

Clinical stage 4	<p> HIV wasting syndrome* Pneumocystis (jirovecii) pneumonia Recurrent severe bacterial pneumonia Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital or anorectal of more than 1 month's duration or visceral at any site) Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs) Extrapulmonary tuberculosis Kaposi sarcoma Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs) Central nervous system toxoplasmosis HIV encephalopathy Extrapulmonary cryptococcosis, including meningitis Disseminated nontuberculous mycobacterial infection Progressive multifocal leukoencephalopathy Chronic cryptosporidiosis Chronic isosporiasis Disseminated mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis) Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin) Symptomatic HIV-associated nephropathy or cardiomyopathy Recurrent septicaemia (including nontyphoidal Salmonella) Invasive cervical carcinoma Atypical disseminated leishmaniasis </p>
-------------------------	--

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

- **Objectives:**
- Describe the treatment considerations for patients with HIV.
- Identify the most common adverse events associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) medications.
- Summarize the significant monitoring parameters in patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) therapy.
- Outline the importance of collaboration and communication amongst the interprofessional team to ensure appropriate selection of Highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens to improve HIV- positive patient outcomes.

Indications

- Highly active antiretroviral therapy (HAART) is a treatment regimen typically comprised of a combination of three or more antiretroviral drugs. HAART may also be called antiretroviral therapy (ART) or combination antiretroviral therapy (cART).
- This combination therapy is primarily indicated to treat human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected patients

Goals of HAART in Patients with HIV Infections

- Reduce morbidity and mortality (AIDS and non-AIDS associated causes)
- Improve the quality of life
- Reduce plasma viral RNA load
- Prevent transmission to others (sex partners, needle-sharing partners, mother to infant)
- Prevent drug resistance
- Improve immune function

- Reducing the transmission of HIV-1 to others is a primary goal of HAART
- For pregnant patients, the use of HAART is critical in the prevention of mother-to-child transmission.
- Intrapartum zidovudine may work to reduce perinatal transmission in patients with a viral load greater than 1000 copies/mL at 38 weeks, and infants may also receive zidovudine as prophylaxis.
- Patients have the best results when they have started treatment before fertilization, so it is important to screen at-risk patients early

Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

- They competitively bind to reverse transcriptase and cause premature DNA chain termination as they inhibit 3' to 5' phosphodiester bond formation.
- abacavir,
- emtricitabin
- lamivudine,
- tenofovir
- tenofovir,
- zidovudine

Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

-
- NNRTIs bind to HIV reverse transcriptase at an allosteric, hydrophobic site.
- delavirdine,
- efavirenz,
- nevirapine,
- rilpivirine.

Protease inhibitors (PIs)

- PIs competitively inhibit the proteolytic cleavage of the gag/pol polyproteins in HIV-infected cells. These agents result in immature, non-infectious virions.
- PIs are generally used in patients who fail their initial HAART regimen and should be administered with boosting agents such as ritonavir or cobicistat.
- Examples include atazanavir, darunavir, indinavir.

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs)

- Integrase inhibitors bind viral integrase and prevent viral DNA from being incorporated into the host cell chromosome.
- dolutegravir,
- elvitegravir,
- raltegravir

Fusion inhibitors (FIs)

- Fusion inhibitors bind to the envelope glycoprotein gp41 and prevent viral fusion to the CD4 T-cells.
- Examples include enfuvirtide.

Chemokine Receptor Antagonists (CCR5 Antagonists)

- CCR5 antagonists selectively and reversibly block entry into the CD4 T-cells by preventing interaction between CD4 cells and the gp120 subunit of the viral envelope glycoprotein.
- Examples include maraviroc

Administration

- The timing of treatment initiation for HIV-1 infection has been a topic of much research and discussion among physicians. Current recommendations are that HAART should be initiated within seven days of a confirmed HIV diagnosis and detectable virology, regardless of CD4 count or clinical symptoms. Early HAART initiation, vs. waiting for CD4 counts to decline as were the previous recommendations, has been shown to reduce severe AIDS and AIDS-associated illnesses.

- The dosages and preferred regimens may be adjusted based on various factors, including concomitant use of CYP inducers/inhibitors, renal or hepatic impairment, baseline resistance, childbearing potential, and comorbid conditions such as cardiovascular disease, hepatitis B, or tuberculosis. The healthcare professional should ensure they have a detailed patient history to review options for each patient's distinct condition before selecting a HAART combination.

Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

- NRTIs are known to cause mitochondrial toxicity that may present as peripheral neuropathy and lactic acidosis that can be fatal. Some NRTIs may also cause bone marrow suppression, anemia, and lipodystrophy.
- Tenofovir is typically well tolerated but may cause kidney injury or decreased bone mineral density. Other medications require consideration in patients with a history of renal impairment (eGFR less than 60 mL/min/1.73m) or osteoporosis. Discontinuation of tenofovir formulas will warrant clinical and laboratory monitoring of hepatic function because discontinuation may cause an acute exacerbation of HBV.
- Abacavir is associated with a CD8 mediated hypersensitivity reaction in patients with the HLA-B*5701 mutation.

Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

- NNRTIs may cause rashes that typically resolve within one month but may progress to Stevens-Johnson's syndrome, so patients should discontinue the medication if they develop a severe rash with blistering or desquamation.
- Hepatitis, including fulminant hepatitis progressing to liver failure, can occur as early as six weeks into starting therapy.
- This class of medications does not have absolute restrictions on use in pregnancy, but some evidence indicates a risk of neural tube defects. Occasionally, QT prolongation can occur with the use of NNRTIs (most commonly with rilpivirine).
- NNRTIs also cause a range of interactions with hepatic cytochrome P450 enzymes, so concurrent medications must be checked closely for dosage adjustments or interaction concerns.
- Efavirenz is known to cause a range of psychiatric and CNS effects, including but not limited to vivid dreams, delusions, sleep disturbances, dizziness, headaches, increased suicidality, psychosis-like behavior, and mania

Protease Inhibitors (PIs)

- PI class effects include hepatotoxicity, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, lipodystrophy, and PR interval prolongation.
- Other PIs, including indinavir and saquinavir, are no longer used due to inefficiency, increased resistance, and unfavorable side effects such as an increased risk of nephrolithiasis.

Integrase Inhibitors (INSTIs)

- INSTIs are generally well-tolerated, and in many cases, they are favorable as the third agent in a HAART regimen due to their neutral effects on cholesterol and triglyceride levels. Some patients may experience dizziness, sleep disturbances, or depression.
- Reports exist of rhabdomyolysis and myopathy in patients taking raltegravir and dolutegravir, so patients require monitoring for increases in creatine phosphokinase (CK).
- Dolutegravir can block the secretion of creatinine and occasionally cause a decrease in the GFR.[\[42\]](#) It can also interact with several medications, including those that inhibit/induce CYP3A4 enzymes, metformin, rifampin, and antiepileptics.

Contraindications

- ; all patients clinicians determined as HIV positive should start on a treatment regimen immediately, regardless of their CD4 count.
- There are contraindications to specific antiretroviral medications, but healthcare providers should find a different HAART combination for patients with these specific comorbidities.
- Patients with a history of hepatic dysfunction should avoid efavirenz, tenofovir-disoproxil fumarate (TDF), and maraviroc.
- Patients with a history of renal dysfunction should avoid or adjust dosages of tenofovir, maraviroc, and atazanavir.
- Patients with a history of psychiatric illnesses should avoid efavirenz and dolutegravir

جدول ۵- رژیم های آغازین ضد رتروویروسی در بیماران بالای ۱۴ سال

Recommended Initial Regimens
INSTI + 2 NRTI regimen <ul style="list-style-type: none"> DTG plus (TDF or TAF^①) plus (FTC or 3TC) DTG^② /ABC^③/3TC
Alternative regimens
Boosted PI + 2 NRTI regimen <ul style="list-style-type: none"> DRV/r^④ plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC) ATV/r plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC) DRV/r plus ABC/3TC INSTI^⑤ + 2 NRTI regimen <ul style="list-style-type: none"> RAL plus (TDF or TAF) plus (FTC or 3TC) NNRTI + 2 NRTI regimen <ul style="list-style-type: none"> EFV 600 mg plus TDF plus (FTC or 3TC) EFV 400^⑥ mg/TDF/3TC EFV 600 mg plus TAF/FTC
Preferred Regimens for HIV/HBV coinfection

Monitoring

- Proper utilization and adherence to a HAART regimen are essential to ensure a therapeutic response and prevent viral resistance.
- detailed history and screening before initiating a regimen and consider factors such as comorbid conditions (cardiovascular disease, osteoporosis, renal dysfunction, hepatitis B, hepatitis C, psychiatric conditions, tuberculosis, drug abuse), desire to become pregnant, commitment to contraception usage, pill burden of the regimen, financial burden, prior HAART usage, and drug interactions.
- Patients living in a resource-limited setting with a history of substance misuse or a history of psychiatric illness are considered at high risk of non-compliance. Healthcare providers should be vigilant to ensure optimal health outcomes

آزمایش/مراقبت	شروع مراقبت	به تعویق افتادن درمان	شروع درمان	۲ هفته پس از شروع یا تغییر درمان	هر ۳-۶ ماه	هر ۶ ماه	هر ۱۲ ماه	شکست درمان	صورات الزام بالینی
اختصاصی HIV									
شمارش CD4	✓	✓ هر ۳-۶ ماه	✓	✓ طی دو سال اول شروع درمان یا $CD4 < 300$ یا بروز ویرومی حین درمان			بعد از ۲ سال از شروع درمان با تداوم بار ویروسی منفی: $CD4 = 300-500$ هر ۱۲ ماه: $CD4 > 500$ در صورت نیاز	✓	✓
سطح ویروس			✓ در صورت امکان	✓ در صورت امکان		✓		✓	✓

Baseline testing prior to initiation of HAART

- : plasma HIV-1 viral load (or HIV antibody or HIV serology),
- CD4 count and percentage,
- viral genotype assay to detect drug resistance,
- . HAART should initiate immediately after obtaining resistance testing, and regimens can be adjusted after obtaining the results of a resistance profile of the virus.
- Additional testing may vary based on the HAART regimen under consideration.
- If considering using abacavir, haplotype testing for HLA-B*5701 is necessary.

- If viral suppression does not occur after 24 weeks despite patient medication adherence, providers should retest resistance and adjust medications.
- . Follow-up appointments may also include BMI and waist circumference monitoring to assess for lipodystrophy. This list is not all-inclusive, as other clinical indicators and patient histories may warrant further evaluation

جدول ۷: واکسیناسیون در بالغین مبتلا به HIV:

نوع واکسن	توصیه
آنفلوآنزا (غیر فعال)	در همه مبتلایان به صورت سالانه توصیه می شود. (اثر بخشی واکسن زنده معلوم نیست و استفاده نشود)

- Patients of childbearing potential, pregnant, or breastfeeding should avoid NNRTIs, dolutegravir, bictegravir, stavudine, didanosine, and ritonavir. The preferred regimen typically includes a combination of dual NRTIs (zidovudine) plus a protease or integrase inhibitor; however, dosage adjustments may be necessary to account for pharmacokinetic changes during pregnancy. [\[41\]](#)[\[46\]](#)
- Patients with a risk or history of torsades de pointes or cardiovascular disease should avoid efavirenz and abacavir.
- Patients with concurrent TB should be switched to rifabutin in their TB management as protease inhibitors, and NNRTIs should not be used with rifampin.
- Patients with concurrent HBV are not treatment limited; however, higher HBV DNA viral loads have correlated with a greater risk of hepatotoxicity with HAART usage. [\[47\]](#)
- Patients at high risk of inconsistent medication use, or patients who have failed initial therapy, are at risk of viral resistance. These patients should avoid medications with a low barrier to resistance, such as NNRTIs, raltegravir, and elvitegravir. [\[48\]](#)[\[49\]](#)
- Patients who test positive for HLA-B*5701 should avoid abacavir due to the high risk for a delayed hypersensitivity reaction

نوع واکسن	توصیه
توام بزرگسال	همچون سایر بزرگسالان هر ده سال یکبار
هپاتیت B	<p>-در همه مبتلایان توصیه می شود، مگر آنکه قبلاً ایمن باشند (HBs Ab+) باشند) یا عفونت فعال داشته باشند (HBsAg+ یا HBc Ab+ و HBV DNA+ باشند):</p> <p>واکسن در ۳ دوز تزریق می شود. (صفر، یک ماه و شش ماه) در شرایط خاص ممکن است واکسیناسیون بصورت تسریع شده توصیه شود (۰ و ۱ و ۲ که البته توصیه می شود پس از ۱۲ ماه دوز چهارم تجویز شود. این روش ممکن است در گروههای با دسترسی کمتر نظیر معتادان تزریقی توصیه شود)</p> <p>- تیتراژ HBsAb باید یک تا دو ماه بعد از آخرین دوز تکمیل واکسیناسیون چک شود. تیتراژ بالای ۱۰ نشانه ایمنی است. اگر تیتراژ کمتر بود، واکسیناسیون باید تکرار شود. در این صورت در دور دوم واکسیناسیون، از دوز دو برابر (40µg) استفاده شود. می توان تجویز دوره دوم را به هنگامی که CD4 به مدت سه ماه بالای ۳۵۰ بود و یا بار ویروسی به مدت یک سال در حد صفر بود موکول نمود.</p> <p>-در مبتلایان به اچ ای وی که دارای یکی از شرایط زیر باشند، تیتراژ HBs Ab سالانه چک شود و اگر تیتراژ کمتر از ۱۰ بود ، یک دوز بستر تزریق شود:</p> <p>۱- مصرف کنندگان تزریقی مواد</p> <p>۲- افراد تحت دیالیز</p> <p>۳- افرادی که شریک جنسی هپاتیت بی مثبت دارند</p> <p>-در صورتی که HBcAb مثبت و بقیه سرولوژیها منفی بود ، در صورت رد عفونت حاد هپاتیت بی و تکرار سرولوژی می توان یکی از موارد زیر را انجام داد:</p> <p>۱- تجویز یک نوبت واکسیناسیون و چک HBsAb یک تا دو ماه پس از واکسیناسیون و در صورت منفی بودن آن چک HBV DNA</p> <p>۲- چک HBV DNA و در صورت منفی بودن آن انجام واکسیناسیون</p>

پنوموکوک

- در همه مبتلایان توصیه می شود. واکسن پنوموکوکی دارای دو نوع پلی ساکارییدی (PPSV23) و کونزوگه (PCV13) است. هر دو نوع باید به شیوه زیر تزریق شود. اما اگر یکی از واکسن ها در دسترس نبود، حتما هر کدام که موجود بود را در اولین فرصت استفاده کنید و پس از تهیه نوع دوم با در نظر گرفتن توصیه های زیر تجویز نمایید:
اگر هر دو واکسن موجود بود:

ابتدا واکسن PCV13 تزریق و واکسن ۲۳ ظرفیتی بعد از ۲ ماه تزریق شود. ۵ سال بعد تکرار واکسن ۲۳ ظرفیتی توصیه می شود.

اگر CD4 بیمار کمتر از ۲۰۰ بود می توان تزریق PPSV23 را تا افزایش آن به بیش از ۲۰۰ به تعویق انداخت.
در صورتی که فردی قبلا واکسن ۲۳ ظرفیتی دریافت کرده باشد، حداقل با فاصله یک سال واکسن PCV13 تزریق شود و واکسن ۲۳ ظرفیتی بعدی با فاصله ۵ سال از واکسن ۲۳ ظرفیتی اول تزریق خواهد شد.

نوع واکسن	توصیه
MMR	<p>-در همه افراد با CD4 بالای ۲۰۰ در دو دوز به فاصله یک ماه توصیه می شود .</p> <p>-در افراد با CD4 کمتر از ۲۰۰ ممنوع است.</p>
متنگو کوک	<p>دو نوبت واکسن MenACWY-CRM یا MenACWY-D به فاصله ۱۲-۸ هفته از هم تزریق می شود.</p> <p>بوستر بعد از ۳ سال در افرادی که سری اول واکسن خود را قبل از ۷ سالگی دریافت کرده اند و بعد از ۵ سال اگر سری اول واکسن بعد از ۷ سالگی تجویز شده باشد.</p> <p>حداقل فاصله ۴ هفته با واکسن پنومو کوک رعایت شود.</p>
HPV	در صورت در دسترس بودن در همه افراد ۳ دوز واکسن در ماههای ۰ , ۱-۲ , ۶ توصیه می شود.

سندرم التهابی تجدید ساختار ایمنی (IRIS)

سندرم التهابی بازسازی سیستم ایمنی (IRIS) پدیده ای است که ممکن است متعاقب بازیابی سریع ایمنی اختصاصی به پاتوژن های فرصت طلب اتفاق افتد و نیاز به توجه خاص دارد. دو شکل عمده برای این سندرم دیده می شود:

- بدتر شدن یک عفونت درمان شده یا در حال درمان (Paradoxical)

- پدیدار شدن تظاهرات جدید یک عفونت Subclinical (unmasking)

IRIS معمولاً در طی ماههای اول شروع ART اتفاق می افتد و طیف وسیعی از پاتوژنها به خصوص مایکوباکتریوم ها، ویروسهای هرپس و عفونتهای قارچی عمقی همانند کریپتوکوک را در بر می گیرد. بسیاری از موارد IRIS، طی چند ماه از شروع ART و در شرایط افزایش سریع و بارز تعداد CD4 از سطح بسیار پایین قبل از درمان (اغلب <100 copies/ml) رخ می دهند. شدت IRIS از خفیف تا تهدید کننده حیات متفاوت است.

نحوه بروز بالینی IRIS

IRIS عمدتاً یک تشخیص بالینی است. برای در نظر گرفتن IRIS در تشخیص افتراقی، پزشک باید با یافته های بالینی (معمول و غیر معمول) یک عفونت فرصت طلب خاص و نیز ارتباط زمانی با شروع ART و افزایش تعداد سلولهای CD4 را آشنا باشد.

IRIS ناشی از سل

در بیمارانی که اخیراً تشخیص سل فعال داده شده (و یا تشخیص داده نشده)، TB-IRIS یک عارضه زودرس شایع است. این حالت ناشی از ترمیم سیستم ایمنی که موجب واکنشهای التهابی علیه مایکوباکتریوم سلی در محلی که بیماری ایجاد شده است، می شود. TB-IRIS با التهاب موضعی یا سیستمیک تظاهر می کند. TB-IRIS به دو فرم paradoxical و unmasking وجود دارد.

ارزیابی تشخیصی IRIS

تشخیص IRIS بر مبنای معیارهای زیر صورت میگیرد:

- وقوع یا بدتر شدن علائم یک عفونت یا وضعیت التهابی بعد از شروع ART
- عدم امکان توجیه این علائم با:
 - ابتلای به یک عفونت یا بدخیمی جدید
 - سیر قابل پیش بینی یک عفونت که قبلاً تشخیص داده شده
 - اثرات نامطلوب داروها
 - شکست درمان ضد رترو ویروسی
 - مصرف نکردن یا سوء جذب داروهای بیماری فرصت طلب

در بیمارانی که تحت ART هستند (به ویژه در بیماران با $CD4 < 100$)، باید IRIS در تشخیص افتراقی علائم جدید یا تشدید علائم قبلی مد نظر باشد. همانطور که در معیارهای فوق گفته شد کنار گذاشتن عفونتهای جدید، درمان نشده یا ناقص درمان شده، بدخیمی، سمیت دارویی، واکنش افزایش حساسیت، شکست ART، و سایر بیماریها قبل از نتیجه گیری IRIS در بیمار باید مورد توجه باشد. آزمایشات تشخیصی متناسب در هر بیمار باید انجام شود. این بررسی ها بسته به نوع بیماری عبارتند از چک بار ویروسی، CBC-diff، الکترولیت ها، کراتی نین، آزمایشات عملکرد کبدی، تعداد سلول $CD4$ ، کشت خون برای باکتریهای معمولی و باکتری های اسیدفست و قارچها، گرافی قفسه سینه، سایر مطالعات رادیوگرافیک در صورت لزوم، رنگ آمیزی و کشت خلط، بیوپسی و یا کشت ضایعات پوستی یا سایر ضایعات، بررسی مایع مغزی نخاعی و معاینه افتالموزیک.

درمان IRIS

توصیه های پیشگیری و درمان بنا بر کارآزمایی های تصادفی شده و آینده نگر برای IRIS وجود ندارد. با این حال به نظر می رسد بیشتر موارد IRIS، طی چند هفته با در نظر گرفتن مواردی که در زیر می آید، بهبود می یابند:

- ادامه رژیم ART فعلی (مگر اینکه تظاهر بالینی تهدید کننده حیات باشد).
- درمان عفونت فرصت طلب.

- در صورت لزوم تجویز داروهای ضد التهابی (غیر استروئیدی یا کورتیکواستروئید سیستمیک) برای سرکوب فرآیند التهابی.

برای بیماران تحت درمان عفونت های فرصت طلب، که با درمان مناسب بهبود یافته اند، معمولاً شروع دوباره درمان ضد میکروبی یا تغییر درمان نگهدارنده لازم نیست. برای مثال در صورتی که بیماری سابقه مننژیت کریپتوکوکی درمان شده داشته و تحت درمان نگهدارنده باشد و IRIS ایجاد شود، درمان نیاز به تغییر ندارد. با این حال اگر IRIS نشان دهنده یک عفونت های فرصت طلب جدید باشد عفونت باید به نحو مناسب درمان شود.