

REHBERLER EŞLİĞİNDE HIV İNFEKSİYONLU HASTA YÖNETİMİ

Bilgöl METE

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
bigimete@yahoo.com

ÖZET

Türkiye, HIV enfeksiyonu açısından düşük prevalanslı ülkeler arasında yer alsa da son yıllarda olgu sayılarında önceki yıllara kıyasla göreceli hızlı bir artış gözlenmektedir.

Yeni tanılı her HIV enfeksiyonlu hastadan geniş bir öykü alınmalı, tüm sistemleri içeren fizik muayene yapılmalı ve gerekli laboratuvar testleri istenmelidir. Tüm bu değerlendirmeler sonrasında hastanın klinik evresi, immünolojik ve virolojik durumu belirlenerek antiretroviral tedavi kararı veya tedavisiz takip kararı verilir. Rehberler arasında küçük farklar olsa da genel anlamda bakıldığında CD4 sayısı $< 500 \text{ mm}^3$ olan hastalara, CD4 sayısından bağımsız olmak üzere AIDS tanımlayıcı hastalık veya gebelik veya HIV ilişkili nefropati veya HBV veya HCV ko-infeksiyonu varlığında veya HIV negatif partneri olan hastalara antiretroviral tedavi başlanması önerilmektedir. Antiretroviral tedavide iki ya da daha fazla sınıftan en az iki tercihen üç ilaçlı kombinasyonlar kullanılmalıdır. Naif hastada kullanılan tedavinin belkemiğini iki nükleotid/nükleozid revers transkriptaz inhibitörü oluşturmali, bu kombinasyona ek olarak non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü veya ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörü veya integras inhibitörü veya CCR5 inhibitörü eklenmelidir. Hastaların takibinde izlenecek yol, istenecek tetkikler, tedavide ilk tercih edilecek ya da alternatif tedaviler ilgili rehberlerde detaylı bir şekilde anlatılmaktadır.

Anahtar sözcükler: antiretroviral tedavi, DHHS, EACS, rehberler

SUMMARY

Management of a Patient with HIV Infection According to the Guidelines

Although Turkey is among low -prevalence countries in terms of HIV infection, the number of cases has increased relatively quickly in recent years compared to previous years.

A detailed history should be obtained and physical examination of all the systems should be done in all newly diagnosed patients and all necessary laboratory tests should be requested. After all these evaluations, clinical stage, immunological and virological status are determined and the decision of how to follow-up the patient (with or without antiretroviral treatment) is given. Although there are some minor differences between the guidelines, generally antiretroviral therapy is recommended to patients with CD4 counts $< 500 \text{ mm}^3$ or in case of AIDS -defining illness or pregnancy or HIV-associated nephropathy or HBV or HCV co-infection or to HIV positive patients having serodiscordant partners regardless of the CD4 counts. Antiretroviral therapy should comprise at least two, preferably three drug combinations from two or more classes. The backbone of antiretroviral therapy in naive patients should be consisted of two nucleotide /nucleoside reverse transcriptase inhibitors. And a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or a ritonavir boosted protease inhibitor or an integrase inhibitor or CCR5 inhibitor should be added to this combination. The strategy in the follow-up of patients, tests which should be requested, preferred or alternative regimens are all described in detail in the guidelines.

Keywords: antiretroviral therapy, DHHS, EACS, guidelines

İlk olarak 1981 yılında, öncesinde sağlıklı olan homoseksüel erkeklerde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve Kaposi sarkomu olgularının tanımlanmasından sonra edinsel immün yetmezlik sendromu (EİYS/ AIDS) hakkında bilgi düzeyinde ciddi gelişmeler yaşanmıştır. Sitopatik bir retrovirüs olan Human Immunodeficiency Virus-1'in (HIV-1) 1983 yılında tanımlanması ve

serolojik tanısal testlerin 1985 yılında geliştirilmesi hastalık ve tanı alanındaki gelişmelerin temelini oluşturmuştur. Antiretroviral ilaçlar ilk olarak 1987 yılında kullanıma girdi; 1996 yılında ise birleşik tedaviler geliştirilmiştir. Birleşik tedavilerin uygulamaya girmesini izleyen üç yıl içinde AIDS ve AIDS tanımlayıcı hastalıkların % 60-80 oranında azaldığı gözlenmiştir⁽²⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Aralık 2012 verilerine göre dünyada ortalama 35.3 milyon HIV ile enfekte kişi bulunmaktadır. 2012 yılı içinde 2.3 milyon yeni olgu bildirilmiş ve 1.6 milyon olgu kaybedilmiştir. Hastalığın tanımlandığı ilk günden beri 35.9 milyon kişi hayatını bu hastalık nedeni ile kaybetmiştir⁽⁹⁾. Ülkemiz düşük prevalanslı olan ülkeler arasında yer alsa da son yıllarda olgu sayılarında, önceki yıllara kıyasla göreceli hızlı bir artış gözlenmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, 1985-Kasım 2013 tarihleri arasında ülkemizde toplam 7,050 kişinin HIV ile enfekte olduğunu bildirmiştir⁽⁸⁾.

HIV enfeksiyonlu hastaların yönetimi ve tedavisini ele alan ve hekimlere bu konuda yönlendirici olan birçok rehber bulunmaktadır. Bu rehberlerden en sık başvuru alanları aşağıda belirtilmiştir:

- Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bölümü (Department of Health and Human Services; DHHS)⁽⁶⁾
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO)⁽¹⁰⁾
- Uluslararası AIDS Topluluğu (International AIDS Society; IAS)⁽¹⁴⁾
- Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (Infectious Diseases Society of America; IDSA)⁽¹⁾
- Avrupa AIDS Klinik Topluluğu (European AIDS Clinical Society; EACS)⁽⁵⁾
- İngiliz HIV Derneği (British HIV Association; BHIVA)⁽⁴⁾

Bunun yanı sıra bazı ülkeler de kendi rehberlerini oluşturmaktadır. Nitekim, Türk HIV rehberi de yayınlanmak üzeredir.

Yukarıda belirtilen rehberler ışığında yeni tanı hastada tedavi kararı ve tedavide ilk seçilecek ilaçlar bu metinde irdelenecektir. İlgili rehberlerdeki öneriler kanıt düzeyine göre belirtilmiştir (Tablo 1).

Yeni tanı almış hastanın ilk değerlendirilmesi

Yeni tanı her HIV enfeksiyonlu hastadan geniş bir öykü alınmalı, tüm sistemleri içeren fizik muayene yapılmalı ve gerekli laboratuvar testleri istenmelidir. Tüm bu değerlendirmeler sonrasında hastanın klinik evresi, immünolojik ve virolojik durumu belirlenerek antiretroviral

tedavi (ART) kararı veya tedavisiz takip kararı verilir^(1,5,6).

Tablo 1. Öneri gücü ve kanıt düzeyleri*

Öneri gücü	Tanım
A	Öneriyi destekleyecek iyi düzeyde öneri
B	Öneriyi destekleyecek orta düzeyde öneri
C	Öneriyi destekleyecek zayıf düzeyde öneri
Kanıt düzeyi	Tanım
I	Klinik ve/veya geçerli laboratuvar sonuçları olan bir veya daha fazla randomize çalışmadan elde edilen kanıtlar
II	Bir veya daha fazla iyi kurgulanmış, randomize edilmemiş çalışma veya uzun dönem klinik sonuçları olan gözlemsel kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar
III	Uzman görüşüne dayanan kanıtlar

*6 no'lu kaynaktan derlenmiştir.

Tedavi

Tedavi edilmediği takdirde HIV ile enfekte hastaların büyük bir kısmında ilerleyici immünsüpresyon, sonuçta AIDS tanımlayıcı hastalıklar gelişir ve hasta erken ölüm ile kaybedilir⁽³⁾. Günümüzde mevcut ART'ler ile HIV'in eradikasyonu mümkün olamamaktadır. Bu alanda yoğun çalışmalar halen sürmekte beraber yakın gelecekte de kür sağlanabileceği düşünülmektedir⁽⁷⁾. Ancak ART ile HIV enfeksiyonu artık kronik enfeksiyonlar sınıfına girmiş ve beklenen yaşam süresinde anlamlı bir artış saptanmıştır⁽¹³⁾. Çalışmalara göre değişimle birlikte hastalarda beklenen yaşam süresi 33 ila 45.8 yıl arasında değişmektedir^(11,12). ART'nin primer hedefleri arasında:

- HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması,
- Yaşam süresinin uzatılması ve kaliteli bir yaşam sağlanması,
- İmmünolojik fonksiyonların iyileştirilmesi ve korunması,
- Viral yükü uzun süreli ve en yüksek düzeyde baskılanması,
- Bulaşın önlenmesi yer alır⁽⁶⁾.

Tedaviye ne zaman başlanmalı?

ART'ye başlama kararı klinik değerlendirme, CD4 pozitif T lenfosit sayısı ve viral yük düzeyine bağlı olarak verilir. Antiretroviral teda-

Tablo 2. HIV enfeksiyonlu hastalarda DHHS'ye göre tedavi endikasyonları*.

Klinik ve/veya CD4 sayısı	Öneri
CD4 <350/mm ³ (AI)	ART başla
CD4 350-500/mm ³ (AII)	
CD4 >500/mm ³ (BIII)	
AIDS göstergesi hastalık öyküsü (AI)	ART başla
Gebe hasta (AI)	
HIV-ilişkili nefropatili hasta (AII)	
HBV tedavi endikasyonu olan	
HBV ko-enfeksiyonlu hasta (AIII)	
HCV ko-enfeksiyonlu hasta (BII)	
Bulaşı engellemek	ART başla
• Perinatal (AI)	
• Heteroseksüel (AI)	
• Diğer risk grupları (AIII)	
Diğer	ART başla
• Erken HIV enfeksiyonu (BII)	
• > 50 yaş (BIII)	

*6 no'lu kaynaktan derlenmiştir.

ART= Antiretroviral tedavi, DHHS: Departement of Health and Human Services

Tablo 3. HIV enfeksiyonlu hastalarda DHHS'ye göre acil tedavi endikasyonları*.

Acil tedavi endikasyonları
AIDS göstergesi hastalık öyküsü (HIV ilişkili demans dahil) (AI)
Gebelik (AI)
Akut fırsatçı enfeksiyonlar
CD4 <200/mm ³ (AI)
Yüksek viral yük (>100.000 kopya/ml) (BII)
HIV-ilişkili nefropatili hasta (AII)
HIV/HBV ko-enfeksiyonlu hasta (AII)
HIV/HCV ko-enfeksiyonlu hasta (BII)
CD4 sayısında hızlı düşüş (>100/yıl) (AIII)
Akut/erken HIV enfeksiyonu (BII)

*6 no'lu kaynaktan derlenmiştir.

viye başlamanın en iyi zamanı halen tartışmalı olup, randomize kontrollü çalışmalar, kohortlar ve gözlemsel çalışmalar ışığında dinamik olarak güncellenmektedir^(6,7). ART'deki son gelişmeler ile DHHS ve IAS neredeyse tüm HIV enfeksiyonlu hastalarda tedavi önerirken EACS bazı durumlarda göreceli olarak tedaviyi erteleme konusunda kısmen esnek davranmaktadır. DHHS'ye göre tedavi ve acil tedavi kriterleri kanıt düzeyleri ile Tablo 2 ve 3'te ardışık olarak verilmiş, Tablo 4'te ise EACS'a göre tedavi kriterleri özetlenmiştir^(5,6). Rehberler arasında küçük farklar olsa da genel anlamda bakıldığında tüm rehberler, aşağıdaki kriterlerden birine sahip olan hastalarda tedaviyi önermektedir:

Tablo 4. HIV enfeksiyonlu hastalarda EACS'a göre tedavi endikasyonları*.

	CD4+: 350-500	CD4+: >500
Asemptomatik HIV enfeksiyonu	D	D
HIV bulaşını azaltmak için	D	D
Semptomatik HIV enfeksiyonu (B veya C)	Ö	Ö
Primer HIV enfeksiyonu	D	D
Viral yükün >1000 kopya/ml veya p24 antijenin pozitif olduğu yakın zamanda geçirilen asemptomatik enfeksiyon veya Semptomatik primer enfeksiyon veya Üçüncü ay ve sonrasında CD4<350/µl veya AIDS tanımlayıcı olay varlığı veya Ciddi hastalık/uzamış semptomlar (özellikle MSS semptomları)		
Gebelik (3. trimesterden önce)	Ö	Ö
Kronik viral hepatitler		
Tedavi gerektiren HBV	Ö	Ö
Tedavi gerektirmeyen HBV	Ö	D
Tedavi düşünülen HCV	Ö	D
Tedavi olası olmayan HCV	Ö	D
HIV ilişkili (olası) durumlar (CDC B ve C dışı durumlar)		
HIV ilişkili nefropati	Ö	Ö
HIV ilişkili nörokognitif bozukluk	Ö	Ö
Hodgkin lenfoma	Ö	Ö
HPV ilişkili kanserler	Ö	Ö
Kemoterapi ve/veya radyoterapi gerektiren AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler	D	D
Otoimmün hastalıklar	D	D
KVH için yüksek risk faktörü (> % 20; 10 yıllık risk) veya KVH öyküsü	D	D

*5 no'lu kaynaktan derlenmiştir.

EACS: European AIDS Clinical Society

CDC: Center for Diseases Control and Prevention

MSS: Merkezi sinir sistemi

KVH: Kardiyovasküler hastalık

D: Düşünülmeli, Ö: Önerilmeli

- CD4 sayısı < 500 mm³
- CD4 sayısından bağımsız olmak üzere
 - AIDS tanımlayıcı hastalık veya
 - Gebelik veya
 - HIV ilişkili nefropati veya
 - HBV veya HCV ko-enfeksiyonu varlığında veya
 - HIV negatif partneri olan hastaya ART önerilir.

Ancak daha da önemlisi ART başlanacak

Tablo 5. HIV tedavisinde onay almış ilaçlar*.

Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)
Emtrisitabin (FTC)
Lamivudin (3TC)
Zidovudin (AZT)
Zalsitabin (ddC)
Didanozin (ddI)
Tenofovir (TDF)
Stavudin (d4T)
Abakavir (ABC)
Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)
Efavirenz (EFV)
Nevirapin (NVP)
Rilpivirin (RPV)
Etravirin (ETV)
Delavirdin (DLV)
Proteaz inhibitörleri (Pİ)
Tipranavir (TPV)
İndinavir (IDV)
Sakinavir (SQV)
Lopinavir (LPV)
Ritonavir (RTV)
Darunavir (DRV)
Atazanavir (ATV)
Amprenavir (APV)
Fosamprenavir (FPV)
Nelfinavir (NFV)
Giriş inhibitörleri (Gİ)
Maravirok (MVC)
Füzyon inhibitörleri (Fİ)
Enfuvirtid (T-20)
İNİ inhibitörleri (İNİ)
Raltegravir (RAL)
Dolutegravir (DTG)
Elvitegravir/Kobistat (EVG/COBI)

hastanın tedaviye istekli ve hazır olması, tedavinin yarar ve riskleri ve ilaç uyumunun önemi hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Hasta tedaviyi ertelemek isteyebilir ya da olgu bazında klinik ve/veya psikososyal faktörler nedeniyle hekimler tedaviyi koşulların uygun olduğu en yakın zamana erteleyebilir⁽⁶⁾.

Tedavide hangi ilaçlar tercih edilmeli?

Ağustos 2013 itibariyle HIV enfeksiyon tedavisinde lisanslı 30 ilaç bulunmaktadır^(6,7). Bu ilaçlar altı farklı grupta yer almaktadır:

1. Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)
2. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)
3. Proteaz inhibitörleri (Pİ)
4. Giriş inhibitörleri (ko-reseptör antagonistleri) (Gİ)

Tablo 6. HIV enfeksiyonlu hastalarda DHHS'ye göre tedavi şemaları*.

Tercih edilen tedaviler	Alternatif tedaviler
NNRTİ temelli <ul style="list-style-type: none">• EFV/TDF/FTC (AI)	NNRTİ temelli <ul style="list-style-type: none">• EFV + ABC/3TC (BI)• RPV/TDF/FTC (BI)• RPV + ABC/3TC (BIII)
Pİ temelli <ul style="list-style-type: none">• ATV/r + TDF/FTC (AI)• DRV/r + TDF/FTC (AI)	Pİ temelli <ul style="list-style-type: none">• ATV/r + ABC/3TC (BI)• DRV/r + ABC/3TC (BII)• FPV/r + ABC/3TC veya TDF/FTC (BI)• LPV/r + ABC/3TC veya TDF/FTC (BI)
İNİ temelli <ul style="list-style-type: none">• RAL + TDF/FTC (AI)	İNİ temelli <ul style="list-style-type: none">• EVG/COBI/TDF/FTC (BI)• RAL + ABC/3TC (BIII)

*6 no'lu kaynaktan derlenmiştir.

3TC = lamivudin, ABC = abakavir, ATV/r = atazanavir/ritonavir, COBI = kobistat, DRV/r = darunavir/ritonavir, EFV = efavirenz, EVG = elvitegravir, FPV/r = fosamprenavir/ritonavir, FTC = emtrisitabin, İNİ = integraz inhibitörü, LPV/r = lopinavir/ritonavir, NNRTİ = non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, Pİ = proteaz inhibitörü, RAL = raltegravir, RPV = rilpivirin, TDF = tenofovir dizoproksil fumarat

5. Füzyon inhibitörleri (Fİ)

6. İntegriz inhibitörleri (İNİ)

İlaçlar gruplarına göre Tablo 5'te özetlenmiştir.

Son birkaç yılda Pİ grubundan darunavir, NNRTİ sınıfından etravirin ve rilpivirin, İNİ sınıfından raltegravir ve CCR5 antagonistlerinden maravirok gibi birçok yeni önemli ilaç onay almıştır. Neredeyse tüm HIV enfeksiyonlu hastalar, çoklu direnç mutasyonları olanlar dahil virolojik anlamda başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Ancak özellikle çoklu ilaca dirençli virüsle infekte hastalar için acil yeni ilaç ihtiyacı bulunmaktadır. Eradikasyon hedefine ulaşabilmek için geliştirilecek yeni ilaçların günümüzdeki ilaçlardan daha potent ve daha az toksik olması gerekmektedir⁽⁷⁾.

ART'de iki ya da daha fazla sınıftan en az iki tercihen üç ilaçlı kombinasyonlar kullanılmaktadır. Naif hastada kullanılan tedavinin belkemiğini iki nükleotid/nükleozid revers transkriptaz inhibitörü oluşturmalı, bu kombinasyona ek olarak non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü veya ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörü veya integriz inhibitörü veya CCR5 inhibitörü eklenmelidir. Rehberler kanıt düzeyine göre tedavide ilk tercih edilen ilaçları, alternatif ilaçları ve bazı koşullarda tercih edilecek rejim-

Tablo 7. HIV enfeksiyonlu hastalarda EACS'a göre tedavi şemaları*.

Tercih edilen tedaviler	Alternatif ilaçlar
NNRTİ temelli EFV veya RPV+ ABC/3TC veya TDF/FTC	PI/r FPV/r LPV/r SQV/r
PI temelli ATV/r veya DRV/r + ABC/3TC veya TDF/FTC	NNRTİ NVP
İNİ temelli RAL + TDF/FTC veya ABC/3TC	NRTİ ddI/3TC veya ddI/FTC TDF-3TC ZDV/3TC
	CCR5 inhibitörü MVC
	İNİ EVG+COBI

*5 no'lu kaynaktan derlenmiştir.

3TC = lamivudin, ABC = abakavir, ATV/r = atazanavir/ritonavir, COBI=kobistat, ddI = didanozin, DRV/r = darunavir/ritonavir, EFV = efavirenz, EVG = e lvi-tegravir, FPV/r = fosamprenavir/ritonavir, FTC = entrisitabin, İNİ = integras inhibitörü, LPV/r = lopinavir/ritonavir, MVC = maravirok, NNRTİ = non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, NVP = nevirapin, PI = proteaz inhibitörü, RAL = raltegravir, RPV = rilpivirin, SQV/r=sakinavir/ritonavir, TDF = tenofovir dizoproksil fumarat, ZDV = zidovudin

leri belirtmektedir^(4,5,6,14). Tablo 6 ve 7'de ardışık olarak DHHS ve EACS'a göre tercih edilen ve alternatif tedavi rejimleri özetlenmektedir^(5,6).

Sonuç olarak, hastanın klinik evresi, immünolojik ve virolojik durumu belirlenerek tedavi kararı veya takip kararı verilir. Rehberler arasında küçük farklar olsa da genel anlamda bakıldığında CD4 < 500 mm³ olan hastalara, CD4 sayısından bağımsız olmak üzere AIDS tanımlayıcı hastalık veya gebelik veya HIV ilişkili nefropati veya HBV veya HCV ko-enfeksiyonu varlığında veya HIV negatif partneri olan hastalara antiretroviral tedavi başlanması önerilmektedir. Naif hastada kullanılan tedavinin belkemiğini iki nükleotid/nükleozid revers transkriptaz inhibitörü oluşturmalı, bu kombinasyona ek olarak nükleozid revers transkriptaz inhibitörü veya ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörü veya integras inhibitörü veya CCR5 inhibitörü eklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected With HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2014;58(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit757>
2. Bartlett JG. The stages and natural history of HIV infection, UpToDate.
3. Bartlett JG. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-infected patients, UpToDate.
4. British HIV Association Treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012, <http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx>.
5. European AIDS Clinical Society Guidelines, version 7.0 October 2013. <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>.
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
7. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012/2013, 1.baskı, s.60-264, Medizin Fokus Verlag, Hamburg (2012).
8. http://www.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/bulasici-hastaliklar-db/Dnya_AIDS_Gn_02122013
9. <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
10. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>
11. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005, *Ann Intern Med* 2007;146(2): 87-95. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00003>
12. May M, Gompels M, Delpech V et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study, *Brit Med J* 2011;343:d6016. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6016>
13. Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med* 2013;11:251. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-251>
14. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel, *JAMA* 2012;308(4):387-402. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.7961>