

 **KLİMİK**

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

BAHAR OKULU

Yeterlik Sınavına Hazırlık

16-19 Nisan 2014



OLGULARLA ANTİVİRALLER

Prof. Dr. A. Çağrı Büke

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Olgu-1

- 70 Y, Kadın hasta

Yakınma

- Bilinç kaybı ve ateş yüksekliği

Öykü

- 1 ay önce ayaklarda morarma gelişmiş
- İdiyopatik trombositopenik purpura tanısı konmuş
- 80 mg/gün prednol ile tedavi başlanmış
- Son 2 gündür bilinç kaybı ve ateş yüksekliği gelişen hasta yatırılıyor

Olgu-1

Fizik bakı

- Vücut ısısı: 38.9⁰C, KN:85/dk, SS: 24/dk, TA: 100/70 mmHg
- Bilinci uykulu
- Ağrılı uyarana gözünü açıyor
- Basit emirlere kısmi yanıt var
- Pupiller nonizokorik
- Işık refleksi bilateral mevcut

Olgu-1

- Ön tanı(lar): Menejit, meningoensefalit, ensefalit
- Rutin laboratuvar incelemelerinde önemli anormallik yok



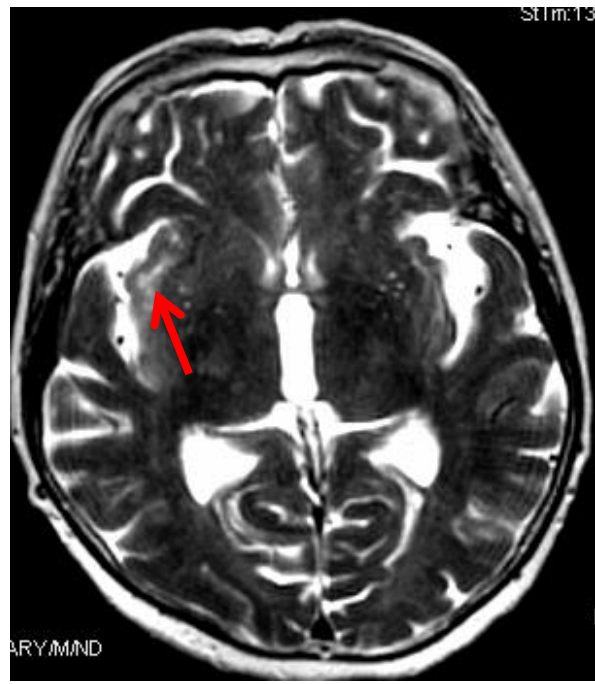
NE YAPALIM

- LP planlanıyor, üç defa deneniyor, başarılamiyor



NE YAPALIM

- Kraniyal MR



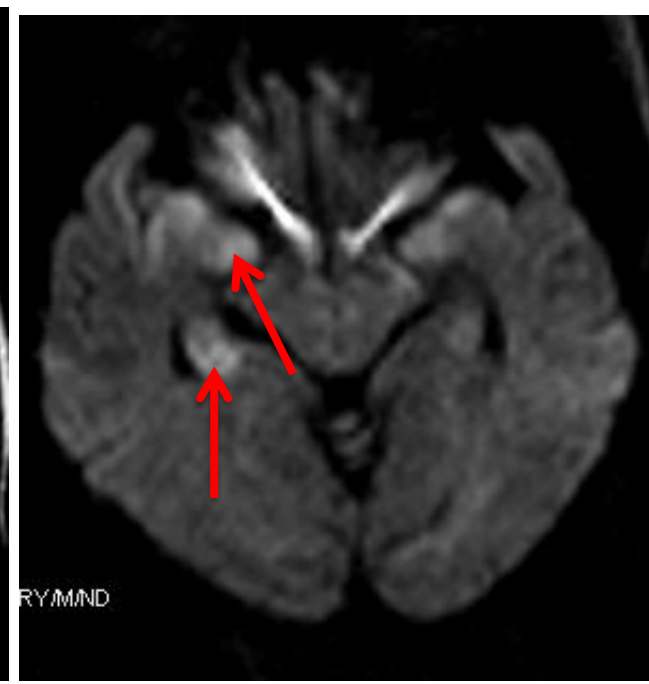
T2 ağırlıklı aksiyal görüntü;

Sağ insular korteks sola kıyasla hiperintens (parlak) ve ödeme bağlı kalın



FLAIR sekansta;

Sağ insula ve hipokampusta benzer bulgular



Difüzyon görüntüleme;

Temporal korteks ve hipokampusta sitotoksik ödeme bağlı yüksek sinyal

Olgu-1

- MR'da temporal lobda anormal bulgular Herpes ansefaliti için güçlü bir kanıttır
- Tanı: Herpes Ansefaliti

TANI İÇİN BAŞKA NE İSTENEİLİR ?

Olgu-1

- BOS'ta PZR ile HSV DNA pozitifliği; Özgüllük ve duyarlılık %98
- BOS'ta HSV antikor ve antijen araştırması; erken dönemde tanıya yardımcı değil
- EEG bulguları; çoğu nonspesifiktir, etkilenen alanda sürekli periyodik lateralize epileptiform dalgalar saptanır
- Beyin biyopsisi

Olgu-1

Tedavi

- Asiklovir 8 saat ara ile 10 mg/kg/gün (3 x 10mg/kg/g IV)
- Böbrek yetmezliğine neden olmamak için bol sıvı ve yavaş olarak verilir
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir
- Tedavi süresi 14-21 gündür

Olgu-1

Asiklovir IV elde mevcut değil

- Herpes simplex virus ansefaliti tedavisinde ne kullanalım?



- Gansiklovir : 12 saat ara ile 5 mg/kg/G IV (2 x 5 mg/kg/G)

Gansiklovir verilemiyorsa



- Foskarnet: 12 saat ara ile 90 mg/kg/G IV (2x90 mg/kg/G
ya da 8 saat ara ile 60 mg/Kg/G IV (3X60 mg/kg/G)

Olgu-1

- Olguya gelişinde
- Asiklovir 3x10 mg/kg/G IV
- Seftriakson 2x1 g/G IV başlanmış

- Yatışının 2. günü Hipotansiyon gelişen, organ yetmezliği eklenen olgu 3. gün kaybedildi

HSV-1 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Primer HSV-1

- Gingivostomatit, farenjit

– Asiklovir*	3 x 400 mg/G	7 gün
ya da	5 x 200 mg/G	7 gün
– Famsiklovir**	3 x 500 mg/G	7 gün
– Valasiklovir***	2 x 1000mg/G	7 gün

*HHV-8'e etkisiz, **Oral biyoyararlanımı en yüksek,

***HHV-6'ya etkisiz

HSV-1 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Rekürren HSV-1

- Epizotların tedavisi: Topikal + Oral antiviral
- Kronik süpresyon tedavisi Oral antiviral
- Tedavisiz

Epizotların tedavisi

- Lokal pensiklovir %1 krem 2 saatte bir defa +
- Asiklovir 5 x 200/400 mg/G 1 gün
- Famsiklovir 2 x 750 mg/G 1 gün
- Valasiklovir 2 x 2g/G 1 gün

HSV-1 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Rekürren HSV-1

- Epizotların tedavisi: Topikal + Oral antiviral
- Kronik süpresyon tedavisi Oral antiviral
- Tedavisiz

Kronik süpresyon tedavisi

- Asiklovir 2 x 400 mg/G 4 ay
- Valasiklovir 500 mg/G 4 ay

HSV-2 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Genital ülserler

ilaç

Asiklovir

Asiklovir

Famsiklovir

Famsiklovir

Valasiklovir

Valasiklovir

HSV-2 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Genital ülserler

İlaç	Primer genital HSV-2	
	Doz	Süre
Asiklovir	3 x 400 mg	7 – 10 Gün
Asiklovir	5 x 200 mg	7 – 10 Gün
Famsiklovir	3 x 250 mg	7 – 10 Gün
Famsiklovir		
Valasiklovir	2 x 1000 mg	7 – 10 Gün
Valasiklovir		

HSV-2 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Genital ülserler

İlaç	Primer genital HSV-2		Rekürren genital HSV-2	
	Doz	Süre	Doz	Süre
Asiklovir	3 x 400 mg	7 – 10 Gün	3 x 800 mg	2 Gün
Asiklovir	5 x 200 mg	7 – 10 Gün	2 x 800 mg	5 Gün
Famsiklovir	3 x 250 mg	7 – 10 Gün	2 x 1000 mg	1 Gün
Famsiklovir			2 x 125 mg	5 Gün
Valasiklovir	2 x 1000 mg	7 – 10 Gün	2 x 500 mg	3 Gün
Valasiklovir			1 g	1 Gün

HSV-2 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

Rekürren genital ülserlerin baskılanması

- Yılda 6 ya da daha fazla yineleyen ataklar için
- Asiklovir 2 x 400 mg/G 1-6 yıl
- Famsiklovir 2 x 250 mg/G 1-6 yıl
- Valasiklovir 500-1000 mg/G 1-6 yıl

HSV-2 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

HIV ile enfekte olgularda rekürren genital enfeksiyon tedavisi

- Asiklovir 2 x 400/800 mg/G PO

Asiklovire dirençli ise ne kullanalım?



- a) Asiklovir 3 x 10 mg/kg/G IV
- b) Famsiklovir 2 x 500 mg/G PO
- c) Valasiklovir 2 x 500 mg/G PO
- d) Foskarnet 3 x 60 mg/kg/G IV
- e) Sidofovir 5 mg/kg/Hafta IV

HSV-2 enfeksiyonlarında antiviral tedavi

HIV ile enfekte olgularda rekürren genital enfeksiyon tedavisi

- Asiklovir 2 x 400/800 mg/G PO

Asiklovire dirençli ise ne kullanalım?



- a) Asiklovir 3 x 10 mg/kg/G IV
- b) Famsiklovir 2 x 500 mg/G PO
- c) Valasiklovir 2 x 500 mg/G PO
- d) Foskarnet 3 x 60 mg/kg/G IV
- e) Sidofovir 5 mg/kg/Hafta IV

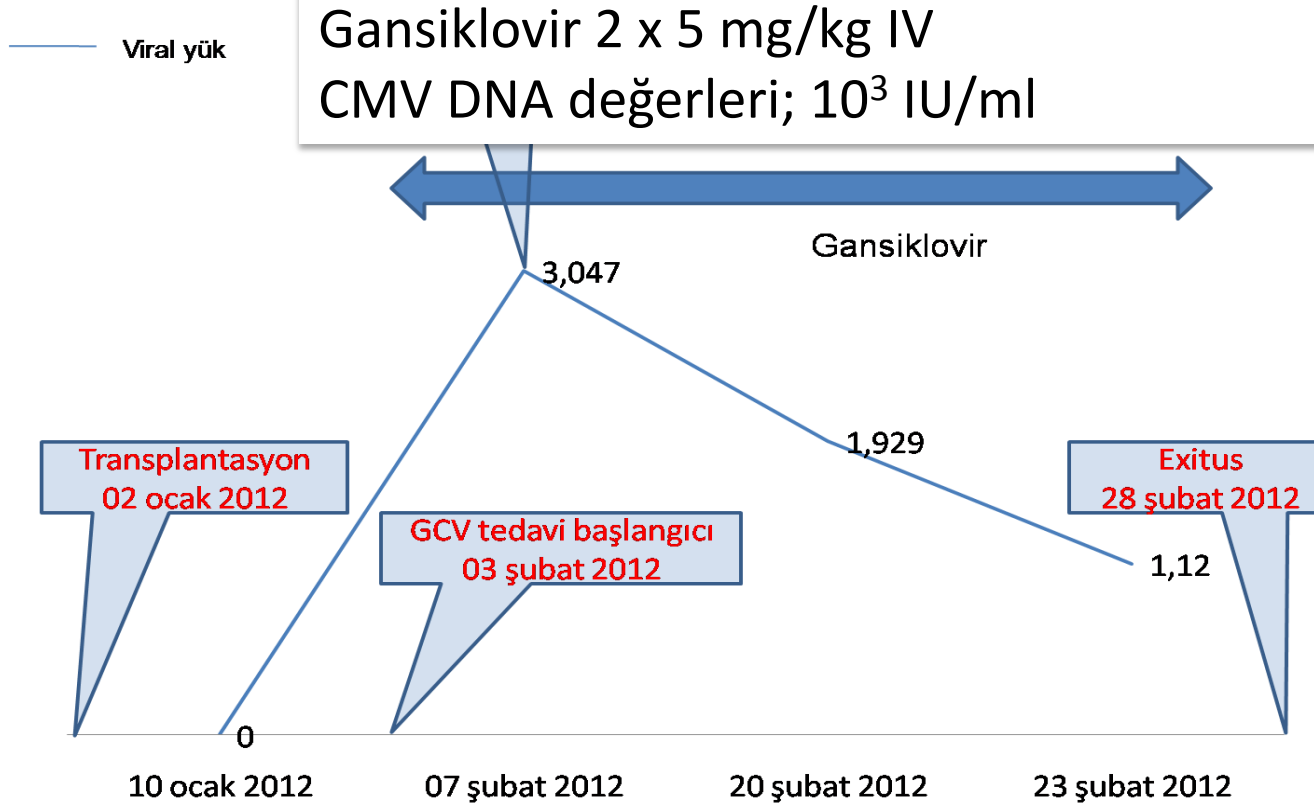
Olgu-2

- 56 Y, Erkek
- Dilate kardiyomiyopati nedeniyle 02.01.2012'de kalp nakli yapılmış
- Nakilden bir ay sonra (03.02.2012) alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yeniden yatırıldı
- HRCT'de buzlu cam görüntü elde edildi
- 03.02.2012'de tedavi;
 - Meropenem 3 x 1 g IV +
 - Vorikonazol 2X6mg/kg – 2X4 mg/kg IV +
 - Gansiklovir 2X5mg/kg IV başlandı

Olgu-2

- BAL'da *Aspergillus fumigatus* üredi
- CMV DNA değerleri

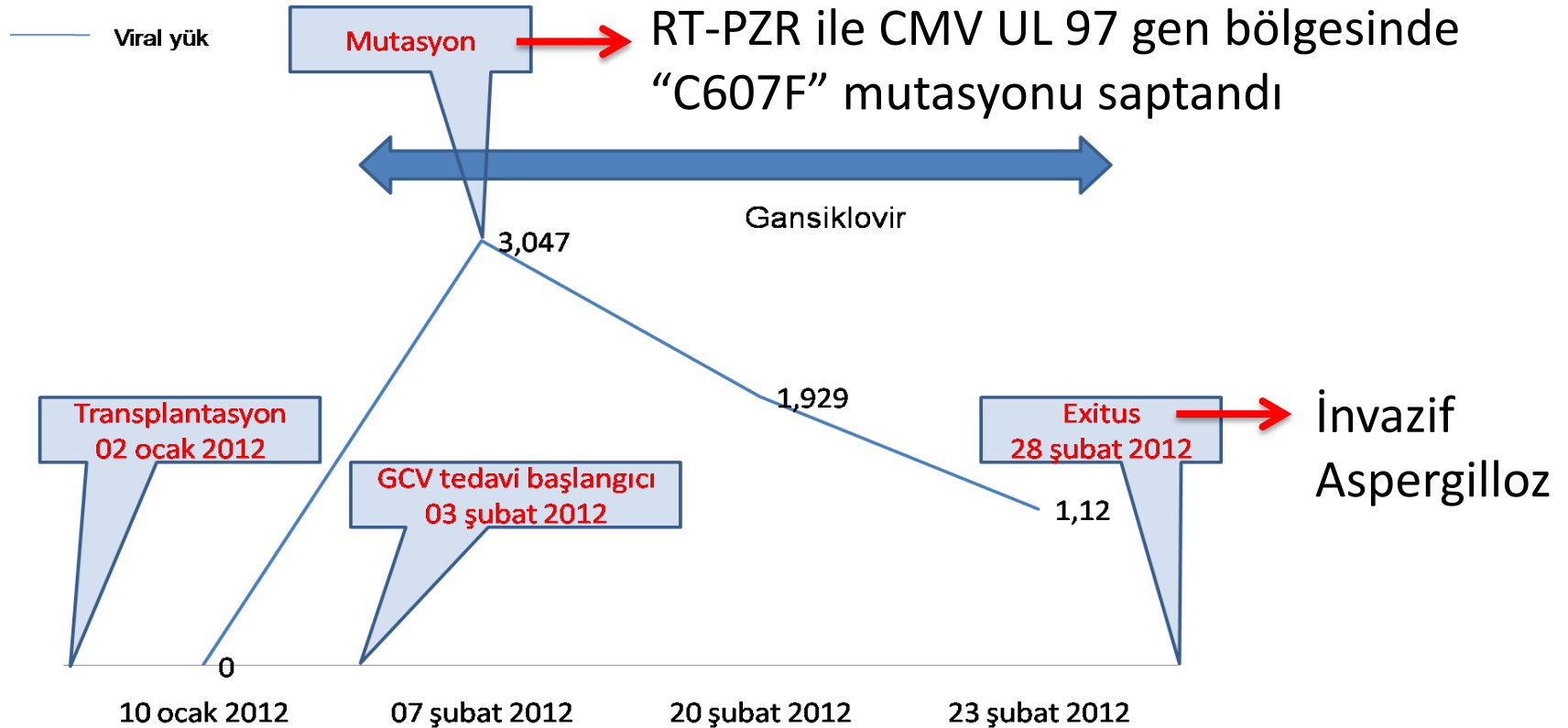
Yorumunuz Nedir ?



Olgu-2

- BAL'da *Aspergillus fumigatus* üredi
- CMV DNA değerleri

Yorumunuz Nedir ?



CMV enfeksiyonunda antiviral tedavi

Solid organ TX olgularında profilaksi ? / preemtif tedavi ?

<u>Etki</u>	<u>Profilaksi</u>	<u>Preemtif tedavi</u>
CMV hastalığı	+++	+++
Geç CMV hastalığı	++	-
Opurtunistik enfeksiyon+		+++
Rejeksiyon önleme	++	+

CMV enfeksiyonunda antiviral tedavi

Solid organ TX olgularında profilaksi / preemtif tedavi

Risk: [(V+/A-) > (V+/A+)]

- Gansiklovir (IV): Böbrek, Karaciğer, Kalp, AC TX
- Valgansiklovir (PO): Böbrek, Karaciğer*, Kalp, AC TX
- Valasiklovir ↑doz(PO): Böbrek TX
- Gansiklovir (PO): Karaciğer TX

*Kullanıldığında yüksek oranda invazif hastalık gelişimi

CMV enfeksiyonunda antiviral tedavi

Profilaksi için;

TX sonrası en kısa sürede – en geç 10 gün içinde başlanmalı

- Gansiklovir IV 5 mg/kg IV
 - Valgansiklovir 450mg / 900 mg PO
- } Süre 3-6 ay
AC için 12 ay

CMV enfeksiyonunda antiviral tedavi

Preemptif tedavi için;

- Karar vermede CMV DNA için belirlenmiş bir eşik değeri yok
- TX sonrası haftada bir CMV DNA bakılır, yükselme anlamlı olduğunda, semptomlar gelişmeden tedavi başlanır
- Tedavi için Gansiklovir IV 5 mg/kg IV ya da Valgansiklovir 450mg / 900 mg PO tercih edilir
- Süre: CMV DNA 1-2 defa negatif saptanıncaya kadar sürdürülür. Ortalama 2-4 hafta

CMV enfeksiyonunda antiviral tedavi

CMV hastalığının tedavisi;

- CMV koliti
- Hepatit
- Ansefalit
- Pnömoni
- Perikardit, miyokardit
- Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/G IV 2 hafta
- Valgansiklovir 2 x 900 mg/G PO 2 hafta

CMV enfeksiyonunda antiviral tedavi

Gansiklovire direnç durumunda tedavi nasıl yapılır ?



- UL97 ya da UL54 mutasyonları
 - Düşük düzeyde gansiklovir direncine yol açmışsa
 - Gansiklovir 2 x 10 mg/kg/G IV
 - Yüksek düzeyde gansiklovir direncine yol açmışsa
 - Foskarnet 2 x 90 mg/kg/G IV 2 hft
 - sonra 120 mg/kg/G IV 2 hft

CMV enfeksiyonunda antiviral tedavi

Hem Gansiklovire hem de Foskarnete direnç durumunda tedavi nasıl yapılır ?



- Sidofovir 5 mg/kg/hafta 2 hafta
sonra 5 mg/kg/ 2 haftada bir 1 defa

Diğer Herpes virüs enfeksiyonlarında tedaviler

Famsiklovir

- Herpes zoster 3 x 250 mg/G 7 gün
- H.zoster (postherpetik nöralji) 3 x 500 mg/G 7 gün

Valasiklovir

- VZV tedavisi (HIV ve TX) 2 x 500 mg/G 7 gün
- Herpes zoster 3 x 1 g/G 7 gün

Valgansiklovir

- AIDS CMV retiniti 2 x 450 mg 21 gün

Herpes virüsler için kullanılan antiviraller

Antiviral	KrKI
Asiklovir	Doz azaltılır
Famsiklovir	Doz azaltılır
Valasiklovir	Doz azaltılır
Gansiklovir	Doz azaltılır
Valgansiklovir	Doz azaltılır
Foskarnet	Doz azaltılır
Sidofovir	0.5 mg/dl artarsa kesilir

Herpes virüsler için kullanılan antiviraller

Antiviral	KrKl	Yan etkiler
Asiklovir	Doz azaltılır	SSS, GİS, Deride döküntü
Famsiklovir	Doz azaltılır	SSS, GİS
Valasiklovir	Doz azaltılır	SSS, GİS, ALT artışı,
Gansiklovir	Doz azaltılır	Ateş, GİS, Pansitopeni, Kr artışı, retina hasarı, (Hamilelikte dikkatle kullanılmalı)
Valgansiklovir	Doz azaltılır	Hipertansiyon, pansitopeni, Greft rejeksiyonu, tremor, GİS
Foskarnet	Doz azaltılır	Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, anemi, GİS
Sidofovir	0.5 mg/dl artarsa kesilir	SSS, döküntü, GİS, anemi,

Olgu-3

- 72 yaşında Kadın
- Boğaz ağrısı, kuru öksürük, yüksek ateş ve baş ağrısı mevcut
- 3 gün önce gripli bir yakınını ziyaret ettiğini, son 24 saat içerisinde şikayetlerinin başlayıp şiddetlenmesi üzerine Kasım 2012'de başvuruyor
- Fizik muayenede;
VI: 38.6°C, KN:85/dk, SS: 16/dk, TA:120/70 mmHg
Farinks hiperemik, diğer tüm sistem muayeneleri olağan

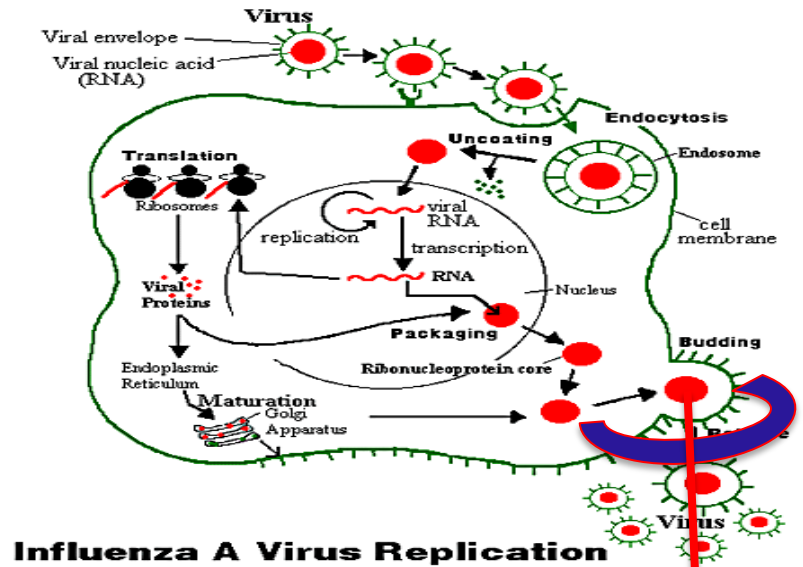
Olgu-3

- Altta yatan kronik bir hastalığı yok
- Rutin laboratuvar incelemelerinde;
Lökosit 4400/mm³; %53 PNL, %35 lenfosit, %12 monosit
CRP: 1.8 mg/dl, ESH: 29/saat
- Diğer rutin incelemeleri olağan

Soru-1 Ön tanı/tanı Grip olabilir mi?

Soru-2 Antiviral başlayalım mı?

Nöraminidaz inhibitörleri



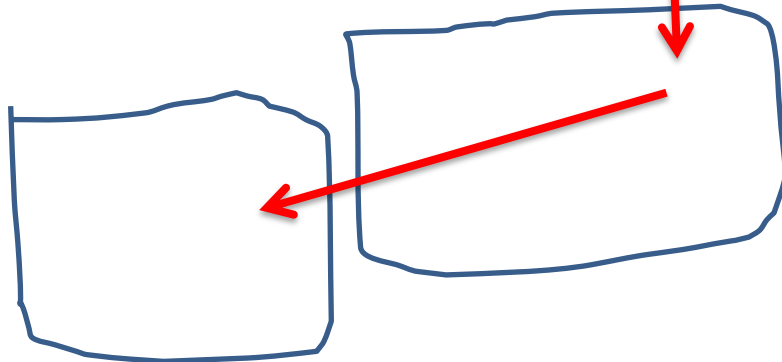
Oseltamivir

2 x 75 mg/G PO 5 G

KrKI 30'un altında doz ½

Zanamivir

2 x 10 mg/G inh 5 G



İnfluenza tedavisinde yenilikler

- **Zanamivir IV;**

Oseltamivir dirençli İnfluenza A için ve inhaler zanamiviri tolere edemeyen hastalarda

- **Peramivir IV;**

300 mg / 600 mg tek doz

- **Laninamivir oktanoate inhaler**

40 mg

**İlginiz için teşekkür
ederim**