Klinik HIV/AIDS Sempozyumu 2010

OLGU SUNUMU

Dr. İlker Devrim

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Enfeksiyon Ünitesi

OLGU

- Yaş: 4 ay
- Cinsiyet: Kız

YAKINMALAR

- Solunum sıkıntısı (3 hafta)
- İshal (3 hafta, günde 5-6 kez sarı-sulu)
- Kilo alamama (son 2 ayda 250 gr. almış)(< 3p)
- Beslenememe
- Ateş (3 hafta, 39ºC'ye varan)

ÖYKÜ

- Hastanemize ilk başvuru: 7 Eylül 2009
- Tanı: Bronkopnömoni
- Tedavi: İM Sefuroksim

YATIŞ

- Poliklinik başvurusundan 1 gün sonra
- Geliş tablosu
  - Sürekli öksürük
  - Uykuya eğilim
  - Solunum sıkıntısı
  - Ateş
  - Siyanoz
  - Beslenememe
  - Hepatomegali
- Yatış tanısı: bronkopnömoni + bronşiyolit + solunum yetmezliği + kalp yetmezliği

ÖZGEÇMİŞ-SOYGEÇMİŞ

- 2 aylık iken İYE nedeniyle yatış
- İki kez hastaneye yatış hikayesi
- Transfüzyon, operasyon öyküsü yok.

•Anne : HIV (+), takipli

•Baba : HIV (+), takipli

GÜVEN!!!

DSÖ önerileri

- Aşağıdakilerden 3 veya daha fazla olanlarda HIV enfeksiyonu düşünülmelidir:
  - Son iki ayda 2 veya daha fazla pnömoni geçirme hikayesi
  - 1 veya daha fazla persistan ishal VEYA son iki ayda akut ishal atağı
  - Tüberkülozlu ebeveyn
  - Oral kandidiyazis
  - Iki veya daha fazla lenf nodu
  - Büyüme geriliği

İNCELEMELER

- Hemogram: Hafif anemi
- Biyokimya: SGOT, SGPT hafif yüksek
- Akciğer grafisi: Bilateral bronkopnömonik infiltrasyon
- Toraks BT: Mozaik patern, küçük hava yolu hastalığı

KLİNİK GİDİŞ

- Tedavi
  - Antibiyoterapi(seftriakson-klaritromisin-vankomisin)
  - Nebülize tedavi
  - Aminofilin, magnezyum infüzyonu
  - Oksijen
- Solunum allerji konsultasyonu
  - İnhale steroid kullanımı
  - Poliklinik izlemi
  - İmmün yetmezlik açısından inceleme

EK İNCELEMELER

- İmmunglobulinler normal sınırlarda,
- Ter testi: Negatif

ANTİ-HIV: POZİTİF

İntaniye Servisi’ne nakil

İntaniye servisinde takipte

•Anne -babada HIV pozitifliği

•Zidovudin tedavisi alma hikayesi--??

• Kesilme süresi belli değil??

ÇOCUKLARDA HIV TANISI

Çocuklarda HIV tanısı

- HİV antikor testi(Anti-HİV)
  - 12-18 aylarda HIV ile enfekte olmamış çocuklarda negatiflik ekarte eder.
  - Özellikle 18 aydan büyük çocuklarda TANISAL

Çocuklarda HIV tanısı

- Viral testler (HIV DNA PCR or HIV RNA)
  - 14-21 günlük
  - 1-2 ay
  - 4-6 ay
  - Bazı uzmanlar virolojik testleri doğumda öneriliyor.

İnfantlarda tanısal testler (2)

- HIV enfeksiyonun olası ekartasyonu
  - 2 veya daha fazla negatif viral test
  - ≥14 gün ve ≥1 ay negatif; veya
  - ≥2 ay negatif; veya
  - HIV antikor testinin ≥6 aydan sonra negatif
- HİV enfeksiyonun kesin ekartasyonu

2 veya daha fazla negatif viral testler

≥1 ayda; veya

≥4 ayda; veya

2 negatif HIV antikor testinin ≥6 ay

- HIV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması

Tanısal test seçimi

- HIV DNA PCR
  - Sensitivity <40% (ilk 48 saatte)
  - Sensitivity >90% ilk 2-4 haftada
- HIV RNA testleri
  - erken tanıda DNA PCR kadar etkili
- HIV viral kültür
  - Sensitivity HIV DNA PCR benzer
  - Kompleks, pahalı, 2-4 hafta sonunda sonuç verir

İLERİ TETKİKLER

- HIV 1 RNA PCR: 2740000 kopya/ml (01/10/09)
- CD4/CD8: 1.4 (02/10/09)
- LENFOSİT SAYISI: 1537/ mm3(N: 3800-9900/ mm3)
- CD4: % 51.1 (785/ mm3)
- CD8: % 37.6(578/ mm3)
- CD19:0(700-2500/ mm3)

Laboratuvar Monitarizasyonu

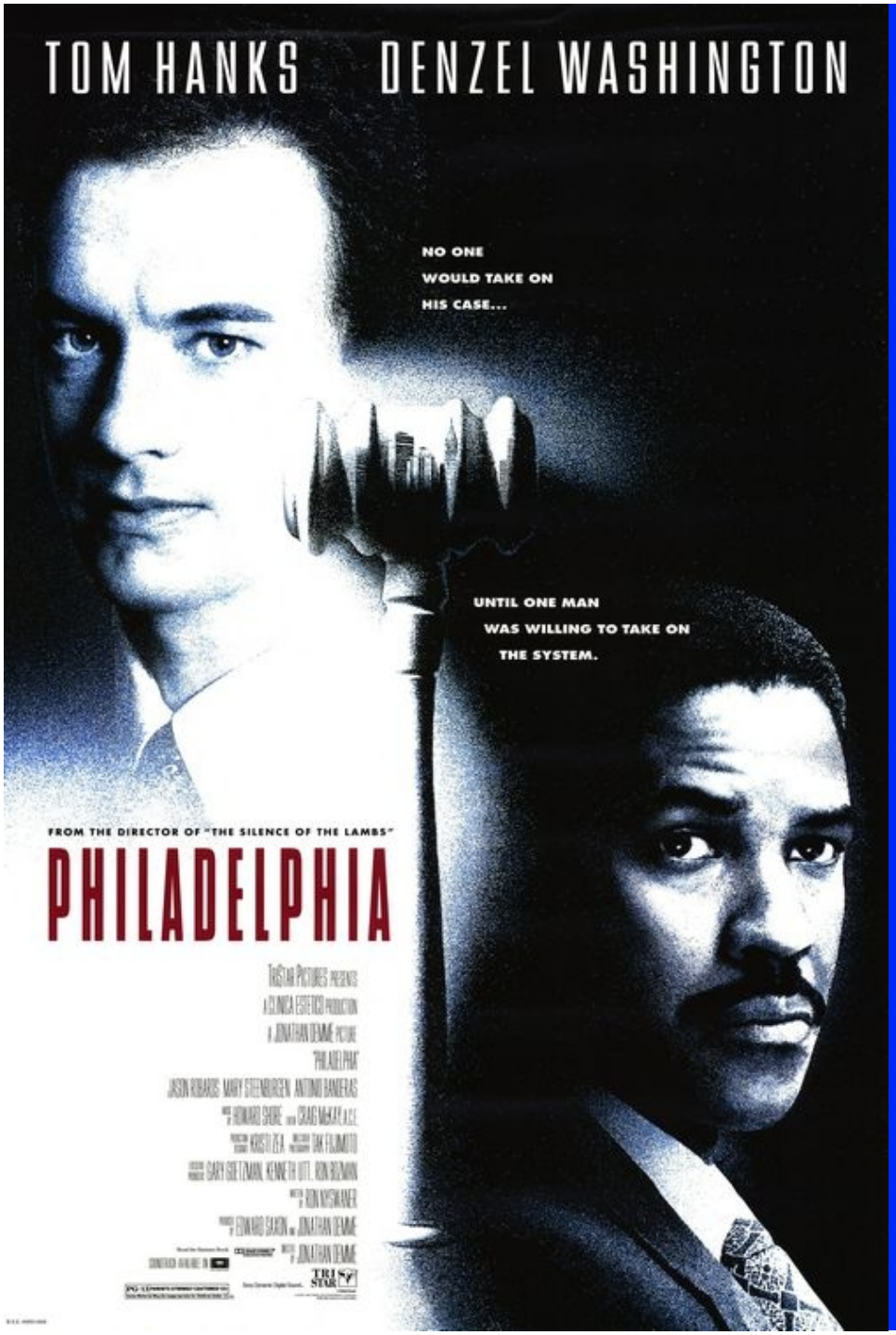
ANGELS IN AMERICA
THE GREAT WORK BEGINS

Pediatrik HİV enfeksiyonları

- CD4% <5 yaş
  - CD4% yaşa göre daha az değişken absolu CD4 sayısı
  - Çocuk yaşına göre
- Tedaviden itibaren CD4% oranı veya HIV RNA 3-4 ayda bir
  - Çocuklarda durum daha değişken

İmmunolojik Parameterler

- HIV ile enfekte olmayan çocuklarda absolu CD4 sayısı yetişkinlere göre daha fazla
- Absolu CD4 sayımı ve CD4% 5 yaşına doğru yetişkin düzeyine ulaşır
- Eğer CD4 sayısı göz önüne alındığında yaşa spesifik değerlendirilmeli
- CD4 sayısı, % ve HIV RNA'ya göre hastalığın progresyonu değerlendirilirken yaşa göre değerlendirilmeli



HIV RNA Çocuklarda

Klinik

- Doğumda düşük RNA düzeyleri (<10,000 kopya/mL), yaşamın ikinci ayında>100,000 kopya/mL
- Tedavisiz izlendiğinde yavaş şekilde azalarak bir noktaya ulaşır

Klinik (2)

- Yüksek HIV RNA hastalığın progresyonu ve ölüm ile ilişkili
- HIV RNA ilk yılda değerlendirmek zor
- 12 aydan küçük çocuklarda HIV RNA'nın prediktif değeri daha az
- İnfantlarda, HIV RNA düzeyleri hızlı ve hızlı progresyon göstermeyenlerde benzer olabilir.

Klinik (3)

- HIV RNA ve CD4 sayısı ve % hastalığın ilerlemesi Için bağımsız risk faktörleri
- İki parametrede ART tedavi başlanması ve kesilmesi Için kullanılır
- CD4 sayısı ve % HİV RNA'ya göre risk değerlendirilmesinde daha önemli(özellikle 12 yaş altı); daha büyük çocuklarda her üç parametre yararlı

Klinik (4)

- 2 bazal HIV RNA testi olmalı
- CD4 sayısı, CD4%, ve HIV RNA değişken olabilir.
- HIV RNA değişikliğini tedavi değişikliğinden önce mutlaka değerlendirin

TEDAVİ

- Hastaya üçlü antiviral tedavi başlandı
  - Lamivudin
  - Zidovudin
  - Nevirapine

ART Çocuklarda Başlama

WINNER OF 30 INTERNATIONAL AWARDS
BEAT THE DRUM
OFFICIAL SITE
KIMMEL
INTERNATIONAL
DOLBY
DIGITAL

ARV Başlama endikasyonları

- Hastalığın ciddiyeti ve progresyon riski
  - Ağır hastalık hikayesi
  - CD4 sayısı
  - HIV RNA düzeyi
- Uygun ilaçların mevcudiyeti
- Kullanılan ilaçların yan etkileri
- İlk başlangıç tedavisinin daha sonraki terapotik seçimlere etkisi

ARV (2)

- Çocuğun ve bakıcısının tedaviye uyumu
- Komorbiditesinin (e.g., TB, hepatitis B or C, Kronik renal or karaciğer hastalık)
- Potensiyel ARV ile diğer tedavilere etkileşimi
- Türkiye'de antiretroviral ilaçların surup formlarının olmaması
- Çocukların ARV tedavisinin etkili olmasına bağlı olarak, enfeksiyon oranlarının da azalmasının da etkisinde kilo alımı olması

ART'nin amaçları

- HIV- ilişkili mortalitesi ve morbiditesini azaltmak
- İmmun fonksiyonun düzelmesi
- Maksimum ve sürekli olarak Viral süpresyonu
- Ilaç ilişkili toksitenin azalması
- Normal fizik ve nörokognitif gelişimin sağlanması
- Hayat standartlarının sağlanması

Tedavinin başarısı için uygun stratejiler

- Uygun ART tedavisinin kullanımı ve seçimi
- Ilaç seçiminde ilerideki tercihleri etkilediği unutulmamalıdır
- Uyumun maksimize edilmesi

Ne zaman başlanmalı?

- Tartışmalı
- Erken tedavinin yararı konu???
- Çocuğun yaşı, klinik durum, CD4 sayımı, HIV RNA

Erken tedavi
Potensiyel Avantajlar

- İmmun sistem bozulmasını yavaşlatır, immün sistemi korur ve klinik kötüleşmeyi engeller.
- Heterojen viral suşları/ mutasyonları engeller.
- Potensiyel olarak ilaç direncine daha az yol açar.

ART tedavisinin geç başlaması: Potensiyel Avantaj

- ARV ilaç dirençli virus gelişimine engeller
- Semptomatik olarak daha uyumlu
- ARV azaltır ve ya geciktirir.

ART tedavisi <12 ay

Kriter	Önlem
Klinik semptomlar, immün durum, viral yük	*Tedavi et!!!*

ART <<<12 ay

- Genç çocuklar hızlı progresyon riski altındadır.
- Hızlı progresyon riskini klinik ve laboratuvar göstermez
- Asemptomatik İnfantlarda erken agresif tedavinin etkinliği üzerine çok az bilgi var, ama ölüm ve progresyonu engeller.
- ARV dozu hakkında az bilgi var.
- Klinik durum, CD4 %, veya viral yük

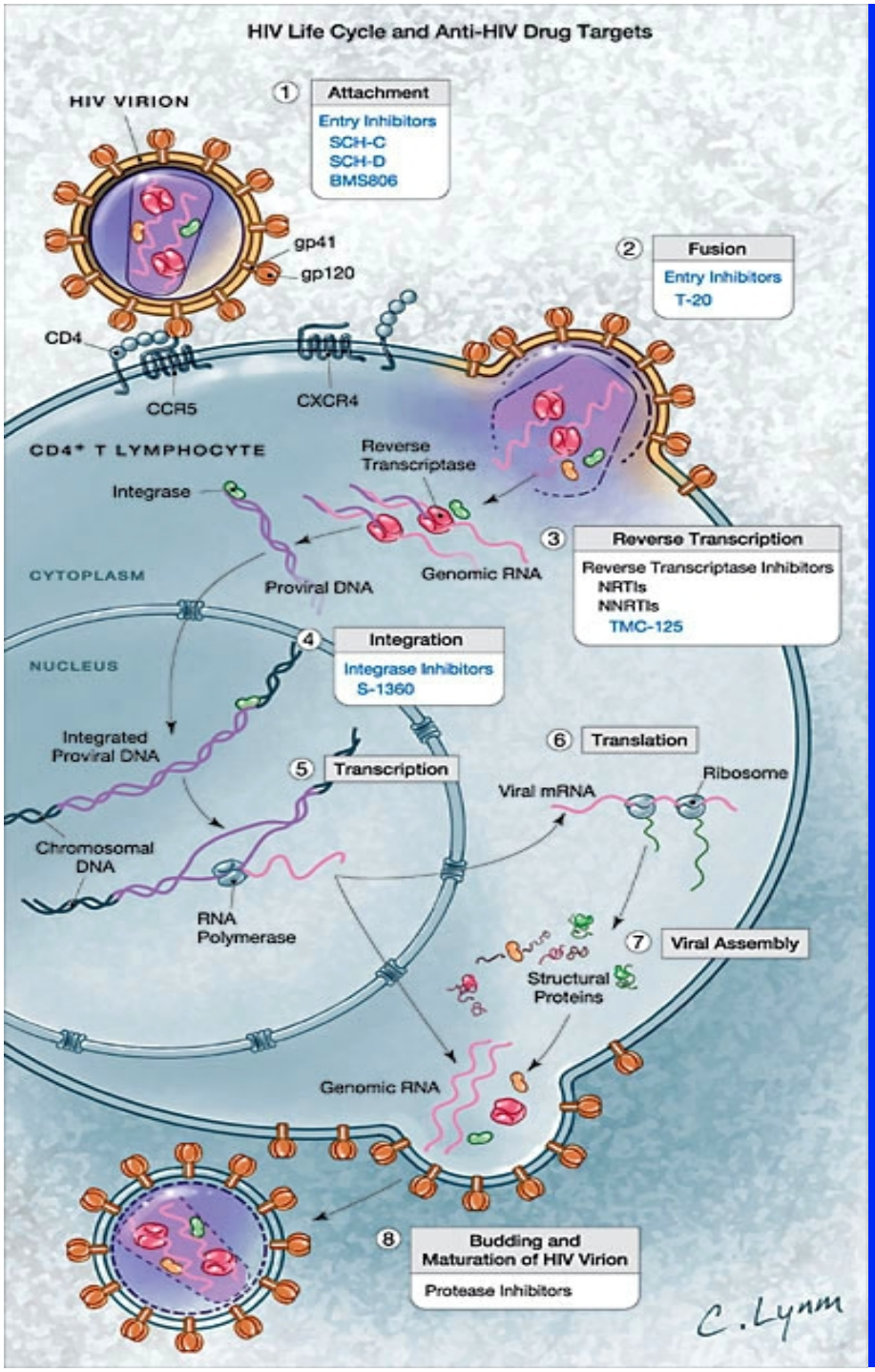
1 ila 5 yaşta tedavi endikasyonları

Kriterler	Öneriler
AIDS veya belirgin HIV-ilişkili semptomlar	*Tedavi et*
CD4 <25%, semptom veya HIV RNA'dan bağımsız	*Tedavi et*
Asymptomatik veya orta symptomatik ve CD4 ≥25% *ve* HIV RNA ≥100,000 kopya/mL	*Değerlendir*
Asymptomatik veya hafif semptomlar *ve* CD4 ≥25% *ve* HIV RNA <100,000 kopya/ml	*Bekle*

≥ 5 yaşından büyük çocuklarda ART endikasyonları

Kriterler	Öneriler
AIDS veya bellirgin HIV-ilişkili semptomlar	*Tedavi et*
CD4 <350 hücre/µL, (semptomlardan veya HIV RNA'dan bağımsız olarak)	*Tedavi et*
Asemptomatik veya hafif semptomlar *ve* CD4 ≥350 hücre/µL *ve* HIV RNA ≥100,000 kopya/mL	*Değerlendir*
Asemptomatik veya hafif semptomlar *and* CD4 ≥350 hücre/µL *ve* HIV RNA <100,000 kopya/mL	*Bekle*

Pediatrik ART seçenekleri


HIV Life Cycle and Anti-HIV Drug Targets
HIV VIRION
1 Attachment
Entry Inhibitors
SCH-C
SCH-D
BMS806
gp41
gp120
2 Fusion
Entry Inhibitors
T-20
CD4
CCR5
CXCR4
CD4+ T LYMPHOCYTE
Reverse Transcriptase
Integrase
3 Reverse Transcription
Reverse Transcriptase Inhibitors
NRTIs
NNRTIs
TMC-125
CYTOPLASM
Proviral DNA
Genomic RNA
NUCLEUS
4 Integration
Integrase Inhibitors
S-1360
Integrated Proviral DNA
6 Translation
5 Transcription
Ribosome
Viral mRNA
Chromosomal DNA
RNA Polymerase
7 Viral Assembly
Structural Proteins
Genomic RNA
8 Budding and Maturation of HIV Virion
Protease Inhibitors
C. Lynn

Tedavi seçimi

- Ilk tedavi seçenekleri, en az 3 (en az 2 ARV sınıfı), bir tane PI veya NNRTI + iki-NRTI (ana)

- Tedavi amacı: HIV RNA'yı tespit edilebilecek düzeyin altında tutmak ve immün sistemi sağlam tutmak

Başlangıç tedavisi (2)

- HIV enfeksiyonu Için hayatın ilk 6 hafta Içinde ZDV tedavi çocuklarda üç ilaç başlanmalı
- ARV direnci tedavi başlangıcında test edilmeli

ARV seçimi

- İmmunolojik ve klinik gelişme, viral süpresyon hakkında bilgiler
- ARV ile pediatrik tecrübe
- ARV toksisite insidansı ve tipi
- Oral formulasyon ??
- İlaç doz, yeme ve sıvı alım ihtiyacı
- İlaç etkileşimi ??

ART tedavi seçimi

- NNRTI-baz

  (1 NNRTI + 2 NRTI**)
- PI-baz

  (1 or 2 PIs + 2 NRTI**)
- 3 NRTIs

  (ZDV + 3TC + ABC sadece özel koşullarda)

NNRTI-Baz**

Avantaj

- Daha az dislipidemi ve yağ maldistribusyonu PI göre daha az görülür
- PI ileri tedavi Için korunur
- Daha az hap yükü

Dezavantaj

- Direnç –tek mutasyon
- Çapraz-direnç- EFV and NVP
- Ciddi hayatı tehdit edici döküntü (nadir)
- Çoklu ilaç

PI-Baz

Avantaj

- Etkinliği iyi gösterilmiş
- Direnç multiple direnç gerektiri
- NNRTI korunur

Dezavantaj

- Metabolik komplikasyonlar
- Daha fazla hap
- Sıvı formulasyonlarının tadı

Üçlü-NRTI Regimen (zidovudine/lamivudine/abacavir)*

Avantaj

- Oral form
- Diğer ilaçlar korunur
- Ilaç interaksiyonları az

Dezavantajları

- NNRTI- veya PI-bazlı olana göre daha az potent
- Ciddi laktik asidoz/hepatik steatozis
- ABC hipersensitivitesi

İlaçlar

NRTI

- ü Abacavir (ABC)
- ü Didanosine (ddI)
- ü Emtricitabine (FTC)
- ü Lamivudine* (3TC)
- ü Stavudine (d4T)
- • Tenofovir (TDF)
- ü Zidovudine *(AZT, ZDV)

NNRTI

- • Delavirdine (DLV)
- ü Efavirenz (EFV)
- • Etravirine (ETR)
- ü Nevirapine* (NVP)

PI

- ü Atazanavir (ATV)
- ü Darunavir (DRV)
- ü Fosamprenavir (FPV)
- • Indinavir (IDV)
- ü Lopinavir (LPV)
- ü Nelfinavir (NFV)
- ü Ritonavir (RTV)
- • Saquinavir (SQV)
- ü Tipranavir (TPV)

Fusion Inhibitor

- ü Enfuvirtide (ENF, T-20)

CCR5 Antagonist

- • Maraviroc (MVC)

Integrase Inhibitor

- • Raltegravir (RAL)

ü = FDA onaylı

KLİNİK GİDİŞ

- PPD: Non reaktif
- Oksijen bağımlı?? ancak akciğer grafisi, HRCT'de
- Sağ üst lol, alt lob ve lingualada hava bronkogramı Içeren konsolidasyon ile uyumlu yamasal asiner dansiteler
- Sağ üst lobda daha belirgin olmak üzere fokal havalanma artışı gösteren parankim alanları(-- mozaik patern-küçük hava yolu hastalığı)

LIPS
TBC
CMV??

INH- RF tedavisi başlandı

Steroid 2 mg/kg/gün

TMP/ SMT tedavisi

Azitromisin-klaritromisin değiştirerek

KLİNİK GİDİŞ

LIPS
TBC
CMV??

INH- RF tedavisi başlandı.

Steroid 2 mg/kg/gün

TMP/ SMT tedavisi

Azitromisin-klaritromisin değiştirerek

KLİNİK GİDİŞ

- Dirençli Nöbetler
- Gözdibi normal
- Fenitoin-fenobarbital tedavisi başlandı
- Atrofi ??
- Genel durum bozukluğu--LP yapılamadı.

KARDİAK SORUN

- Sekonder Pulmoner Hipertansiyon
  - İnotrop desteği
  - Digital
  - Sildenafil
  - ACE inhibitörü
  - Spiranolakton
  - Metoprolol

- Olgunun şu an için kardiak sorunu kalmadı
- Tedavileri kademeli olarak kesildi.

Hastanede yatarken gelişen enfeksiyonlar

İdrar yolu enfeksiyonu--- ESBL (+) E.coli

VRE baktereyemisi: Linezolid

GÖZ

- İzlemde strabismus
- Ege Ünviversitesi Göz Hastalıkları ile konsültasyon
- CMV retiniti bulguları, optid disk atrofsii
- CMV IgG:+, ancak CMV IgM(ilk günden itibaren negatif)
- IV Gansiklovir tedavisi başlandı(42 gün)
- Son kontrolünde göz bulgularında gerileme saptandı.
- Üç ayda bir kontrol

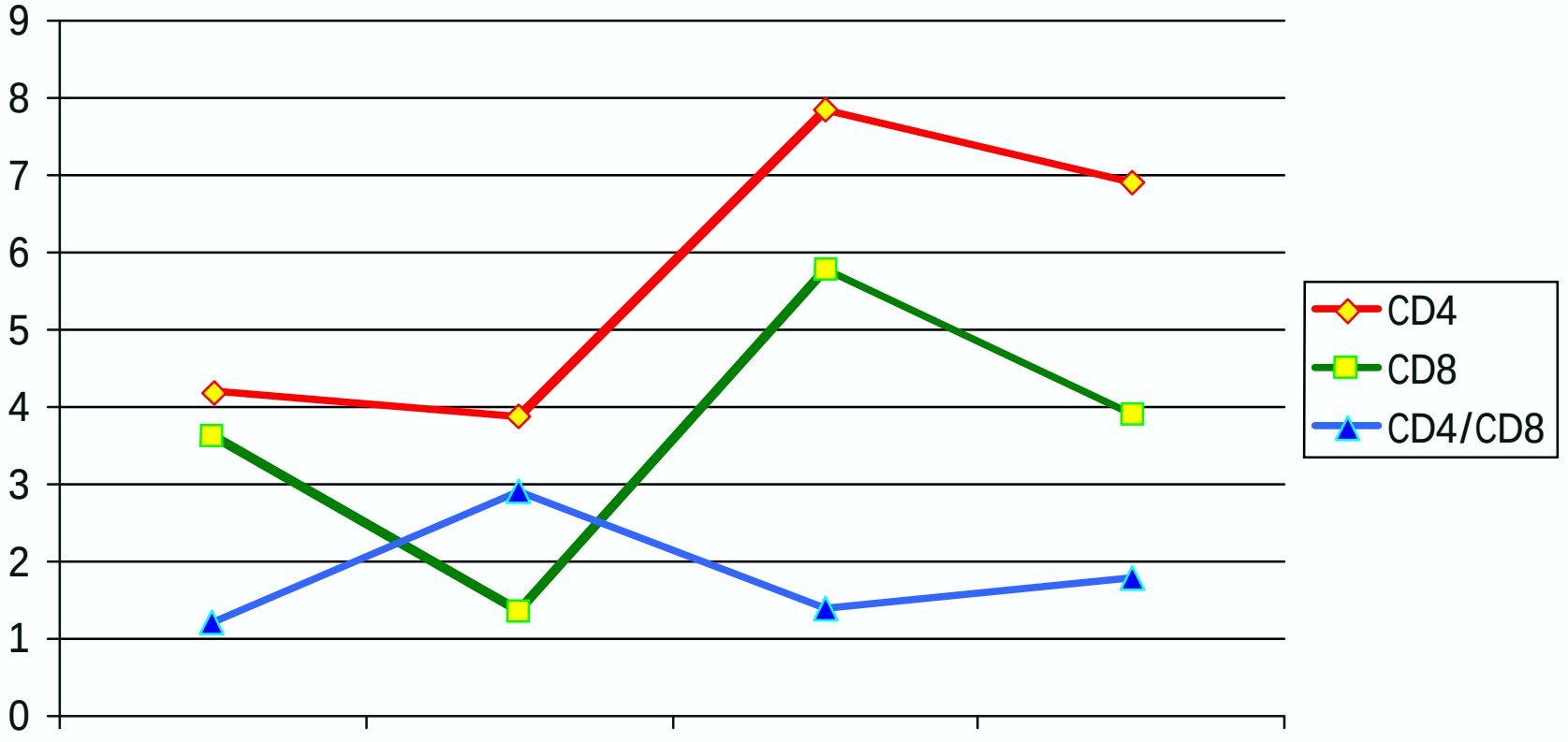
TRANSFÜZYON İHTİYACI

- İzlemde 12 kez ERT ve aferez ihtiyacı
- Hiperferritinemi (3830ng/dl)
- Desferoksamin infüzyonu
- Son ferritin düzeyi: 2529 ng/dl
- Takiplerinde normal düzeye geriledi

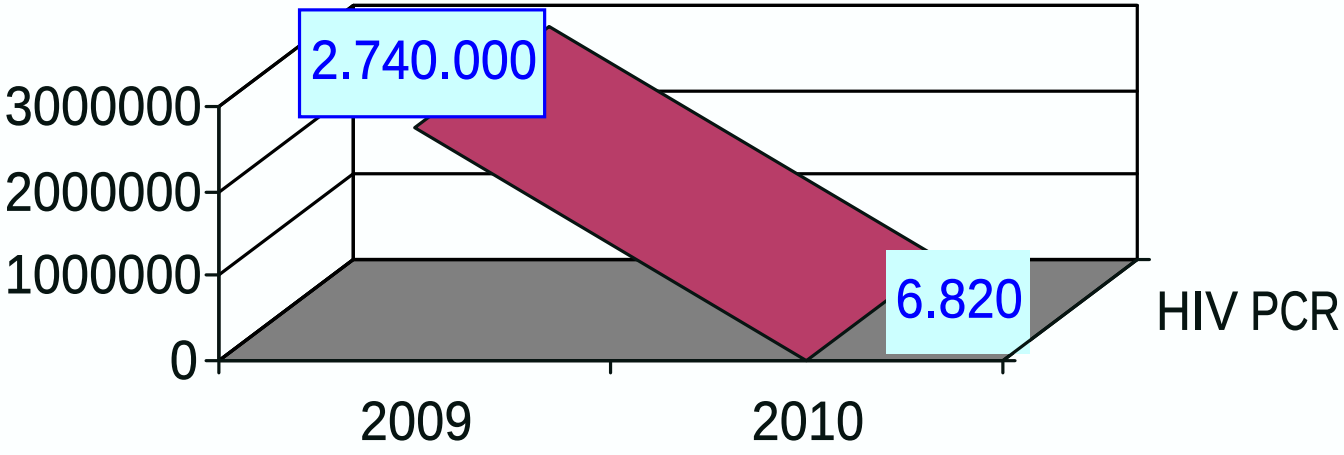
IVIG PROFLAKSİSİ

- Gelişinde Ig değerleri normal
- İzlemde Ig düşüklüğü saptandı
- 3 haftada 1 IVIG proflaksisi başlandı.
- Takiplerinde IVIG profilaksisi kesildi

CD4-CD8



VİRAL YÜK



SON DURUM

- Antiviral tedavi: devam ediyor
- Anti tbc tedavi: 1 yıl
- TMP-SMX,Flukonazol proflaksisi: devam ediyor
- İnhale steroid: 107.gün
- Gansiklovir: 85 gün
- Fenobarbital: 5 mg/kg/gün, kesildi
- Multivitamin ve mineral desteği

SON DURUM

- CD4: % 36.9 (2913/ mm3)
- CD8: % 37.6(2731/ mm3)

Direnç durumu??

İlaç değiştirme??

Amaçlar

1. Hastanın yaşına uygun gelişimin-büyümesini sağlamak
2. Hastanın yaşına uygun rutin aşılarının yapılması
3. Hastanın mevcut hastalığını gözününe alınarak aşılarının yapılması

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

TEŞEKKÜRLER