



Olgularla HIV/AIDS ve Fırsatçı İnfeksiyonlar

HIV/AIDS ve MAC İnfeksiyonu

Asuman İNAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Olgu

- CH, 36 yaşında, erkek
- Lise mezunu, serbest meslek, çalışmıyor
- Heteroseksüel, 3 yıldır eşinden ayrı, şüpheli cinsel ilişki

Olgu

- 2 aydır devam eden ateş yüksekliği, ağız içi beyaz renkli plaklar, öksürük, balgam ve nefes darlığı
- 6 ayda yaklaşık 15 kg kilo kaybı,
- Aynı yakınmalarla başvurduğu başka bir merkezde 1 ay önce anti-HIV pozitif bulunmuş

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, şuur açık, oryante ve koopere
- Vücut ısı: 38.5 °C
- Nabız: 110/dk, ritmik
- Solunum sayısı: 20/dk, düzenli
- Kan basıncı: 110/60 mm Hg
- Vücut kitle indeksi:19.48

Fizik muayene

- Dil üzerinde yaygın beyaz plaklar
- Servikal(1.5 cm), aksiller(2cm) ve inguinal(1.5cm) lenfadenopati
- Hepatomegali, traube kapalı

Olgu

Özgeçmiş: Özellik $\emptyset$

Soygeçmiş: Özellik $\emptyset$

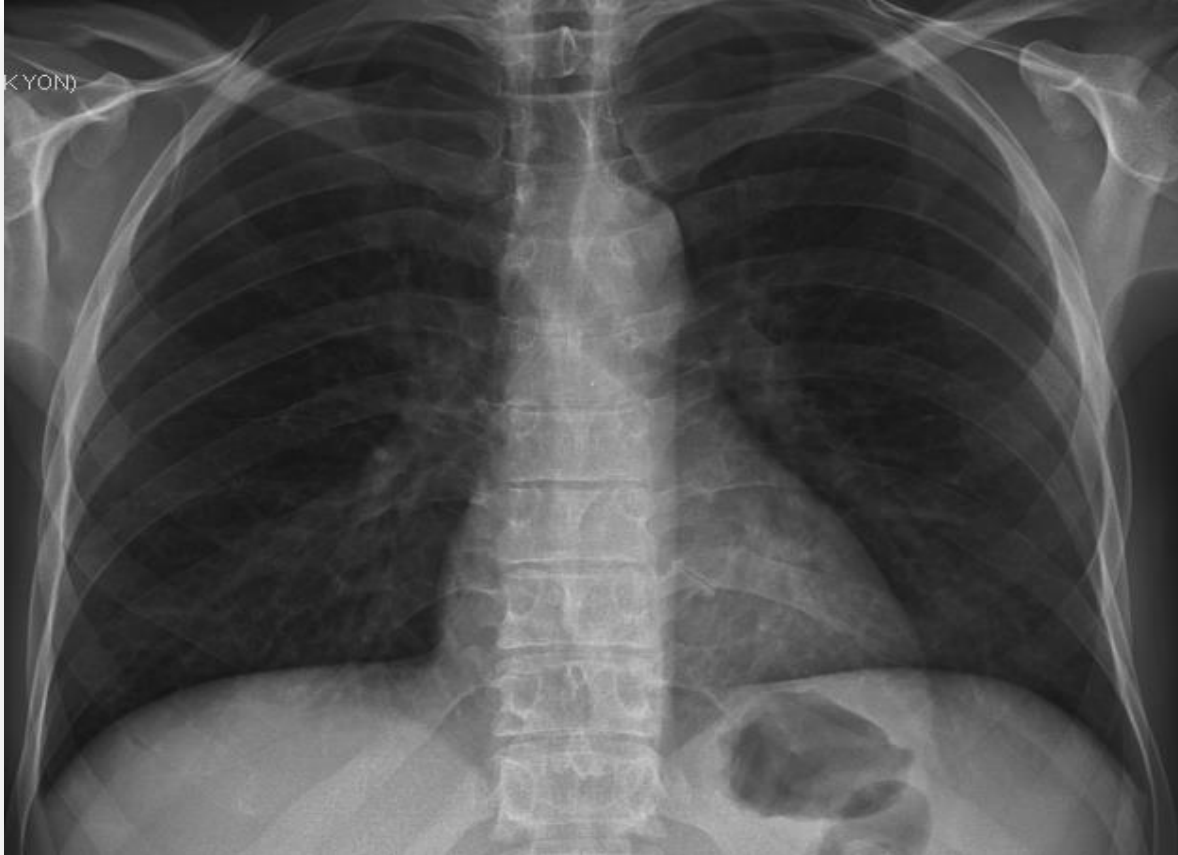
Laboratuvar tetkikleri

BK	PNL %	LNF %	CRP	ESR	Hgb	Plt	AKŞ	BUN	Kre	ALT	AST
4950	87.9	4.55	4.1	95	7.81	222000	82	11	0,65	20	34

T.prot	Alb	Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid	Dvit	LDH
7.9	3.1	92	306	17	100	5.6	306

HbsAg	Anti-Hbc IgG	Anti-HBs	Anti-HAV IgG	Anti-HCV	Toxo-IgG	CMV - IgG	TPHA	VDRL/RPR
(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

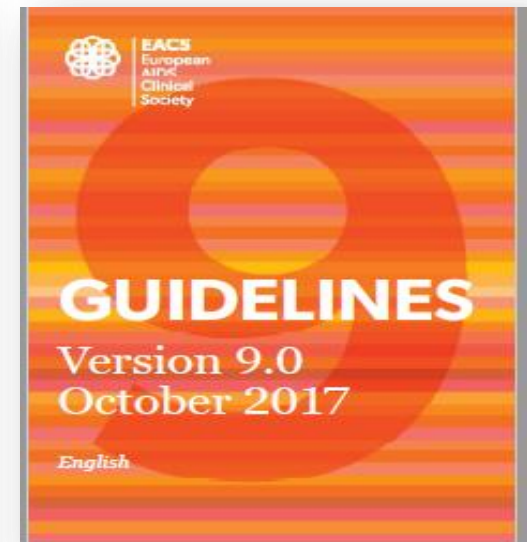
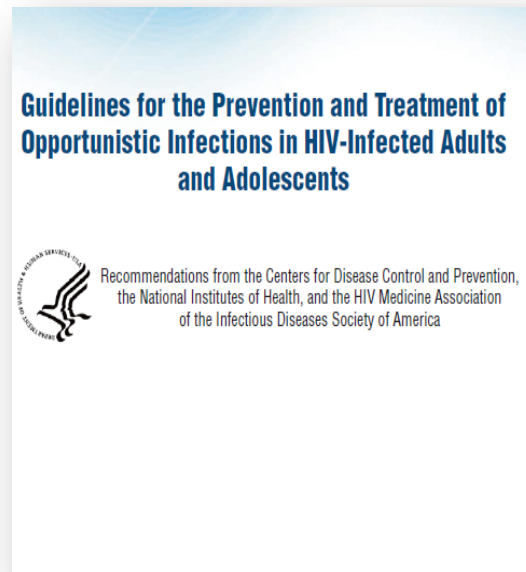
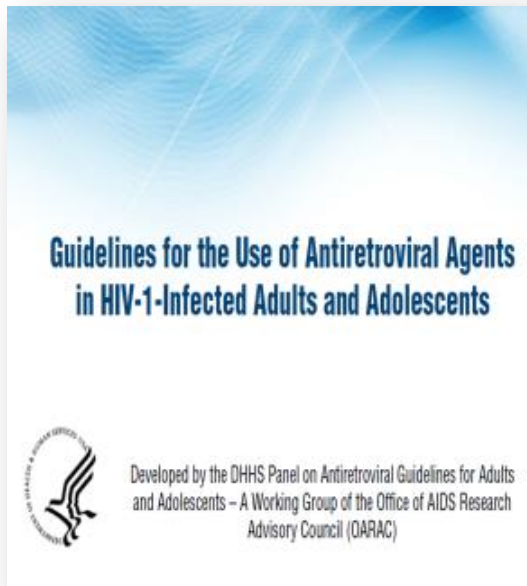
Akciğer Grafisi



Olası Tanı ? Tedavi?



Rehberler



HIV ile İnfekte Hastada Akciğer Hastalığı Etkenler

Most Common

Bacterial

No organism identified, but responsive to antibacterial therapy

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Mycobacterial

Mycobacterium tuberculosis[†]

Fungal

Pneumocystis jirovecii

Less Common but Potentially Clinically Important in Some Settings

Bacterial

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Enterobacteriaceae

Legionella spp.

Nocardia spp.

Rhodococcus equi

Mycobacterial

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium avium complex

Fungal

Cryptococcus neoformans

Histoplasma capsulatum

Coccidioides spp.

Aspergillus spp.

Blastomyces dermatitidis

Penicillium marneffei

Viral

Influenza

Cytomegalovirus

Herpes simplex virus

Adenovirus

Respiratory syncytial virus

Parainfluenza virus

Parasitic

Toxoplasma gondii

Strongyloides stercoralis

Microsporidia spp.

Cryptosporidium parvum

Noninfectious

Chronic obstructive pulmonary disease

Lung cancer

Kaposi sarcoma

Non-Hodgkin's lymphoma

Primary pulmonary hypertension

Congestive heart failure

Lymphocytic (or lymphoid) interstitial pneumonitis

Abacavir hypersensitivity

CD4 Sayısına Göre Akciğer Enfeksiyonu Etkenleri

CD4 sayısı ≤ 500 hücre/mm³

- Bakteriyel pnömoni
- Tüberküloz dışı mikobakteri

CD4 sayısı ≤ 100 hücre/mm³

- Kaposi sarkomu
- Bakteriyel pnömoni
- Toksoplazmosis

CD 4 sayısı ≤ 200 hücre/mm³

- P. jirovecii
- C. neoformans
- Bakteriyel pnömoni
- Yaygın veya ekstrapulmoner tbc

CD 4 sayısı ≤ 50 hücre/mm³

- Yaygın histoplazmosis
- Yaygın koksidimikozis
- CMV pnömonisi
- Yaygın MAC
- Yaygın tüberküloz dışı mikobakteri

Laboratuvar testleri

- WB testi pozitif
- HIV RNA düzeyi
- CD4 sayısı
- Anti-retroviral direnç testi istendi.

Hastanın kültürleri alındı.

- Seftriakson 1x2 gram
- Klaritromisin 2x500 mg
- Flukonazol 200 mg/gün
- Trimetoprim-sulfametoksazol fort tb 3x2

- **Toraks BT** :Mediastende milimetrik boyutlu **lenf nodları**, bilateral üst loblarda, sağ akciğer orta lobda ve sol akciğer lingula içerisinde **retiküler tarzda dansite artımları** ve minimal **buzlu cam görünümü**
- Bilateral akciğer alt lob bazal segmentlerde sağda daha belirgin olan minimal yamalı tarzda **buzlu cam görünümde** dansite artımları
- **PPD**: anerjik

Batın BT: Hepatosplenomegali,
Retroperitoneal alanda paraaortik ve parakaval
zincirde ve çöliak trunkusta en büyüğü 2.5x1.5 cm
boyutlarında **multipl LAP'lar**,
Sol böbrekte nefrolitiazis ve kortikal kist.

- Balgam kültürü: orofarengeal flora elemanları üredi.
- Patolojisi normal, atipik hücre yok.
- Balgamda ve idrarda ARB negatif.

Yatışının 7. günü

- Hastanın nefes darlığı geriledi.
 - Ağız içi plakları kayboldu.
 - Ateşi devam ediyor.
-
- *Kansız, mukussuz, günde 8-10 kez* ishal
 - Gaita mikroskopisi normal

Enteric pathogens

Pathogen	Small bowel	Colon
Bacteria	Salmonella* Escherichia coli [¶] Clostridium perfringens Staphylococcus aureus Aeromonas hydrophila Bacillus cereus Vibrio cholerae	Campylobacter* Shigella Clostridium difficile Yersinia Vibrio parahaemolyticus Enteroinvasive E. coli Plesiomonas shigelloides Klebsiella oxytoca (rare)
Virus	Rotavirus Norovirus Astrovirus	Cytomegalovirus* Adenovirus Herpes simplex virus
Protozoa	Cryptosporidium* Microsporidium* Cystoisospora Cyclospora Giardia lamblia	Entamoeba histolytica

Causes of diarrhea in patients with AIDS

Protozoal

Microsporidium*
 Cryptosporidium*
 Isospora belli
 Giardia lamblia
 Entamoeba histolytica
 Leishmania donovani
 Blastocystis hominis
 Cyclospora sp

Viral

Cytomegalovirus*
 Herpes simplex
 Adenovirus
 Rotavirus
 Norwalk
 HIV

Gut neoplasms

Lymphoma
 Kaposi's sarcoma

Pancreatic insufficiency

Infectious pancreatitis

Cytomegalovirus
 Mycobacterium avium complex

Drug-induced pancreatitis

Didanosine
 Pentamidine

Tumor invasion

Lymphoma
 Kaposi's sarcoma

Bacterial

Salmonella*
 Campylobacter*
 Mycobacterium avium complex
 Mycobacterium tuberculosis
 Clostridium difficile
 Shigella
 Small bowel bacterial overgrowth
 Vibrio sp

Fungal

Histoplasmosis
 Coccidiomycosis

Idiopathic

"AIDS enteropathy"

Tarih	BK	PNL	CRP	Sedimentasyon
1. gün	4950	87.9	4.1	95
7. gün	7120	92.8	3	135

- Gaita mikroskopi: özellik yok.
- Gaita kültürü: üreme yok
- Modiye ARB: negatif
- C.difficile toksin : negatif
- Cryptosporidium antijeni pozitif.

- HIV-RNA: 28.390.954 IU/mL
- CD4 sayısı: 5 hücre/mm³

Göz dibi muayenesi : retinit?

- Serum CMV-PCR: 3580 kopya/ml(01.07.2015)

- Tedavi?



- Gansiklovir 2x 5 mg/kg tedavisi başlandı
- Trimetoprim-sulfametoksazol tedavisinin 8. gününde profilaksi dozuna geçildi.
- Seftriakson 10. günde kesildi

Yatışının 10. günü

- *Boyun USG* : Boyun her iki tarafında sağda en büyüğü submandibular bölgede 16x6mm, solda 15x5mm boyutlarında santrali ekojen reaktif lenf nodları
- *Aksiller USG*: Sağ aksiller alanda büyüğü **15x8 mm** sol aksiller alanda büyüğü **23x7 mm** boyutunda birkaç adet reaktif lenf nodu
- *Inguinal USG*: Sağ inguinal de en büyüğü **12x7mm**, sol inguinalde en büyüğü **15x4mm** olan solda sayıca fazla bazıları asimetrik kalın kortikal yapıda reaktif ve nonreaktif lenf nodları

Yatışının 12.günü

- Ateş (2-3 günde bir kez yükseliyor)
- İshal (günde 6-8 kez kansız mukussuz)

Tarih	BK	PNL	CRP	Sedimentasyon
7. gün	7120	92.8	3	135
12. gün	2680	90	4	140

Klaritromisin 12. günde

Flukonazol 14 günde kesildi.

- Dışkıda modifiye ARB 3 kez negatif.

- Aksiller lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı.

Lenf nodu biyopsisi sonucu:

- ARB pozitif
- Mikobakteri-PCR negatif
- Balgam kültürü: Mikobakteri üredi
- İdrar kültürü : Mikobakteri üredi

- Tedavi??



Olgu

Yatışının 22.günü

- INH 1x300 mg,
- RIF 2x600 mg
- ETM 3x500 mg
- PRZ 2x1000 mg
- Klaritromisin 2x500 mg

Tedavi sonrası 1. gün

- Kooperasyon ve oryantasyonda bozulma
- Apati

Nöroloji konsultasyonu

- Kranial MR: Normal

INH'a bağlı ?.

Yatışının 25. günü(tüberküloz tedavisinin üçüncü günü)

- Kontrol toraks BT'de bir önceki görüntülemelerde milimetrik olan mediastendeki lenf nodları 2 cm olarak saptandı.
- Kolonoskopi yapıldı

Yatışının 30. günü

- Oral kandida plaklarının tekrarlaması nedeni ile anidulafungin başlandı.
- Hastanın ateşi tüberküloz tedavisi altında devam etti.
- Tüberküloz tedavisinin 15.gününde tenofovir-emtrisitabin ve lopinavir-ritonavir başlandı.
- ART başlanırken rifampisin kesilerek rifabutine geçildi.

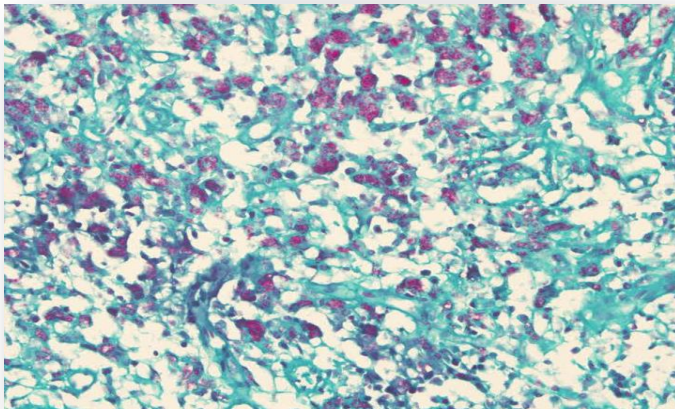
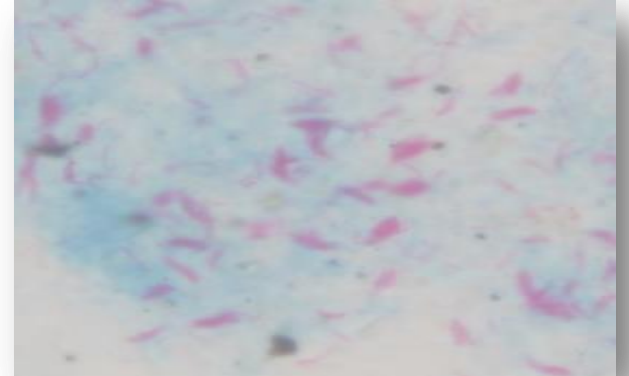
Yatışının 36.günü

- Yatışından beri 5 kg kaybı var.
- Ateşi devam ediyor.
- Aralıklı olarak ishal şikayeti tarifliyor.
- Hgb 6.24

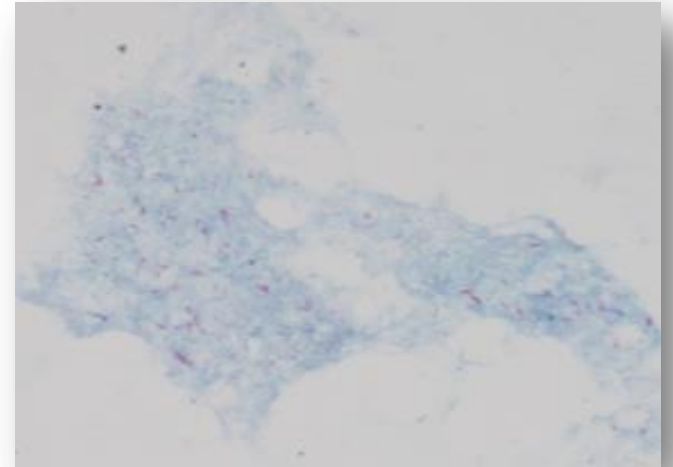
- İshal tariflediği dönemlerde gaita mikroskopisi normal.
- Kültürde üreme yok.
- Cryptosporidium antijeni negatif.
- C.difficile toksin negatif.

Kültür sonucu:

Mycobacterium avium- intracellulare



Histopatoloji



EZN

MAC Epidemiyoloji

- Etkin ART ve profilaksi almayan, ciddi AIDS ilişkili bağışıklık yetmezliği olan hastalarda dissemine MAC hastalığı insidansı % 20- 40.
- Art sonrası ilk fırsatçı enfeksiyon olarak görülme insidansı 2.5/1000 hasta yılı

Güney Amerika'da MAC oranı, Kuzey Amerika ve Kanada'dan Amerika'da Avrupa'dan yüksek

CD4 sayısı 100 hücre/mm³'ün altında olanlarda

Epidemiyoloji

Mycobacterium avium complex (MAC)



M.avium

M intracellulare

Bulaşma

MAC



Toprak ve su dahil
her yerde yaygın



**İnhalasyon veya
gastrointestinal
sistem yoluyla alınır**

Risk faktörleri

- Düşük CD4 sayısı
 - HIV RNA 100,000 copies/mL'nin üzerinde olması
 - Daha önceki fırsatçı enfeksiyonlar
 - MAC ile solunum veya GİS kolonizasyonu
 - M. avium 'a karşı invitro lenfoproliferatif immun yanıtın azalması
-
- Kapalı yüzme havuzunu kullanmak
 - Bronkoscopi öyküsü
 - Çiğ veya az pişmiş kabuklu deniz hayvanı veya balık tüketmek
 - Granulosit uyarı faktörü tedavisi

MAC, Yaygın Enfeksiyon

ART almayan olgularda çok organı tutan yaygın enfeksiyon görülür
İlk semptomlar hafif olup, haftalar içinde mikobakteriyemi ile birlikte artabilir

- Ateş
- Gece terlemesi
- Karın ağrısı
- İshal
- Kilo kaybı
- Hepatomegali
- Splenomegali
- Lenfadenopati (paratrakeal, retroperitoneal, paraaortik, nadiren periferik)

Bir seride :

- Ateş %78
- Kilo kaybı %100
- Öksürük %78
- Diyare %44

- Anemi
- Alkalen fosfataz
- LDH artışı

Lokalize enfeksiyon

ART alan, immün fonksiyonların düzeldiğinin göstergesi olarak CD4 sayısı yükselen hastalarda
ART'den 4 hf sonra

- Ateş
- Lökositoz
- Lenf nodlarında fokal inflamasyon (servikal, abdominal, mediastinal)
- Pnömoni, perikardit, osteomyelit, cilt ve yumuşak doku abseleri, genital ülserler ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır
- Kan kültürü steril
- Lenf nodu aspiratının kültürü ile tanı konulmakta

Lokalize sendromlar aynı zamanda immün rekonstitüsyon enflamatuvar yanıtın (IRIS) göstergesi olarak ta ortaya çıkabilirler

Tanı

- ARB boyama
- Lenf nodu - kan -kemik iliği
- Steril doku ve vücut sıvılarının kültürleri
- BACTEC'te kültür süresi 7-10 gün

Batın BT lokalize hastalığın değerlendirilmesinde önemli

- Tipik olarak mezenterik abdominal lenf nodları boyutlarında artış

Batın BT ile yaygın hastalıkta

- Lenfadenopati %42
- Hepatomegali %50
- Splenomegali %46
- İnce barsakta kalınlaşma %14

Tedavi

- Kombine ilaç tedavisi, ilaç direncini azaltır
- Kandan etkenin temizlenmesini kolaylaştırır

Birincil ilaçlar

- Klaritromisin (2x500 mg)
- Azitromisin (1x600 mg)

İkincil ilaçlar

- Etambutol (15 mg/kg/gün)
- Rifabutin

- Klaritromisin ile rifabutin arasında ilaç etkileşimi var. Klaritromisin düzeyi azalır. Rifabutin düzeyi artar.
- 14-OH klaritromisin düzeyi de artar
- Etambutol başlangıçta ve aylık göz dibi muayenesi
- Rifabutin uveit yan etkisi 300 mg/gün kullanıldığında azalır.

Primer Profilaksi

Klinik değerlendirmeye dayanarak (bazı hastalarda mikobakteriyel kan kültürünü de içeren) yaygın MAC hastalığı dışlanan, $CD4 < 50$ h/mm³ olanlarda



Tercih edilen tedavi

Azitromisin 1200 mg/hafta oral, veya
Klaritromisin 500 mgx2 /gün oral, veya
Azitromisin 600 mgx2/hafta oral

Alternatif tedavi

Rifabutin 300 mg/gün oral*

ART'ye yanıt olarak, ≥ 3 ay,
 $CD4 > 100$ h/mm³ olanlarda



Profilaksi kesilir

$CD4 < 50$ h/mm³ olanlarda



Profilaksi yeniden başlanır

* Rifabutin kullanılmaya başlanmadan önce aktif tüberküloz dışlanmalıdır, bazı ARV ilaçlar ile doz ayarlaması gerekebilir.

Clinical Infectious Diseases

A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome.

Benson CA¹, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, MacGregor RR, Inderlied CB, Flexner C, Neidig J, Chaisson R, Notario GE, Hafner R; AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team.

Week, response	No. (%) of patients in indicated treatment arm		
	C+E	C+R	C+E+R
12			
Complete	21 (40)	21 (42)	29 (51)
Partial	16 (30)	13 (26)	19 (33)
Treatment failure	13 (24)	12 (24)	6 (10)
Relapse	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Unknown ^a	2 (4)	3 (6)	3 (5)
16			
Complete	25 (47)	23 (46)	36 (63)
Partial	13 (24)	10 (20)	11 (19)
Treatment failure	11 (21)	12 (24)	7 (12)
Relapse	2 (4)	2 (4)	0 (0)
Unknown ^a	2 (4)	3 (6)	3 (5)

NOTE. C, clarithromycin; E, ethambutol; R, rifabutin.

^a Subjects with unknown responses are those that were unevaluable because of a lack of follow-up microbiologic culture results.

12 haftalık tedavi sonrası mikrobiyolojik cevap oranı

- ✓ Klaritromisin + Rifabutin+ Etambutol ile en yüksek (%51)
- ✓ Proteaz inhibitörleri yaşam oranını artırır

Yaygın MAC Hastalığı Tedavisi

Tercih edilen tedavi

- Direnci geciktirmek ve önlemek için en az 2 ilaç ile tedavi başlanmalıdır
- **Klaritromisin** 500 mgx2/gün oral + **Etambutol** 15mg/kg/gün oral, veya
- **Azitromisin** 500-600 mg + **Etambutol** 15mg/kg/gün oral, (eğer klaritromisin ile ilaç etkileşimi veya intolerans varsa)
(Not: Klaritromisin veya azitromisin için direnç testi önerilir)

Alternatif tedavi

- İleri bağışıklık yetmezliği olanlarda ($CD4 < 50 \text{ h/mm}^3$), mikobakteriyel yükü yüksek olanlarda ($> 2 \text{ log CFU/ml kan}$) veya efektif ART tedavisi yoksa, 3. veya 4. ilaç eklenmesi düşünülmelidir.

3. veya 4. ilaç seçenekleri

- **Rifabutin** 300 mg/gün oral (ilaç etkileşimlerine göre doz ayarlanır), veya
- **Aminoglikozid** : **Amikasin** 10-15 mg/kg IV veya **Streptomisin** 1 gm İV veya İM, veya
- **Florokinolon**: **Levofloksasin** 500 mg /gün oral veya **Moksifloksasin** 400 mg/gün oral

- Ateşin düşmesi, mikobakterinin kandan temizlenme süresi 2 hafta
- Özellikle profilaksi alırken MAC gelişenlerde direnç testi yapılmalı

Sekonder Proflaksi

Sürdürme tedavisi
(sekonder proflaksi)



Tedavi ile aynıdır

En az 12 ay tedavi tamamlanan
MAC hastalığının semptom ve
bulguları olmayan ,
≥6 ay, $CD4 > 100 \text{ h/mm}^3$
olanlarda



Proflaksi kesilir

$CD4 < 100 \text{ mm}^3$



Proflaksi yeniden başlanır

ART Ne Zaman

- Tanı konulduğunda ART alıyorsa, sürdürülür (CIII)
- ART almıyorsa MAC tedavisi 2 hafta verilir, daha sonra ART başlanır (CIII)

IRIS

- Fokal lenfadenit gibi lokalize sendromlar aynı zamanda immün rekonstitüsyon enflamatuvar yanıtın (IRIS) göstergesi olarak ta ortaya çıkabilirler
- Risk faktörleri
 - Düşük CD4 h sayısı,
 - Erkek cinsiyet,
 - Yüksek viral yük ,
- Subklinik ya da tanımlanmış MAC enfeksiyonu olan ileri derecede bağışık yetmezlikli hastada, CD4 sayısında hızlı ve belirgin bir düzelme olduğunda (≥ 100 h/mm³) ortaya çıkar
- Klinik TB- IRIS'e benzer
- Kendini sınırlayabilir, ciddi tablolara yol açabilir

Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis

Monika Müller¹, Simon Wandel^{1,2}, Robert Colebunders³, Suzanna Attia¹, Hansjakob Furrer⁴, and Matthias Egger^{1,5} for IeDEA Southern and Central Africa

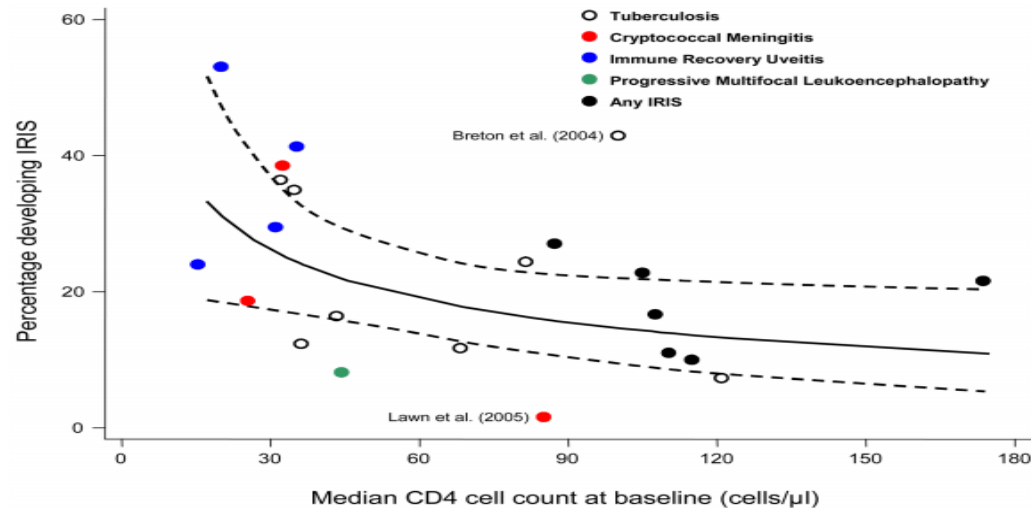


Figure 3. Incidence of immune reconstitution disease (IRD) in 22 cohort studies according to median CD4 count at the start of antiretroviral therapy
The solid line shows the predicted percentage from the meta-regression model, the dotted lines indicate the 95% confidence intervals. The size of circles is proportional to the weight in the random-effect model.

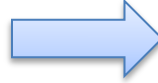
- 13.103 HIV ile infekte olgunun meta-analizi
- Olguların %16.1'inde ART başlandıktan sonra IRIS
- Ko-infeksiyon varsa bu oran %45'e ulaşabiliyor

IRIS Tedavi

- Orta ve ciddi IRIS semptomları olan hastalarda NSAİ'lar kullanılabilir (CIII)
- IRIS semptomları devam ediyorsa, kısa süreli (4-8 hafta) sistemik kortikosteroid(20-40 mg prednison eşdeğeri) kullanılabilir (CIII)

Tedavi Başarısızlığı

4-8 hf tedavi
Kültür pozitifliği
devam ediyor
Klinik yanıt yok



Tedavi başarısızlığı

- Tdv yanıtı alındıkta sonra relaps durumunda ab duyarlılık testleri tekrarlanır
- Klaritromisin veya azitromisinle profilaksi yapılmış çoğu hastada tedaviye başlandığında direnç saptanmamış

Tedavi Başarısızlığı

- En az iki yeni ilaç başlanmalı

- Etambutol, rifabutin, amikasin veya florokinolonlardan hangisinin ekleneceği konusunda kesin bir veri yok (CII)
- HIV ile infekte olmayan olgularda enjekteabl bir ajan (amikasin veya streptomisin) düşünülebilir (CIII)
- Dirençli olsa da makrolidlere devam etmenin yararı bilinmiyor
- Etionamid, tiasetazon, sikloserin gibi, ikinci basamak ilaçların kombinasyona eklenmesiyle ilgili anekdotal veriler var.
- Kurtarma tedavisi başlanan olgularda başarılı ART tedavisi önemlidir (AIII)

Olgu

- INH ve pirazinamid kesildi
- Tedaviye Rifabutin+ETM+PRZ+Klacid olarak devam edildi.

- MAC tedavisinin 32.,
- ART nin 17. gününden sonra ateşi olmadı.
- Kontrol toraks BT'de buzlu cam görünümü kayboldu, lenf nodlarının boyutunda küçülme saptandı.

- Antiretroviral tedavinin 28. gününde
- HIV-RNA 342.433 IU/ml, CD4 T lenfosit sayısı 16.8 hücre/mm³ idi.

- ART 60. günde diyare nedeniyle lopinavir/r, efavirenz ile değiştirildi

- 28.10.2015
- MAC infeksiyonu tedavisinin 105. antiretroviral tedavinin 92. gününde genel durumu iyi olan, yakınmaları kaybolan hasta taburcu edildi.

23.08.2016

- 2 aydır halsizlik, 2-3 gündür ateş, balgam kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu
- MAC enfeksiyonuna yönelik ilaçlarını tedavinin 9. ayında bırakmış, ART'yi kullandığını ifade ediyor



- Kan, idrar balgam kültürleri alındı
- Batın Usg, batın BT, toraks BT planlandı
- Seftriakson, TMP/SXT başlandı

- CD4:33 h/mm³
- Etambutol, rifampisin, klaritromisin ile MAC tedavisi yeniden başlandı

- Hayattan bıktığını, verem olmadığını, asla MAC ilaçlarını almayacağını söylüyor
- Psikiyatri tarafından escitalopram, mirtazapin başlandı.



ilaç etkileşimi

Antidepressants		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
SSRI	citalopram	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	escitalopram	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	fluvoxamine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	E	↔	↔	↔	↑	↔
	fluoxetine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	paroxetine	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	sertraline	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↓7%	↔
SNRI	duloxetine	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	venlafaxine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
TCA	amitriptyline	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	clomipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑ ^a	↔
	desipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑5% ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	doxepin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	imipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑ ^a	↔
	nortriptyline	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	trimipramine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
TeCA	maprotiline	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	mianserine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Oth-ers	bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	lamotrigine	↔	↓32%	↔	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodone	↑	↑	↑	↑	↑	↓E	↓E	↓E	E	E	↔	↑	↔
	St John's wort	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D ^c	D	D?
	trazodone	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑	↔

İlaç Etkileşimi

Non-ARV drugs		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
Cardiovascular drugs	atorvastatin	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvastatin	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pravastatin	↑	↑	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatin	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	simvastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	amlodipine	↑ ^{II}	↑ ^{II}	↑	↑	↑ ^{II}	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑ ^{II}	↑ ^{II}	↑	↑	↑ ^{II}	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑ ^{II}	↑ ^{II}	↑	↑	↑ ^{II}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑ ^{II}	↑ ^{II}	↑	↑	↑ ^{II}	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
	warfarin	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
CNS drugs	diazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	citalopram	↑ ^{II}	↑ ^{II}	↑	↑	↑ ^{II}	↓	↓	↓	↔ ^{IV}	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetine	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sertraline	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pimozide	↑ ^{II}	↑ ^{II}	↑	↑	↑ ^{II}	↑	↓	↓	↔ ^{IV}	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carbamazepine	↑D	↑D	↑D	↑	↑D	↓27% D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	D	↔	↑ ^{IX}
	lamotrigine	↔	↓32% ^I	↔	↓ ^{II}	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	phenytoin	D	↓D	D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	D	↔	↓
Anti-infectives	clarithromycin	↑E ^I	↑ ^{II}	↑	↑	↑ ^{II}	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	D
	fluconazole	↑?	↔	↑?	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E?	↔	E74%
	itraconazole	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
	rifabutin	↑D	↑	↑D	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔
	rifampicin	D	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54% ^X	D	D40%	D	↔	↔	D	↔	D47%
	voriconazole	↑E	↓	↑E	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Olgu

- Psikiyatri ile tekrar görüldü, tedavi venlafaxine ve mirtazapin olarak düzenlendi
 - Efavirenz tedavisi kesilerek dolutegravir tedavisine geçildi.
-
- Hastaya ve yakınlarına durumunun önemi anlatılmasına rağmen, kendi isteğiyle taburcu oldu.

- 21.09.2016
- Yaklaşık 20 gündür ilaçlarını tolere edememe, halsizlik, günde 7-8 kere olan sulu ishal ve iştahsızlık nedeni ile başvurdu ve yatırıldı.

Direnç

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ
(DATAE)
TÜBERKÜLOZ MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİ LABORATUVARI

(Vakıf Guraba Cad. 34280, Şehremini-İSTANBUL - Tel: (0212) 531 02 09, Tel&Fax: (0212) 531 02 09)

HASTA BİLGİLERİ

Adı Soyadı UFUK ALANÇ

H.Prot. / Tub.No

Hasta Türü

Muayene Mad. : KAN KÜLTÜRÜNDE ÖREME

Mat.Geliş Tarihi : 28-09-2016

Bulgu Tarihi : 10-10-2016

TAHLİL SONUÇLARI

Mikobakteri İdentifikasyonu (hsp65-PCRREA+Spoligotyping)

Mycobacterium avium

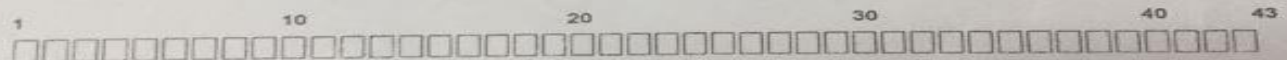
Yavas Üreyen Mikobakteriler İçin Duyarlilik Testi (MIC Microbroth Dilution Assay)

	MIC Değeri (µg/ml)	Sonuç		MIC Değeri (µg/ml)	
Clarithromisin	>64	Dirençli	Rifabutin	0,5	Duyarlı
**Moksifloksasin	4	Dirençli	Etambutol	8	Dirençli
**Linezolid	16	Orta	Streptomisin	32	Dirençli
Siprofloksasin	>16	Dirençli	Ethionamid	1,2	Duyarlı
Amikasin	16	Dirençli	Rifampin	8	Dirençli

**CLSI tarafından duyarlılık testinin yapılması önerilen antibiyotiklerdir.

DNA Fingerprinting

Spoligotyping



Açıklama:

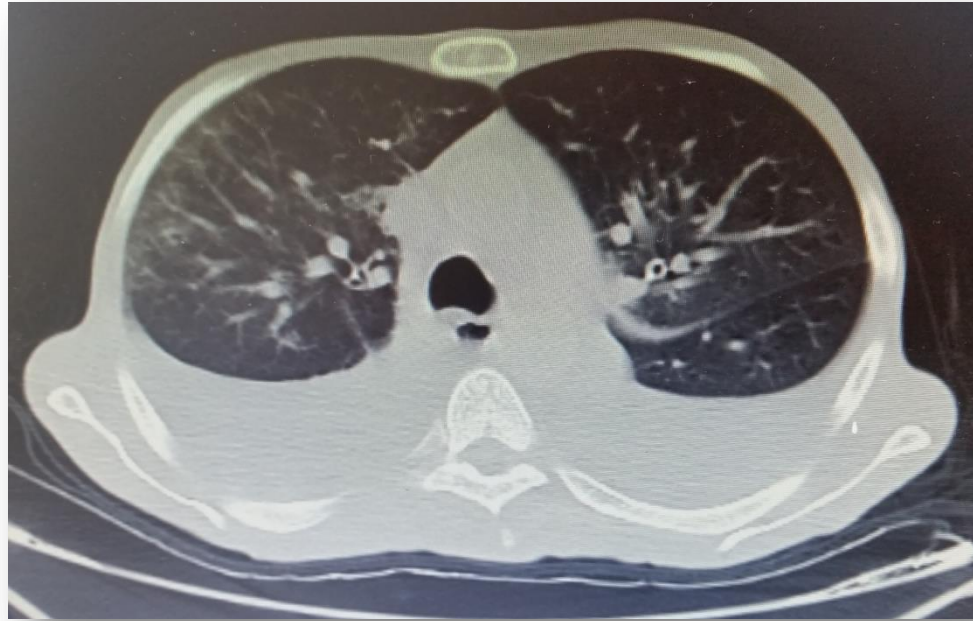
Etambutol ve Moksifloksasin MIC değerleri direnç sınırında olduğundan, bu iki antibiyotik tedavide



10.10.2016

- Tedavi, etambutol, rifabutin, etionamid, moksifloksasin olarak düzenlendi.
- (Klaritromisin hem direnç hem gastrointestinal intolerans nedeniyle kesildi)

IRIS



- 25. 10 .2016 hastanın klinik bulgularında progresyon
- IRIS?
- Prednizolon başlandı

Olgu Komorbiditeler

- Kardiyoloji tarafından, HIV'e bağlı kardiyomiyopati, dekompanse kalp yetmezliği düşünülerek tedavi başlandı, ilaç etkileşimleri??
- Üroloji tarafından tıkanıklık ve hidronefroza yol açan taşlar açısından operasyon düşünülmmediği bildirildi, double-J kateter takıldı (hastadan onam??)

Olgu İlaç Yan Etki

- Görme alanı muayenesinde bitemporal hemianopsi, görme alanında daralma saptandı, etambutol 141.gününde kesildi.
- TSH: 6 ng/mL: etionamid?
 - Levatiron başlandı
- Orta duyarlı görünen linezolid tedaviye eklendi.

Successful treatment of refractory disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with the addition of linezolid and mefloquine.

Nannini EC¹, Keating M, Binstock P, Samonis G, Kontoyiannis DP.

Author information

Abstract

Except in patients with AIDS, disseminated MAC infection has been rare. We describe a patient with chronic lymphatic leukemia who developed disseminated cutaneous MAC lesions refractory to conventional antimicrobial therapy. The lesions responded to the addition of compounds that were recently discovered to have anti-MAC activity (linezolid, moxifloxacin) as well as GM-CSF.

J Antimicrob Chemother. 2017 Sep 1;72(suppl_2):i24-i29. doi: 10.1093/jac/dkx304.

Linezolid as treatment for pulmonary *Mycobacterium avium* disease.

Deshpande D¹, Srivastava S¹, Pasipanodya JG¹, Gumbo T¹.

Abstract

OBJECTIVES: To identify the pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and exposures of linezolid in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease.

METHODS: Human-derived monocytes infected with MAC were inoculated into hollow-fibre systems for dose-effect and dose-scheduling studies. We mimicked linezolid concentration-time profiles achieved in adult human lungs treated for 28 days. Sampling to confirm that the intended linezolid pharmacokinetics had been achieved, and for enumeration of MAC colony-forming units, was performed based on repetitive sampling from each system over the 28 days. We then performed 10 000 patient Monte Carlo simulations to identify doses associated with optimal effect in the clinic.

RESULTS: Linezolid achieved a hitherto unprecedented feat of at least 1.0 log₁₀ cfu/mL reduction. Efficacy was most closely linked to the AUC₀₋₂₄/MIC ratio. The AUC₀₋₂₄/MIC ratio associated with no change in bacterial burden or bacteriostasis was 7.82, while that associated with 1.0 log₁₀ cfu/mL kill was 42.06. The clinical dose of 600 mg/day achieved or exceeded the bacteriostasis exposure in 98.73% of patients. The proportion of 10 000 patients treated with the standard 1200 mg/day who achieved the exposure for 1.0 log₁₀ cfu/mL kill was 70.64%, but was 90% for 1800 mg/day. The proposed MIC breakpoint for linezolid is 16 mg/L, with which 49%–80% of clinical isolates would be considered resistant.

CONCLUSIONS: Linezolid is associated with a bactericidal effect in pulmonary MAC that is greater than that seen with other recommended drugs. However, because of the MIC distribution, doses that would optimize the bactericidal effect would be associated with a high adverse event rate.

LZD ve MXF dirençli olarak bulunmasına rağmen sınırdadır ve zorunlu hallerde tedavide kullanılabilir.

- Hastanın tedavisine etionamid, rifabutin, moksifloksasin ve linezolid olarak devam edildi.

Olgu ilaç Yan etki

- 24.11. 2017
- Kreatinin klirens: 41.96
- ART dolutegravir, lamivudin olarak düzenlendi.

- 23.01.2018 hasta exitus
- 10.01.2018
- HIVRNA: negatif, CD4: 27 (%7.8)
- eGFR: 155.58

Case Report

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Opening Pandora's Box

Mariana Meireles,¹ Conceição Souto Moura,² and Margarida França³

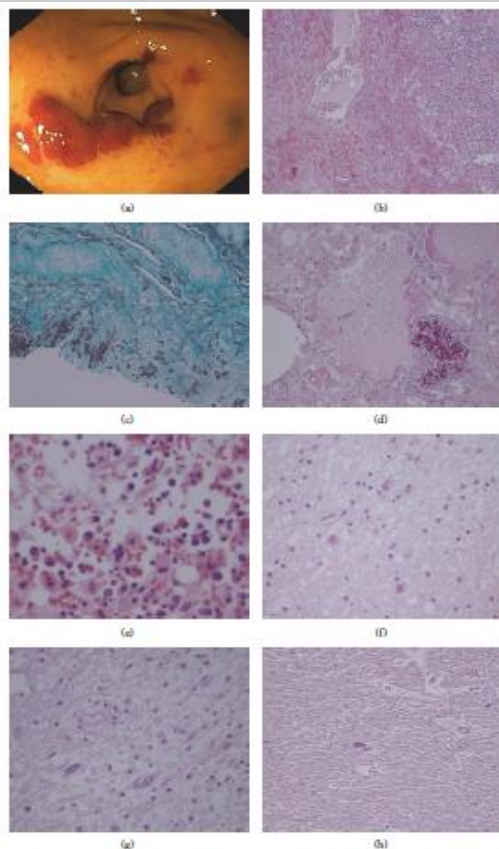


FIGURE 1: (a) Gastric Kaposi sarcoma: scarlet slightly elevated lesions of the antral gastric mucosal surface (upper gastrointestinal endoscopy). (b) Mediastinal ganglia Kaposi sarcoma: submucosal vascular spindle-shaped cells (H&E-stain, 100x). (c) *Candida* spp. in colon (Croci methenamine silver-stain, 100x). (d) *Candida* spp. in lung and hyaline membranes suggesting acute respiratory distress syndrome (H&E-stain, 100x). (e) Bone marrow hemophagocytosis (H&E-stain, 400x). (f) Progressive multifocal leukoencephalopathy: enlarged homogeneous oligodendrocyte nucleus with inclusions (H&E-stain, 100x). (g) Cerebral toxoplasmosis: *Toxoplasma* cyst (H&E-stain, 100x). (h) Cardiac toxoplasmosis: *Toxoplasma* cyst (H&E-stain, 100x).

One of the purposes of antiretroviral therapy (ART) is to restore the immune system. However, it can sometimes lead to an aberrant inflammatory response and paradoxical clinical worsening known as the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). We describe a 23-year-old male, HIV1 infected with a rapid progression phenotype, who started ART with TCD4+ of 53 cells/mm³ (3,3%) and HIV RNA = 890000 copies/mL (6 log). Four weeks later he was admitted to the intensive care unit with severe sepsis. The diagnostic pathway identified progressive multifocal leukoencephalopathy, digestive Kaposi sarcoma, and *P. aeruginosa* bacteraemia. Five weeks after starting ART, TCD4+ cell count was 259 cells/mm³ (15%) and HIV RNA = 3500 copies/mL (4 log). He developed respiratory failure and progressed to septic shock and death. Those complications might justify the outcome but its autopsy opened *Pandora's box*: cerebral and cardiac toxoplasmosis was identified, as well as hemophagocytic syndrome, systemic candidiasis, and *Mycobacterium avium* complex infection. IRIS remains a concern and eventually a barrier to ART. Male gender, young age, low TCD4 cell count, and high viral load are risk factors. The high prevalence of subclinical opportunistic diseases highlights the need for new strategies to reduce IRIS incidence.



Teşekkür ederim