



25 Mayıs 2022, Çarşamba
09.45-15.45



HIV/AIDS KURSU

KURS SORUMLULARI

Behice Kurtaran
Meltem Arzu Yetkin

KURS MÜDÜRÜ

Hüsnü Pullukçu



10
TÜRKİYE
EKMÜD
BİLİMSEL KONGRESİ
ULUSLARARASI

25-29 MAYIS 2022

SUSEŞİ KONGRE MERKEZİ, ANTALYA

HIV/AIDS KURSU

Kurs sorumluları: **Behice Kurtaran, Meltem Arzu Yetkin**

Kurs müdürü: **Hüsnü Pullukçu**

09.45-10.00	Açılış - Behice Kurtaran, Meltem Arzu Yetkin
10.00-11.15	Panel 1. Tedavinin Dünü, Bugünü, Yarını - Oturum Başkanı: Meliha Meriç Koç
10.00-10.20	Dünü - A. Seza İnal
10.20-10.40	Bugünü - Meliha Çağla Sönmezer
10.40-11.00	Yarını - Ulhan Sili
11.00-11.15	Tartışma
11.15-11.30	Kahve Arası
11.30-12.45	Panel 2. Hasta izlemi - Oturum Başkanı: Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu
11.30-11.50	Kanser taraması: Kime? Ne zaman? - Gönül Çiçek Şentürk
11.50-12.10	Aşı uygulamaları - Pınar Öngürü
12.10-12.30	Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların taraması - Servet Öztürk
12.30-12.45	Tartışma
12.45-13.45	Öğle Yemeği
13.45-15.45	Panel 3. Semptomdan tanıya - Oturum Başkanı: Özlem Altuntaş
13.45-14.05	Öksürükle gelen hasta - Aydın Deveci
14.05-14.15	Tartışma
14.15-14.35	İshal ile gelen hasta - Dilek Yağcı Çağlayık
14.35-14.45	Tartışma
14.45-15.05	Şuur bozukluğu ile gelen hasta - Sabri Atalay
15.05-15.15	Tartışma
15.15-15.35	Lenf şişliği ile gelen hasta - Sümeyye Kazancıoğlu
15.35-15.45	Tartışma

Tedavinin Dünü, Bugünü, Yarını Yarını



PROF. DR. ULUHAN SİLİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

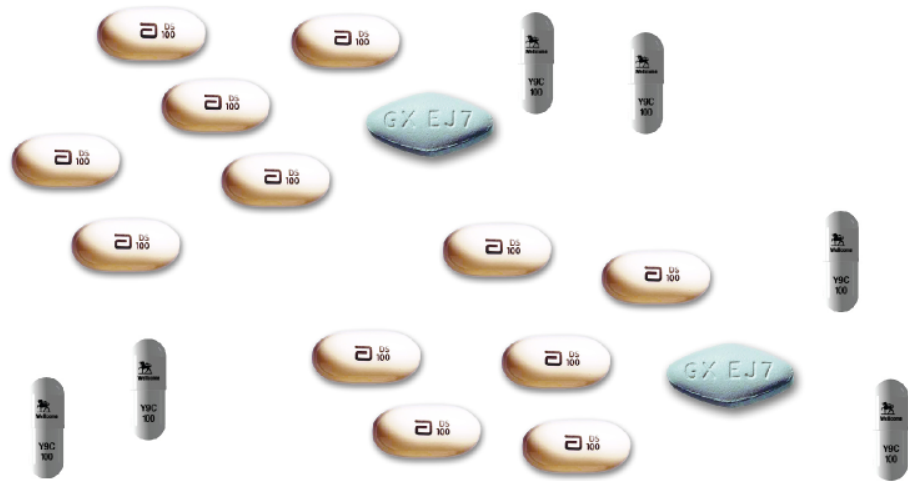
25 MAYIS 2022 10:40 – 11:00



Tıp Fakültesi

Antiretroviral therapy for HIV infection

In the 1990s



Up to 20 pills daily, taken at different intervals throughout the day

Today



As little as 1 pill per day, delivering multiple drugs

HIV tedavisinin geleceği

- ▶ Herkeste etkili olmalı
 - ▶ ilaca dirençli mutantlar, HIV-1 ve HIV-2
- ▶ En az ilaçla
- ▶ Herkes için güvenli
 - ▶ yan etki profili olumlu, gebe ve çocuklarda da kullanılabilir, daha az yan etki izlemi gerekliliđi
- ▶ Herkes için seçenek
 - ▶ esnek uygulanabilen uzun etkililer, özgür (discrete) kullanım
- ▶ Her yerde uygulanabilmeli
 - ▶ uygun maliyetli, kolay saklanabilen, kolay uygulanabilen (evde, ofiste)

CROI2022
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Speaker Info

WEDNESDAY PLENARY SESSION

*NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF
HIV TREATMENT AND PREVENTION*

Chloe L Orkin
Queen Mary University of London, London, United
Kingdom

HIV tedavisinin geleceği



National Institute of
Allergy and
Infectious Diseases

Future Directions for HIV Treatment Research

3 tip ajan alışılmakta

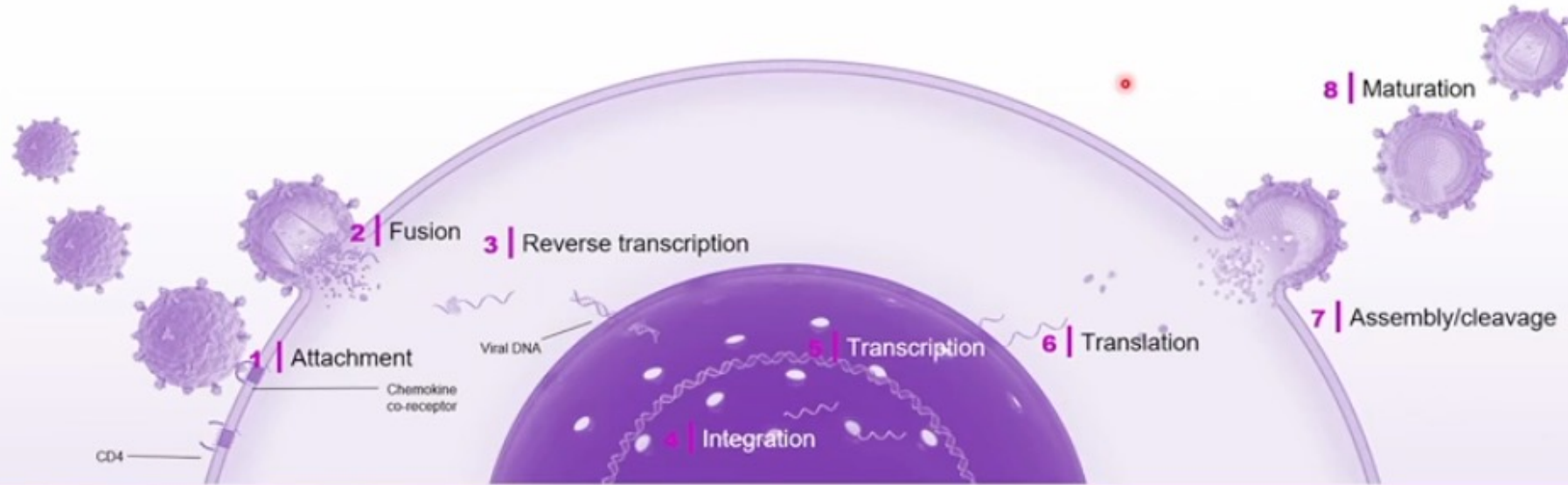
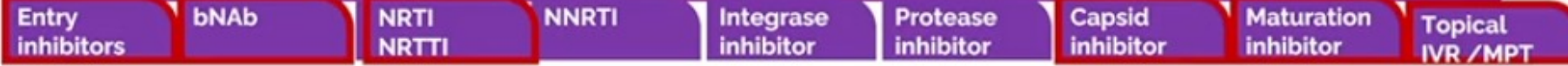
1. Uzun etkili ilaçlar

- ▶ günlük doz alımı yerine **haftada bir**, **ayda bir** veya **daha aralıklı** doz alımı
- ▶ uyumu daha kolay, daha az toksik ve daha maliyet etkin olabilir

2. Geniş nötralize edici antikolar

3. Terapötik HIV aşıları

Classes in clinical development for treatment and prevention



H I V L I F E C Y C L E

CROI2022

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Speaker Info

WEDNESDAY PLENARY SESSION

NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF
HIV TREATMENT AND PREVENTION

Chloe L Orkin

Queen Mary University of London, London, United
Kingdom

Speaker Info

WEDNESDAY PLENARY SESSION

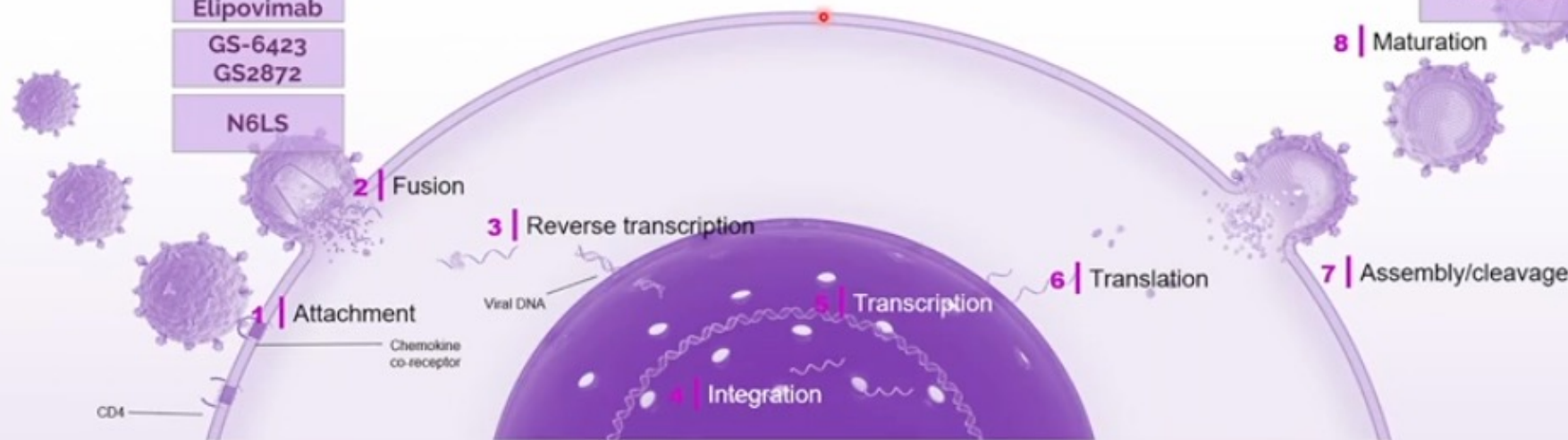
NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF HIV TREATMENT AND PREVENTION

Chloe L Orkin

Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Compounds in clinical development for treatment and prevention

Entry inhibitor	bNAb	NRTI NRTTI	NNRTI	Integrase inhibitor	Protease inhibitor	Capsid inhibitor	Maturation inhibitor	Topical IVR /MPT
Albuvirtide	UB-421	Islatravir	Elsulfavirine	Bictegravir	GS-1156	Lenacapavir	GSK254	Dapivirine
	Leronlimab (PRO-140)	TAF implant	ACC007	S-365598			GSK937	MIV 150 PC1005 gel
	VRC 01/LS VRC 07/LS							EVO-100 gel
	PG121 + Elipovimab							MB66 film
	GS-6423 GS2872							
	N6LS							

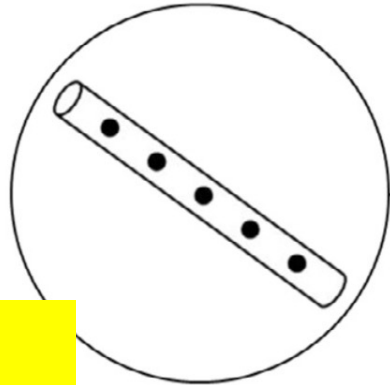


H I V L I F E C Y C L E

Clinically-used long-acting technologies

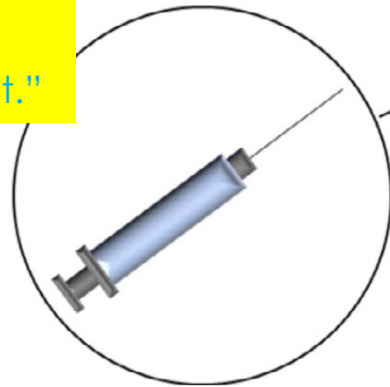
Experimental technologies in development

Several implant technologies but up to five years exposure demonstrated in humans

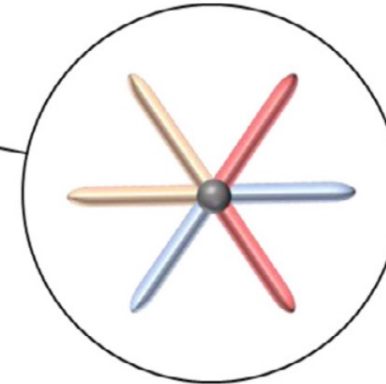


Thoueille P et al. 2021: "long half-life results from a combination of both the **suitable intrinsic properties** of the molecules and their **nanoformulation** development."

Injectables include many technologies and have demonstrated up to twice-yearly delivery in humans



Gastric-residence devices demonstrate up to once-weekly oral administration in preclinical species



Microarray patches have demonstrated up to once-weekly dermal delivery in preclinical species

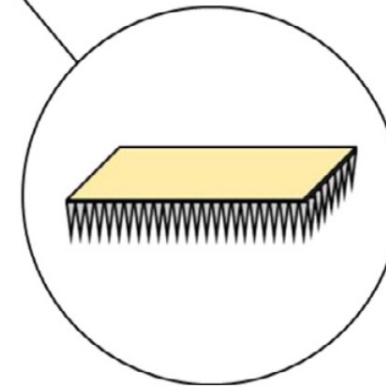
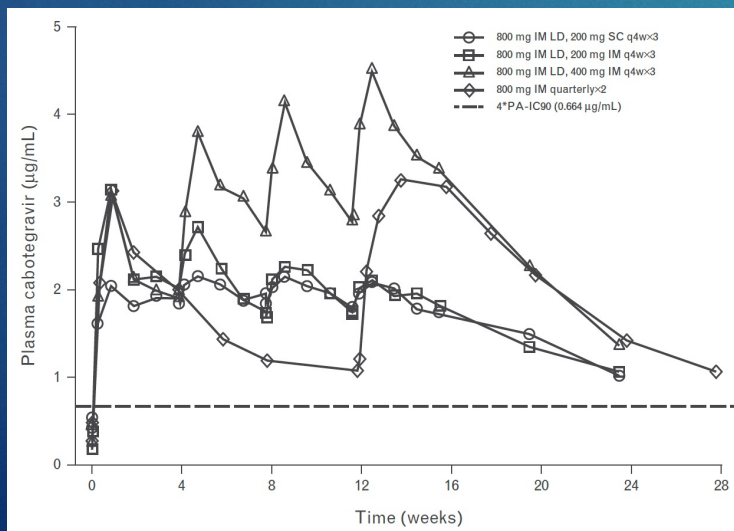
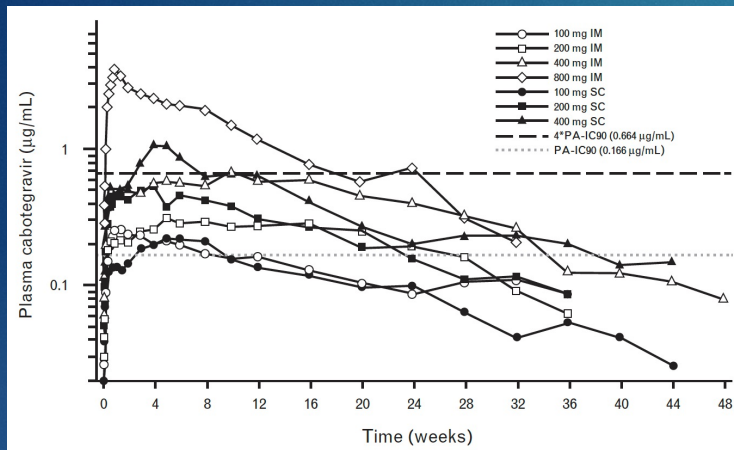


Fig. 1. Examples of long-acting and extended-release drug delivery technologies in preclinical and clinical development for the treatment and prevention of human deficiency virus (HIV) infection.

Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir

Christine Trezza^a, Susan L. Ford^a, William Spreen^a, Rennan Pan^b,
Stephen Piscitelli^a

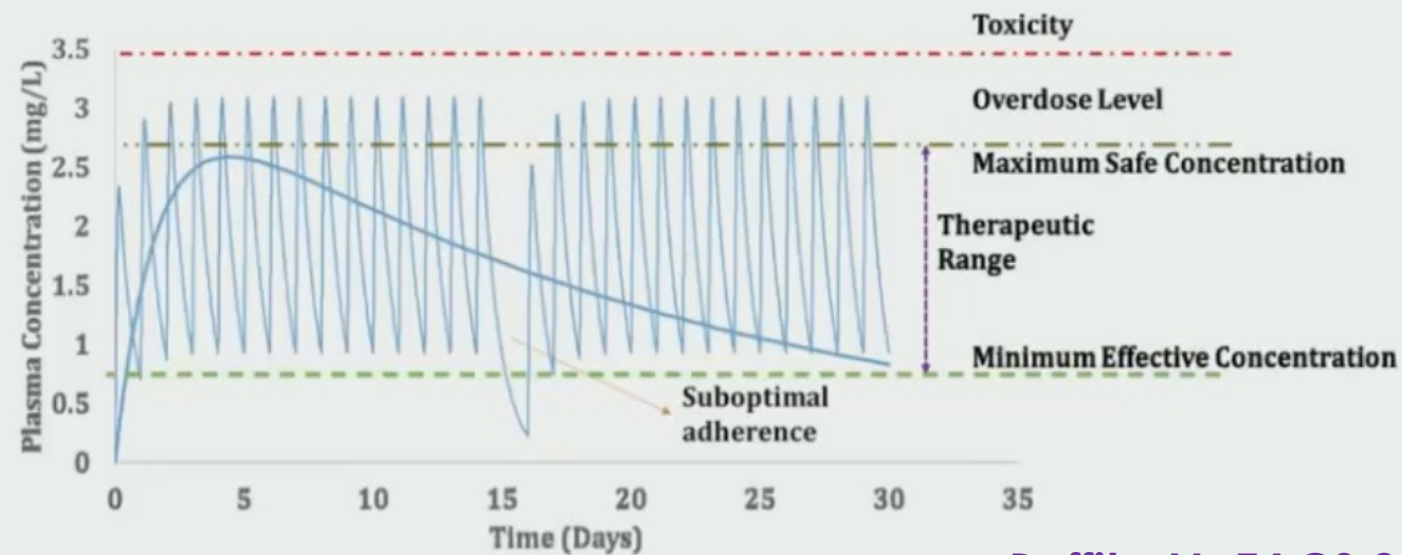
Curr Opin HIV AIDS 2015, 10:239–245



Long-acting PK

Long-acting drugs:

Are slowly absorbed and slowly excreted
Persist in the circulation/tissues
Are effective over a long period of time



Boffito M. EACS 2021

Table 1

Long-acting drugs in development for human immunodeficiency virus (HIV) prevention (Px) and treatment (Tx) by infusion, injection or implant.

Antiretroviral class/agent	Formulation	Development stage
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)		
Islatravir (MK-8591)	Implant/Oral	Phase 1/2 (Px)
TAF	Implant	Phase 1/2 (Px)
GS-9131	Implant	Preclinical
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)		
Rilpivirine	Injectable	Phase 3/NDA
Elsulfavirine	Injectable	Preclinical
Protease inhibitors (PI)		
Atazanavir	Injectable	Preclinical
Ritonavir	Injectable	Preclinical
Integrase strand transfer inhibitors (INSTI)		
Cabotegravir	Injectable	Phase 3/NDA, phase 2/3 (Px)
Dolutegravir	Implant	Preclinical (Px)
Raltegravir	Injectable	Preclinical
Entry inhibitors		
Ibalizumab	Intravenous	FDA-approved (Tx)
Leronlimab (PRO 140)	Intravenous and Injectable	Phase 3
Albuvirtide	Intravenous and injectable	Approved in China
bnAbs (e.g. VRC01, VRC07)	Intravenous	Phase 1/2/3
Combinectin	Intravenous	Phase 1
Capsid inhibitors		
Lenacapavir (GS-6207)	Injectable	Phase 2

NDA, New Drug Application; FDA, US Food and Drug Administration; bnAbs, broadly-neutralising antibodies.

The LAIs Are Coming! Implementation Science Considerations for Long-Acting Injectable Antiretroviral Therapy in the United States: A Scoping Review

John T Kanazawa ¹, Parya Saberi ², John A Saucedo ², Karine Dubé ¹

- ▶ Uygulanabilirlik!
- ▶ Uzun etkililerin farklı katmanlarda yaşayan HIV hastaları tarafından kabul edilebilirliği
- ▶ Maliyet etkinliği?
- ▶ Hasta memnuniyeti?
- ▶ Hastaların bildirdiği sonuçlar?
- ▶ Uygulama için en uygun ortam?

Lenacapavir

Kapsid inhibitörü

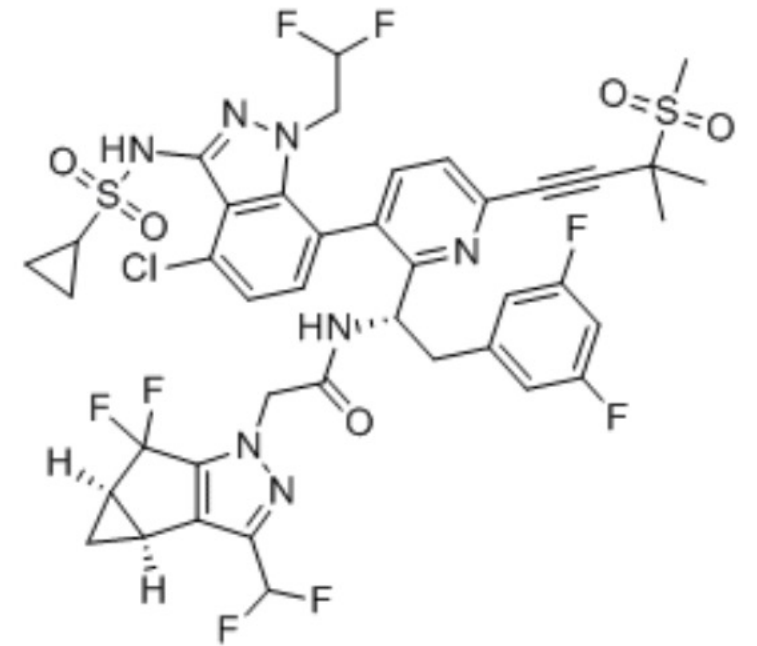
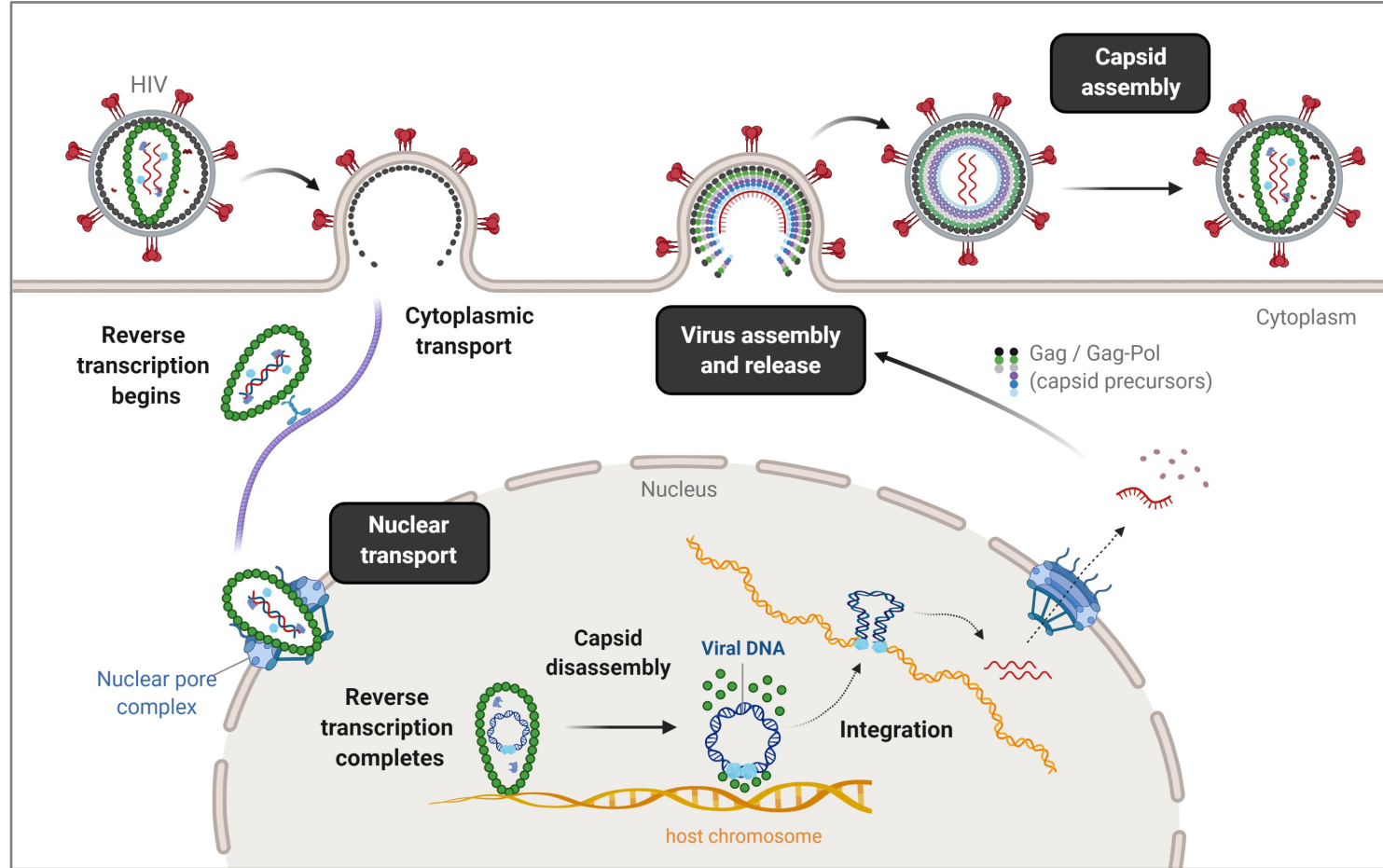
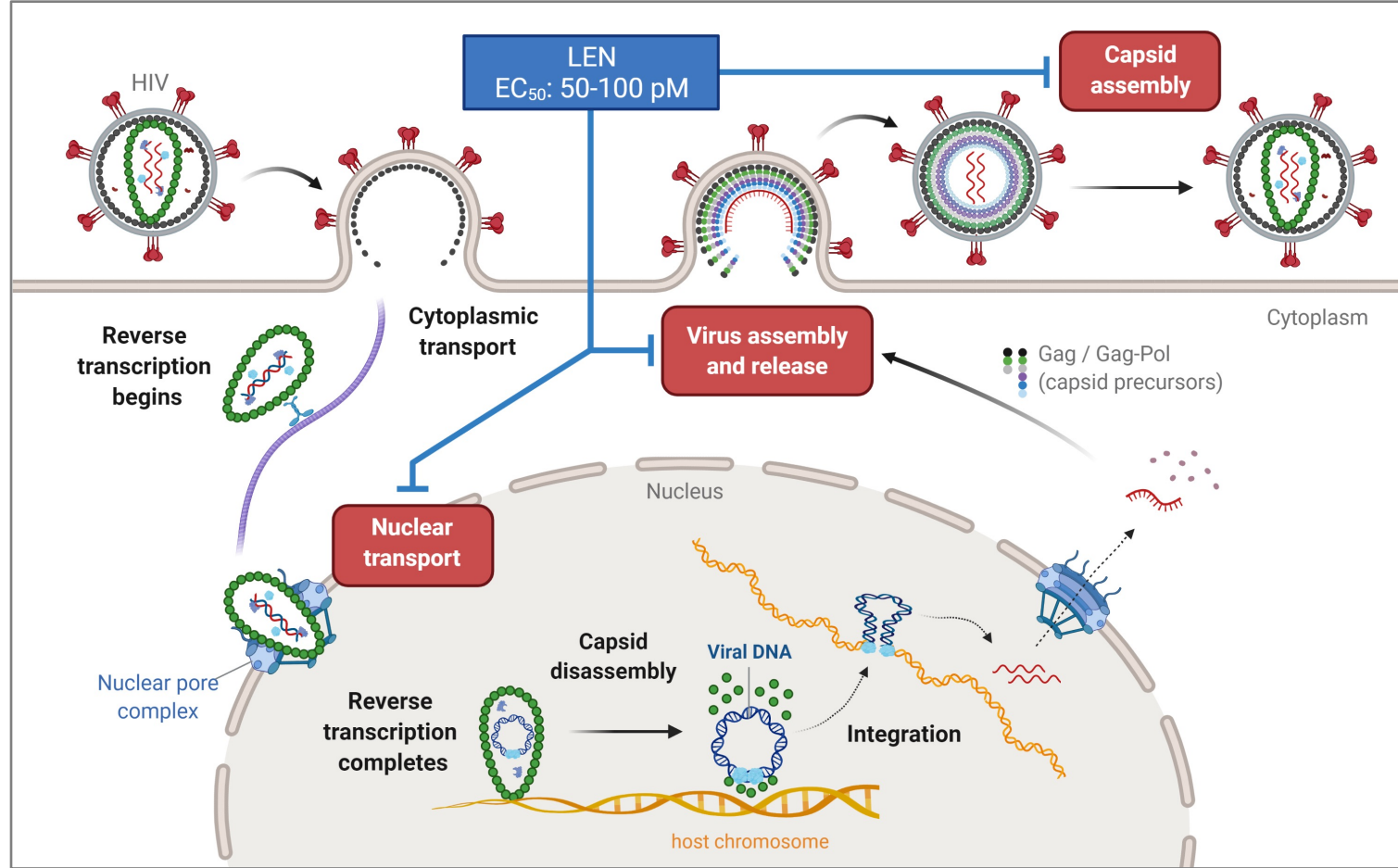


Figure 6. GS-6207.

Kapsid, HIV Replikasyonu Döngüsünün Birden Çok Aşamasında Kritik Önem Taşır



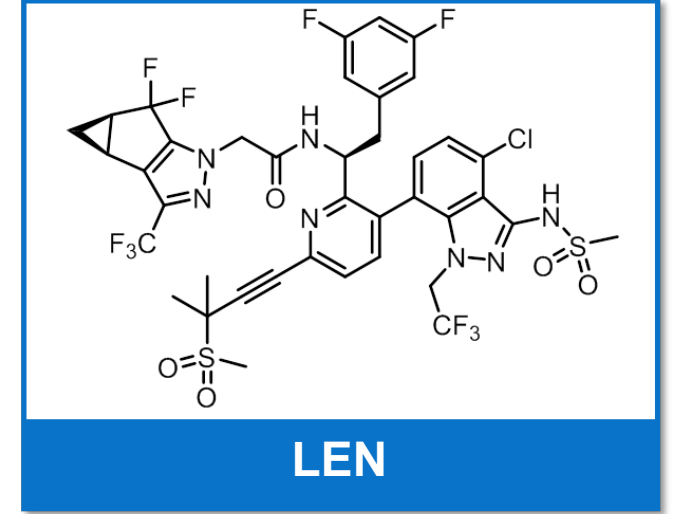
LEN, HIV Replikasyon Döngüsünün Birden Çok Aşamasını Hedef Alır



LEN, kapsid komplekslerinin stabilitesini ve/veya taşınmasını modüle ederek HIV yaşam döngüsündeki birçok sürecin inhibisyonuna yol açar

Genel Bakış

- Özellikleri, düşük dozda uzun etkili enjektabl kullanım için ideal
 - Pikomolar antiviral potens (mevcut ARV'lerden ≥ 10 kat daha potent)¹
 - Öngörülen klirensi düşük (hepatik kan akışının $< 1\%$ 'i)²
 - Suda çözünürlüğü düşük (pH 2–7'de $< 1 \mu\text{M}$)²
- Nonklinik türlerde kanıtlanmış sürekli maruziyet²
- Olumlu *in vitro* farmakolojik profil:
 - Çok çeşitli HIV-1 izolatlarına karşı aktif*¹
 - LEN, mevcut ARV'lere kıyasla benzersiz bir *in vitro* direnç profili sergiler¹
 - Gag polimorfizmleri ve proteaz mutasyonları bulunan klinik izolatlara karşı pikomolar aktivite ile kendini gösteren yüksek potens³
 - HIV ile yaşayan tedavi deneyimsiz ve deneyimli 1500 bireyde, LEN'e karşı *in vitro* dirençle ilişkilendirilen mutasyon görülmedi⁴



* İnsan PBMC'sinde 15 HIV klinik izolatından oluşan panel

1. Yant SR, et al. CROI 2019. Seattle, WA. 480

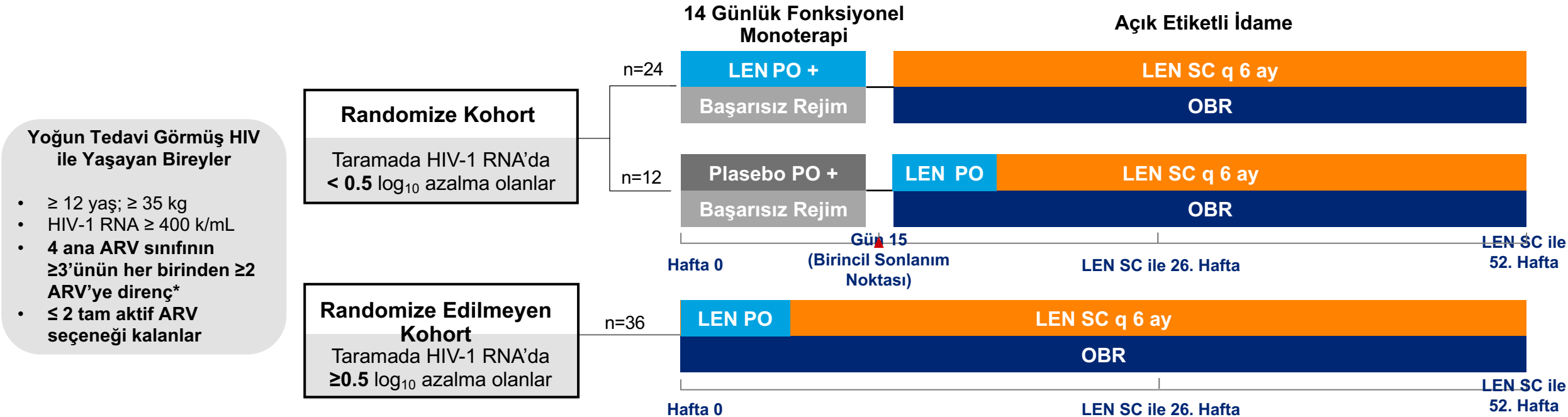
2. Zheng J, et al. LEAP 2019. Seattle WA

3. Margot N, et al. EACS 2019. Basel, Switzerland. PE13/22

4. Marcelin AG, et al. EACS 2019. Basel, Switzerland. PE13/15

Önceden Yoğun Tedavi Görmüş HIV ile Yaşayan Bireylerde LEN

Çoklu ilaca dirençli, önceden yoğun tedavi görmüş HIV ile yaşayan bireylerde, başarısız olan rejime ek olarak LEN kullanımını değerlendiren Faz 2/3, kör, plasebo kontrollü çalışma (N=72)



Çalışmanın Sonlanım Noktaları

- Birincil: randomize kohortta, başlangıçtan itibaren monoterapinin sonuna kadar HIV-1 RNA'da $\geq 0.5 \log_{10}$ k/mL azalma olan katılımcıların oranı
- İkincil: randomize kohortta, 26. ve 52. haftalarda HIV-1 RNA < 50 k/mL ve < 200 k/mL olan katılımcıların oranı (FDA Snapshot)

LEN doz rejimi: Oral başlangıç (Gün 1: 600 mg [2 x 300 mg tablet]; Gün 2: 600 mg [2 x 300 mg tablet]; Gün 8: 300 mg), sonrasında 927 mg (2 x 1.5 mL) subkütan idame dozu, q 26 hafta

BL, başlangıç; K, kopya; HTE, yoğun tedavi görmüş; MDR, çoklu ilaç direnci; OBR, optimize edilmiş arka plan rejimi; PO, ağızdan; SC, subkütan

* NRTI, NNRTI, PI, INSTI

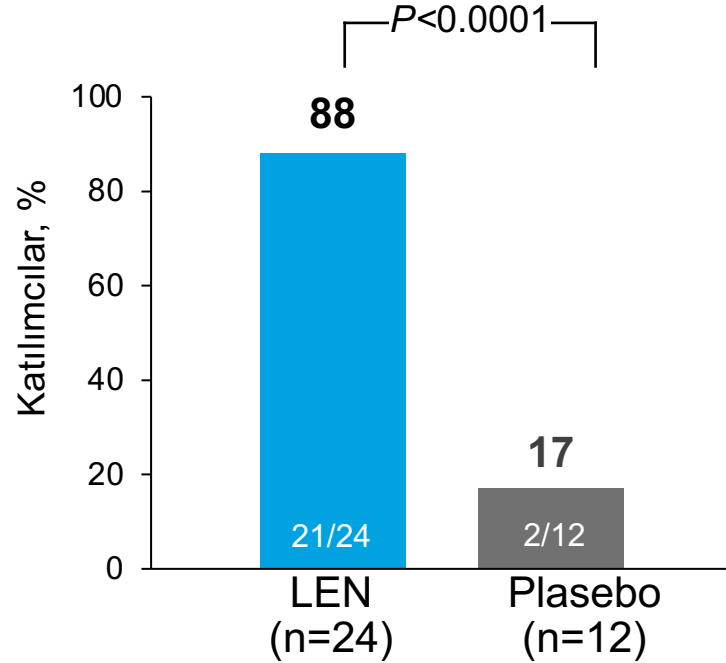
Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021. Oral #127

ClinicalTrials.gov URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068>

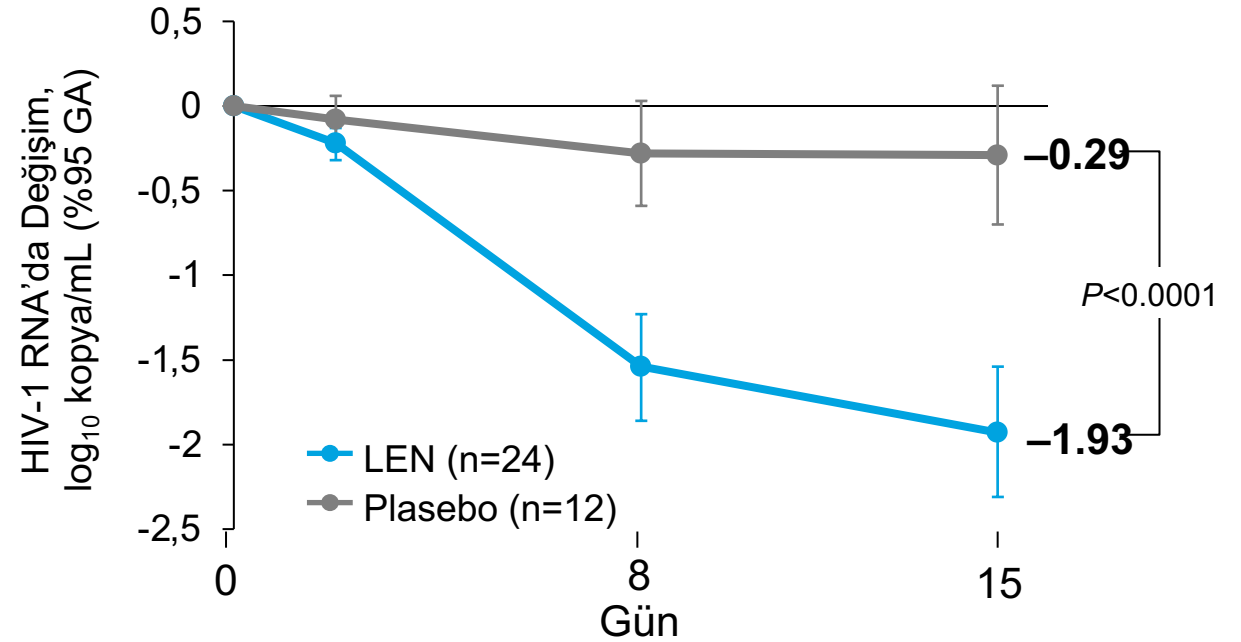
Fonksiyonel Monoterapi Sırasında Antiviral Aktivite

Birincil Sonlanım Noktası

HIV-1 RNA'da $\geq 0.5 \log_{10}$ kopya/mL Azalma Görülenlerin Oranı



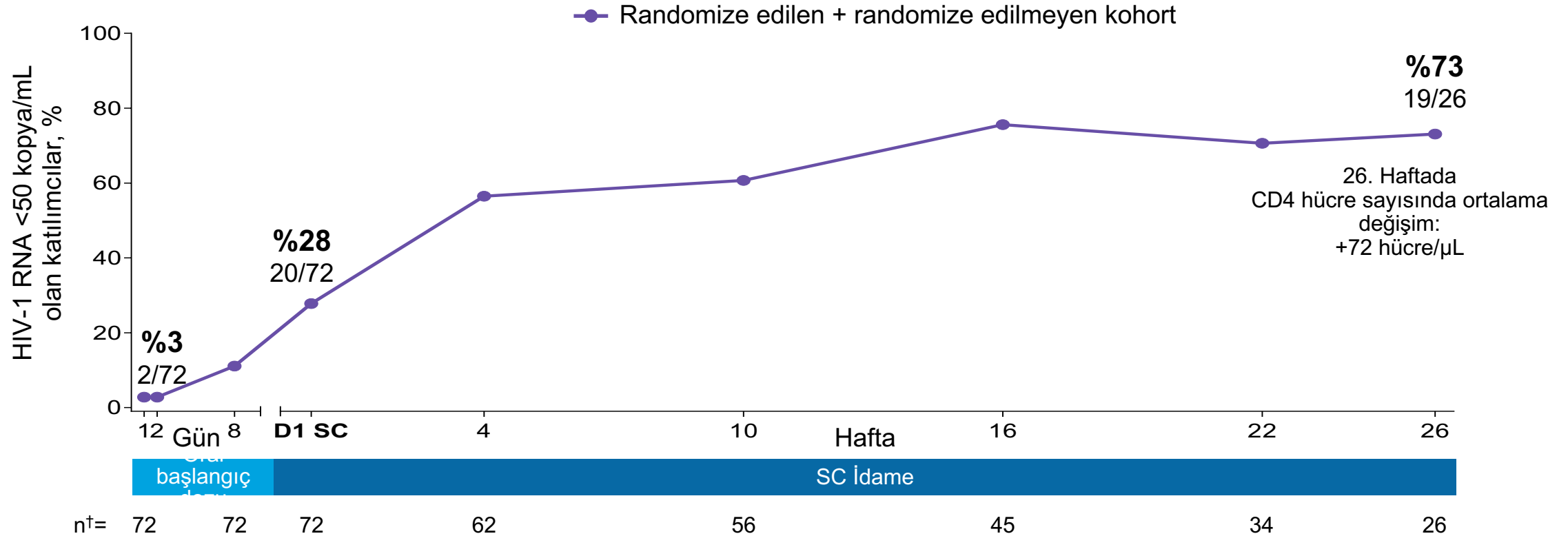
Vizite göre HIV-1 RNA'da Ortalama Değişim (%95 GA)



LEN, başarısız olan bir rejime eklendiğinde potent antiviral aktivite gösterdi

SC LEN Alanlarda Virolojik Baskılama

SC LEN + OBR Kullanan ve HIV-1 RNA <50 k/mL Olan Katılımcılar (M=F; n=72)*



LEN, optimize edilmiş bir arka plan rejimi ile birlikte kullanıldığında yüksek virolojik baskılama oranlarına ulaşıldı

OBR, optimize edilmiş arka plan rejimi

* Şubat 2021 ara dönem veri kesim noktası; bu analizde tüm katılımcılar 26. Haftaya ulaşmadı

† Paydalar ≥1 doz SC LEN alan ve çalışma devam ederken veri kesim tarihinde HIV-1 RNA ölçümü mevcut olanlardır; D1 SC, SC LEN'in uygulandığı ilk gün; Kohort 2'deki 2 katılımcıda (randomize edilmeyen kohort) 1. Günde HIV-1 RNA <50 kopya/mL'ydi, ayrıca 1. Günden önce >0.5 log azalma bulunuyordu (muhtemelen tedaviye uyumun iyileşmesi kaynaklı).

Tedaviyle Ortaya Çıkan Direnç

Katılımcı	OBR'de tam aktif ajanlar*	LEN Kullanılan Önceki Vizitlerde	Yeni Gelişen Kapsid Mutasyonları	LEN Kullanılan Sonraki Vizitlerde
#1	Yok	Baskılanmış	M66I, N74D (10. Haftada: 2870 kopya/mL)	OBR'de değişiklik yapılarak 26. haftada yeniden baskılandı ⁺
#2	DRV/COBI, [†] DTG, [†] RPV [‡]	Baskılanmış	M66I (26. haftada: 561 kopya/mL)	OBR'de hiç değişiklik yapılmadan 26. haftada yeniden baskılandı

- Yoğun tedavi görmüş, başlangıçta tedavi başarısızlığı ve çoklu ilaç direnci olan ve SC LEN alan 72 katılımcıdan 2'sinde kapsid mutasyonları gelişti
 - Mutasyonlar yüksek düzeyde LEN direncine yol açtı: EC₅₀'de >884 ve 138 kat değişimi (vs WT)
 - M66I mutasyonu viral replikasyonu önemli ölçüde bozmaktadır (%1.5 replikasyon kapasitesi vs WT)

HTE, yoğun tedavi deneyimli; OBR, optimize edilmiş arka plan rejimi; WT, vahşi tip

*OBR'deki diğer ajanlar: Katılımcı #1 - MVC, T20, DTG BID, DRV/COBI, 3TC; Katılımcı #2 - F/TAF

[†] Günde iki doz (BID)

[‡] Fenotip RPV'ye duyarlılık gösterdi; ancak önceden Y181C mutasyonu varlığı, RPV'nin muhtemelen tam aktif olmadığını gösterir.

+ 3TC kesildi ve F/TAF başlandı

Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021. Oral #127

LEN'in Güvenliliği ve Tolerabilitesi

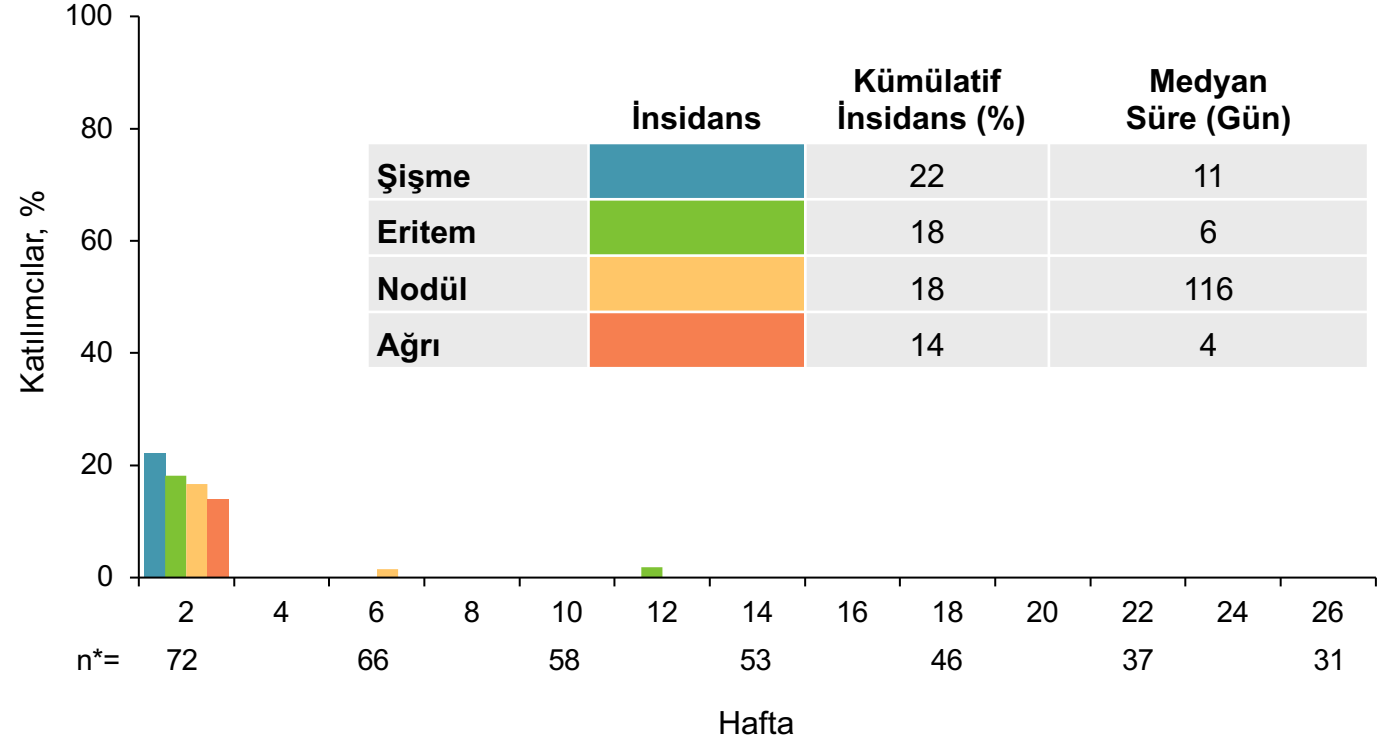
Toplam Güvenlilik

- Çalışma ilacıyla ilişkili ciddi AO görülmedi
- Çalışma ilacının kesilmesine yol açan AO görülmedi

Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları

- %46'sında (33/72) LEN ile ilişkili ≥ 1 enjeksiyon bölgesi reaksiyonu vardı
 - Reaksiyonların çoğu Derece 1'di (%82 [27/33]) ve birkaç gün içinde düzeldi
 - Derece 4 reaksiyon görülmedi; bir katılımcıda Derece 3 şişlik ve eritem vardı, sırasıyla 4 ve 8 gün içinde düzeldi
- Nodüller birkaç ay devam etti ve hepsi Derece 1'di
 - Katılımcıların %18'inde bildirildi (%72'sinde nodül bildirmedi)
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu nedeniyle tedavisi kesilen katılımcı olmadı

Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları



LEN iyi tolere edildi, tedavinin kesilmesine yol açan AO görülmedi; katılımcıların yarısından azında EBR gözlemlendi

AO, advers olay; EBR, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu; CAO, ciddi advers olay

*Çalışmada veya 2 haftalık dönemde çalışmadaki son tarihte yer alan katılımcıların toplam sayısı; Yalnızca LEN ile ilişkili AO'ları içerir, ilişkili olmayanları dışlar (örn. T20)

Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021. Oral #127

LEN'in Aktivitesi ve Direnç Karakterizasyonu

Genel Bilgiler¹

- *In vitro* direnç seçimleri, kapsiddeki 6 amino asitte ortaya çıkan 7 mutasyonu tanımladı²
 - L56I, M66I, Q67H, K70N, K74S/D, T107N
 - Mutasyonların hepsi LEN bağlanma bölgesi ile ilişkili
- Direnç, çoğu mutantta düşük replikasyon kapasitesi ile ilişkili
- 1500 HIV klinik izolatının analizinde LEN mutasyonlarına rastlanmadı³
 - PI ile tedavi başarısızlığı olan veya olmayan, tedavi deneyimsiz veya deneyimli
 - LEN'e karşı önceden var olan genotipik direnç yok

LEN ile Seçilen Direnç¹

HIV-1 Kapsid Sekansı	PhenoSense Gag-Pro (tek döngü)*	
	LEN Kat Değişimi†	Replikasyon kapasitesi, % WT‡
T107N	3.8	32
Q67H	4.8	58
N74D	16	ND
Q67H+N74S	20	15
Q67H+T107N	87	ND
L56I	204	3.6
Q67H+M66I	1,594	ND
Q67H+N74D	>2,700	ND
M66I	>2,700	1.5

WT, vahşi tip; ND, belirlenmedi; SC, tek döngü

* Sonuçlar, tek ve çok döngülü test formatlarında ve primer hücreler ile hücre dizileri arasında tutarlıydı

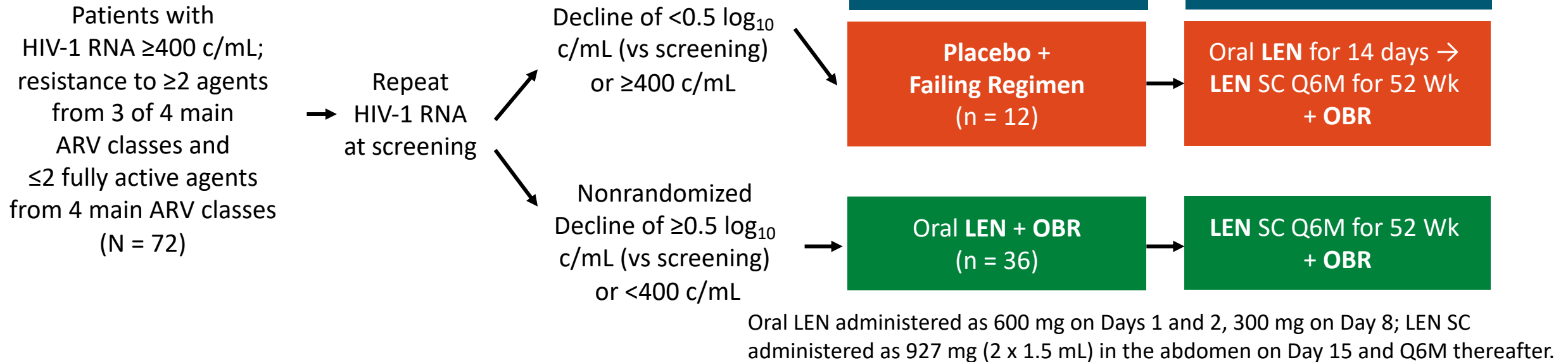
† Mutant/WT EC₅₀ oranı, PhenoSense Gag-Pro testinde SC reporter HIV-1 ile belirlendi

‡ Referans suş yüzdesi, PhenoSense Gag-Pro testinde SC reporter HIV-1 ile belirlendi

**LEN ile seçilen hem tek hem de çift mutasyonlar,
LEN duyarlılığını ve fitness'ı azaltır**

CAPELLA: Lenacapavir in People With Multidrug-Resistant HIV

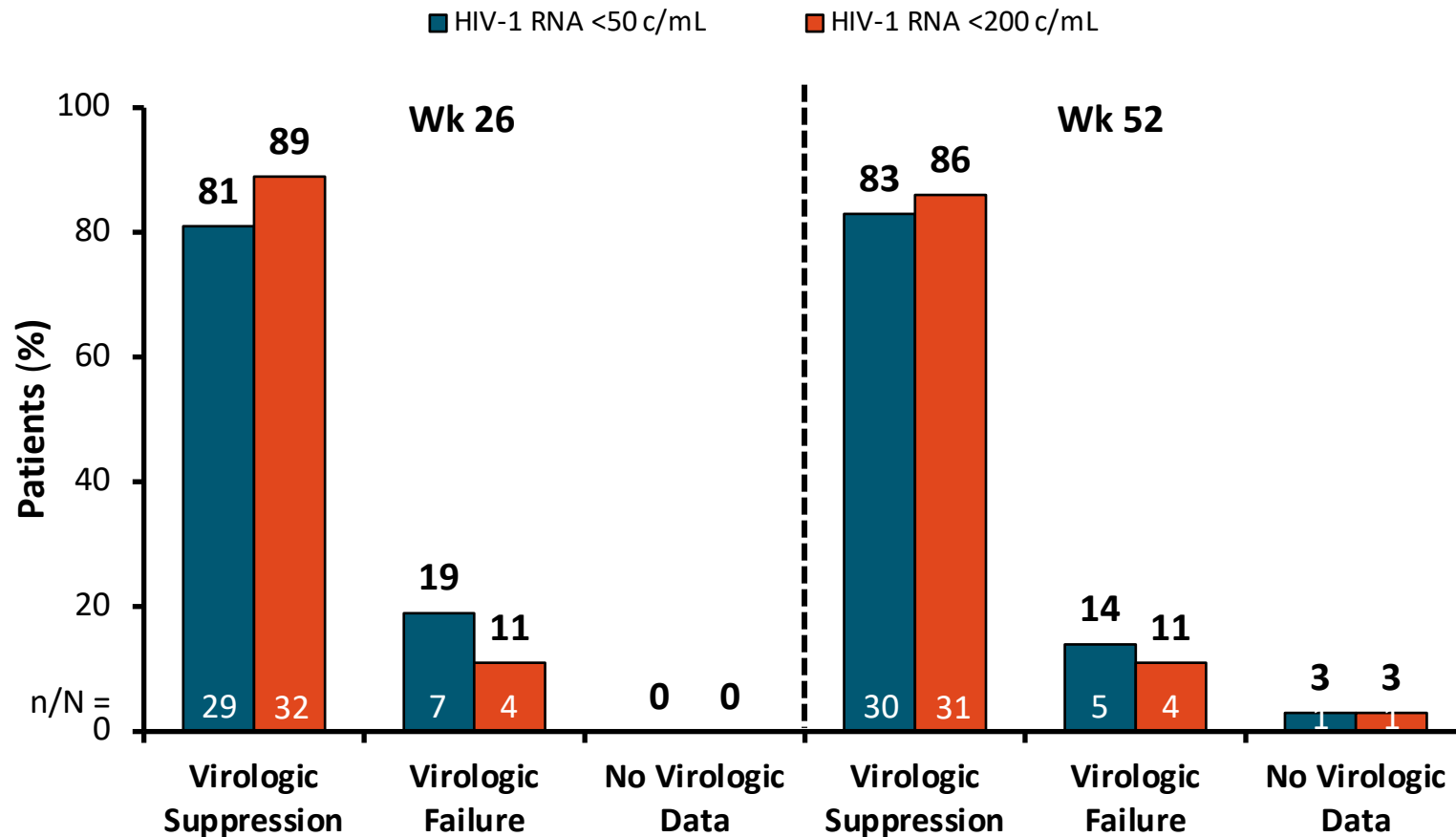
- Ongoing, 2-cohort phase II/III trial



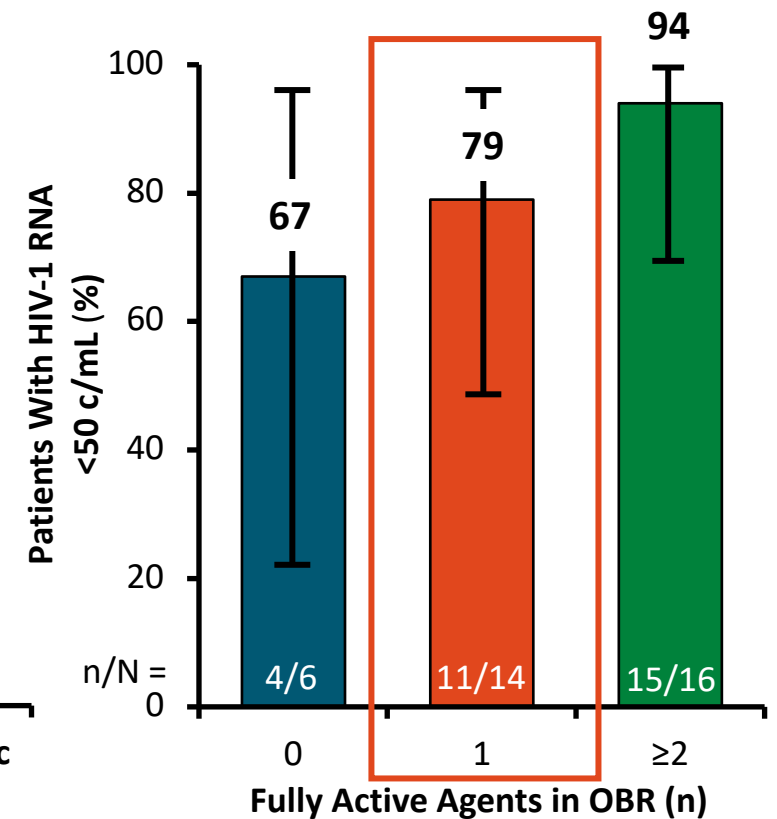
- Primary endpoint achieved in prior analysis: $\geq 0.5 \log_{10}$ c/mL decline in HIV-1 RNA at Day 14 in randomized cohort
- Secondary endpoints: HIV-1 RNA < 50 c/mL, < 200 c/mL at Wk 26 and 52 in randomized cohort

CAPELLA: Randomize Kohortta 52. Haftada Lenacapavir Etkinliği

FDA-Snapshot Algorithm, Randomized Cohort (n = 36)



Efficacy According to Active Agents in OBR, Randomized Cohort (n = 36)

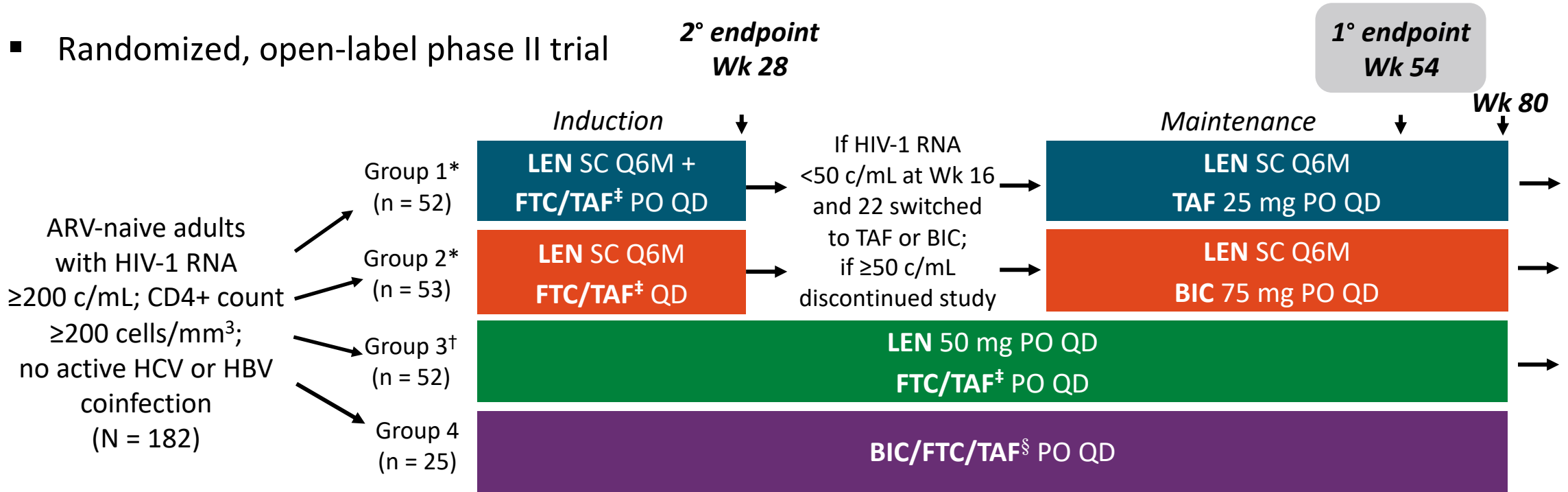


CAPELLA: Randomize Kohortta Diğer Lenacapavir Etkinlik ve Güvenlik Sonuçları

- LEN direnci 4 hastada 26. haftaya kadar meydana geldi, ancak daha sonra olmadı
 - Hepsinin OBR'de tam olarak aktif ilacı yoktu veya OBR'ye yetersiz uyum vardı
- 52. Haftada CD4+ hücre sayısında ortalama değişiklik: +83 hücre/mm³
- Çok düşük CD4+ hücre sayısının (<50 hücre/mm³) insidansı başlangıçta %22 (8/36) iken 52. haftada %3'e (1/36) düştü
- CD4+ hücre sayısı ≥200 hücre/mm³ insidansı başlangıçta %25 (9/36) iken 52. haftada %60'a (21/36) yükseldi
- LEN SC ile ISR'ler en yaygın AE
 - ISR'lerin çoğu 1. veya 2. derecedeydi
 - 2 hastada 3. derece ISR vardı
 - All nodules were grade 1, except 1 patient with 2 AEs of grade 2 nodules after second and third injections (both resolved in 3 days)
- İkinci ve üçüncü enjeksiyonlardan sonra 2 AE 2. derece nodülü olan 1 hasta dışında (her ikisi de 3 günde düzeldi) tüm nodüller 1. derecedeydi
- LEN klinik deneyleri, borosilikat şişelerle uyumluluk konusundaki endişeler nedeniyle şu anda beklemede

CALIBRATE: Tedavi Naif Hastada Lenacapavir

- Randomized, open-label phase II trial



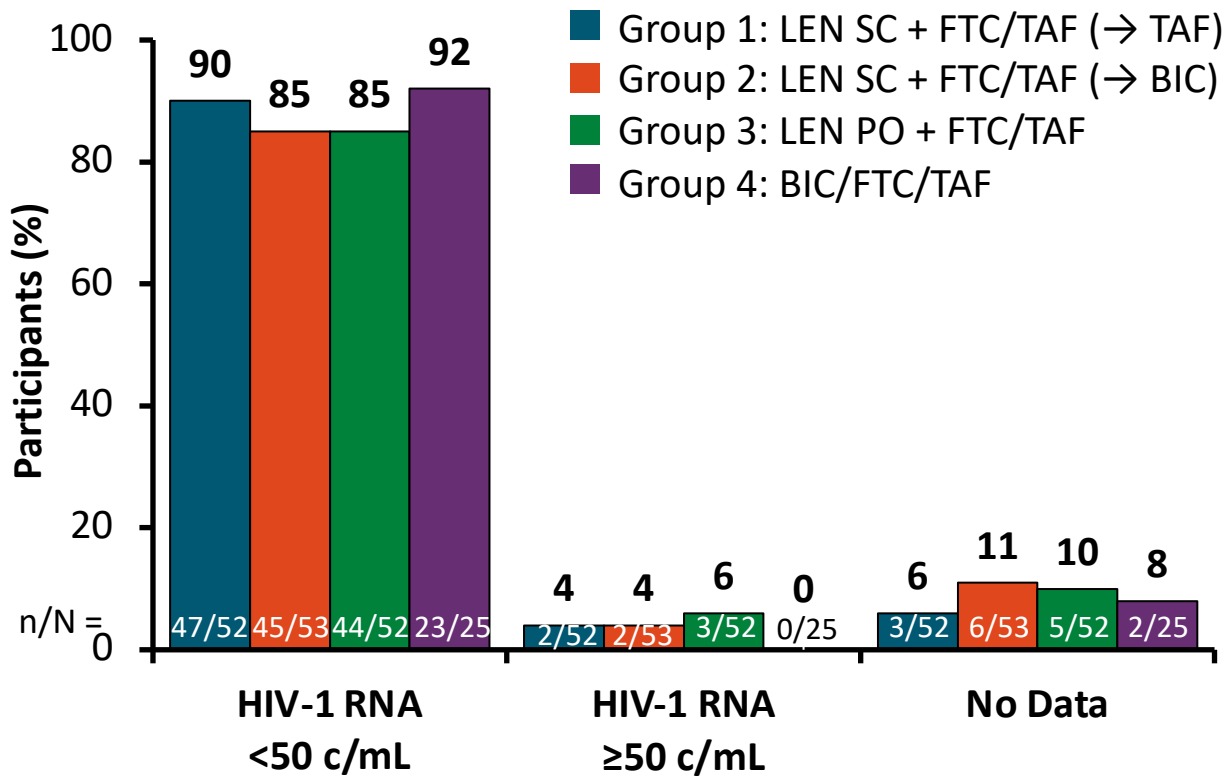
*LEN oral lead-in 600 mg Days 1 and 2, 300 mg Day 8; LEN 927 mg SC Day 15 and then Q6M.

[†]LEN 600 mg Days 1 and 2, then 50 mg from Day 3. [‡]FTC/TAF 200/25 mg. [§]BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg.

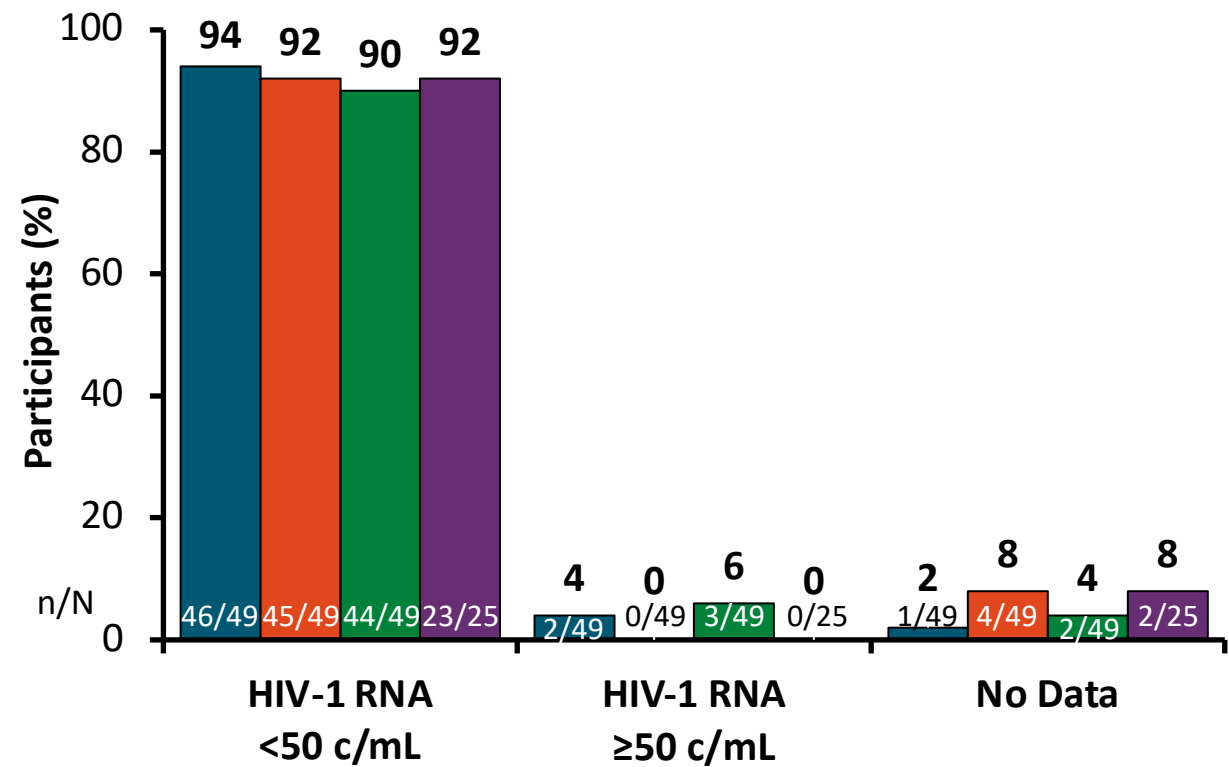
- Primary outcome:** proportion with HIV-1 RNA <50 c/mL at Wk 54

CALIBRATE: 54. hafta Virolojik Sonuçlar

Virologic Outcomes by FDA Snapshot (ITT)



Virologic Outcomes by FDA Snapshot (Patients Virologically Suppressed at Wk 28)



CALIBRATE: Direnç ve Güvenlik

- 2/157 (%1.5) hastada LEN direnci ortaya çıktı

	Regimen	Resistance	Adherence
1	LEN SC + FTC/TAF → BIC at Wk 10	Q67H + K70R in CA (LEN fold change = 20) + M184M/I in RT	M184I suggests incomplete adherence to FTC/TAF
2	LEN PO + FTC/TAF at Wk 54	Q67H in CA (LEN fold change: 7)	Nonadherent to FTC/TAF based on pill count, drug levels

- Her ikisi de daha sonra INSTI + 2 NRTI rejimiyle yeniden baskılandı

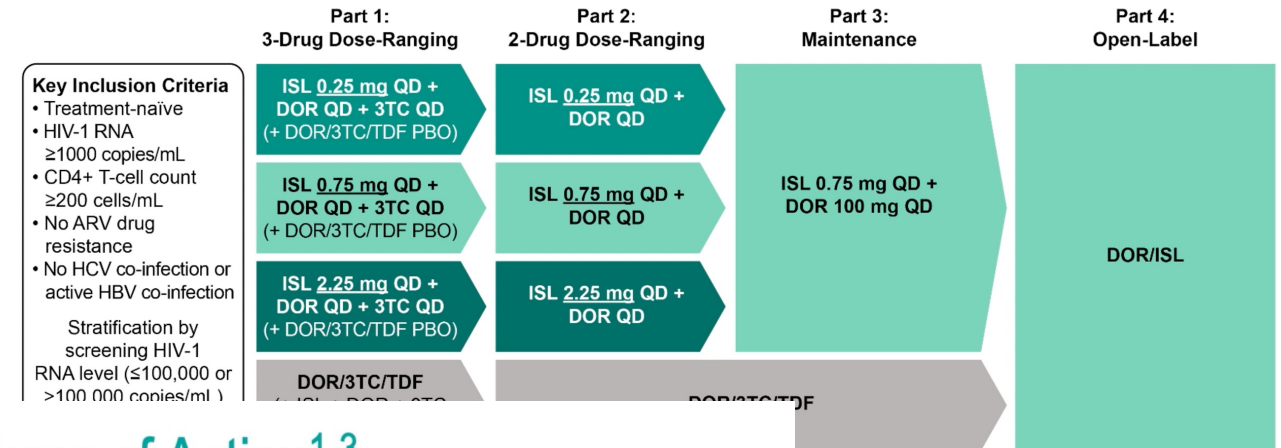
- LEN uygun güvenlik profili ile iyi tolere edilir
 - Çalışma ilacıyla ilgili SAE veya 4. derece AE yok
 - En sık görülen AE'ler: baş ağrısı ve mide bulantısı (her biri %13)
- ISR'ler çoğunlukla 1. veya 2. derecedir; 1 hastada 3. derece ISR
- ISR'ler nedeniyle 3 kesilme (1. derece endurasyon veya eritem ve şişme nedeniyle)

Safety Analysis of Islatravir in Combination With Doravirine in Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection Through 96 Weeks

MK-8591 Protocol 011: Phase 2 Dose-Ranging Trial of ISL+DOR^a

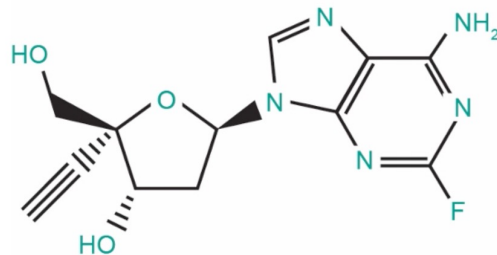
D. Cunningham,¹ J.-M. Molina,² Y. Yazdanpanah,³ A. Afani Saud,⁴ C. Chahin,⁵ Eves,⁶ D. Hepler,⁶ C. Hwang,⁶ R. Lahoulou,⁷ T.A. Correll⁶

¹Pueblo Family Physicians Ltd, Phoenix, United States, ²Saint-Louis Hospital and ³Bichat Hospital, Paris, France, ⁴University of Chile, Santiago, Chile, ⁵Hospital H Temuco, Chile, ⁶Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, United States, ⁷MSD France,



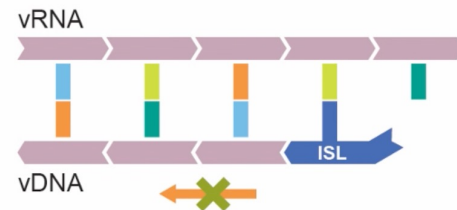
Islatravir (ISL) Has Multiple Mechanisms of Action¹⁻³

Nükleosid RT translokasyon inhibitörü (NRTTI) $EC_{50} = 68$ pM



Multiple mechanisms contribute to the high potency of ISL against HIV-1 (including drug-resistant variants) and its high barrier to resistance

Translocation Inhibition

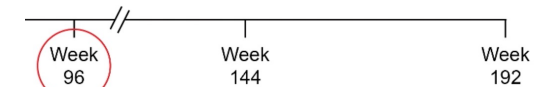


- Translocation inhibition prevents opening of the RT nucleotide binding site
- Nucleotides cannot be incorporated into vDNA
- **Viral replication is inhibited**

Delayed Chain Termination



- ISL changes vDNA structure such that nucleotide incorporation is prevented
- Because ISL is not in the RT active site, it is not susceptible to resistance-conferring mutations
- **Viral replication is inhibited**



QD, once daily; TDF, tenofovir disoproxil fumarate. Participants with HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Week 96 were eligible to enter Part 2 at Week 24. Participants with HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Week 17.

July 18-21, 2020
Presented at the
Virtual event (https://www.ias)

Gilead and Merck Initiate Phase 2 Study Evaluating an **Oral Weekly** Combination Regimen of Investigational Lenacapavir and Investigational Islatravir for HIV-1 Treatment in Virologically Suppressed Adults

– This Clinical Study is the First from Merck and Gilead’s Collaboration to Develop Potential Long-Acting HIV Treatment Options –

<https://www.businesswire.com/news/>

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05052996

Actual Study Start Date ⓘ : October 5, 2021
Estimated Primary Completion Date ⓘ : August 2022
Estimated Study Completion Date ⓘ : September 2026

Islatravir

CROI2022
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Speaker Info

WEDNESDAY PLENARY SESSION

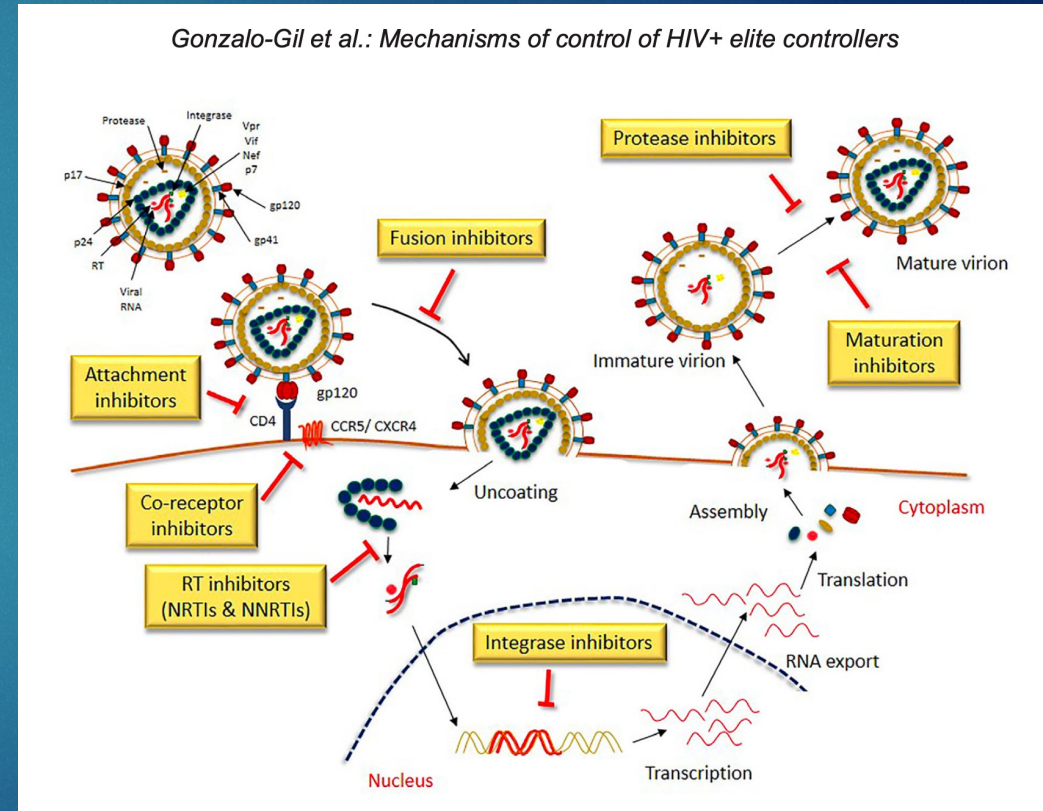
NEW ANTIRETROVIRALS AND THE FUTURE OF
HIV TREATMENT AND PREVENTION

Chloe L Orkin
Queen Mary University of London, London, United
Kingdom

- ▶ Tedavi
 - ▶ islatravir + doravirine günde 1 kez p.o.
 - ▶ islatravir + MK8507 (NNRTI) haftada 1 kez p.o.
- ▶ Tedavi (işbirliği)
 - ▶ islatravir + lenacapavir haftada 1 kez p.o. uzun etkili enjeksiyon
- ▶ Korunma (PrEP)
 - ▶ islatravir ayda 1 p.o. yılda 1 implant
- ▶ FDA: ISL klinik denemelerini tam veya kısmi durdurma kararı aldı
 - ▶ tedavi denemelerinde CD4 sayısında düşme gözlemlendi
 - ▶ PrEP denemelerinde toplam lenfosit sayısında düşme gözlemlendi
 - ▶ klinik olarak lenfopeni veya lökopeni yok
 - ▶ diğer güvenlik parametrelerinde sorun yok
- ▶ Şu aşamada ISL'nin geleceği belirsiz
 - ▶ mekanizma?
 - ▶ adenizon analogu olması? TDF/ DDI kullanıldığında benzer gözlem

Olgunlaşma (Maturation) inhibitörleri

- ▶ Virüs döngüsünün geç evresinde protein işlenmesini engeller
 - ▶ proteaz inhibitörleri proteaza bağlanarak olgunlaşmayı önlerken olgunlaşma inhibitörleri gag proteinine bağlanarak önler
- ▶ CROI 2022
 - ▶ MI 254 p.o. faz 2 tek başına veya FTC + DTG ile beraber
 - ▶ MI 937 faz 2 uzun etkili enjekte edilen SC veya IM ≥ 2 ayda 1 uzun etkili CAB ile beraber
- ▶ GSK3640254
 - ▶ faz 2: naif hasta; tek başına, doza bağlı viral yükte $1.5 - 2 \log_{10}$ düşme
 - ▶ iyi tolere edilmiş



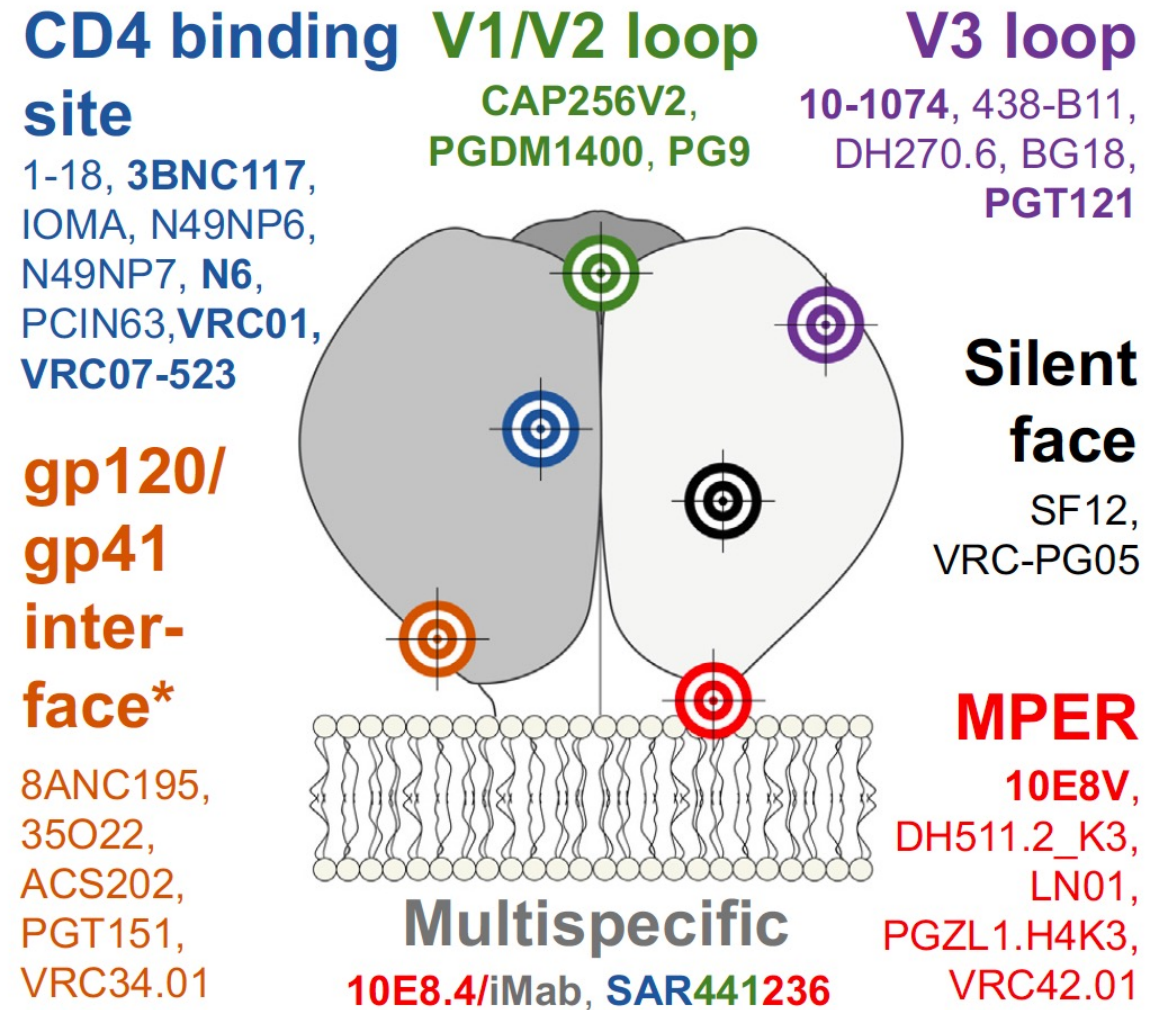
Broadly neutralizing antibodies against HIV-1 and concepts for application

Henning Gruell¹ and Philipp Schommers^{1,2}

Current Opinion in Virology 2022

CROI 2022

- ▶ uzun etkili, 6 ayda bir enjeksiyon
- ▶ direnç problemi
 - ▶ en az 3 antikorun kombinasyonu gerekli
- ▶ PrEP
 - ▶ antikor aracılı korunma denemesi
 - VRC01 HIV-1 enfeksiyonundan korumadı (subtip problemi)



Current Opinion in Virology

Broadly HIV-1-neutralizing antibodies.

Selection of broadly HIV-1-neutralizing antibodies and epitopes on HIV-1 Env. Antibodies in bold have advanced into clinical trials. Color code of multispecific antibodies refers to epitopes of the different components. * Not discussed in this review.

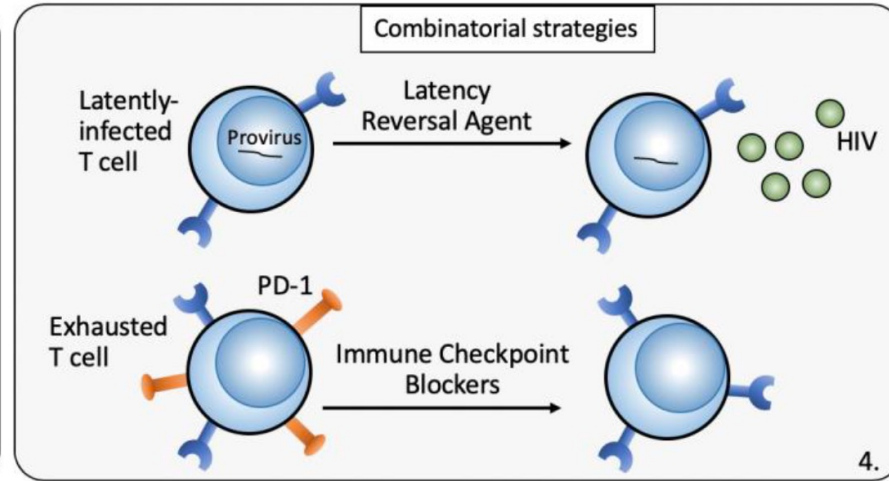
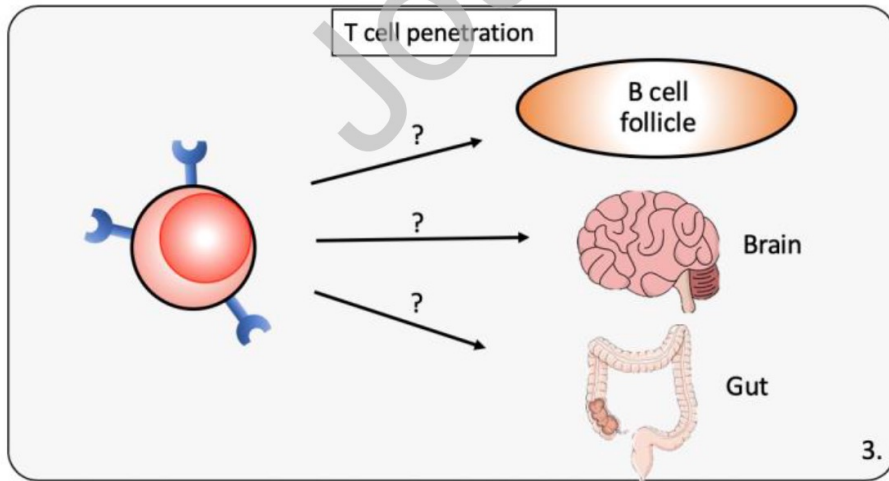
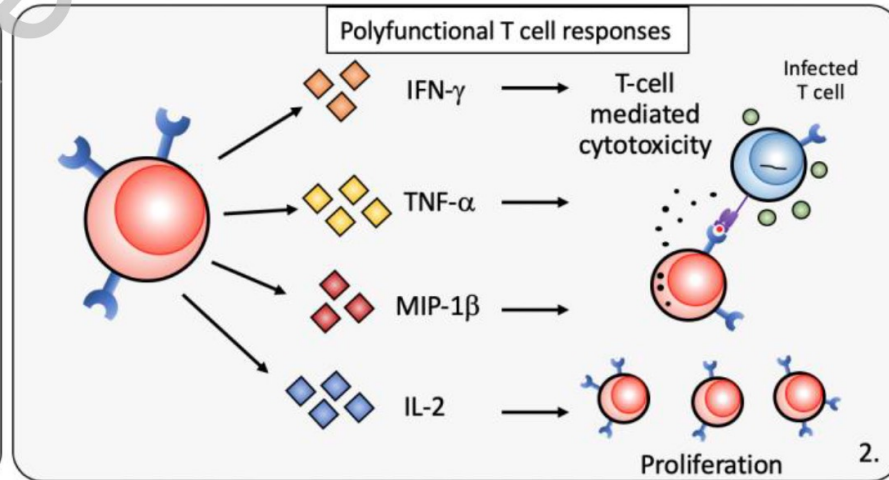
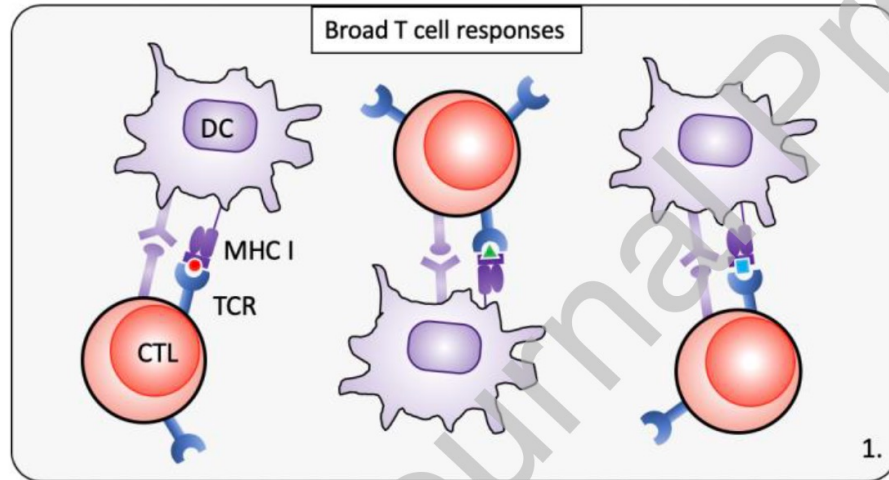
Therapeutic Vaccines for the Treatment of HIV

Zhilin Chen¹, Boris Julg^{1,2}

- 1. Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA
- 2. Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Translational Research

9 April 2020



Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021

Steven G. Deeks¹, Nancie Archin², Paula Cannon³, Simon Collins⁴, R. Brad Jones⁵, Marein A. W. P. de Jong⁶, Olivier Lambotte⁷, Rosanne Lamplough⁸, Thumbi Ndung'u^{9,10,11}, Jeremy Sugarman¹², Caroline T. Tiemessen¹³, Linos Vandekerckhove¹⁴, Sharon R. Lewin^{15,16,17} and The International AIDS Society (IAS) Global Scientific Strategy working group*

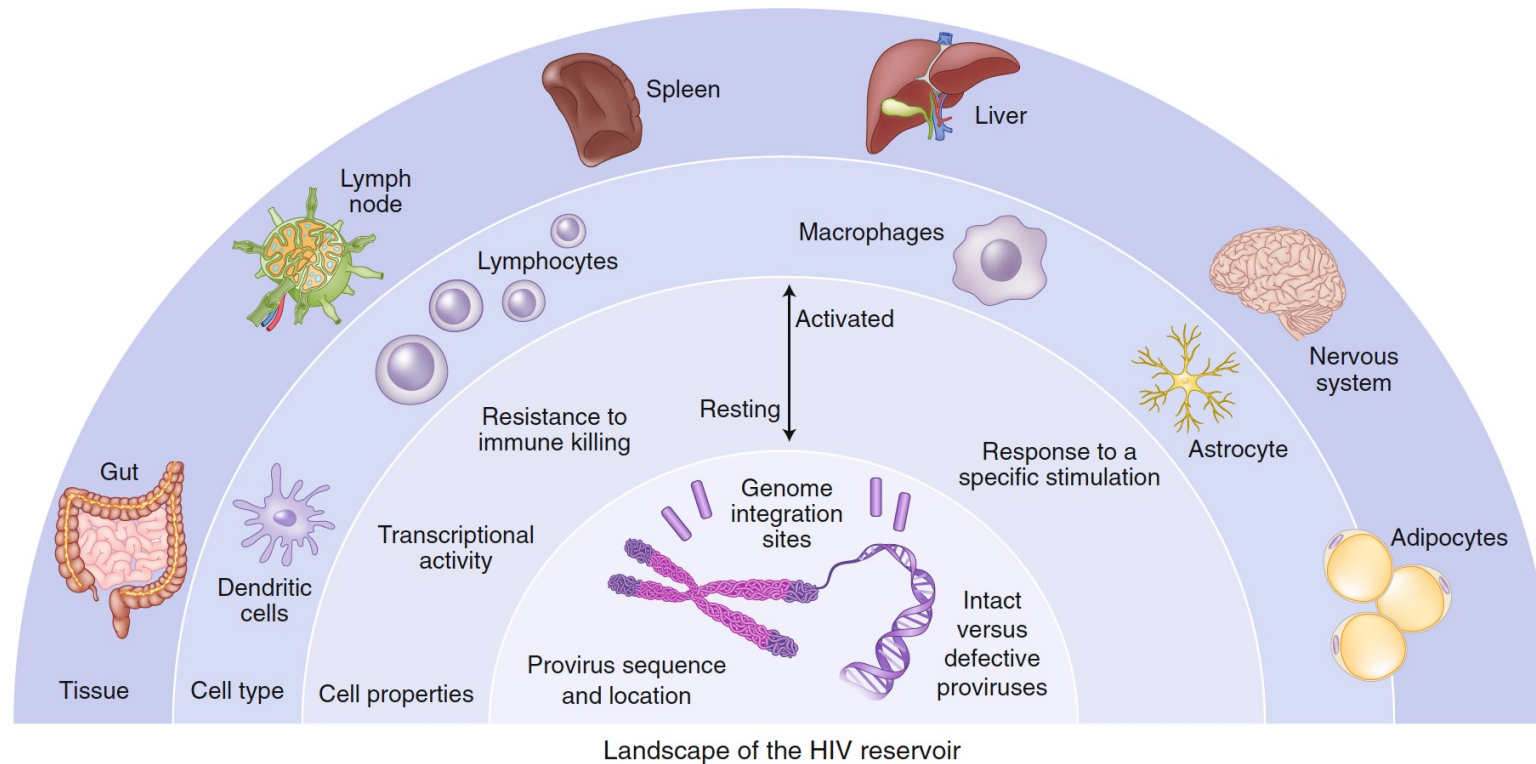


Fig. 1 | Multidimensional nature of the HIV reservoir. The HIV reservoir can be defined across a number of dimensions, including: (1) anatomical and microanatomical locations, (2) cell type (for example, CD4⁺ T cell or macrophage), (3) cell functional profile (activated or resting; resistance to killing), (4) pool of proviruses with a particular functional profile (for example, interferon-alpha resistant) or (5) triggering event (for example, response to stimulation with a particular antigen), and (6) integration-site features of the rebounding virus.



Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021

Steven G. Deeks¹, Nancie Archin², Paula Cannon³, Simon Collins⁴, R. Brad Jones⁵, Marein A. W. P. de Jong⁶, Olivier Lambotte⁷, Rosanne Lamplough⁸, Thumbi Ndung'u^{9,10,11}, Jeremy Sugarman¹², Caroline T. Tiemessen¹³, Linos Vandekerckhove¹⁴, Sharon R. Lewin^{15,16,17} and The International AIDS Society (IAS) Global Scientific Strategy working group*

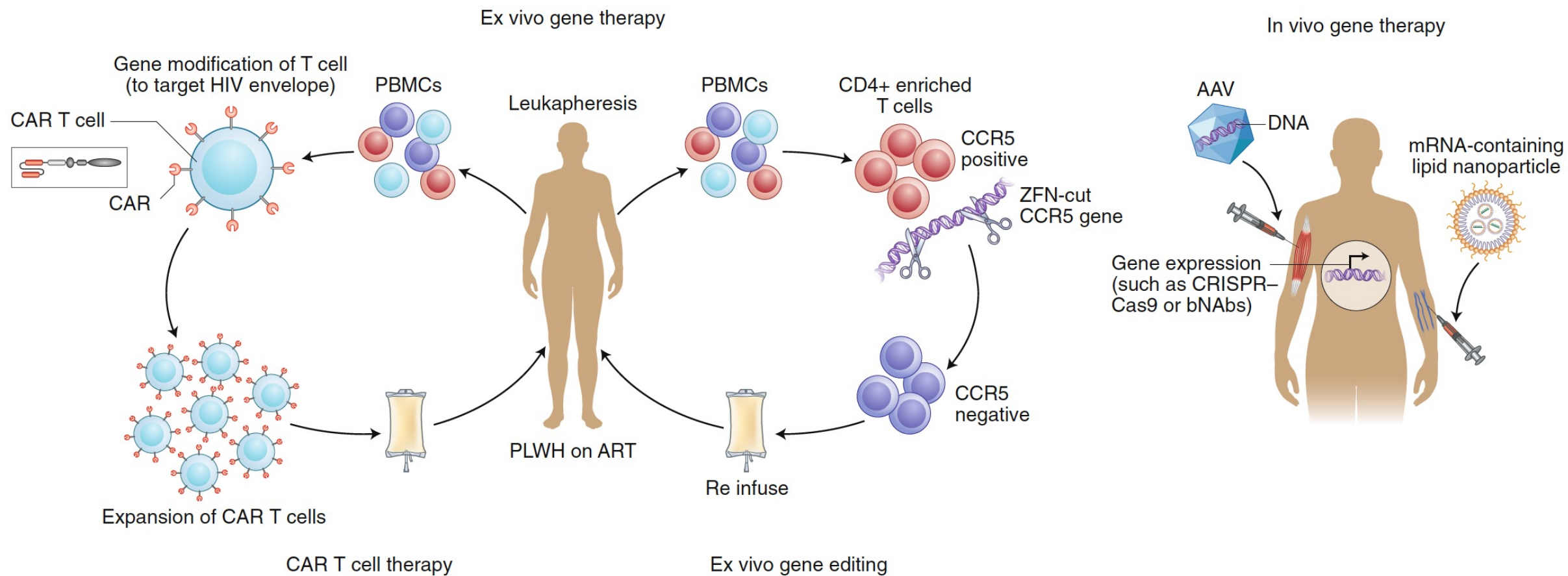
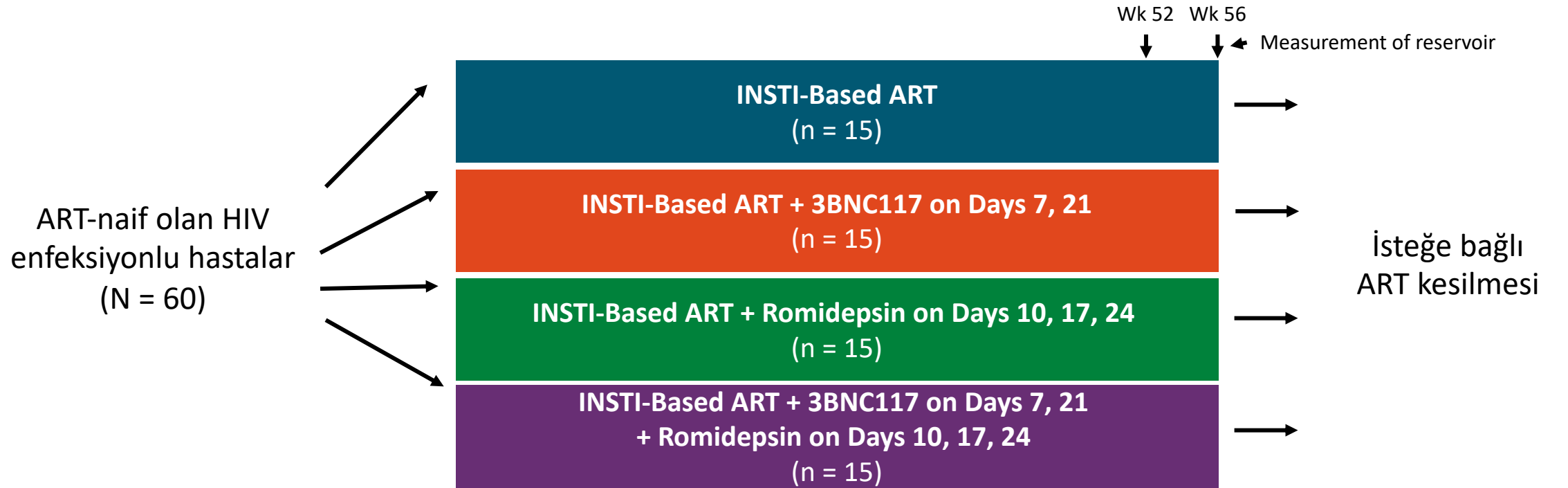


Fig. 4 | Strategies for gene therapy. Examples of ex vivo (left) and in vivo (right) gene therapy approaches that have been tested in people with HIV on

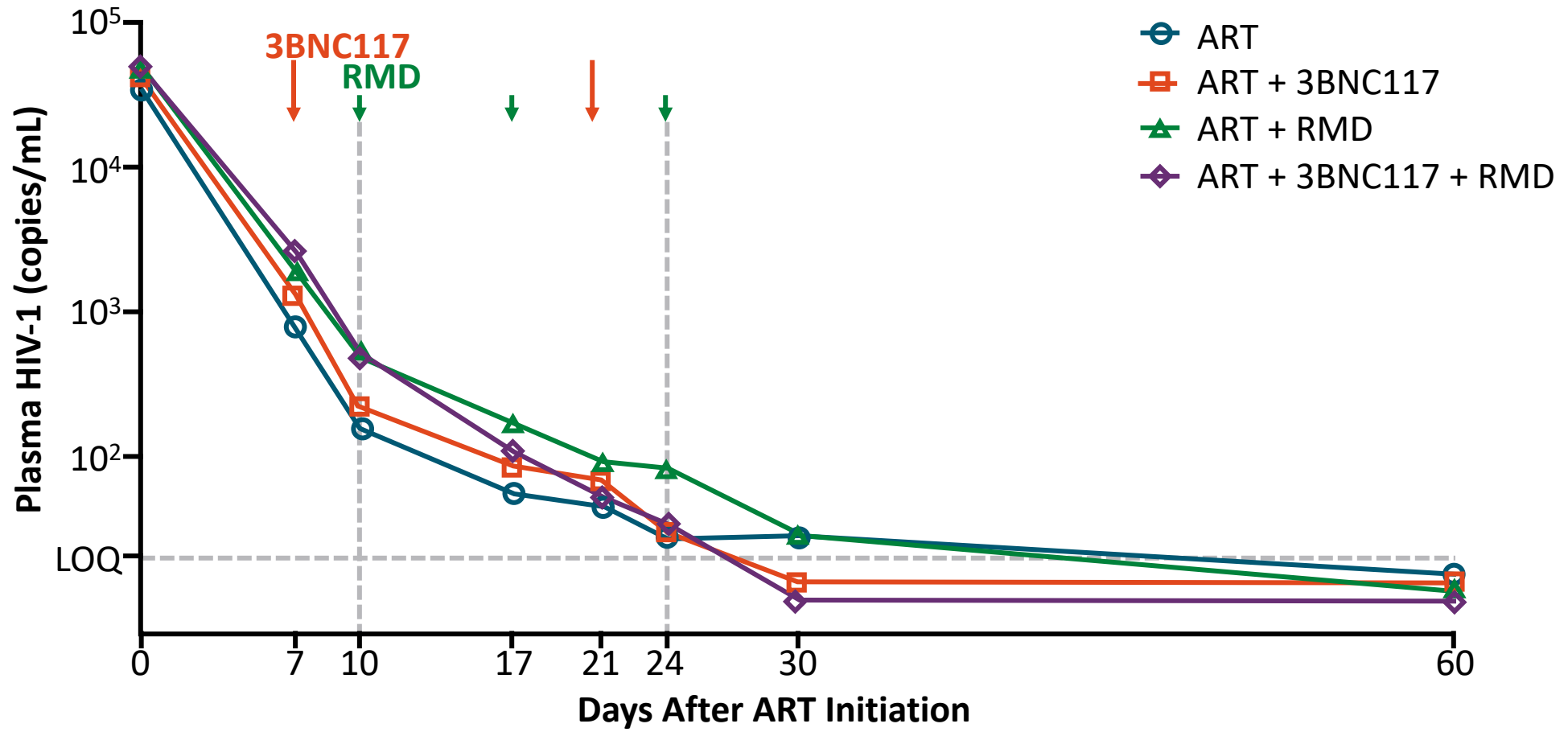
eCLEAR: Çalışma tasarımı

- 3BNC117 (geniş nötralizan antikor) ve/veya romidepsin (histon deasetilaz inhibitörü) + INSTI bazlı ART'nin viral rezervuar boyutu üzerindeki etkisinin açık etiketli randomize klinik çalışması

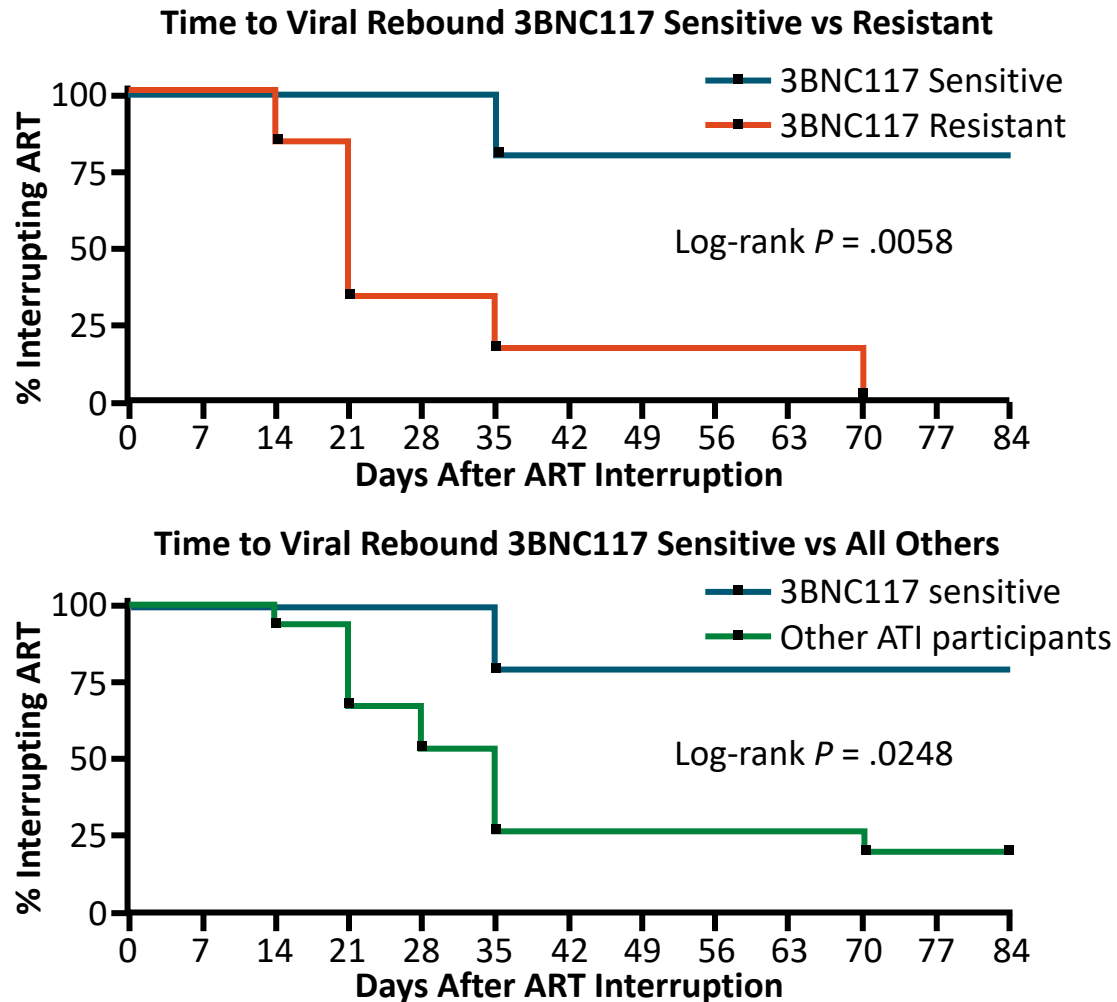


- Sonlanım noktası: plazma ve hücre içi HIV-1 RNA ve p24 azalması, ART kesilmesinden sonra doğrulanmış plazma HIV-1 RNA > 5000 kopya/mL'ye kadar geçen süre

eCLEAR: Plasma Viral Kinetics



eCLEAR: 3BNC117'ye Duyarlı Kişilerde ART Kesilmesinden Sonra Saptanamayan HIV-1 RNA



- ART interruption ≥ 400 days after starting ART, $n = 20$
 - HIV-1 RNA, CD4+ cell count obtained in each wk
 - Viral rebound defined as confirmed 2 consecutive HIV-1 RNA >5000 copies/mL
- Among cohort that received 3BNC117 + romidepsin, continuous undetectable plasma HIV-1 RNA in 1 participant at end of data collection period (3.7 yr after stopping ART)

IMPAACT P1107: Kordon Kanı Nakli Öncesi ve Sonrasında HIV-1'in Sürekliliği

- 2 prior cases of HIV-1 cure following transplantation
 - 2009: White male with AML who received adult donor CCR5 Δ 32/ Δ 32 bone marrow cells (10/10 HLA match); HIV-1 remission lasted >12 yr¹
 - 2019: Latino male with Hodgkin lymphoma who received adult donor CCR5 Δ 32/ Δ 32 homozygous PBMCs (9/10 HLA match); HIV-1 remission ongoing at 30 mo²
- IMPAACT P1107: observational study of HIV-1 persistence pre and post cord blood transplantation with CCR5 Δ 32 donor cells for other underlying diseases (eg, cancer, hematopoietic diseases)³
 - Inventory of 300 previously screened CCR5 Δ 32/ Δ 32 cord blood units used for transplantation
 - Transplant data from CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research)

IMPAACT P1107: CCR5 Δ 32/ Δ 32 Haploidentik/ Kordon Nakli ile HIV-1 Remisyona Sokulmuş Olgu Sunumu

- 59-yr-old female of mixed race
 - Diagnosed with HIV-1 in 2013
 - Diagnosed with high-risk AML in 2017
- Underwent CCR5 Δ 32/ Δ 32 cord/haploidentical transplant (5/8 HLA match CBU + PBMCs from relative) in 2017
 - Induction chemotherapy = fludarabine/melphalan/ATG + TBI with 400 cGy
 - 100% sustained engraftment of cord blood by Day 100 post transplant
 - Durable AML remission 4 yr, 6 mo post transplant
- ART stopped 37 mo post transplant

IMPAACT P1107: Transplantasyon Sonrası HIV-1'in Kalıcılığı

- Undetectable HIV-1 DNA, 2-LTR DNA, replication competent reservoir, and plasma HIV-1 RNA post transplant
 - Trace 2-LTR circles detected only at 12 wk post ATI
- 14 mo off ART with no viral rebound (no ARVs in plasma)
- Engrafted cells show:
 - Ex vivo resistance to CCR5- and CXCR4-tropic HIV-1 infection
 - Ex vivo resistance to autologous latent reservoir isolates (CCR5 clade B virus)
- Loss of HIV-1-specific antibody responses observed at Wk 55 post transplant, maintained through 52 wk post ATI

Özet

- ▶ HIV tedavisinin geleceğinde uzun etkili tedaviler gözüküyor
 - ▶ parenteral mi, enteral mi?
 - ▶ bu tedavilere ulaşılabilirlik!
- ▶ Eskilerin yanı sıra yeni sınıf ilaçlar da geliştirilmekte
 - ▶ kapsid inhibitörü: lenacapavir
 - ▶ NRTT(translocation)I: islatravir
 - ▶ olgunlaşma inhibitörleri
 - ▶ naiflerde olduğu kadar dirençli hastalarda kullanım potansiyeli
- ▶ Geniş nötralize edici antikolar geliştiriliyor
- ▶ Fonksiyonel kür denemeleri devam ediyor
 - ▶ hematopoietik kök hücre transplantasyonu ile 3. hasta kür edildi

Tedavinin Dünü, Bugünü, Yarını Yarını

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER!

PROF. DR. ULUHAN SİLİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

uluhan@hotmail.com



Tıp Fakültesi

İSHAL İLE GELEN HASTA

Doç. Dr. Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK

10. EKMUD Kongresi, Antalya

HIV/AIDS Kursu

25 Mayıs 2022, 14:15-14:35

GİRİŞ

- AIDS döneminde gelen hastalarda ishale %30-60 oranında rastlanmaktadır.
- Antiretroviral tedavi, HIV ile enfekte bireylerde ishal insidansını azaltmıştır.
- CD4 hücre sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$ ise fırsatçı enfeksiyonlara yönelik testler gereksiz hale gelmektedir.

ÖYKÜ-1

- Ne kadar süredir olduğu
- Sıklığı
- Dışkı özelliği ve miktarı (Sulu, bol volümlü/ağrılı, az volümlü)
- Ek bulguların varlığı (Karın ağrısı, kilo kaybı, vit B12 eks, ateş)
- HIV/AIDS durumu (son CD4 sayısı)
- HIV bulaş yolu (anorektal)
- Eşlik eden hastalıklar

ÖYKÜ-2

- Seyahat
- Anal temas (HSV, CT, NG, Shigella, Amip)
- Su kaynaklarına mağruziyet
- Laktoz intöleransı (yiyecek ilişkisi)
- ART (PI/r, INSTI, NRTI)

Kalın Bağırsak Tipi

ETKENLER

Bakteriyel

Campylobacter
Shigella
Clostridioides difficile
Yersinia
Vibrio parahaemolyticus
EİEC
Plesiomonas shigelloides

Viral

Cytomegalovirus
Adenovirus
HSV

Paraziter

Entamoeba histolytica

İnce Bağırsak Tipi

ETKENLER

Bakteriyel

Salmonella

E. coli

C. perfringens

S. aureus

Aeromonas hydrophila

Bacillus cereus

Vibrio cholerae



Viral

Rotavirus,
Norovirus,
Astrovirus

Paraziter

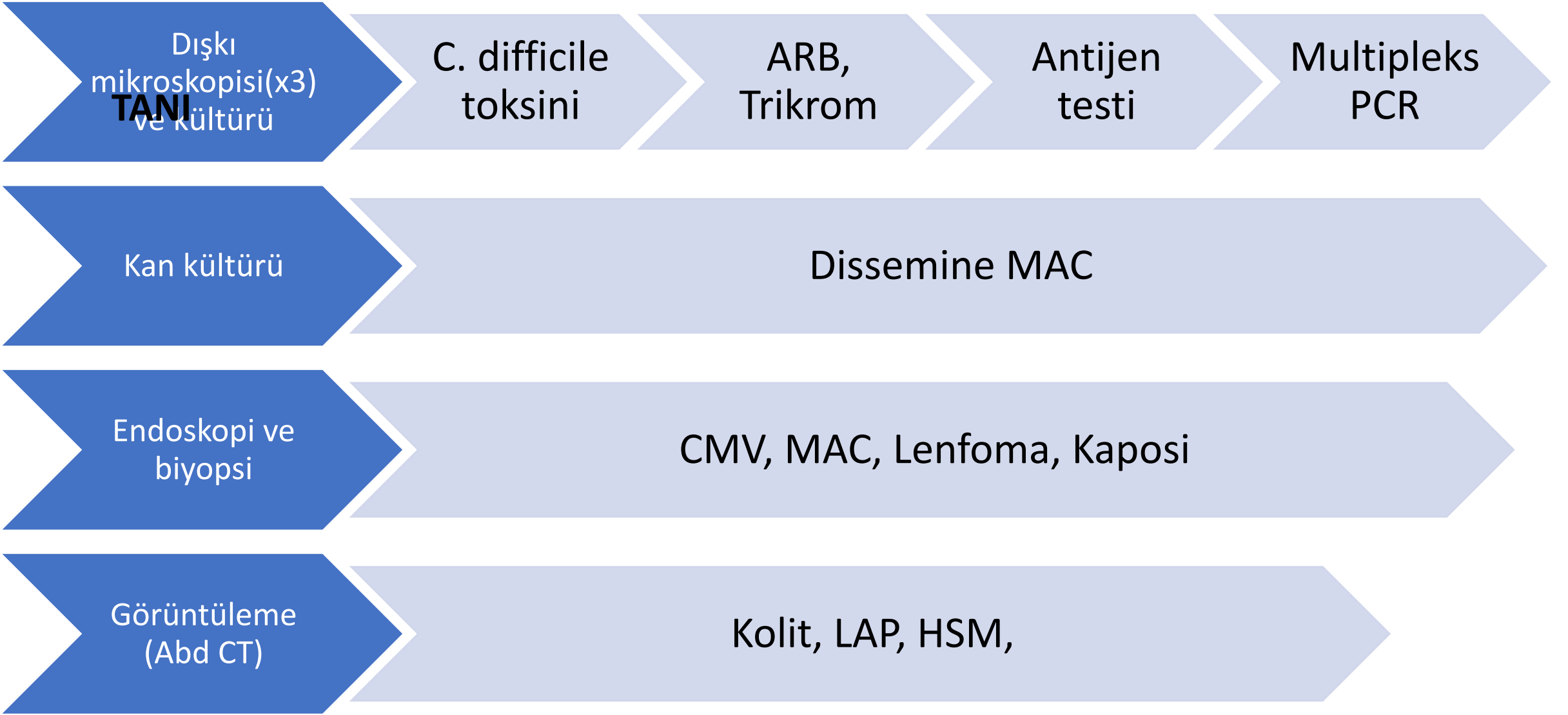
Cryptosporidium

Microsporidium

Cystoisospora

Cyclospora

Giardia lamblia



MSM bireyler

- *G. lamblia*,
- *E. hystolytica*,
- *Campylobacter jejuni*,
- *Shigella*,
- *C. trachomatis*,
- *C. difficile*,
- Gonokok,
- HSV ve sifilis açısından artmış riske sahiptir.

Global Epidemiology of Giardiasis in HIV/AIDS Patients

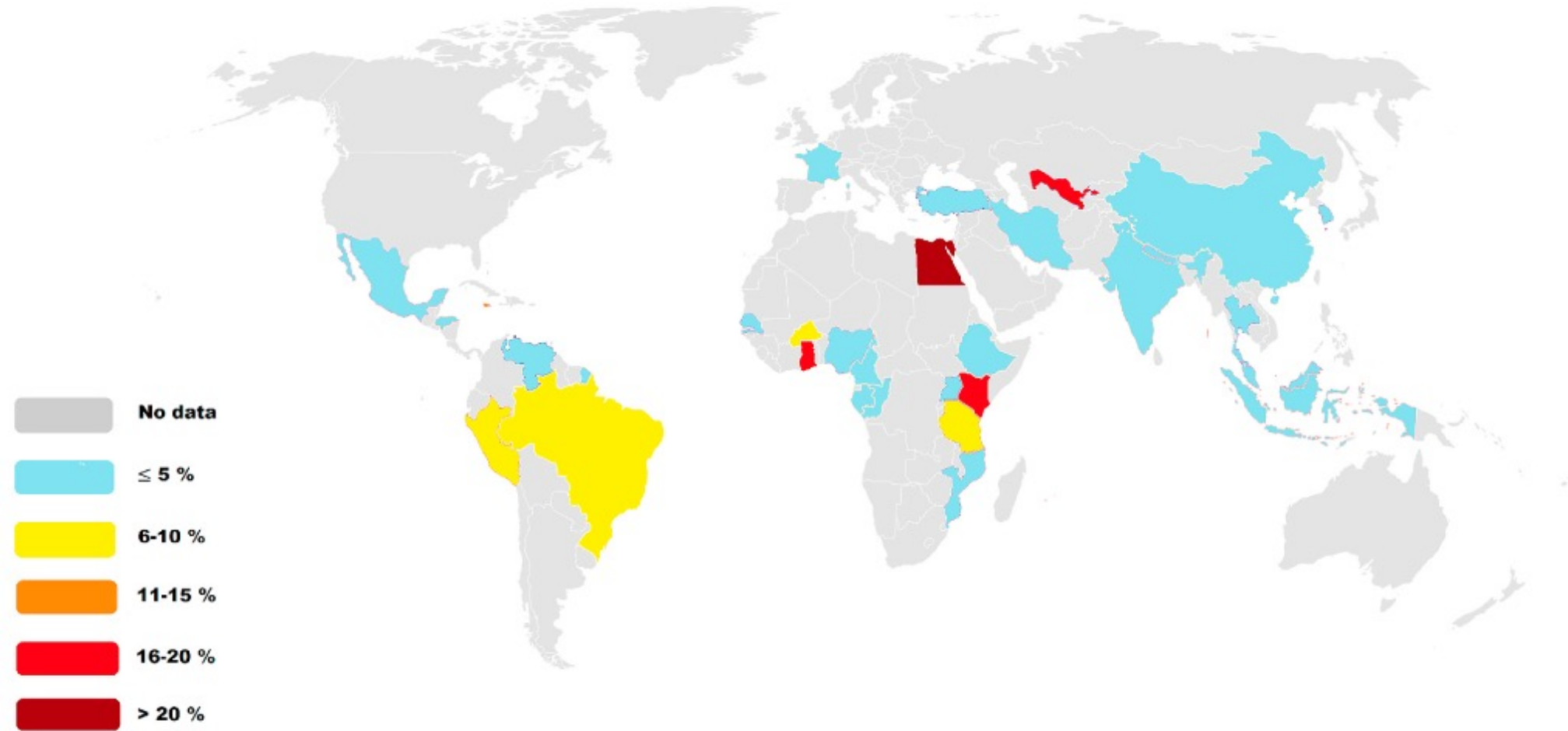


Fig. 2. Global prevalence of *G. duodenalis* infection in HIV/AIDS patients.

İzlemdeki HIV/AIDS Olgularındaki İntestinal Parazitlerin Konvansiyonel ve Moleküler Yöntemler ile Saptanması

Detection of Intestinal Parasites with Conventional and Molecular Methods in Follow-up HIV/AIDS Cases

Özer AKGÜL¹, Kadriye KART YAŞAR², Burcu SAPMAZ³, Hayriye KIRKOYUN UYSAL⁴,
Taner YILDIRMAK⁵, Funda ŞİMŞEK⁵, Ömer Faruk KARASAKAL⁶, Reyhan ÇALIŞKAN¹,
Yaşar Ali ÖNER¹

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

² Sağlık Bilimleri University Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

³ Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, İstanbul.

³ Nişantaşı University Vocational School, Istanbul, Turkey.

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

⁵ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁵ Okmeydanı Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

Human intestinal spirochetosis, a sexually transmissible infection? Review of six cases from two sexually transmitted infection centres in Barcelona

David Garcia-Hernandez¹ , Marti Vall-Mayans²,
Susanna Coll-Estrada³ , Lola Naranjo-Hans⁴, Pere Armengol²,
Mireia Alberny Iglesias⁵, María Jesús Barberá² and
Maidar Arando^{2,6} 

International Journal of STD & AIDS
2021, Vol. 32(1) 52–58

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0956462420958350

journals.sagepub.com/home/std



Key messages box

- Human intestinal spirochetosis (HIS) is a possible cause of chronic diarrhoea and affects mainly MSM and PLHIV.
- Prevailing observations are indicative of possible sexual transmission of HIS in symptomatic patients, especially by condomless anal and oro-anal intercourse. HIS should be considered in patients presenting with chronic diarrhoea that practice condomless anal and oro-anal sex.

Clostridium difficile

Salmonella

MAC

Giardia

Entamoeba

Cryptosporidium

CMV

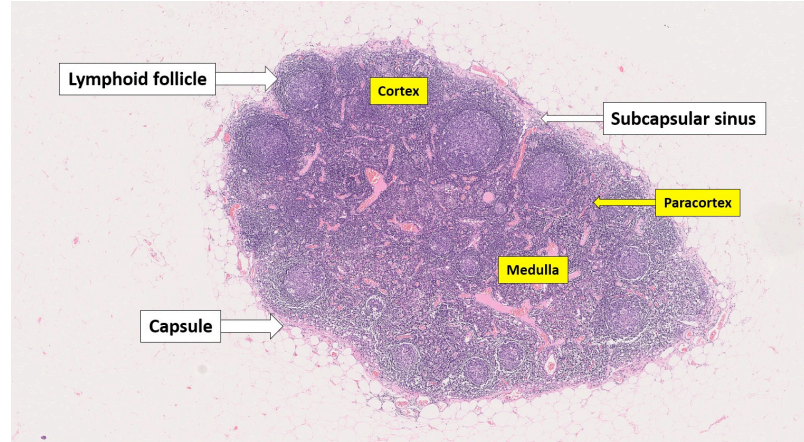
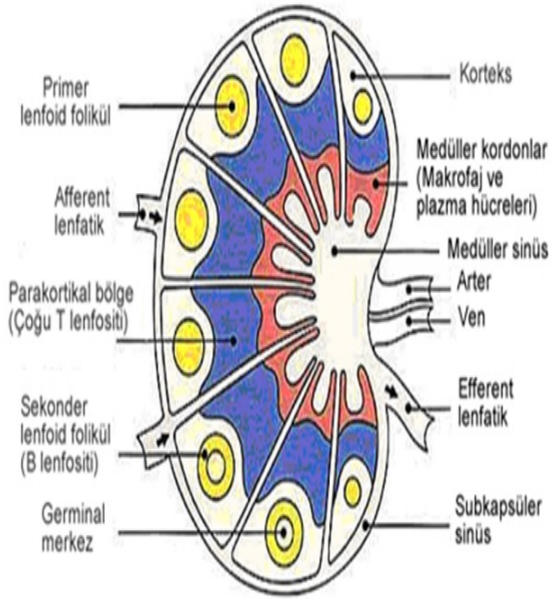
Lenf Şişliği ile Gelen Hasta

Dr. Sümeyye Kazancıoğlu

25.05.2022

Lenf Nodu

- Lenf damarlarının yolu üzerinde bulunan 1-15 mm çapında oval, yuvarlak veya böbrek şekilli kapsüllü lenfoid organlardır



KORTEKS:

FOLİKÜLER HÜCRELER

OLGUNLAŞMAKTA OLAN B-LENFOSİTLER



PARAKORTEKS:

T-LENFOSİTTEN ZENGİN



MEDULLA:

OLGUN B ve T-LENFOSİTLER VE
MAKROFAJLAR

Lenfadenopati

- Lenf nodlarının (LN) büyükük, kıvam ve sayısında oluşan anormallik
- Servikal bölgede 1 cm,
- İnguinal bölgede 1,5-2 cm' ye kadar olan lenf bezleri **normal**
- Oksipital, postaurikular, aksillar, epitroklear bölgede 0,5 cm,
- Supraklavikular bölgede 1-2 mm. den büyük lenf bezleri **patolojik**

Lenfadenopati Yaklaşım

- Anamnez

Yaş

LAP süresi

Ek semptomlar

- FM

LN lokalizasyonu,karakteri, boyutu

Tutulan LN sayısı

Tüm sistemlerin ayrıntılı fizik muayenesi

- İlk görüntüleme USG

Tablo 1. Lenfadenopati Tanısında Epidemiyolojik İpuçları

<i>Kanıt</i>	<i>Tanı</i>
Genel	
Kedi	Kedi ısırığı,toksoplasma
İyi pişmemiş et	Toksoplasma
Kene ısırığı	Lyme hastalığı,tularemi
Tüberküloz	Tüberküloz lenfadenit
Tranfüzyon yada transplant öyküsü	Sitolomegalovirüs,Hiv
Yüksek riskli seksüel alışkanlık	HIV,sfiliz,herpes simpleks, sitolomegalovirüs
İ.V ilaç kullanımı	HIV,endokardit,hepatit B
<i>Meşguliyet</i>	
Avcı	Tularemi
Balıkçı	Erizipel
<i>Seyahat</i>	
Amerika,Meksika	Koksidiyomikoz,histoplasmoz,
Güneydoğu Asya,Hindistan	Tifus
Afrika	Tripanosomiasis
Akdeniz,Çin,Afrika	Kala-Azar
Meksika,Mısır,Pakistan,Endonezya, Şili, Peru	Tifo

Tablo 2. Lenf nod grupları:yer, lenfatik drenaj, ayırıcı tanı

<i>Yer</i>	<i>Lenfatik drenaj</i>	<i>Nedenler</i>
Submandibuler	Dil,submaksiller gland,dudak ve ağız Konjunktiva	Boyun,baş,sinüsler, kulaklar Gözler, farinks ve saçlı deri enf.
Submental	Alt dudak,damak,dil, yanak derisi	EMN, toksoplasma, EBV,CMV
Juguler	Dil,tonsil,parotis	Farenjit, kızamık
Posterior servikal	Saçlı deri ve boyun, pektoraler cildi, Servikal ve aksiler nodlar	Tbc,lenfoma, Baş ve boyun Ca
Suboksipital	Saçlı deri ve baş	Lokal enfeksiyon
Postaurikuler	Dış kulak yolu, saçlı deri	Lokal enfeksiyon
Preaurikuler	Göz kapakları ve konjunktiva Temporal bölge	Dış kulak yolu enfeksiyonu
Sağ supraklaviküler nod	Mediasten, Akciğerler Özefagus	Akciğer, GİS, Retroperitoneal. Ca
Sol supraklaviküler nod	Toraks, abdomen	Lenfoma,torasik veya retroperitoneal Ca Bakteriyal veya fungal enfeksiyon
Aksiller	Kol, torasik duvar, meme	İnfeksiyonlar, kedi ısırığı, lenfoma,meme Ca silikon implantları, brucella, melanoma
Epitroklear	Ön kolun unlar yüzü ve el	Enfeksiyonlar, lenfoma,sarkoidoz, Tularemi,sekonder sfiliz
İnguinal	Penis, skrotum, perine, vulva Vagina, perine, abdominal duvar Aşağı anal kanal	Bacak va ayak enfeksiyonları Seksüel yolla geçen hastalıklar Lenfoma, pelvik Ca

Lenfadenopati

Yaklaşım

- Lokalize LAP için anamnez ve fizik muayene bulguları ile benign veya kendi kendini sınırlayan bir süreci düşündürürse takip edilebilir

(4 hafta kadar)

- Bu sürede yeni semptom ortaya çıkması durumunda veya LN hızlı değişiklikler fark edilir veya başka LAP gelişirse erken başvuru önerilmeli ve araştırılmalı
- Nedeni açıklanamayan,
- 3-4 haftadan uzun süren,
- Yüksek riskli: Supraklavikular LAP, eşlik eden semptom varlığı (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) durumunda biyopsi yapılmalı

Lenfadenopati

Yaklaşım

- Reaktif süreçler düşünülüyor ise ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir, ancak malignite ön tanısı durumunda eksizyonel biyopsi planlanmalı
- En büyük
- En riskli (Supraklavikular>.....> İnguinal)
- Kolay ulaşılabilir LN tercih edilmeli

Jeneralize- Lokalize Lenfadenopati

- Bu ayırım ayırıcı tanıda çok önemli
- Sistemik bir hastalık göstergesi olan jeneralize LAP hemen araştırılmalı
- Lokalize LAP saptandığında diğer bölgelerin muayenesi ve görüntüleme önemli
- Lokalize LAP en sık baş boyun bölgesinde
- Genellikle reaktif büyüyen servikal ve inguinal LN 3-4 hafta izlenebilir



Lenfadenopati-Etyoloji

Malignancies

Infectious

Autoimmune Disorders

Miscellaneous/unusual conditions

Iatrogenic causes

- **C**ancer
- **H**ypersensitivity
- **I**nfection
- **C**ollagen vascular diseases
- **A**typical LPD
- **G**:Granulomatous (Tüberküloz, histoplazmoz, mikobakteriyel enfeksiyonlar kriptokok, kedi tırmığı)
- **O**thers



Lenfadenopati-Etyoloji

HIV Enfeksiyonu

- Kolombiya'da 120 HIV hastasının eksizyonel biyopsi sonuçları
- %58 enfeksiyonlar, %32,5 reaktif LN, %6,6 neoplastik hastalıkları ve % 2,5 normal bulgular
- % 48,3 ile en sık tanı tüberküloz

Table I *Diagnosis of HIV-Positive Cases*

Cytologic diagnosis	No. of cases
PGL	10
Infection	
Tuberculosis	8
Suggestive of tuberculosis	1
Fungal infection	
Cryptococcosis	2
Histoplasmosis	1
Malignancy	
Non-Hodgkin's lymphoma	1
Squamous cell carcinoma	1
Nondiagnostic	1
Total cases	25

Main causes of non-neoplastic lymphadenopathy associated with HIV infection.

1. Infections

2. Reactive changes:

- a. Persistent generalized lymphadenopathy
- b. Castleman disease
- c. Kikuchi-Fujimoto disease
- d. Progressive transformation of germinal centers
- e. IgG4-associated disease
- f. Rosai Dorfman disease

Lenfadenopati-Etyoloji

HIV Enfeksiyonu

- En sık servikal, sonrasında jeneralize LAP
- 30 hastaya İİAB

Frequency and proportion of etiologies of lymphadenopathy in HIV/AIDS patients.

Etiology	Diagnosis (n)	Study patients (n=72)	Localized LAP (n=45)	Generalized LAP (n=27)
Tuberculosis	Definite (8) Probable (16)	24 (33.3%)	15 (33.3%)	9 (33.3%)
Lymphoma	Definite (6) Probable (6)	12 (16.6%)	3 (6.6%)	9 (33.3%)
Toxoplasmosis	Definite (4) Probable (1)	5 (6.9%)	1	4 (14.8%)
Cytomegalovirus	Definite (1) Probable (2)	3	2	1
Kaposi's sarcoma	Lymph node pathology (1) Palatine lesion pathology (1)	2	1	1
Leishmaniosis	Skin pathology (1) Bone marrow culture+serology (1)	2	1	1
<i>Streptococcus pyogen</i>	Lymph node smear+culture (1) Lymph ulcer smear+culture (1)	2	2	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood/lymph node culture+pathology (1) Lymph node smear+culture (1)	2	2	0
Varicella	Lymph node pathology+skin rash+response to treatment (2)	2	2	0
Herpes simplex	Serology+clinical+response to treatment (2)	2	2	0
Oral cavity infection	Clinical infection+response to treatment (1)	1	1	0
Unknown	N/A	13 (18.0%)	11 (24.4%)	2

Lenfadenopati HIV+ / -

- 453 HIV + ve and 136 genel popülasyonda servikal LAP İİAB sonuçları değerlendirilmiş

Diagnosis	HIV positive patients(cases)	HIV negative patients(cases)	Total	P value	P value ^a
Benign lesions					
Reactive lymphoid hyperplasia	131(28.9%)	51(37.5%)	182	0.058	0.232
Non-specific inflammation	90(19.9%)	26(19.1%)	116	0.847	0.397
Suppurative lymphadenitis	11(2.4%)	8(5.9%)	19	0.046	0.282
Granulomatous lymphadenitis	5(1.1%)	0	5	0.219	0.995
Kikuchi disease	1(0.2%)	1(0.7%)	2	0.364	0.726
Opportunistic infections	190(41.9%)	17(12.5%)	207	0.000	< 0.001
Mycobacterial infection	174(38.4%)	17(12.5%)	191	0.000	< 0.001
Tuberculosis	155(34.2%)	17(12.5%)	172	0.000	< 0.001
Nontuberculous mycobacteria	19(4.2%)	0(4.2%)	19	0.015	0.996
Cryptococcosis	7(1.5%)	0	7	0.145	
Talaromyces marneffeii	7(1.5%)	0	7	0.145	
Other fungus	2(0.4%)	0	2	0.438	
Epidermal inclusion cyst	2(0.4%)	4(2.9%)	6	0.011	0.008
Lipoma	1(0.2%)	0	1	0.583	0.994
Vascular lesions	0	1(0.7%)	1	0.068	0.993

Malignant lesions					
lymphoma	12(2.6%)	9(6.6%)	21	0.029	0.296
Hodgkin lymphoma	1(0.2%)	0	1	0.583	
Non Hodgkin lymphoma	11(2.4%)	9(6.6%)	20	0.018	0.223
Kaposi's sarcoma	4(0.9%)	0	4	0.272	0.996
Metastatic carcinoma	3(0.7%)	19(14%)	22	0.000	< 0.001
squamous cell carcinoma	3(0.7%)	12(8.8%)	15	0.000	0.003
adenocarcinoma	0	3(2.2%)	3	0.002	0.993
small cell carcinoma	0	3(2.2%)	3	0.002	0.993
hepatocellular carcinoma	0	1(0.7%)	1	0.068	
Unsatisfactory aspirates	3(0.7%)	0	3	0.341	0.996
Total	453	136	589	-	

Lenfadenopati HIV+ / -

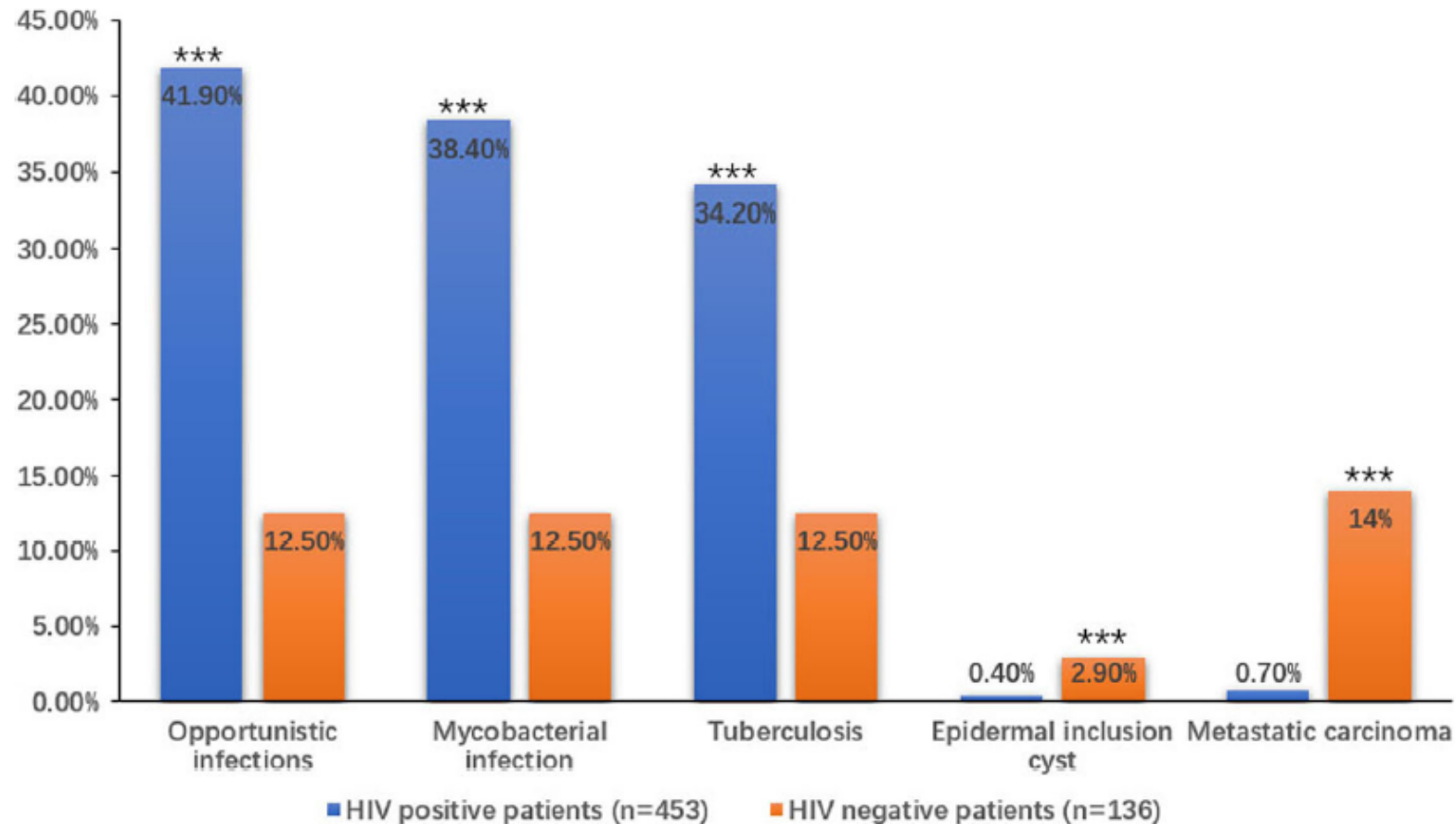


Fig. 1 The positive rate of Opportunistic infections including Mycobacterial infection that are mainly tuberculosis in HIV/AIDS patients is significantly higher, and the positive rate of Epidermal inclusion cyst and Metastatic carcinoma is markedly lower than that in HIV negative patients

HIV ilişkili Lenfadenopati

- HIV enfeksiyonunun herhangi bir döneminde, hastalığın kendisinin yol açtığı LAP görülebilir
- Akut HIV enfeksiyonu
Reaktif LAP (%50-70 hastada görülmekte)
Ateş, HSM
- Kronik HIV enfeksiyonu
- İleri evre hastalık/AIDS
Düşük CD4 sayısı! Enfeksiyonlar ve maligniteler

Persistent Jeneralize Lenfadenopati *

Persistant Jeneralize Lenfadenopati

- HIV hastalarında jeneralize LAP'ın en sık nedeni ve LN biyopsi sonuçlarının yaklaşık %50'sini oluşturmakta
- İnguinal bölge dışındaki en az iki bölgede, üç aydan daha uzun süredir devam eden büyümüş LN (> 1 cm)
- Genellikle simetrik, orta derecede büyümüş, hareketli, ağrısız, plastik kıvamlı
- Servikal, submandibular, oksipital ve aksillar bölgede
- HIV pozitif hastada ciddi immünsüpresyon ya da diğer klinik belirtiler yoksa simetrik lenfadenopati için ileri inceleme genellikle gerekmez

Persistant Jeneralize Lenfadenopati

- Patoloji:
- Evre I: Reaktif germinal merkezleri olan büyümüş lenfoid foliküller ile karakterize. Germinal merkeze penetre olan küçük lenfosit kümeleri folikül lizisi ve germinal merkezin destrüksiyonu ile sonuçlanır
- Evre II: Lenfosit miktarında azalma, plazma hücrelerinin birikimi ve küçülmüş germinal merkezler görülür
- Evre III: Foliküller neredeyse tamamen kaybolmuştur ve tamamen destrükte olmuş (burned-out) germinal merkezler mevcuttur. Plazma hücrelerinde artış ve lenfositlerde azalma mevcuttur. LN içindeki damarların proliferasyonu görülür

LAP-Enfeksiyonlar

TABLE 97-1 Forms of Lymphadenitis							
DISEASE	INFECTING ORGANISM	REGIONAL	REGIONAL WITH SUPPURATION (OR CASEATION)	INGUINAL BUBO FORMATION	ULCEROGLANDULAR	OCULOGLANDULAR	GENERAL
Bacterial							
Pyogenic	Group A or B streptococci, <i>Staphylococcus aureus</i>	+	+				
Scarlet fever	Group A streptococci	+	+				+
Diphtheria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	+					
Fusospirochetal angina	<i>Prevotella melanogenica</i> , peptostreptococci, etc.	+					
Scrofula	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	+				
	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	+	+				
	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	+	+				
Miliary tuberculosis	<i>M. tuberculosis</i>	+					+
Brucellosis	<i>Brucella</i>	+					+
Leptospirosis	<i>Leptospira</i>	+					+
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	+					+
Chancroid	<i>Haemophilus ducreyi</i>	+					
Raguel	<i>Yersinia pestis</i>	+	+	+			
Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	+	+	+	+	+	
Rat-bite fever	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	+					
	<i>Spirillum minus</i>	+			+		
Anthrax	<i>Bacillus anthracis</i>	+	+		+		
Listeriosis	<i>Listeria monocytogenes</i>	+					
Melioidosis	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	+	+	+			
Glanders	<i>Burkholderia mallei</i>	+	+	+			
Cat-scratch disease	<i>Bartonella henselae</i>	+	+	±	±	±	
Typhoid fever	<i>Salmonella typhi</i>	+					
Mycotic							
Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	+					
	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	+					
Coccidioidomycosis	<i>Coccidioides immitis</i>	+					
Paracoccidioidomycosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+					
Cryptococcosis	<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+				

LAP-Enfeksiyonlar

TABLE 97-1 Forms of Lymphadenitis—cont'd

DISEASE	INFECTING ORGANISM	REGIONAL	REGIONAL WITH SUPPURATION (OR CASEATION)	INGUINAL BUBO FORMATION	ULCEROGLANDULAR	OCULOGLANDULAR	GENERAL
Rickettsiae							
Boutonneuse fever, etc.	<i>Rickettsia conorii</i>	+					
Scrub typhus	<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	+					
Rickettsialpox	<i>Rickettsia akari</i>	+					
Chlamydiae							
Lymphogranuloma venereum	<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	+	+			
Viral							
Measles	Measles virus						+
Rubella	Rubella virus						+
Infectious mononucleosis	Epstein-Barr virus						+
Cytomegalovirus mononucleosis	Cytomegalovirus						+
Dengue fever	Dengue virus						+
West Nile fever	West Nile virus						+
Lassa fever	Lassa fever virus						+
Oropharyngeal herpes infection	Herpes simplex virus type 1	+	±				+
Genital herpes infection	Herpes simplex virus type 2	+					
Primary HHV-6 infection	Human herpesvirus 6	+					
Primary HHV-7 infection	Human herpesvirus 7	+					
Chicpox	Chicpox virus	+	±				
Pharyngoconjunctival fever	Adenovirus (types 3 and 7)	+	+				
Epidemic keratoconjunctivitis	Adenovirus (types 8 and 19)	+					
AIDS, AIDS-related complex	Human immunodeficiency virus						+
Protozoan							
Kala-azar	<i>Leishmania donovani</i>						+
African trypanosomiasis	<i>Trypanosoma brucei</i>				+		+
Chagas' disease	<i>Trypanosoma cruzi</i>					+	+
Toxoplasmosis	<i>Toxoplasma gondii</i>	+				+	+
Helminthic							
Filariais	<i>Wuchereria bancrofti</i>	+					+
	<i>Brugia malayi</i>	+					+
Loiasis	<i>Loa loa</i>			+			
Onchocerciasis	<i>Onchocerca volvulus</i>			+			

Enfeksiyonlar

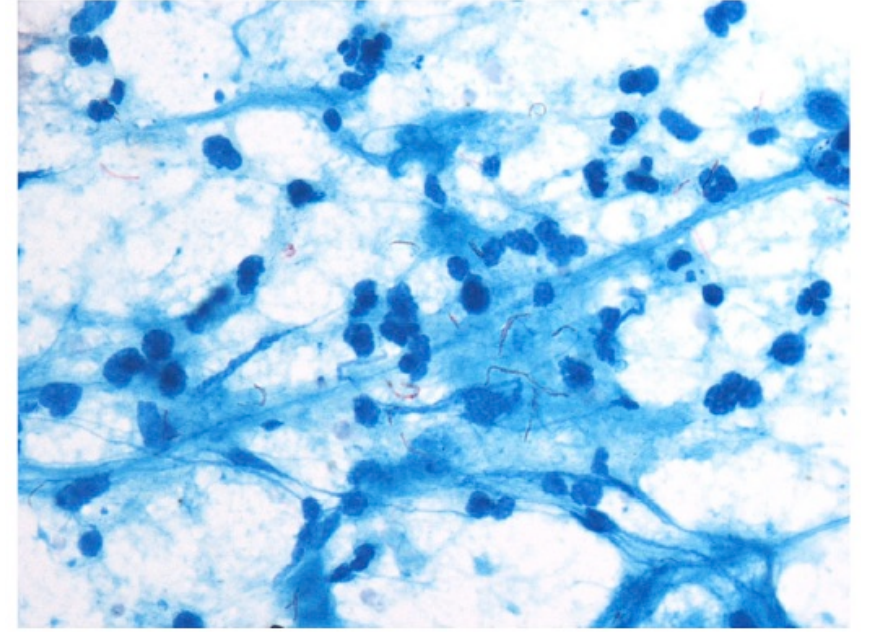
- HIV hastalarında LAP'ın 2. en sık sebebi
- Tüberküloz endemik ülkelerde sık, diğer ülkelerde tüberküloz dışı mikobakteriler (*Mycobacterium avium* complex, MAC) etken

TABLE 1: Comparison of Mycobacterial Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections in Patients With HIV Infection

Feature	Mycobacterial Tuberculosis	Nontuberculous Mycobacterial Infection
Transmission	Person to person	Environment to person
Lymph node attenuation	Central or diffuse hypoattenuation (93% of cases)	Central or diffuse hypoattenuation (14% of cases); clustered lymph nodes typical
Presence of visceral lesions	More common (73% of cases)	Less common (20% of cases)
Individual node size	Typical mean, 4 cm	Typical mean, 2 cm

Tüberküloz

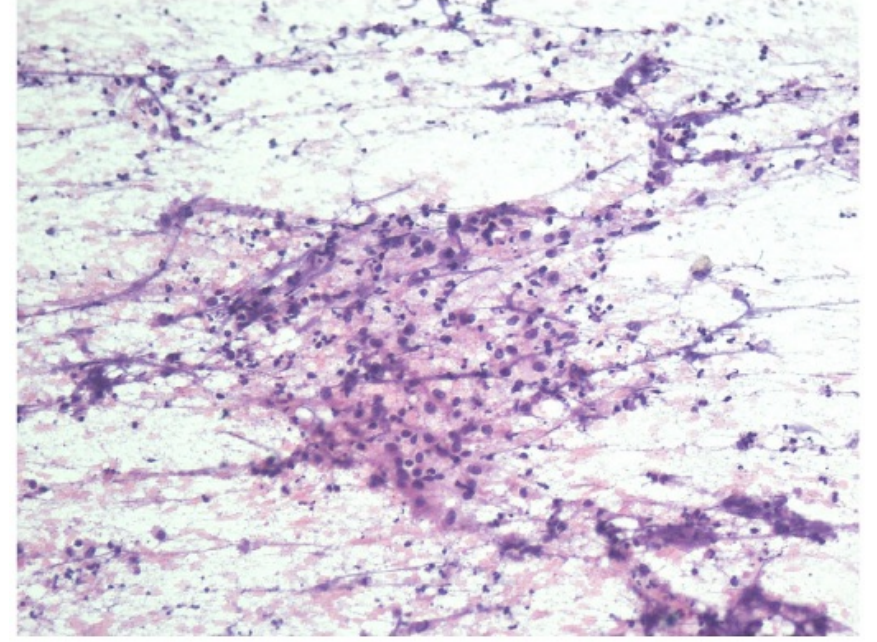
- 100 HIV tanılı hasta, İİAB
- %72 WHO klinik evre 4
%24 evre 1, %4 evre 2 ve %4 evre 3
- En sık axillar LAP (%84) (%26 lokalize axilla)
- %60 servikal LAP (12% lokalize servikal)
- % 52 jeneralize LAP



Cytological examination	Number of patients put to culture (76)	AFB+VE in ZN-stained smears	TB culture in LJ-media +ve (60)	Fungal culture in SDA media +ve
Reactive hyperplasia (40)	27	2	15	0
Caseation necrosis (40)	40	32	40	0
Caseation necrosis and ill-formed epithelioid cell granuloma (16)	5	5	5	0
Epithelioid cell granuloma	2	0	0	2
NHL (2)	0	0	0	0

Tüberküloz

- CD4 sayısı $>350/\mu\text{L}$ olan hastaların %70'inde reaktif hiperplazi ($p=0.047$).
- CD4 sayısı $<50/\mu\text{L}$ olan hastaların %71'inde kazeifikasyon nekrozu ve ARB+
- En düşük ARB+lığı CD4 sayısı $>350/\mu\text{L}$ olan hastalarda
- ARB+lığı ve düşük CD4 sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmuş ($p=0.017$)



CD4+ count	No of patients	Reactive hyperplasia (%)	Caseation necrosis (%)	Caseation necrosis+ ill-formed granuloma (%)	Granuloma (%)	NHL	AFB +ve (%)
0-50	28	4 (14.3)	20 (71)	4 (14.3)	0	0	20 (71.43)
>50-200	36	14 (38.89)	12 (33.33) k3	10 (27.77)	0	0	16 (44.44)
>200-350	16	8 (50)	4 (25)	1 (6.25)	2 (12.5)	1	4 (25)
>350	20	14 (70)	4 (20)	1 (5)	0	1	4 (20)
Total	100	40	40	16	2	2	44

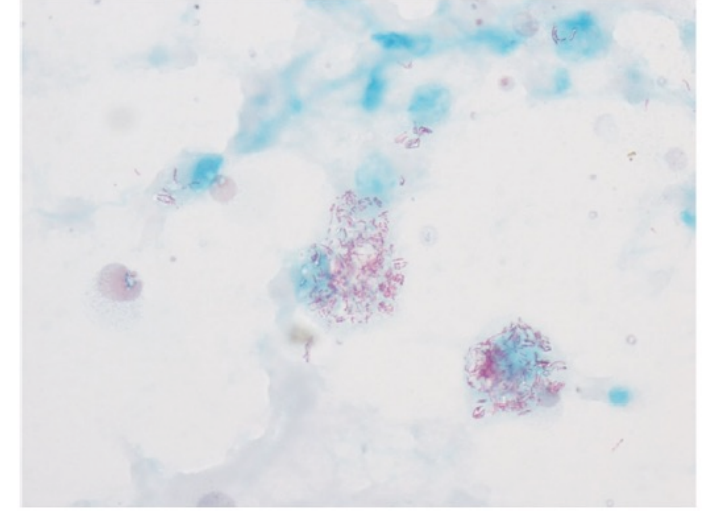
Tüberküloz

- 15 HIV+
- EBUS

Characteristics	Total n = 15	Microbiological results	
Demographic characteristics		Positive smear for acid-fast bacilli:	1 (7%)
Age (years)	50 ± 11	Positive culture	
Male sex	12 (80%)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (13%)
HIV infection		<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	3 (20%)
CDC stage C	6 (40%)	Xpert MTB/RIF	
Nadir CD4 cell count (/mm ³)	195 ± 162	Positif for <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (13%)
Zenith viral load (copies/ml)	265 031 ± 325 260	Negatif for rifampin resistance mutation	2 (13%)
CD4 cell count (/mm ³)	345 ± 292	Side effects	
Time between HIV diagnosis and EBUS-TBNA (years)	14 ± 11	Bronchospasm	1 (7%)
Antiretroviral initiated at the time of EBUS-TBNA	11 (73%)	Diagnosis after EBUS-TBNA	
Viral load < 20 copies/ml	7 (47%)	Tuberculosis	2 (13%)
Chest computed tomography		Infection à <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	3 (20%)
Lymphnode stations involved		Adenocarcinoma	1 (7%)
2	3 (20%)	Epidermoid carcinoma	2 (13%)
4	8 (53%)	Non-small cell carcinoma	1 (7%)
6	1 (7%)	Castelman disease	1 (7%)
7	7 (47%)	Sarcoidosis	1 (7%)
10	2 (13%)	Professional dustiness	1 (7%)
11	4 (27%)	Surgical procedures following EBUS-TBNA	
12	1 (7%)	Mediastinoscopy	1 (7%)
Lymphnode size (cm)	2.25 ± 0.62	Thoracoscopy	1 (7%)
PET/CT results			
SUV max	7.6 ± 2.8		

Tüberküloz-dışı Mikobakteriler

- 33 y kadın hasta
- HIV tanılı + PCP öyküsü, ancak ART kullanımı yok
- CD4 sayısı 4/ μ l ve HIVRNA 3.1 milyon kopya/mL
- Kusma+ karın ağrısı
- Btde boyun ve intraabdominal yaygın LAP+, Lenfoma?
- Lap. Mezenter LAP biyopsi: Non-nekrotizan granülom ve ARB+
- Kan ve periton kültüründe Mycobacterium avium complex
- 18 ay anti-mikobakteriyel tedavi ? ile şifa



IRIS-MAC

- IRIS' te LAP sık görülen bulgu
- Tüberküloz endemik olmayan ülkelerde MAC enfeksiyonu IRIS'in en sık enfeksiyöz komplikasyonu
- Bu enfeksiyona atfedilen IRIS gelişimini MAC profilaksisi engellemez
- 3 klinik form:

Periferik LAP (33%),

Pulmoner-torasik form (29%)

İntraabdominal form (25%)

(Morbidite yüksek)



TABLE 2: Diseases Associated With Immune Reconstitution Syndrome After Highly Active Antiretroviral Therapy

Type of Condition	Disease
Infectious	
Mycobacterial	Mycobacterial tuberculosis, nontuberculous mycobacterial infections
Fungal	Cryptococcal infections, <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia, histoplasmosis
Viral	Cytomegalovirus infection, hepatitis B or C, herpes simplex infection, progressive multifocal leukoencephalopathy
Neoplastic	Kaposi sarcoma, lymphoma
Inflammatory	Sarcoidosis
Autoimmune	Polymyositis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Graves disease

Toksoplazma

- En sık klinik ensefalit

(Fokal santral sinir sistem lezyonları görülebilmekte)

- LAP ile prezente olabilir, genellikle baş ve boyun bölgesi
- Histolojik olarak foliküler hiperplazi ve monositoid B-lenfosit agregatları ve tabakaları gözlenir. Monositoid hücreler subkapsüler ve paratrabeküler alanlarda ve epiteloid hücrelerde bulunur ve folikülleri istila eder. Granülom görülmez
- Tanı Giemsa veya immunhistokimyasal boyama ile trofozoit görülmesi veya PCR ile saptanması

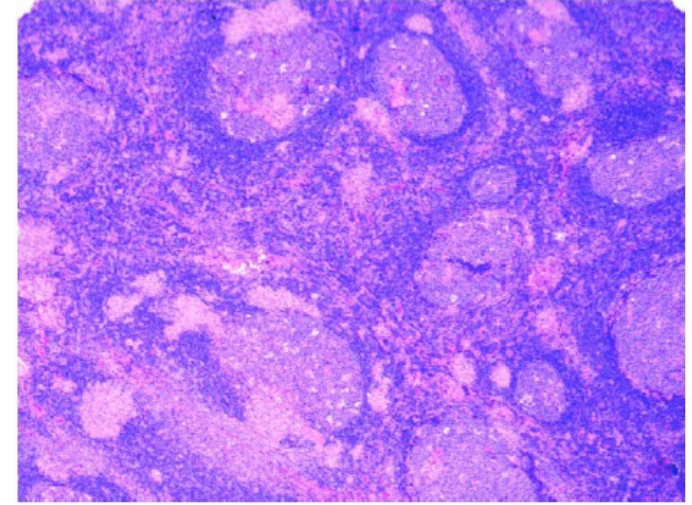


Fig. 3. *Toxoplasmic lymphadenitis in a patient with HIV infection.* Reactive follicle, epithelioid histiocytes, some in clusters, in paracortex, encroaching a germinal center.

Lenfoma

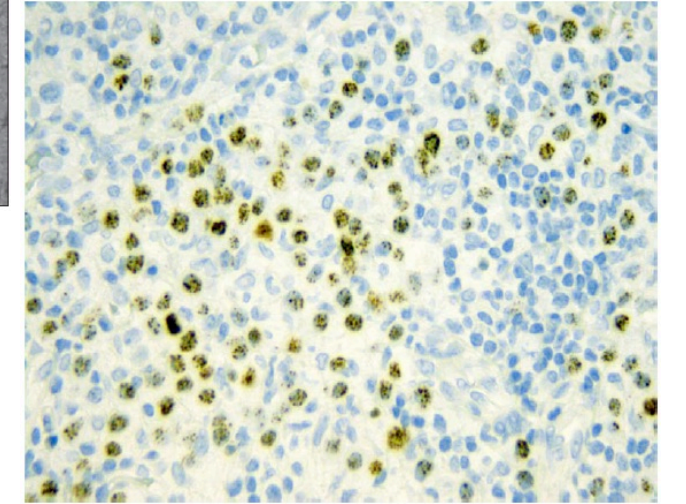
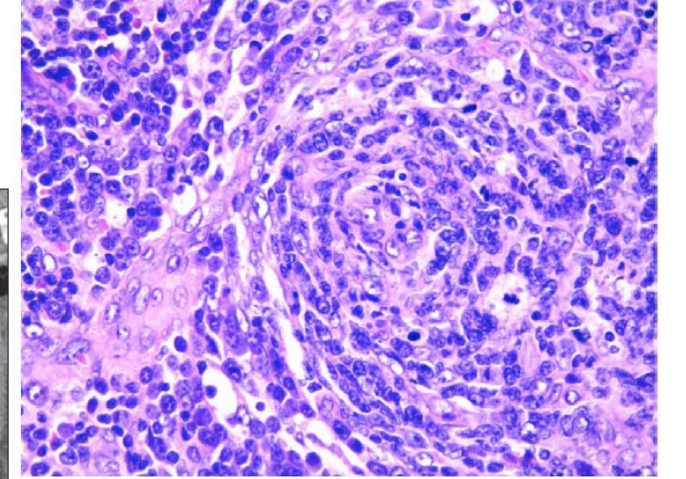
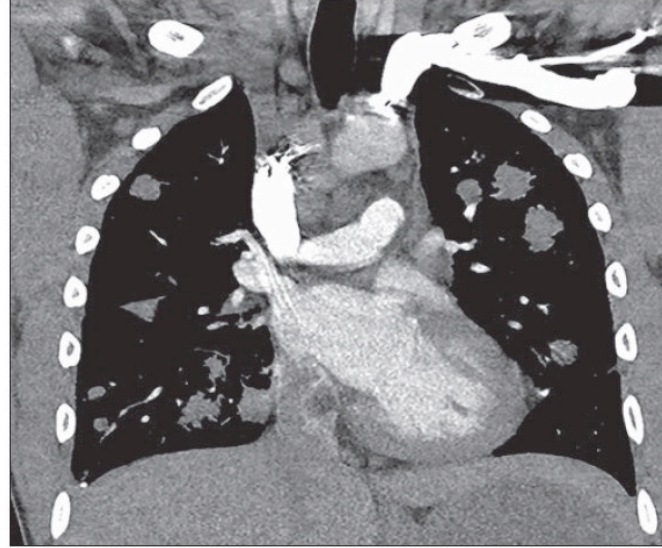
- Lenfoma insidansı HIV hastalarında belirgin artmıştır
- HIV hastalarında non-Hodgkin lenfoma riski genel popülasyona göre 60-200 kat yüksek
- Bu risk ART ile azalmakla birlikte HIV hastalarının yaklaşık %5-20'sinde non-Hodgkin lenfoma gelişmekte
- HIV hastalarında daha genç yaşlarda (ortalama yaş 37) görülmekte (Genel popülasyonda 65 yaş)
- En sık lokalizasyon boyun (%50)
- Generalize LAP ile karakterize, generalize HIV LAP'tan ayırmak güç
- Lenfomada orantısız daha büyük LAP ve LN dışı tutulum mevcut (santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kemik iliği)

Castleman Hastalığı

- Lenfatik dokuda B-lenfosit ve plazma hücre proliferasyonu ile karakterize
- Jeneralize LAP, multisentrik veya unisentrik,
- HIV hastalarında tipik olarak multisentrik ve human herpesvirus-8 (HHV-8) ile ilişkili, kötü prognozlu
- Kaposi Sarkomu sıklıkla eşlik etmekte
- Kaposi Sarkomundan farklı olarak CD4 sayısı ve ART'den bağımsız
- HIV ve Castleman hastalığı birlikteliğinde non-Hodgkin lenfoma riski 15 kat artmakta
- Lenfomadan ayırmak zor olabilmekte
- Yaşam süresi aylar ile sınırlı, tedavi rituksimab

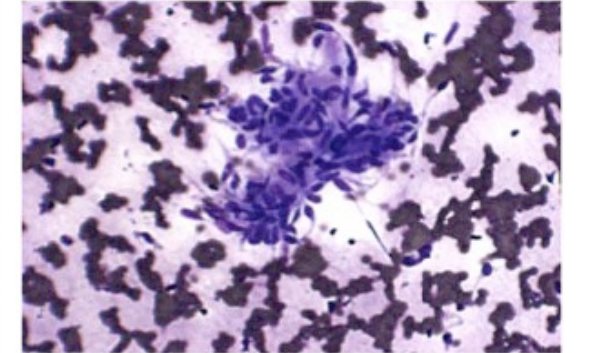
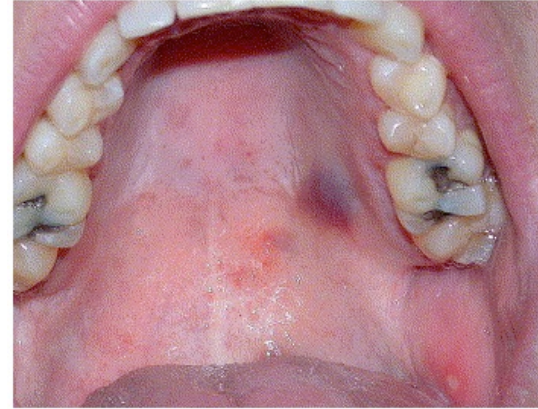
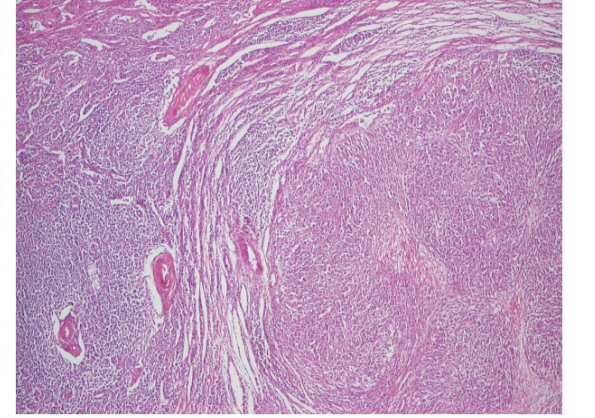
Castleman Hastalığı

- Sistemik bulgular görülmekte
- Diffüz pulmoner infiltratlar
- Plevral ve perikardiyal efüzyon
- HSM ve asit
- Patoloji:
- Lollipop lezyonlar: Skleroze germinal merkezlerin etrafında hyalinize damarlar
- Soğan kabuğu: Marginal zonlarda katmanlaşma



Kaposi Sarkomu

- Vasküler kaynaklı tümöral lezyon
- HHV-8 ilişkili
- Sıklıkla mukokütanöz tutulum, sonrasında visseral tutulum
- Visseral tutulumda en sık LAP (%72) sonrasında akciğer ve GİS (%50)
- Kraniofasyal ve oral mukozada tipik mor polipoid lezyonlar



Sonuç olarak,

- HIV hastalarında LAP sık karşılaşılan klinik bir durum
- HIV enfeksiyonunun herhangi bir döneminde, hastalığın kendisinin yol açtığı LAP görülebilmekte, persistant jeneralize LAP en sık
- Hastanın immun durumu (CD4 sayısı) önemli
- Enfeksiyonlar araştırılmalı, en sık tüberküloz
- IRIS ve MAC enfeksiyonları akılda tutulmalı
- İİAB ve malignite ön planda düşünülüyor ise eksizyonel biyopsi planlanmalı

