS

## Tanı Tedavi Rehberi



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI



Ankara, 2019

# HIV/AIDS

TANI İZLEM VE TEDAVİ

# EL KİTABI

İlk Seçenek		2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inh.		
2 NRTI + INSTI	ABC 600 mg / 3TC 300 mg <sup>i,ii</sup> / DTG 50 mg		Tek tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce). DTG, rifampisinle birlikte kullanıldığında doz 2 x 50 mg olmalıdır.
	TDF 245 mg <sup>iii,iv</sup> / FTC 200 mg	DTG 50 mg	1+1 tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce). DTG rifampisinle birlikte kullanıldığında doz 2 x 50 mg olmalıdır.
	TAF 10 <sup>iii,iv</sup> / FTC 200 mg EVG/c 150/50 mg		1 tablet Yemekle	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce).
	TAF 25mg FTC 200 mg BIC 50 mg		1 tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce).
	TDF 245 mg <sup>iii,iv</sup> /FTC 200 mg	RAL 400 mg	1+2x1 tablet	Al/Mg içeren antiasitlerle birlikte kullanılması önerilmez. RAL rifampisinle birlikte kullanıldığında doz 2 x 400 mg veya 2 x 800 mg olmalıdır.



## **2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü**

TAF/FTC/RPV <sup>3</sup> veya TDF/FTC/RPV <sup>3</sup>	TAF/FTC/RPV 25/200/25mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg Günde 1 tablet	» CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm <sup>3</sup> ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise kullanılabilir. » PPI kontrendikedir. H2 antagonistleri, RPV'den 12 saat önce ve 4 saat sonra alınabilir.	Yemekle
--	---	---	---------

## **2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü**

TAF/FTC <sup>3</sup> veya TDF/FTC <sup>3</sup> + DRV/c(v) veya DRV/r(v)	TAF/FTC 10/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	Sülfonamit alerjisi olan hastalar izlenmelidir.	Yemekle
---	--	--	---------

Hangi ART rejimi ile  
başlamalı???



Osteoporosis

## Bireyselleştirilmiş Tedavi ????

- 1) Herkese tedavi ✓
- 2) Daha Potent ✓
- 3) Yan etkisi az ajanlar ✓
- 4) Daha az toksik, güvenli ✓

Neden Bireyselleştirilmiş Tedavi?



# Bireyselleştirilmiş Tedavi???

Viral yük / CD4  
İlaç direnci  
Tropizm







Fırsatçı enfeksiyonlar  
Gebelik

Başlangıç  
HAART  
Rejimi

Eşlik Eden Hastalıklar  
Depresyon  
Diyabet  
Kalp hastalığı  
Hiperlipidemi  
Böbrek yetmezliği  
Osteopeni/ osteoporoz  
HBV / HCV koinfeksiyonu

Günlük yaşam  
Hasta uyumu  
İlaç adedi  
İlaç gıda ilişkisi  
İlaç etkileşimi

# NRTI Seçenekleri

	TDF/FTC	ABC/3TC	TAF/FTC
 *Yüksek viral yük	✓	Dikkat! ✓**	✓
 Yüksek KVH risk	✓	Dikkat!	✓
 Renal yetmezlik	Dikkat!	GFR>50 ✓	GFR>30 ✓
 KMD de azalma	Dikkat!	✓	✓
 HLA B*5701 pozitif	✓	Kaçınılmalı!	
 HBV Koinfeksiyonu	✓		✓

\*>100,000 kopya/mL, \*\*DTG/ABC/3TC için viral yük kısıtlaması yok , ancak ABC/3TC Efavirenz veya ATVc/r ile kombine edilecekse viral yük <100.000 kopya/ml olmalı

## BIC/FTC/TAF (Bictarvy)

- Şubat 2018 FDA onayı; tedavi naiv ve mevcut ART ile virolojik süprese olan hastalarda switch rejiminde

### BIC/FTC/TAF

#### Önerilmeyen Durumlar

CrCl < 30 mL/dk

Child-Pugh C hepatik yetmezlik

#### İlaç ilaç etkileşimleri

- Rifampin ve dofetilide ile kullanılmamalı
- Metformin konsantrasyonunu ↑
- Antiasitler BIC konsantrasyonunu ↓

DRV/COBI/FTC/TAF  
(Symtuza)

DOR/3TC/TDF  
(Delstrigo)

FDA onayı

Temmuz 2018, başlangıç ART ve suprese hastalarda switch

Ağustos 2018, başlangıç ART

Uygulama

Yemeklerle, günde 1 kez

Günde 1 kez

Özel popülasyonlar

CrCl < 30 mL/dk veya Child-Pugh C hepatik yetmezlikte önerilmez

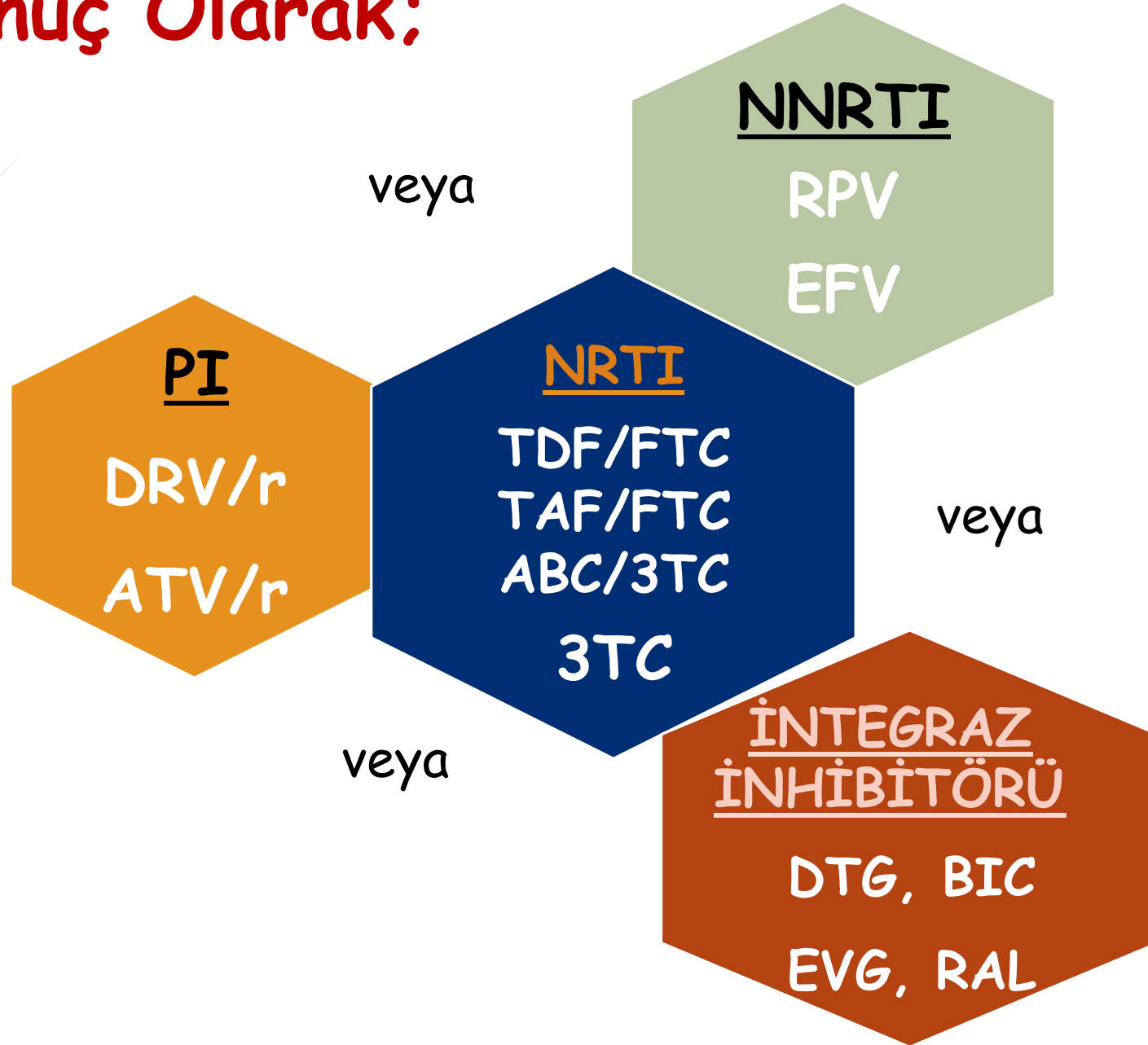
CrCl < 50 mL/dk ise önerilmez

İlaç etkileşimleri

Alfuzosin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampin, ergot deriveleri, elbasvir/grazoprevir, sildenafil, lovastatin, simvastatin, oral midazolam, oral triazolam ile kontrendike

- Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin, rifapentine ile kullanılmamalı!!
- Rifabutin ile kullanımında doz ayarı gerekli

# Sonuç Olarak;







**Rehberlerdeki Son  
Değişiklikler????**

- What to start with, pages 12-13
  - New organization of treatment categories which are now divided into recommended regimens, alternative regimens and other combinations
  - Recommended regimens include unboosted INSTI (DTG, BIC or RAL) plus 2 NRTIs or 3TC/DTG
  - CD4 count restriction has been removed for 3TC/DTG
- Switch strategies for virologically suppressed persons, page 15
  - DRV/b + DTG has been included as dual therapy option supported by small trials
- Virological failure, page 16
  - Treatment recommendation wording has been changed to “New regimen will usually use at least 1 fully active PI/b (e.g. DRV/b) plus a drug remaining fully active despite resistance to other drugs from the class (e.g. INSTI, NNRTI) and/or from a class not used previously (e.g. INSTI, NNRTI, PI, CCR5 antagonist (if tropism test shows R5 virus only) assessed by genotypic testing”
- Treatment of pregnant women living with HIV or women considering pregnancy, page 17
  - TAF has been removed from table 2 **Antiretroviral drugs not recommended in women who become pregnant while on ART**
  - TAF/FTC+DTG has been included as a recommended regimen in table 3 **Antiretroviral regimen for ART-naïve pregnant women**

# Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

**FINDINGS** From 5316 citations about antiretroviral drugs identified, 549 were included to form the evidence basis for these recommendations. Antiretroviral therapy is recommended as soon as possible for all individuals with HIV who have detectable viremia. Most patients can start with a 3-drug regimen or now a 2-drug regimen, which includes an integrase strand transfer inhibitor. Effective options are available for patients who may be pregnant, those who have specific clinical conditions, such as kidney, liver, or cardiovascular disease, those who have opportunistic diseases, or those who have health care access issues. Recommended for the first time, a long-acting antiretroviral regimen injected once every 4 weeks for treatment or every 8 weeks pending approval by regulatory bodies and availability. For individuals at risk for HIV, preexposure prophylaxis with an oral regimen is recommended or, pending approval by regulatory bodies and availability, with a long-acting injection given every 8 weeks. Monitoring before and during therapy for effectiveness and safety is recommended. Switching therapy for virological failure is relatively rare at this time, and the

# What's New in the Guidelines



**Updated:** Feb. 10, 2021

**Reviewed:** Feb. 10, 2021

## What to Start

- Since the release of the last guidelines, updated data from the Botswana Tsepamo study have shown that the prevalence of neural tube defects (NTD) associated with dolutegravir (DTG) use during conception is much lower than previously reported. Based on these new data, the Panel now recommends that a DTG-based regimen can be prescribed for most people with HIV who are of childbearing potential. Before initiating a DTG-based regimen, clinicians should discuss the risks and benefits of using DTG with persons of childbearing potential, to allow them to make an informed decision. Table 6b has been removed from this section.
- Raltegravir (RAL)-based regimens as initial antiretroviral therapy (ART) have been moved from the category of “Recommended Initial Regimens for Most People with HIV” to “Recommended Initial Regimen in Certain Clinical Situations” (**BI**). The reasons for this change are as follows:
  - Updated Tsepamo data show a lower prevalence of NTD associated with DTG use during conception, which means choosing RAL over DTG is no longer necessary.
  - RAL has a lower barrier to resistance than DTG and bictegravir (BIC).
  - RAL-based regimens have a higher pill burden than other integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-based regimens and are not available as part of a single-tablet regimen.

# What's New in the Guidelines



**Updated:** Feb. 10, 2021

**Reviewed:** Feb. 10, 2021

## Virologic Failure

- For patients with virologic failure, the Panel’s recommendation of “A new regimen should include at least two, and preferably three, fully active agents (**AI**)” has been changed to “A new regimen can include two fully active drugs if at least one with a high resistance barrier is included (e.g., DTG or boosted darunavir) (**AI**).” This change is prompted by accumulating clinical trial data showing that in these patients, a new regimen containing two fully antiretroviral (ARV) drugs can effectively achieve viral suppression, provided that one of the two drugs has a high barrier to resistance.

A new regimen can include two fully active ARV drugs if at least one with a high resistance barrier is included (e.g., dolutegravir or boosted darunavir) (**AI**). If no fully active drug with a high resistance barrier is available, then every effort should be made to include three fully active drugs (**AI**).

In general, adding a single ARV agent to a virologically failing regimen **is not recommended**, because this would rarely result in full viral suppression and, therefore, may risk the development of resistance to all drugs in the regimen (**BII**).

# Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression

(Last updated June 3, 2021; last reviewed June 3, 2021)



A long-acting ARV regimen, such as the combination of injectable cabotegravir and rilpivirine, is an optimization option for patients who are engaged with their health care, virologically suppressed on oral therapy for 3 to 6 months, and who agree to make the frequent clinic visits needed to receive the injectable drugs (AI).

Patients without prior ART who wish to begin long-acting intramuscular cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) should first achieve viral suppression on another regimen before switching to oral, and then injectable, CAB and RPV (see [Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression](#)).

- Injectable cabotegravir every 8 weeks (see text for details) is recommended (pending approval by regulatory agencies and availability) as PrEP for cisgender men and transgender women who have sex with men (evidence rating: A1b)<sup>a</sup>

IAS 2020