

OLGU SUNUMU



Dr.Arzu Nazlı Zeka

[Öykü 1



- M.K, 54 y, E
- Devlet memuru, İzmir'de oturuyor
- 17.8.2005'te öksürük, balgam çıkarma, ateş yüksekliği, nefes darlığı, kilo kaybı şikayetleri ile dış merkezde bir göğüs hastalıkları kliniğine başvurmuş

[Öykü 2



- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi tanısı konuyor
- Anti-HIV testi pozitif saptanması üzerine HIV enfeksiyonu tanısı ile enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilmiş

[Öykü 3



- Öz/soygeçmiş
 - 1997 ve 2000 yıllarında koroner arter baypas (CABG) operasyonu
 - Annede HT
- Sigara 40 paket yıl (günde 1,5 paket)
- Alkol ø
- Damar içi ilaç kullanımı ø
- Heteroseksüel bulaş? (2004)
- Eşi anti-HIV negatif

[Fizik Bakı



- Bilinç açık oryante-kopere, ense sertliđi yok
- Farenkste beyaz plakları mevcut
- Dinlemekle bilateral akciğer sesleri azalmıř
- Batın rahat organomegali yok
- Periferik LAP yok
- Yüz ve vücudun üst kısmında seboreik dermatit

[Tetkikler 1



- Lök: 8600/mm³ PNL: %91 Lenf: %4 Mono: %4 Hg: 10.7 gr/dl Htc: 33.2 PLT: 187.000
- AST: 27 U/l, ALT: 49 U/l T.bil: 0.8 mg/dl Kr: 1.08 mg/dl
- CD4: 35/mm³ (% 9), VY > 10⁵ k/ml
- CMV antijenemi: 550 hücrede pozitif saptanmış

[Tetkikler 2



- Serolojik göstergelerinde;
 - antiHAV IgG (+)
 - HbsAg (-), antiHbcAg (-), antiHbs (-)
 - antiHCV (-)
 - VDRL(-), RPR (-), TPHA(-)
 - PPD(-)

[Tetkikler 3



- PAAG:

Kalp boyutu artmış, sol koroner arterde stent, her iki akciğer üst loblarda amfizematöz değişiklikler saptanmış

- Batın USG: olağan

- Dışkı direkt bakısında parazit ø

[Tedavi 1



- 17.8.2005-> Combivir (3TC+ZDV) +Viramun (NVP) tedavisi başlanmıştır
- Gansiklovir 500mg flk 2x1, IV
- Flukonazol 100mg flk 1x4 ,IV
- TMP/SMX (160/800) tb, 3x2,oral

[Tedavi 2



- Kardiyoloji konsultasyonu;
 - Coraspirin 100mg tb 1x1
 - Beloc zok 80mg tb 1x1
 - Lipitor 20mg 1x1
 - Vastarel tb 1x1
 - Coversyl tb 1x1
- tedavileri başlanmış

[İzlem



- Gansiklovir tedavisi, valgansiklovir 500mg 1x1 olarak, flukanazol 200mg/gün oral idame tedaviye geçilmiş
- **Combivir (3TC+ZDV) + Viramun (NVP)** tedavisinin 1. ayında hastada pansitopeni gelişmiş
 - Lök: **1100**/ mm³ PNL:**600**/mm³ Hg: **4.9** gr/dl, PLT: **73.000**/mm³

[İzlem



- Hematolojinin de önerisiyle aldığı tüm tedaviler kesilmiş(17.10.2005)
- Günlük ERT transfüzyonu ve granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) ile destek tedavisi uygulanmış

[İzlem



- Bir ay sonra kemik iliği aspirasyon biyopsisi normal saptanmış
- Combivir (3TC+ZDV) + Viramun (NVP) ve diğer tedavileri yeniden başlanmış (14.11.2005)

[İzlem



■ ?

[İzlem



- Bir ay sonra pansitopeni tekrar ortaya çıkmış
- Zerit(D4T)+ Zeffix(2x100 3TC) + Viramun(NVP) olarak değiştirilmiş (29.12.2005)
- Bu tedavi ile yanıt alınmış->3. ayında CD4:%14 VY<50 k/ml (Mart 2006)

[İzlem



- Sekiz ay sonra, hasta kendi kararıyla üç ay tedaviyi kullanmamış

[İzlem



- 26.11.2006- aynı rejim Zerit(D4T)+
Zeffix(2x1 100mg 3TC) + Viramun (NVP)
tekrar başlanmış
- ?

[İzlem



- 3. ay, 9.1.2007- CD4: 30 hücre/mm³, (%8) VY>10⁵ k/ml
- Bu tedaviyle viral baskılanma sağlanamamış
- 24.1.2007- Zeffix (2x100mg 3TC)+ Crixivan(IDV)+ Videx (DDI) tedavisine geçilmiş

[



■ ?

[İzlem



- Zeffix (2x100mg lamivudin)+ Crixivan(indinavir)+ Videx(didanozin)

- 5. ay-→ 5.6.2007 CD4 %10 VY>10⁵ k/ml
- 8. ay-→ 26.09.2007 VY> 10⁵ k/ml
- 1. yıl-→ 16.1.2008 CD4: 9h/mm³(% 3) VY> 10⁵ k/ml

- Tedaviye yanıt yok

[İzlem



- 18.1.2008- **Combivir** (3TC+zidovudin) + **Stocrin** (efavirenz) tedavisine geçilmiş
- ?

[İzlem



- Combivir (3TC+zidovudin) + Stocrin (efavirenz)
 - 3.ay-→ CD4:%12
 - 8.ay-→ CD4: %7 VY>10⁵ k/ml
- Tedaviye yanıt yok

[izlem



- 5.10.2008 **Truvada** (tenofovir df/emtricitabin)+
Kaletra (lopinavir/r) olarak tedavisi değiştirilmiş
 - 5.ay-→VY: 4000k/ml
 - 8.ay-→ CD4 : %8 VY: 83.000k/ml

- 1.10.2009 Prof Dr. Deniz Gökengin'e başvurdu

[2005-2009 Özet]

ART	Başlangıç	Bitiş	Neden	VY
Combivir+Viramun(2 ay)	17.8.05	17.10.05	pansitopeni	>10 ⁵
Combivir+Viramun(1 ay)	14.11.05	05.12.05	pansitopeni	>10 ⁵
Zerit+Zeffix+Viramun(8ay)	29.12.05	03.8.06	kendi kesmiş	<50
Zerit+Zeffix+Viramun(2ay)	23.11.06	24.1.07	yanıt yok	>10 ⁵
Zeffix+Crixivan+ Videx(1yıl)	24.1.07	18.1.08	yanıt yok	>10 ⁵
Combivir+ Stocrin (7ay)	18.1.08	5.10.08	yanıt yok	>10 ⁵
Truvada+Kaletra (1 yıl)	5.10.08	1.10.09	Yanıt yok	83.000

[İzlem



- 1.10.09->Hastada direnç geliştiği düşünöldü direnç testi istendi
- Tüm tedaviler kesilerek lamivudin ile idame tedavisine geçildi

1. Direnç Testi 2009

PI Major mutasyonlar	M46I, I54V, V82F, L90M
PI Minör mutasyonlar	L10I, A71T
NRTI	M41I, A62V, V75I, M184V, T215Y
NNRI	V90I, K103N, V179F, Y181C, H221Y

1. Direnç Testi 2009

Pİ	Darunavir/ritonavir	duyarlı
	Fosamprenavir/ritonavir	orta
	Tipranavir/ritonavir	orta
	Diğer proteaz inhibitörleri	dirençli
NRTİ	Tenofovir df	Düşük düzey direnç
	Abakavir, zidovudin, stavudin, didanozin	orta
	Lamivudin ve emtrisitabin	dirençli
NNRTİ	Nevirapin, efavirenz, delavirdin, etravirdin	dirençli



- Nasıl bir tedavi planlarsınız?

[İzlem



- Yurtdışından Prof Dr. Anna Maria Geretti'ye direnç sonuçları ve hastanın geçmiş medikal öyküsü ile birlikte danışıldı
- Darunavir/ritonavir
- Tenofovir/emtrisitabin
- Enfuvirtid

üçlü kombinasyon tedavisi planlandı

[İzlem



- Enfuvirtid için Sağlık Bakanlığı'na yurtdışı ilaç getirme başvurusunda bulunuldu
- Darunavir için üretici firma ile konuşularak yurtdışından temin edilmesi planlandı

[İzlem



- 28.6.2010'da hasta baş ağrısı ve ateş yüksekliği ile kliniğimize yatırıldı
- Prezista (darunavir) + Norvir (ritonavir)
Truvada (tenofovir df/emtrisitabin) + Fuzeon (enfuvirtid) başlandı

[Tetkik 1



- Baş ağrısı ve ateş yüksekliği nedeniyle lomber ponksiyon yapıldı

BOS incelemesinde

- görünümü berrak
- pandy +
- direkt bakıda 40 hücre/mm³, ARB negatif
- glukozu: 30 mg/dl (serum glukozu: 60 mg/dl)
- proteini: 107 mg/dl

[Tetkik



BOS incelemesinde

- *M.tuberculosis* PZR negatif
- JC virüs PZR negatif
- Enterovirüs hücre kültürü negatif
- VDRL negatif
- HSV1+2 DNA PZR ile **pozitif**

HSV menenjitisi tanısı kondu

[İzlem



- Asiklovir 10mg/kg X 3 başlandı
- Bir hafta sonra bilinci kapanan, genel durumu bozulan hastaya yeniden LP yapıldı

[izlem



■ BOS incelemesinde

- görünüm bulanık
- pandy 4+
- direkt bakısında 180 /mm³, ARB negatif
- glukoz 59 mg/dl (serum glukozu: 100 mg/dl)
- protein 265 mg/dl
- HSV 1+2 PZR pozitif
- *M. tuberculosis* PZR negatif saptandı

[İzlem



- **Kraniyal MRG (27.10.10)**
 - Her iki lateral ventrikül ön boynuzda hiperintens lezyonlar (HIV ansefaliti?)
 - periventriküler beyaz maddede kronik iskemik değişikliklere sekonder milimetrik boyutta hiperintensiteler
 - post kontrast kesitlerde belirgin leptomenenjal boyanma (Menenjit?) izlendi

[İzlem



■ Toraks BT

- çıkan aortada anevrizma (4.7cm)
- kalp apeksinde anevrizma
- akciğerde yaygın paraseptal enfizem
- üst lob apikal segmentlerde en büyüğü 3.8 cm ulaşan nodül izlendi

[İzlem



- Asiklovir 10mg/kg X 3 tedavisine tüberküloz menenjitisi şüphesiyle dördlü antitüberküloz tedavi eklendi
 - INH 300mg/gün + 25mg/gün B6
 - Pirazinamid 1500mg/gün
 - Etambutol 1500mg/gün
 - Rifabutin 150mg/gün

[İzlem



- Tedavilerin 3. haftasında kliniği düzeldi
- Kalp damar cerrahisi anevrizmalar için girişim düşünmedi
- ART ve antiTB tedavilerine devam etmesi önerilerek taburcu edildi

[İzlem



- Truvada+Prezista+Norvir+Fuzeon tedavisinin 17. ayında sağ bacakta şişlik, kızarıklık ve ağrı şikayeti gelişti
- Venöz doppler USG
 - Sağda vena safena magna bacak üst medial düzeyde **akut tromboz** ile uyumlu **tromboflebit** saptandı

[İzlem



- Kalp damar cerrahisi konsültasyonu istendi
 - Düşük moleküler ağırlıklı heparin önerildi
- Kardiyoloji tarafından medikal tedavileri düzenlendi

Truvada+Prezista+Norvir+Fuzeon



Tarih	CD4 %(n)	VY (k/ml)
1.ay (29.7.10)	% 10 (52)	9470
6.ay (23.12.10)	%11(51)	915
12.ay(07.07.11)	%10(46)	413
15.ay (27.10.11)	%10 (62)	144
21.ay (29.3.12)	%10(47)	67138 !

[izlem



- Hasta ısrarla ilaçlarını düzenli aldığını söylüyor
- Direnç testi istendi, tedaviye devam edildi
- Fuzeon (enfuvirtid, T20) için direnç bakılamadı
- Viral yük yüksek seyrediyor
 - 20.09.12 VY: **21619** k/ml

2.Direnç Testi 2012

Drug Class	Drug Resistance Mutations Identified
NRTI	M41L, A62V, T69N, V75I, M184V, T215S, T215Y
NNRTI	K103N, V179F, Y181C
PI	L10I, L33F, M46I, I54V, A71T, V82F, V82L, I84V, L90M

Drug Class	Drug	Evidence of Resistance
NRTI	EPIVIR® (lamivudine, 3TC)	Resistance*
	EMTRIVA® (emtricitabine, FTC)	Resistance*
	RETROVIR® (zidovudine, AZT)	Possible Resistance***
	VIDEX® (didanosine, ddi)	Possible Resistance***
	ZERIT® (stavudine, d4T)	Possible Resistance***
	ZIAGEN® (abacavir, ABC)	Possible Resistance***
	VIREAD® (tenofovir, TDF)	Possible Resistance***
NNRTI	RESCRIPTOR® (delavirdine, DLV)	Resistance***
	SUSTIVA® (efavirenz, EFV)	Resistance***
	VIRAMUNE® (nevirapine, NVP)	Resistance***
	INTELENCE™ (etravirine, ETR)	Resistance***
PI ⁺	AGENERASE® (amprenavir, APV)	Resistance**
	LEXIVA® (fosamprenavir, FOS)	Resistance**
	CRIXIVAN® (indinavir, IDV)	Resistance**
	FORTOVASE® / INVIRASE® (saquinavir, SQV)	Resistance**
	KALETRA® (lopinavir + ritonavir, LPV)	Resistance**
	PREZISTA® (darunavir, DRV)	Possible Resistance***
	VIRACEPT® (nelfinavir, NFV)	Resistance**
	REYATAZ® (atazanavir, ATV)	Resistance**
	APTIVUS® (tipranavir, TPV)	Resistance***

[İzlem



- Tekrar direnç testleri ile birlikte Prof. Dr. Anna Maria Geretti'ye danışıldı
- 18.12.2012'de direnç geliştiği düşünülerek fuzeon (enfuvirtid) tedavisi kesildi

[izlem



- Prezista (darunavir)+ Norvir (ritonavir) +Truvada (tenofovir df/emtricitabin) tedavisine devam edildi
 - 28.2.13-> CD4: %9 (49), VY: 12897 k/ml
 - 28.3.13-> CD4: %6 (23), VY: 18768 k/ml
- İntegraz inhibitörleri için direnç testi istendi

II. Substitutions
(relative to the reference strain HXB2)

Integrase:	D10E, E11D, L28I, P30A, S39C, V72I, G123S, A124T, R127K, V201I, T206S, I208L, N232D, K240R
------------	--

III. Rules-based resistance analysis

Drug	Prediction		Scored Mutations
RAL	susceptible		
EVG	susceptible		

IV. Predicted resistance (beta version)

Drug	Prediction		Scored Mutations
RAL	1		206S, 28I, 30A, 201I, 11D
EVG	1.1		206S, 201I, 28I, 30A, 39C

[Eşlik eden durumlar



■ Kullandığı ilaçlar

- Asetilsalisilik asit
100mg tb 1x1
- Metoprolol 25 mg tb
1x1
- atorvastatin 10mg tb
1x1
- Klopidoğrel tb 1x1
- Enoksaparin 1x1 SC
- Ramipril 2,5 mg tb 1x1
- Trimetazin tb 1x1
- Perindopril tb 1x1
- TMP/SMX (800/160)
tb 1X1
- Flukonazol 100mg kaps
1x1

[Eşlik eden durumlar



- 1997-2001-→ Koroner artere greft
- 2010-→ Aortta ve kalpte anevrizma
- 2011-→ Akut venöz tromboz
- 2013-→ Kalpte trombüs

[Lipit profili



Tarih	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Kolestrol	157	165	137	170	206	191	150	164
Trigliserit	145	155	132	133	106	96	59	171
LDL				114	135	141	110	100
HDL				29	50	31	28	30

[İzlem



- 11-12 Mayıs 2013'te Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından "3. İleri düzey HIV/AIDS Kursu" düzenlendi
- Olgumuz interaktif olarak tartışıldı
- Tedavi için neler yapılabilir değerlendirildi

[İzlem



- Dr. Mike Youle, (Londra Royal Free Hospital'de HIV araştırma merkezi başkanı)
 - Üç ana sınıf antiretrovirale dirençli olarak değerlendirdi
 - Kurtarma tedavisi önerdi

Drug Class	Drug	Evidence of Resistance
NRTI	EPIVIR® (lamivudine, 3TC)	Resistance*
	EMTRIVA® (emtricitabine, FTC)	Resistance*
	RETROVIR® (zidovudine, AZT)	Possible Resistance***
	VIDEX® (didanosine, ddi)	Possible Resistance***
	ZERIT® (stavudine, d4T)	Possible Resistance***
	ZIAGEN® (abacavir, ABC)	Possible Resistance***
	VIREAD® (tenofovir, TDF)	Possible Resistance***
NNRTI	RESCRIPTOR® (delavirdine, DLV)	Resistance***
	SUSTIVA® (efavirenz, EFV)	Resistance***
	VIRAMUNE® (nevirapine, NVP)	Resistance***
	INTELENCE™ (etravirine, ETR)	Resistance***
PI ⁺	AGENERASE® (amprenavir, APV)	Resistance**
	LEXIVA® (fosamprenavir, FOS)	Resistance**
	CRIXIVAN® (indinavir, IDV)	Resistance**
	FORTOVASE® / INVIRASE® (saquinavir, SQV)	Resistance**
	KALETRA® (lopinavir + ritonavir, LPV)	Resistance**
	PREZISTA® (darunavir, DRV)	Possible Resistance***
	VIRACEPT® (nelfinavir, NFV)	Resistance**
	REYATAZ® (atazanavir, ATV)	Resistance**
	APTIVUS® (tipranavir, TPV)	Resistance***

II. Substitutions
(relative to the reference strain HXB2)

Integrase:	D10E, E11D, L28I, P30A, S39C, V72I, G123S, A124T, R127K, V201I, T206S, I208L, N232D, K240R
------------	--

III. Rules-based resistance analysis

Drug	Prediction		Scored Mutations
RAL	susceptible		
EVG	susceptible		

IV. Predicted resistance (beta version)

Drug	Prediction		Scored Mutations
RAL	1		206S, 28I, 30A, 201I, 11D
EVG	1.1		206S, 201I, 28I, 30A, 39C

[İzlem



İndüksiyon tedavisi olarak

- Kullanmakta olduğu darunavir/ritonavir, tenofovir/emtricitabin tedavisine devam ederken
- 1 hafta **foscarnet 90mg/kg 2x1** IV dozunda alması

[İzlem



İdame tedavisi olarak

- Darunavir 600mg+100mg ritonavir 2x1
- Tenofovir df 300mg 1x1
- Lamuvudin 150/zidovudin 300 2x1
- Raltegravir 400mg 2x1
- Pegile interferon alfa2-a haftada bir
- Hidroksiüre 500mg 2x1 ile devam etmesi planlandı



Foskarnet-1



- İnorganik fosfat analogu
- Virüse özgü DNA polimerazların pirofosfat bağlanma bölgelerini inhibe ederek-> antiviral etkinlik

[Foskarnet-2



Endikasyonları

- HIV pozitif hastalarda CMV retiniti
- Başışıklığı baskılanmış hastalarda asiklovire dirençli mukokütanöz HSV enfeksiyonları tedavisi

[Foskarnet-3



- Pronounced anti-HIV-1 activity of foscarnet in patients without cytomegalovirus infection

Bergdahl S ve ark J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998

[Foskarnet-4



- CMV enfeksiyonu olmayan 10 HIV pozitif hastaya 50mg 3x1 IV dozunda 4 hafta verilmiş
- Ortalama VY 2.6 log düşüş saptanmış
- Tedavi kesildikten bir hafta sonra VY başlangıç seviyesine dönmüş
- Foskarnet HIV replikasyonu üzerine doğrudan etkili

[Foskarnet-5



- Foskarnet salvage therapy for patients with late-stage HIV disease and multiple drug resistance

Canestri A ve ark Antivir Ther. 2006

[Foskarnet-6



- Çoklu ilaç direnci olan $VY > 50.000$ k/ml ve $CD4 < 100$ olan HIV pozitif 11 hastaya aldıkları tedaviyle birlikte 5gr 2x1 IV foskarnet tedavisi verilmiş
- 1 hastada renal toksisite gelişmiş, 10 hastada 12.haftada ortalama 2log düşüş saptanmış

[Foskarnet-7



- Foskarnet salvage therapy efficacy is associated with the presence of thymidine-associated mutations (TAMs) in HIV-infected patients.

Charpentier C ve ark J Clin Virol. 2008

[Foskarnet-8



- VY > 500 k/ml ve CD4=23 olan 13 hastaya kurtarma tedavisi olarak foskarnet 80mg/kg 2x14 gün + zidovudin/stavudin verilmiş
- 11 hastada >1log düşüş, 2 hastada 0,5 log düşüş görülmüş
- Timin ile ilişkili mutasyonları olanlarda daha fazla düşüş saptanmış

[Foskarnet-9



- Foskarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure

Stegmann S ve ark J Clin Virol. 2010

[Foskarnet-10



- 1992'den beri raltegravir dahil tüm antiretroviral tedavileri almış HIV-2 pozitif hastaya zidovudine+ almakta olduğu tedavi + 14 gün foskarnet indüksiyon tedavisi uygulanmış
- 14. günde VY'de 1,4 log düşüş saptanmış

[Foskarnet-11



- İdame tedavi olarak zidovudin, lopinavir/ritonavir, etravirin ve maravirok kullanmış
- 4. ay sonunda VY negatif saptamış
- Çoklu ilaç direnci olan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir

[Pegile interferon alfa 1



- İnterferon alfa'nın sentetik eşdeğeri sitokin
- Virüs ile enfekte hücrelerden ve lenfositlerden salınarak antiviral etkinlik gösterir ve "doğal öldürücü" hücreleri aktive eder

[Pegile interferon alfa-2a 2]

HIV üzerine etkinliğini

- Viral genomda mutasyonlara neden olarak (APOBEC3G)
- Viral soyunmayı (TRIM5a) ve
- Tomurcuklanmayı engelleyerek (tetherin) gösterir



Pegile interferon alfa 3



Low-Dose IFN- α Monotherapy in Treatment-Naive Individuals with HIV-1 Infection: Evidence of Potent Suppression of Viral Replication

ANGELOS HATZAKIS,¹ PANAGIOTIS GARGALIANOS,² VASSILIS KIOSSES,³ MARIOS LAZANAS,⁴
VANA SYPSA,¹ CLEO ANASTASSOPOULOU,¹ VASSILIOS VIGKLIS,² HELEN SAMBATAKOU,²
CHRISOULA BOTSI,⁵ DIMITRIS PARASKEVIS,¹ and CARLOS STALGIS⁶

JOURNAL OF INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH 21:861–869 (2001)

[Pegile interferon alfa 4]

- Daha önce tedavi kullanmamış 27 hasta (HIV RNA >5000 k/ml, CD4 >200 hücre/mm³)
 - 17'sine klasik interferon alfa-2b 5 MIU 4 hafta boyunca monoterapi olarak veriliyor
 - 10 hasta kontrol grubu olarak tedavisiz takip ediliyor

Pegile interferon alfa 5

- Her iki gruba da 28. günde antiviral tedavi başlanıyor
 - İnterferon alanlarda 28. günde 0,9 log, 60. günde 2,4 log düşüş saptanırken
 - Kontrol grubunda 60. günde 1,8 log düşüş oluyor
- İyi tolere edilebilen alternatif tedavi olabilir

[Pegile interferon alfa

6



Safety, Tolerability and Mechanisms of Antiretroviral Activity of Peginterferon alfa-2a in HIV-1-Mono-infected Subjects: A Phase II Clinical Trial

David M Asmuth¹, Robert L Murphy², Susan L Rosenkranz³, Juan J L Lertora⁴, Shyam Kottilil⁴, Yoninah Cramer³, Ellen S Chan³, Robert T Schooley⁵, Charles R Rinaldo⁶, Nathan Thielman⁷, Xiao-Dong Li¹, Sharon M Wahl⁴, Jessica Shore³, Jennifer Janik⁸, Richard A Lempicki⁹, Yaa Simpson², Richard B Pollard¹, and for the ACTG A5192 Team

J Infect Dis. 2010 June 1; 201(11)

[Pegile interferon alfa 7



- Sadece HIV ile enfekte hastalarda tekli pegile interferon tedavisinin denendiđi ilk alıřma
- $VY > 5000$ k/ml $CD4 > 350$ tedavi almayan 13 HIV pozitif
- 12 hafta, haftada 180 mcg peg-interferon alfa - 2a verilmiş
- 12. haftanın sonunda 11 hastada VY 'de ortalama 0,6 log dūřuř saptanmıř



Pegile interferon alfa 8



Pegylated Interferon Alfa-2a Monotherapy Results in Suppression of HIV Type 1 Replication and Decreased Cell-Associated HIV DNA Integration

Livio Azzoni,¹ Andrea S. Foulkes,² Emmanouil Papasavvas,¹ Angela M. Mexas,³ Kenneth M. Lynn,^{1,4} Karam Mounzer,⁵ Pablo Tebas,⁴ Jeffrey M. Jacobson,⁶ Ian Frank,⁴ Michael P. Busch,^{7,7a} Steven G. Deeks,⁸ Mary Carrington,^{9,9a} Una O'Doherty,³ Jay Kostman,⁴ and Luis J. Montaner¹

JID 2013:207

[Pegile interferon alfa 9



- HIV VY <50 k/ml, CD4 >450 olan 20 hastanın antiretroviral tedavisine haftada bir 180 mcg ya da 90 mcg eklenmiş
- 5 hafta sonra **ART kesilmiş** ve Peg-interferon tekli ile 12. haftadaki HIV VY bakılmış
 - 9/20 olguda (%45) viral baskılanmanın devam ettiği görülmüş
 - 8 olguda 24. haftada viral baskılanma devam etmiş
- 24. hafta sonunda geçmiş gruplarla karşılaştırıldığında entegre olmuş virüs DNA'sında anlamlı azalma görülmüş

[Hidroksiüre-1



- Bir üre analogu
- Ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozar

[Hidroksiüre-2



- Hydroxyurea: overview of clinical data and antiretroviral and immunomodulatory effects

Lori F ve ark. Antivir Ther. 1999;4



[Hidroksiüre-3

- Daha önce tedavi kullanmamış 500 hastaya didanozin, didanozin/stavudin ile birlikte başlangıç tedavisi olarak başlanmıştır
- Takiplerinde uzun süreli baskılanma sağlanmıştır

[Hidroksiüre-4



- Clinical use of hydroxyurea in HIV-1 infected patients

Frank I J Biol Regul Homeost Agents. 1999

[Hidroksiüre-5



- Aktive olmuş CD8 T hücrelerini azaltırken el değmemiş CD4 ve CD8 T hücrelerini arttırıyor
- HIV-1'e özgü bağışık yanıtı koruyor

[Hidroksiüre-6



- Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns

Liszewicz J ve arkDrug Saf. 2003

[Hidroksiüre-7



- Pankreatit, miyelosüpresyon ve nörotoksik etkileri didanozin ile birlikte daha fazla ve doza bağımlı
- Günlük 600mg doz daha az toksik ve aynı şekilde etkili

[İzlem



14.08.2013

- Hastanın ilaçları temin edilmeye çalışılırken darunavir/ritonavir, tenofovir/emtrisitabin kullanmaya devam etti
- 21.ay (29.3.12) CD4 %10(47) VY 67138 k/ml
- 24.ay (27.6.13) CD4 % 6(23) VY 36.638k/ml
- 26.ay (15.8.13) CD4% 5(16) VY 120.814k/ml

[İzlem



- Hastanın sağ gözünde görme kaybı gelişti
- Göz hastalıkları tarafından panüveit olarak değerlendirildi
- Brusella, sifiliz, toksoplazma, toksokara serolojileri ve CMV DNA istendi

[İzlem]



- VDRL: 1/64, RPR: pozitif, CMV DNA < 31 IU/ml saptandı
- Daha önce sifiliz serolojisi negatif olan hastaya nörosifiliz açısından LP yapılıyor BOS'ta VDRL negatif saptandı
- Kristalize penisilin 24 MÜ/g IV 21 gün uygulandı
- Göz hastalıkları tarafından CMV retiniti şüphesi olması nedeniyle 15 gün gansiklovir 500mg 2x1 IV uygulandı.

[İzlem



- Yurtdışından foskarnet temin edildi
- 90 mg/kg x 2 dozunda 1 hafta verildi
- Tedavi sonunda VY 6430 k/ml 'ye geriledi

[İzlem



- İdame tedavisi
 - Tenofovir df 300mg 1x1
 - Lamivudin 150/zidovudin 300 2x1
 - Darunavir 600mg+100mg / ritonavir 2x1
 - Raltegravir 400mg 2x1
 - Pegile interferon alfa2-a haftada bir
 - Hidroksiüre 500mg 2x1

olarak düzenlendi

Izlem

- İdame tedavisinin 1. ayında
- VY <50 k/ml CD4: % 5 (16)
- VY<50k/ml CD4%7 (160) [7.11.2013]
- Ciddi düzeyde pansitopeni devam ediyor
 - Hg:7,3, Trombosit:30.000
- Eritrosit ve trombosit replasmanı ile destek tedavisi uygulanmaya devam ediliyor
- Poliklinikten takiplerine devam ediliyor



[

]

- İlginizden dolayı teşekkürler