

HIV/AIDS ve Tüberküloz Olgusuna Yaklaşım

Uz. Dr. Esra Zerdali

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- 39 yaşında kadın hasta
- 4 aydır terleme, halsizlik, kilo kaybı şikayetleri
- Dış merkezde çekilen toraks BT tbc ile uyumlu
- Yedikule EAH'nde yapılan balgamda ARB (+++)
- 14.08.2014'te INH+RIF+EMB+PZA
- Yedikule EAH'nde yapılan tetkikte anti-hiv (+)
- 10.09.2014'te hastanemize müracat etti

- FM'de patolojik bulgu yok
- WBC: 3790 Lenfosit:370 Hgb: 9,4 g/dl PLT:288000
- Üre: 26 mg/dl kreatinin:0,46 mg/dl
- ALT:26 U/L AST:66 U/L (↑)
- GGT:88 U/L(↑) amilaz:198 U/L (↑)
- T. Kol:174 mg/dl LDL:88 mg/dl TG:191 mg/dl (↑)
- T. Pr: 8,1 g/dl (↑) Alb:3,4 g/dl (↓)
- ESR:60 mm/s (↑) CRP:8 mg/dl

- HBsAg (-) antiHBcAg (-) antiHCV (-)
- antiHAV IgG (+)
- VDRL-RPR (-)
- Toxoplasma IgG (-) CMV IgG (+)
- HIV-RNA: 101403 kopya/ml
- CD4 sayısı: 6,4 (%1,6)

- Hastaya 20.09.2014'te tenofovir/emtrisitabin 1*1 tb, lopinavir/ritonavir 2*2 tb, TMP-SXT 1*1 tb, azitromisin 1*1250 mg haftada bir olmak üzere başlandı.
- Rifampisin tedavisi rifabutinle değiştirildi.
- 02.10.2014'te HIV-RNA: 1168 kopya/ml
CD4 sayısı:8,4 (%2,8)

- Takipli olduğu VSD tarafından hastanın 13.10.2014'te EMB ve PZA tedavisi kesildi.
- Yedikule EAH'nde yapılan mikobakteri kültür antibiyogram sonucu RİF duyarlı, INH-SM-ETB dirençli olarak geldi.
- Yedikule EAH'nde MDR konseyinde tedavisi Rifabutin+ ETB+ PZA+ amikasin+ moksifloksasin olarak düzenlenmiş.

- 28.11.2014'te HIV-RNA: 107 kopya/ml
CD4:95 (%4,1)
- Hasta rutin kontrollerine geliyor, herhangi bir şikayeti yok
- 13.01.2015'te kreatinin:1 (↑)

- 16.02.2015'te HIV-RNA (-) CD4: 23 (%4,6)
T. kol:246 mg/dl (↑) LDL:155 mg/dl (↑)
TG:158 mg/dl (↑)
T. Pr:9,1 g/dl (↑) albümin:4 g/dl
amilaz:213 U/L (↑)
CRP:9 mg/dl ESR:120 mm/s (↑)
üre:51 mg/dl (↑) Kreatinin:2,5 mg/dl (↑)

- Hasta nefroloji ile konsülte edildi.
- GFR:23 ml/dk kabul edildi.
- Tenofovir-emtrisitabin kesildi, lamivudin ve zidovudin başlandı.
- Lopinavir/ritonavir tedavisine devam edildi.
- Anti-tbc tedavinin düzenlenmesi için Yedikule EAH'ne yönlendirildi.

- 26.02.2015'te üre:87 mg/dl (↑)
kreatinin:5,09 mg/dl (↑)
- Hasta ABY kabul edildi, tüm tedavileri kesildi ve servise yatış için yönlendirildi ama hasta kaçtı.
- 06.03.2015'te üre:98 mg/dl (↑)
kreatinin:8,79 mg/dl (↑)

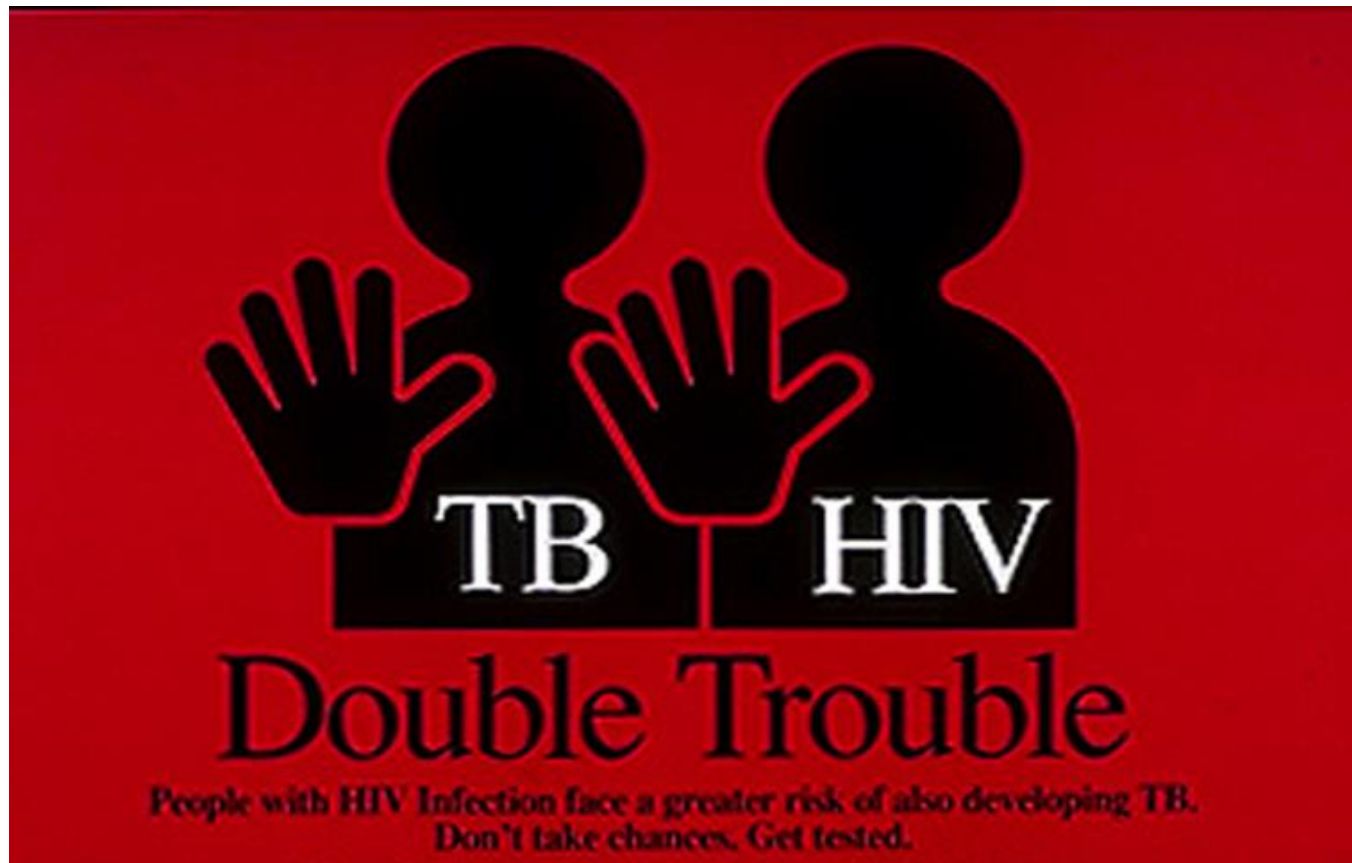
- 06.03.2015'te hasta ABY tanısıyla servisimize yatırıldı ve aldığı tüm tedaviler kesildi.
- Nefroloji ve üroloji konsültasyonu sonucu çekilen batın usg'de sağ böbrekte grade 3 hidronefroz saptandı.
- Batın BT: Distal üreter komşuluğunda 26x21 mm boyutlarında distal üreteri infiltre edip daraltan, serviks uteri ve sağ overle yakın komşuluk gösteren kitle lezyonu izlendi. Kitle orijini net olarak ayrılamadı.

- Üroloji konsültasyonu sonucu istenen batın mr+ ürografide özellik saptanmadı.
- Nefrolojinin önerileri doğrultusunda yapılan takiplerinde kreatininde gerileme olmadı, ART ve anti-tbc tedavinin yeniden başlanabilmesi için hastanın hemodialize alınmasına karar verildi.

- Hastaya anti-tbc tedavi moksifloksasin+ Rifabutin+ PZA olarak başlandı.
- ART lamivudin ilk doz 150 mg sonra 25 mg/gün, zidovudin 3*100mg ve lopinavir/ritonavir 2*2 tb olarak başlandı.
- Hasta haftada 2 gün hemodialize girmek üzere taburcu edildi.

- 18.05.2015'te HIV-RNA: 434179 kopya/ml
CD4:11(%2,1)
ESR:115 mm/s CRP:8 mg/dl
üre:53 mg/dl kreatinin:2,28 mg/dl
T. kol: 133 mg/dl LDL:60 mg/dl TG:137mg/dl
T. Pr: 8,4 g/dl Albümin:3,4 g/dl
Amilaz:339 U/L (↑)
- Hastanın ART'yi düzenli kullanmadığı öğrenildi.

- 17.08.2015'te HIV-RNA: 371 kopya/ml
CD4:10 (%3,2)
- Kreatinin: 2,56 mg/dl
- Hasta bu tarihten sonra kontrole gelmedi.

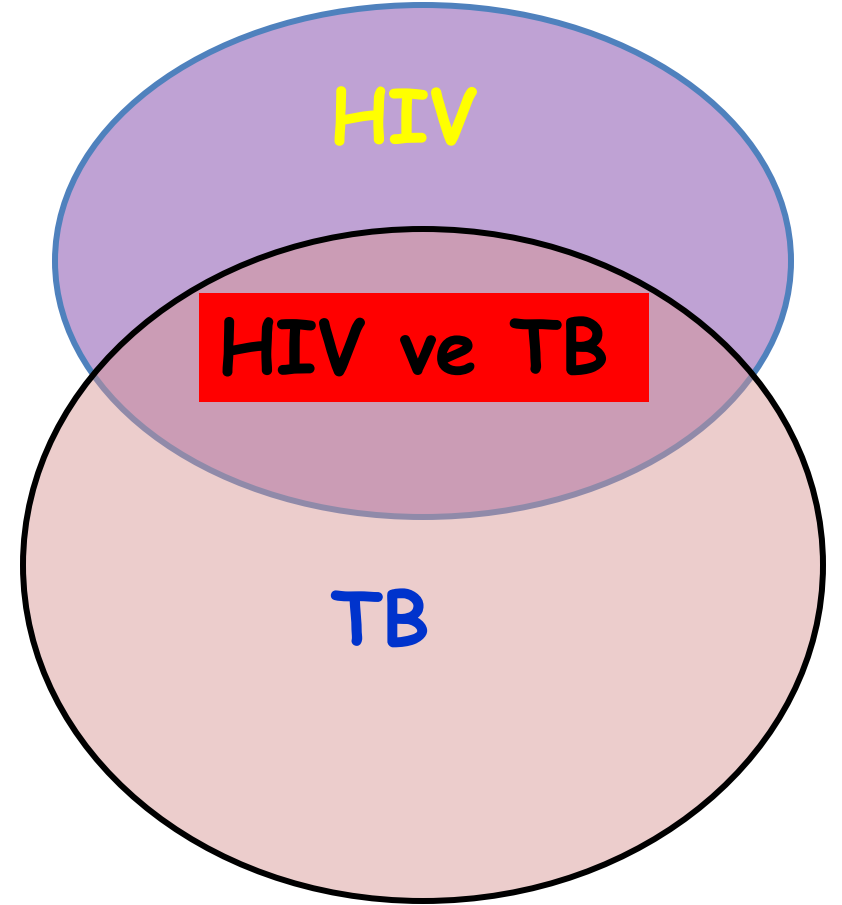


Two Diseases

One Patient

Dünyada 2 milyar kişi TB bakterisini taşımakta ancak bunların çoğunda hastalık gelişmemektedir

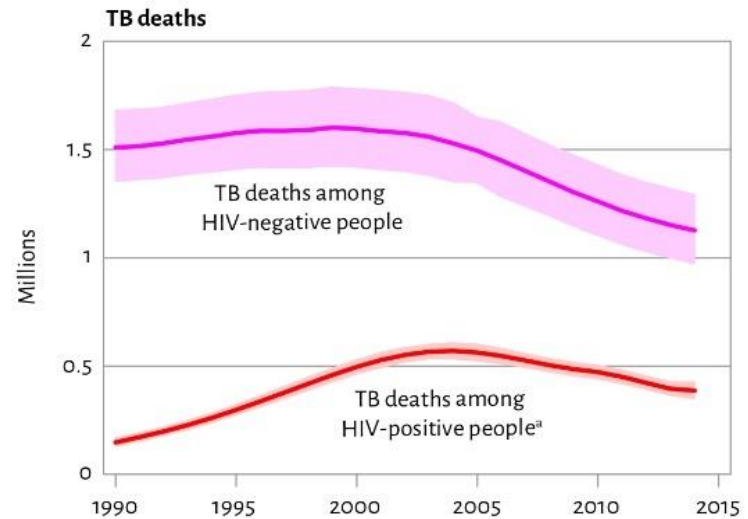
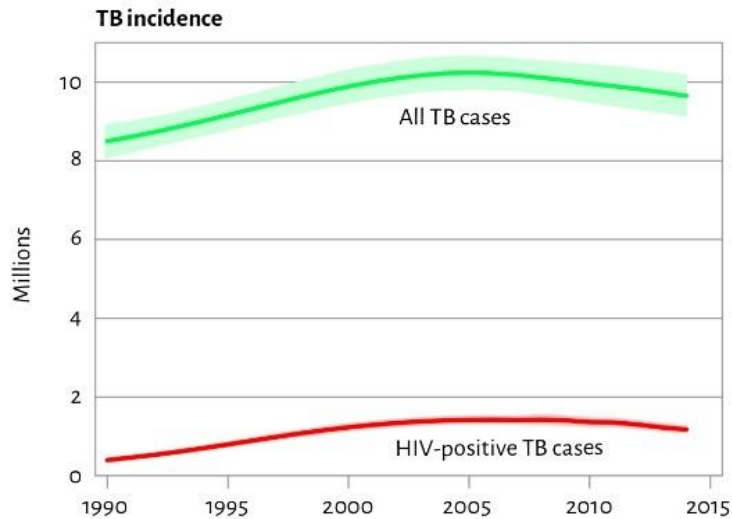
HIV (+) popülasyonda HIV(-) lere göre bir yılda 50 kat daha fazla TB gelişmektedir



2014 yılında 10 milyon kişi TB
1.5 milyonu ölmüş
ölenlerin 1/3'ü HIV(+)

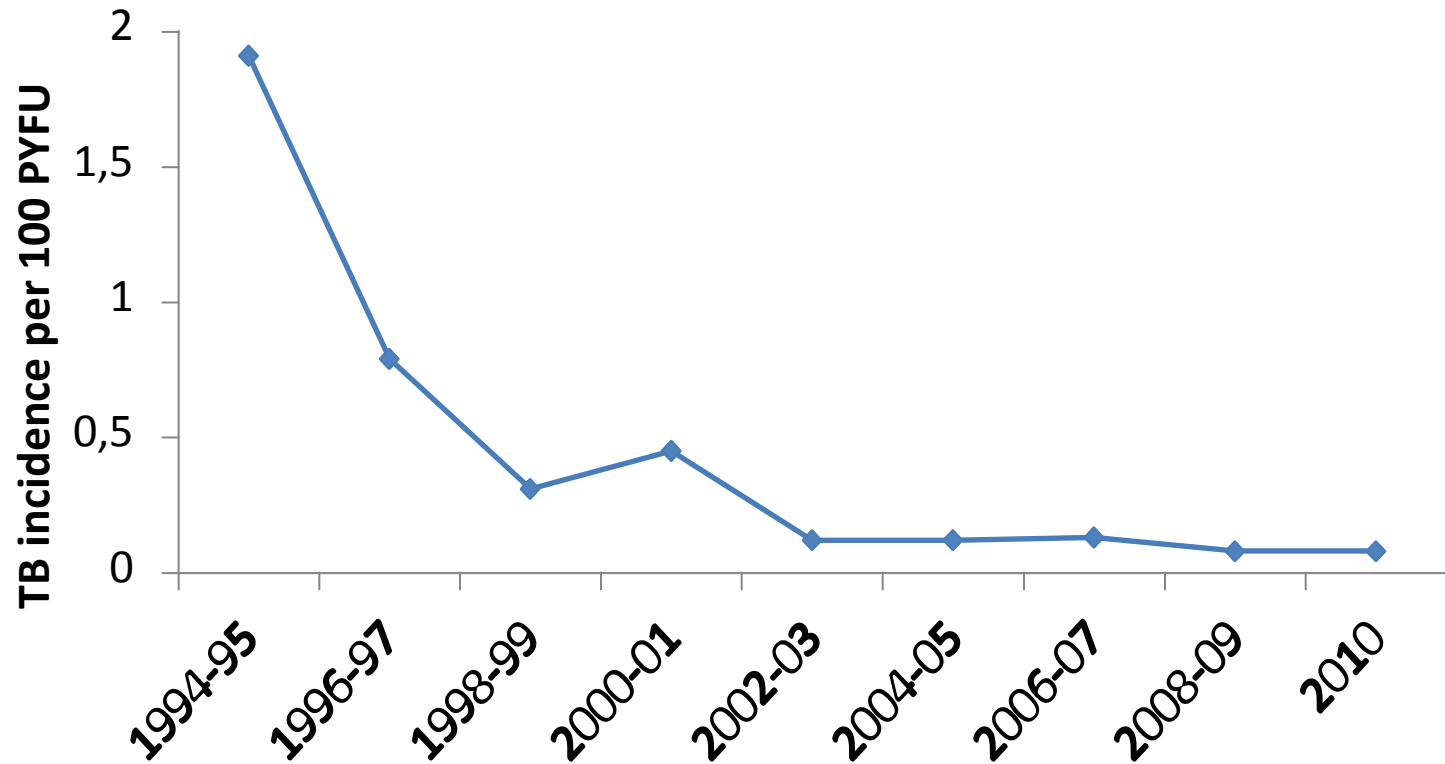
FIGURE 2.3

Estimated absolute numbers of TB cases and deaths (in millions per year), 1990–2014



^a HIV-associated deaths are classified as HIV deaths according to ICD-10.

Batı Avrupa'da HAART sonrası HIV(+) hastalarda TB insidansı



- HIV ile TB arasındaki en anlamlı ilişki immünitedeki ilerleyici bozulmanın sonucunda latent TB reaktivasyonudur.
- Tek başına ART latent TB'nin aktif TB'ye ilerlemesini %80-92 azaltmaktadır

HIV/TB neden önemli ?

bağışıklığın baskılanması

MTB direnç sorunu

ART-TB
ilaç etkileşimi

ilaç toksisitesi



artan ilaç sayısı

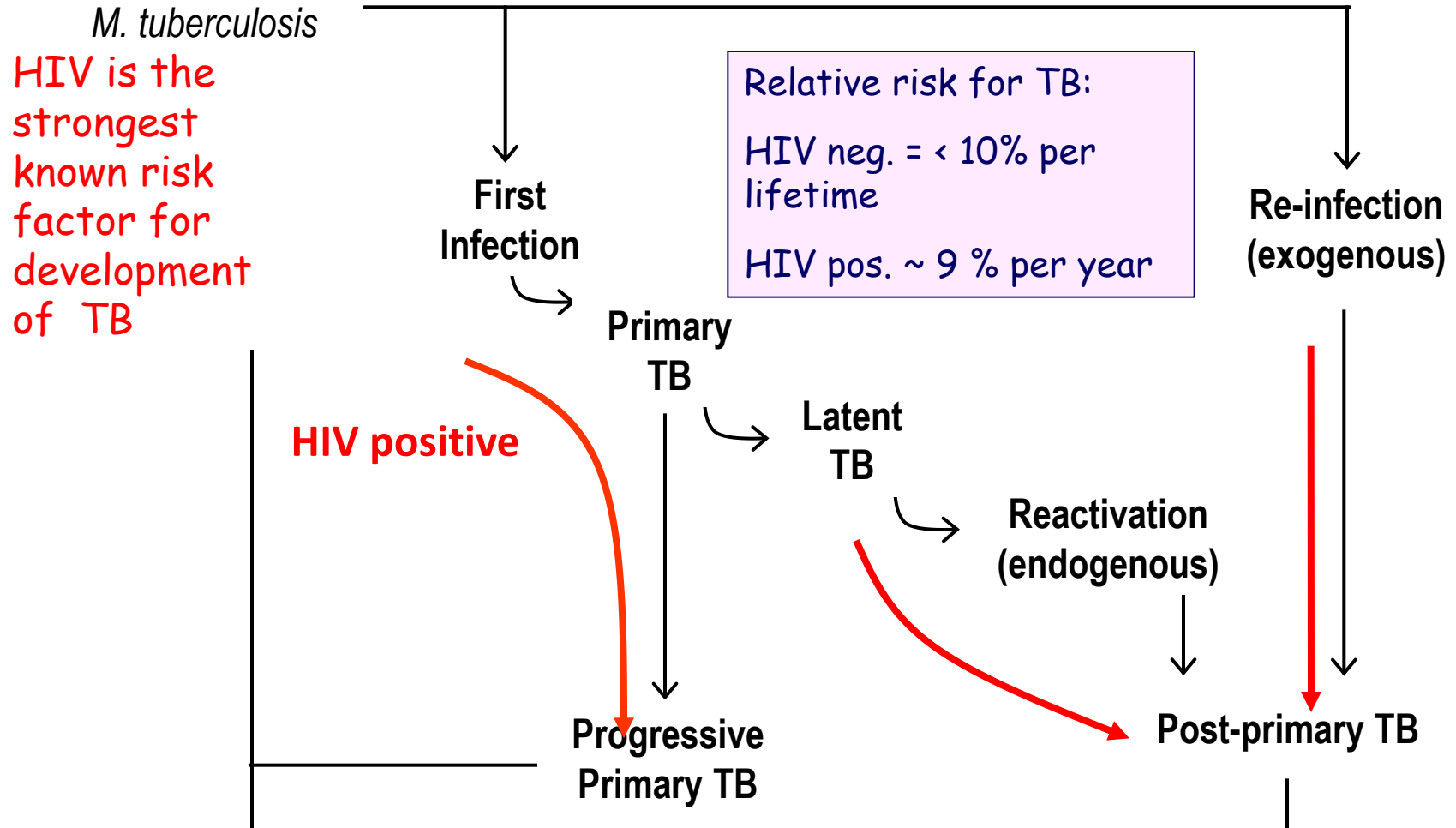
tedaviye uyumda azalma

Mortalite

HIV+TB %11

TB %3.4

HIV&TB – Bulaş ve patogenezi



- TB enfeksiyonu genelde duyarlı bir bireyin M. tuberculosis içeren damlacığı inhale etmesiyle gelişen bir durumdur. İmmün cevap ile TB basilinin çoğalması 2-12 hafta içinde sınırlandırılabilir. kontrol altına alınan basillerin yıllarca canlı olarak kalabildiği durum latent TB enfeksiyonu olarak tanımlanır.
- Latent TB olan bireyler asemptomatiktir ve bulaştırıcı değildir.
- Klinik olarak aktif TB hastalığı primer hastalık olarak veya LTBI nin reaktivasyonu ile ortaya çıkar.

- HIV-enfekte olgularda tüberküloz reaktivasyonu riski 50 kat artmış olmakla beraber çoğu hastada meydana gelen tüberküloz kısa zaman önce olan temasla ilişkili bulunmuştur.
- Latent tüberküloz enfeksiyonu olan HIV negatif olgularda tüm yaşam boyunca tüberküloz gelişme riski %5-10 iken, HIV-enfekte latent tüberkülozlu olgularda yıllık tüberküloz gelişme riski %9'dur.

M. tuberculosis



TNF yapımını arttırır

HIV replikasyonu 100 kat
arttırır

HIV'e hedef olan CD4
hücre sayısı artmakta

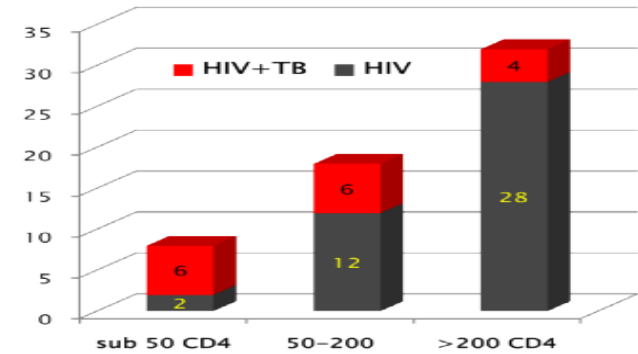
HIV infeksiyonunun seyrini hızlandırır

HIV (+)liğinin Tbc Seyrine Etkisi

- Latent tbc reaktivasyonu riski artmaktadır.
- Tbc hastalığının olumsuz olarak seyretmesi daha olasıdır.
- Tedaviden (anti-tbc) sonra tbc'nin yeniden alevlenmesi yüksek olasılıklıdır.

TB herhangi bir CD4 sayısında ortaya çıkabilir

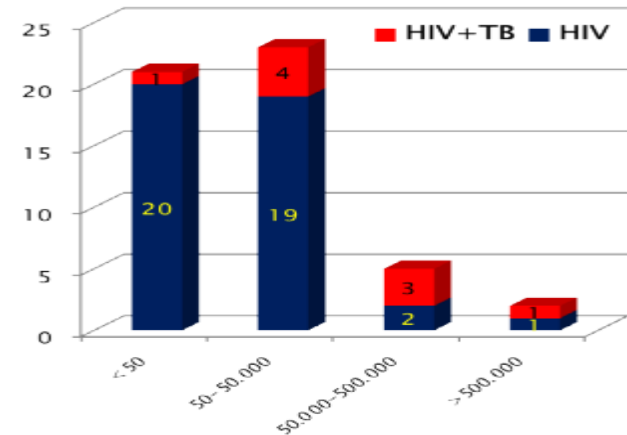
CD4 sayısına göre



Risk faktörleri

- Düşük CD4 hücre sayısı
- Geç tanı
- Düşük vücut kitle indeksi
- Anemi
- Yüksek viral yük

HIV RNA düzeyine göre



Pulmoner TB yarısından fazlasında $CD4 > 200/mm^3$

İmmünyetmezliğin ilerlemesi ile mikobakterilerin hematojen ve lenfatik yayılımları ile

- Miliyer TB
- Lokalize ektrapulmoner TB daha sık

Ekstrapulmoner TB çoğunlukla $CD4 < 200/mm^3$

En sık servikal lenf nodları (sert, ağrısız)

Menenjit

Perikardit

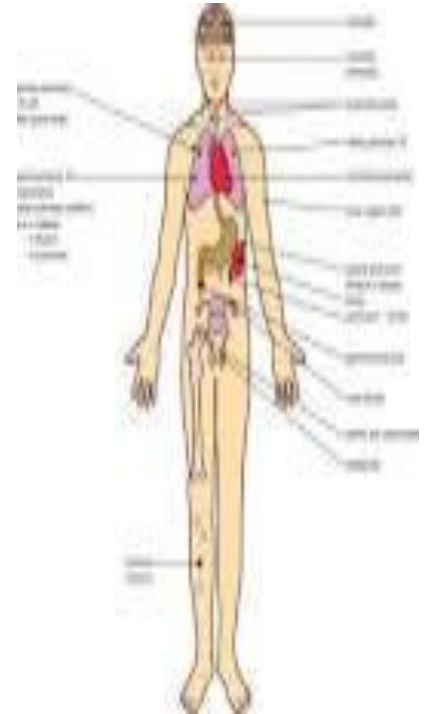
Osteoartrit

Ürogenital

Cilt

Adrenal gland-Addison's

Pratikte her organ.....



Category C AIDS-Indicator Conditions

- Bacterial pneumonia, recurrent (two or more episodes in 12 months)
- Candidiasis of the bronchi, trachea, or lungs
- Candidiasis, esophageal
- Cervical carcinoma, invasive, confirmed by biopsy
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month in duration)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
- Encephalopathy, HIV-related
- Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month in duration), or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis
- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, chronic intestinal (>1-month in duration)
- Kaposi sarcoma
- Lymphoma, Burkitt, immunoblastic, or primary central nervous system
- *Mycobacterium avium* complex (MAC) or *Mycobacterium kansasii*, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonary or extrapulmonary
- *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- *Pneumocystis jirovecii* (formerly *carinii*) pneumonia (PCP)
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- *Salmonella* septicemia, recurrent (nontyphoid)
- Toxoplasmosis of brain
- Wasting syndrome caused by HIV (involuntary weight loss >10% of baseline body weight) associated with either chronic diarrhea (two or more loose stools per day for ≥1 month) or chronic weakness and documented fever for ≥1 month

Table 2. WHO Clinical Staging of HIV/AIDS for Adults and Adolescents

Clinical Stage	Clinical Conditions or Symptoms
Primary HIV Infection	• Asymptomatic • Acute retroviral syndrome
Clinical Stage 1	• Asymptomatic • Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical Stage 2	• Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight) • Recurrent respiratory infections (sinusitis, tonsillitis, otitis media, and pharyngitis) • Herpes zoster • Angular cheilitis • Recurrent oral ulceration • Papular pruritic eruptions • Seborrheic dermatitis • Fungal nail infections
Clinical Stage 3	• Unexplained severe weight loss (>10% of presumed or measured body weight) • Unexplained chronic diarrhea for >1 month • Unexplained persistent fever for >1 month (>37.6°C, intermittent or constant) • Persistent oral candidiasis (thrush) • Oral hairy leukoplakia • Pulmonary tuberculosis (current) • Severe presumed bacterial infections (e.g., pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, bacteremia) • Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis, or periodontitis • Unexplained anemia (hemoglobin <8 g/dL) • Neutropenia (neutrophils <500 cells/μL) • Chronic thrombocytopenia (platelets <50,000 cells/μL)
Clinical Stage 4	• HIV wasting syndrome, as defined by the CDC (see Table 1, above) • <i>Pneumocystis</i> pneumonia • Recurrent severe bacterial pneumonia • Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital, or anorectal site for >1 month or visceral herpes at any site) • Esophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi, or lungs) • Extrapulmonary tuberculosis • Kaposi sarcoma

Latent Tbc'nin Tanı ve Tedavisi

- Yeni tanı almış hastalar için önerilir.
- Testin tekrarlamaı ise düşük seviyelerden daha yüksek değerlere (>200) çıkan hastalara önerilir.
- Yıllık test ise başlangıç testi negatif olan, yüksek risk altındaki hastalara ve riske maruz kalanlara yapılmalıdır.
- Tüberkulin deri testi (PPD veya Mantoux yöntemi) ve interferon gama sayımı (IGRA); latent tbc için kullanılan testlerdir.

LTBI

Klinik ve radyolojik olarak TB bulgusu olamayan bireylerde TST $\geq$ 5 mm olması

Tüberkülin Deri Testi (TDT)

- Antijen: PPD
- MTBC*'e ait çok sayıda antijenin karışımı
- M. bovis* BCG ve pek çok TDM için de ortaktır

Mantoux test



Dezavantajlar

ppd

Yanlış pozitiflik (BCG, TDM)

Yanlış negatiflik (anergi, düşük CD4)

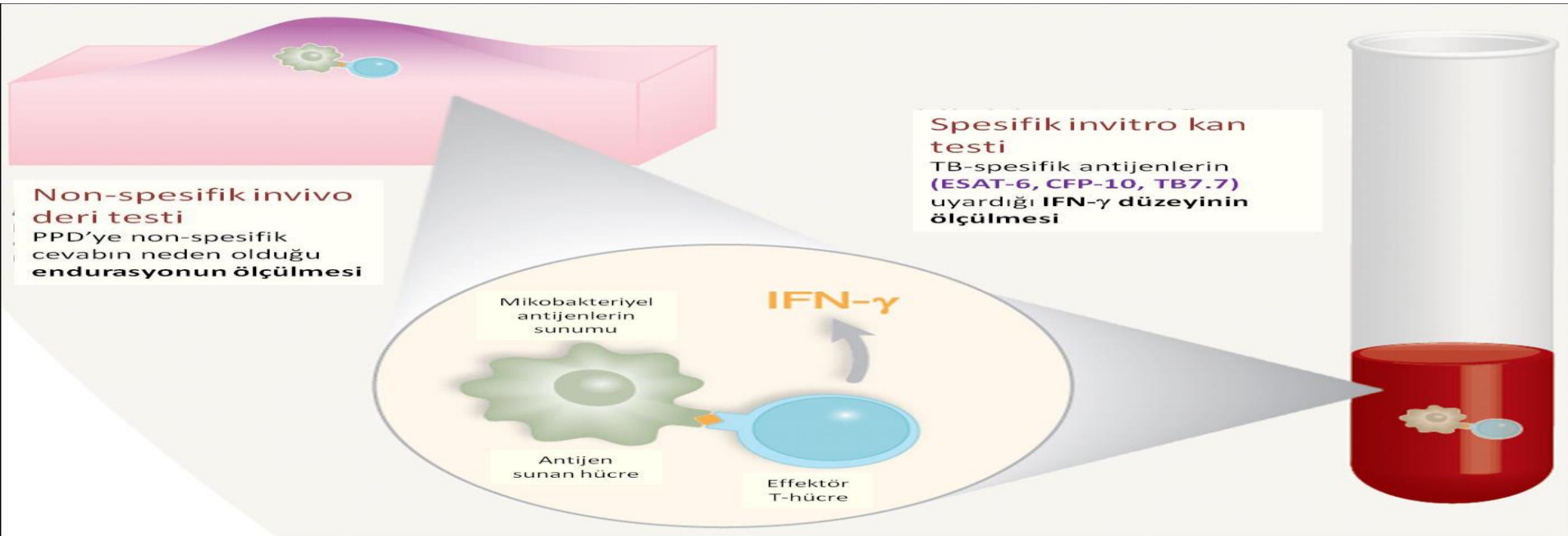
Uygulamada, deęerlendirmede hatalar

Hastaneye iki kez gelmek zorunda



TDT'ne alternatif olarak geliştirilmiş T-hücre temelli yöntemler

M. tuberculosis antijenlerine karşı in vitro IFN- γ salınımının saptanmasına (IGRA) dayalıdır



CD4<200/mm³ de IGRA'larda da yalancı negatif ve belirsiz sonuçlarda artış olabilmektedir

Pahalı

HIV-enfekte hastalarda MTB tanısında spesifikliği

ppd %56-95

IGRAs %92-97

testler arası fark az

T-SPOT-TB ~ % 70 > QFT-GIT ~ % 60

- TST ve IGRAs (+) » TB riski artmıştır
- Hem TST hem de FDA onaylı IGRAs HIV-enfekte olgularda TB taraması için uygun testlerdir
- İki testin birlikte kullanılması önerilmez

MMWR Recomm Rep 25 June 2010

LTBI tedavisi ve profilaksi

- LTBI olan ve aktif TB olmayan kişiler LTBI tedavisi almalıdır **(AI)**
- LTBI için tarama testlerinin sonuçlarından bağımsız olarak HIV-enfekte bireyler infeksiyöz TB olan kişilerle yakın temasta bulunursa profilaksi almalıdır **(AII)**
- TST anerjik olan HIV-enfekte bireylerin infeksiyöz TB olan kişilerle yakın teması yoksa LTBI için tedavi alması önerilmemektedir **(AI)**

- INH 9 ay önerilmektedir (AI)
- EFV ile birlikte kullanımında hepatit riskinde belirgin artış yoktur
- 25 mg/gün pridoksin eklenmelidir

Latent Tuberculosis	
Indication: TST > 5 mm or positive IGRA or close contacts to open tuberculosis	
Regimen	Comments
Isoniazid (INH) 5 mg/kg/day (max. 300 mg) po + Pyridoxin (Vit B6) 25 mg/day po	6-9 months
Rifampicin 600 mg/day po or Rifabutin po (dose according to current cART)	4 months, check interactions with cART
Rifampicin 600 mg/day po or Rifabutin po (dose according to current cART) + Isoniazid (INH) 5 mg/kg/day (max 300 mg) po + Pyridoxin (Vit B6) 25 mg/day po	3 months, check interactions with cART
Rifampicin 600mg 2x/week po + INH 900 mg 2x/week po + Pyridoxin (Vit B6) 300mg 1x/week po	3 months, check interactions with cART

- INH kullanırken AST/ALT kontrol edilmeli. Genellikle (hepatik adaptasyon boyunca) ilk 3 ayda enzimler yükselir, tedaviye devam edilmesine rağmen normale döner
- Asemptomatik X5 AST
- Semptomatik X3 AST
- Başlangıçta anormal AST olanlarda X2 AST tedavi durdurulmalıdır!

Pulmoner Tbc-Klinik bulgular

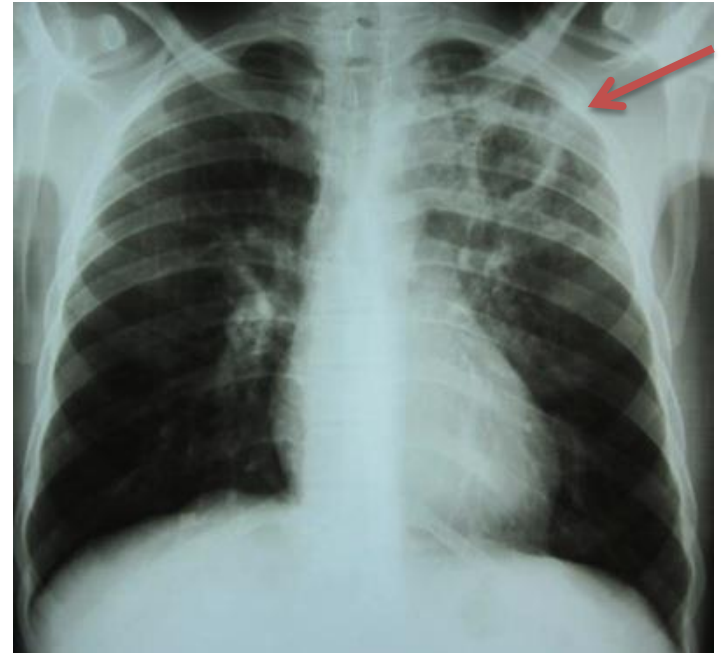
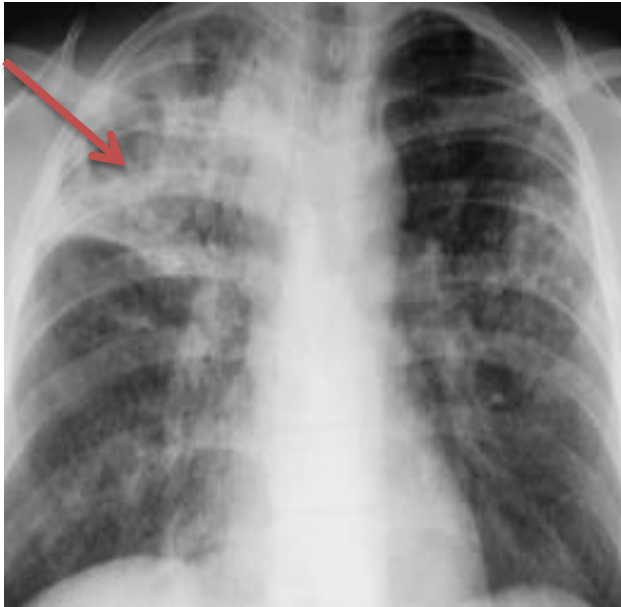
TB bulguları immün yetmezliğin derecesine göre değişir
CD4>350/mm³ ise HIV enfekte olmayanlarla benzerdir
(Produktif öksürük, ateş, terleme, kilo kaybı, iştahsızlık)

HIV-ilişkili immün supresyon

- Granulom oluşumunda hasar
- MTB-sınırlanmasında yetersizlik
- Kavite oluşumunda yetersizlik

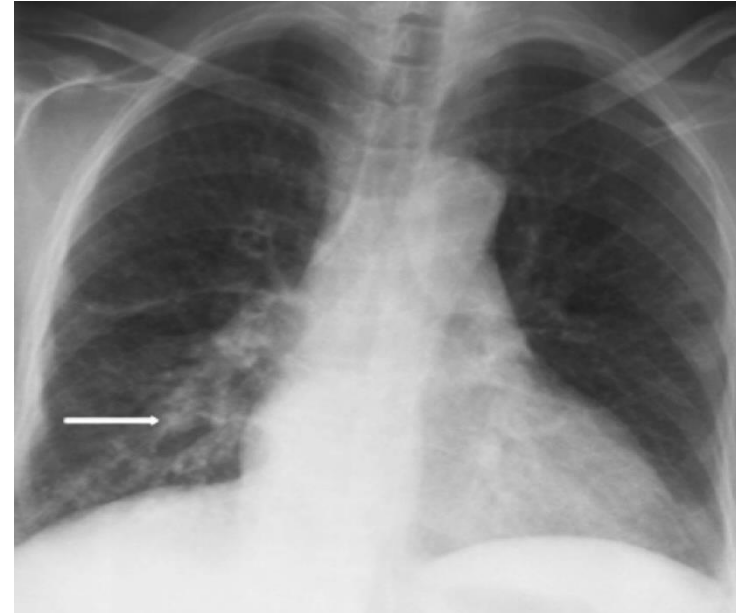
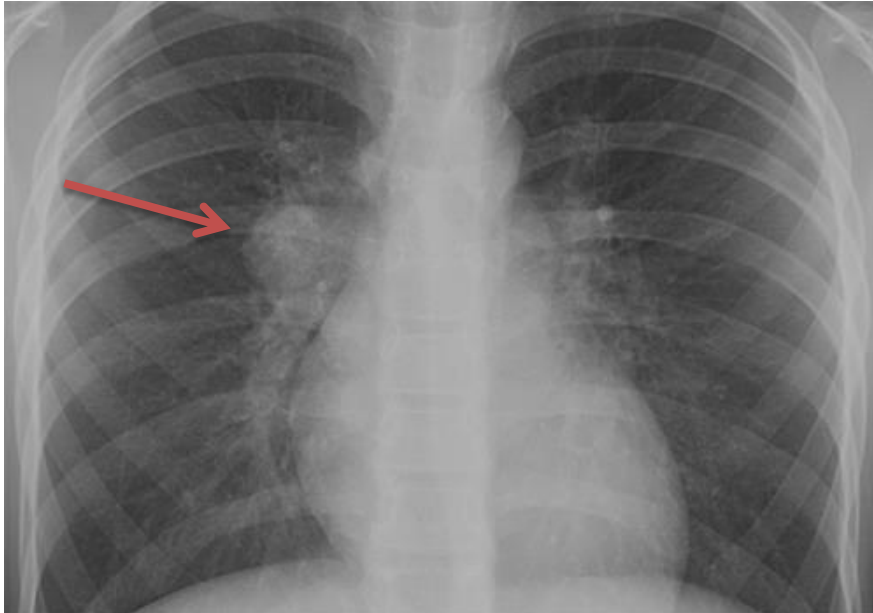
Radyoloji

HIV infekte hastalarda ($CD4 \geq 200$) reaktivasyon tbc (üst lob infiltrasyon $\pm$ kavite) daha sık görülmektedir.



Radyoloji

İmmünosüpresyonu fazla olan hastalarda ($CD4 < 200$) primer tbc (intratorasik lap ve alt lob infiltrasyonu) görülmektedir.



Radyoloji

- AC grafisi, CD4<50 ise kültür pozitif hastalarda dahi normal olabilir.
- Şüphede kalınan durumlarda akciğer BT önerilmektedir.

Tanı

- ARB negatifliği yüksektir (%60).
- Yayma negatif, kültür pozitiflik daha sıktır ve immünosüpresyon arttıkça daha da sıklaşır.
- Genel olarak yayma pozitifliği radyolojik yaygınlıkla koreledir.
- Aktif tbc nedeniyle kaviter lezyonu olan hastalarda, yayma pozitifliği daha yaygındır. Negatiflik hastalığı reddettirmez.

Balgam Yayması ve Kültür

- Tanı için kültür altın standart (kültür immünyetmezlikten etkilenmez)
- ARB arama ve kültür için en az 2 balgam örneği incelenmesi önerilir. 3. örneğin katkısı %2 olarak bildirilmiştir.
- 1 MGIT; %71, 3 MGIT %98

PCR kültürden daha kısa sürede sonuçlanır
ARB incelemesinden daha sensitif ve spesifik
Ancak yanlış negatif olarak sonuçlanabilir

Genotipik testler ilaç direnç mutasyonlarını göstererek
direncin erken saptanmasını sağlar

Rifampisin ve izoniazid için genotipik direnci saptayan
ticari testler

AC Dışı Tbc Tanısı

- AC dışı örneklerinin değerlendirilmesi ile dissemine veya AC dışı tbc tanısının bakteriyolojik tanısını doğrulamak gereklidir.
- AC dışı semptom ve tbc belirtileri olan hastalarda tbc tanısı olasılığını artırmak için uygun anatomik alanlardan örnekler alınmalıdır.
- Lenf nodunun biyopsisinde kültür pozitiflik oranı %42'dir.

Tedavi

TB tedavisi ve tedavinin etkinliği HIV negatif olgulardaki ile benzerdir

ART in TB/HIV Co-infection

Principles

Persons with TB should be started on standard TB therapy with 2 months Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamide +/- Ethambutol followed by 4 months Rifampicin/Isoniazid (choice of drugs and length of treatment depends on drug susceptibility and site of disease), see [Diagnosis and Treatment of TB in HIV-positive persons](#)

All persons with TB/HIV co-infection should start ART irrespective of CD4 count. Treatment supervision and adherence evaluation are very important

TB tedavisinin başlangıç döneminde intermitan tedavi önerilmemektedir, devam fazında 3-5gün/hf olabilir **(AII)**

Anti TB tedavi süresi

- TB, duyarlı TB: **6 ay**
- Akciğer TB, tedavinin 2. ayında kültür (+): **9 ay**
- Akciğer TB, kavitasyonlu: **9 ay**
- İlk 2 ay PZA almayanlarda: **9 ay**
- Ekstrapulmoner TB (SSS tutulumu +): **9 - 12 ay**
- Ekstrapulmoner TB (kemik eklem tutulumu): **6 - 9 ay**
- Ekstrapulmoner TB (diğer bölgeler): **6 ay**
- MDR TB olgularında tedavi süresi daha uzun

- SSS ve perikard tutulumunda kortikosteroid kullanımı hayatta kalma şansını artırır **(AI)**
- SSS tutulumunda deksametazon (12hf)
- Perikard TB prednizon/prednizolon (6hf)

Kotrimoksazol Profilaktik Tedavisi

- Tüm HIV-pozitif aktif tbc olan hastalar CD4+ sayısından bağımsız olarak kotrimoksazol profilaktik tedavisini almalıdır (En azından anti-tbc tedavisi süresince)
- Normalde CD4 sayısı $\leq 200/\text{mm}^3$ olan hastalarda önerilir.

Kotrimoksazol Profilaktik Tedavisi

- Riski azaltmaktadır;
 - *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP)
 - Toksoplasma gondii
 - Bakteriyel infeksiyonları
- Hastaların ölüm hızlarını ve hastaneye yatış riskini azaltmaktadır.
- Aynı zamanda; pnömokok, salmonella, nokardiya ve malarya'ya da etkilidir.

Ne Zaman ART Başlanmalı?

CD4	ART Başlamayı Düşün
≤ 50	Anti-tbc başladıktan sonraki 2 hafta sonra düşün
> 50	Anti-tbc başladıktan sonraki 8-12 hafta içinde düşün
50-200	Eğer ağır hastalığı varsa 2-4 hafta içinde başla
≤ 200	Anti-tbc başladıktan 2-8 hafta sonra
> 200 ve < 350	Anti-tbc başladıktan 8 hafta sonra
≥ 350	ART'yi ertele (8. haftada ve anti-tbc tedavinin sonunda yeniden değerlendir)

Eğer CD4 sayısı bakılması mümkün değilse

Klinik Prezantasyon	ART
İlerlemiş HIV infeksiyonu olan hastada akciğer tbc'si veya klinik düzelme olmaması, akciğer-dışı tbc olması	Tbc tedavisi tolere eder etmez ART başlanabilir.
Yayma-negatif AC tüberkülozu, tedavi altında kilo alıyorsa, ilerlemiş HIV infeksiyonuna ait belirti/bulgusu yoksa	Anti-tbc yoğun olarak verildikten sonra ART başlanmalıdır.
Yayma-pozitif AC tüberkülozu, tedavi altında kilo alıyorsa, ilerlemiş HIV infeksiyonuna ait belirti/bulgusu yoksa	Anti-tbc tedavisi bitene kadar ertele

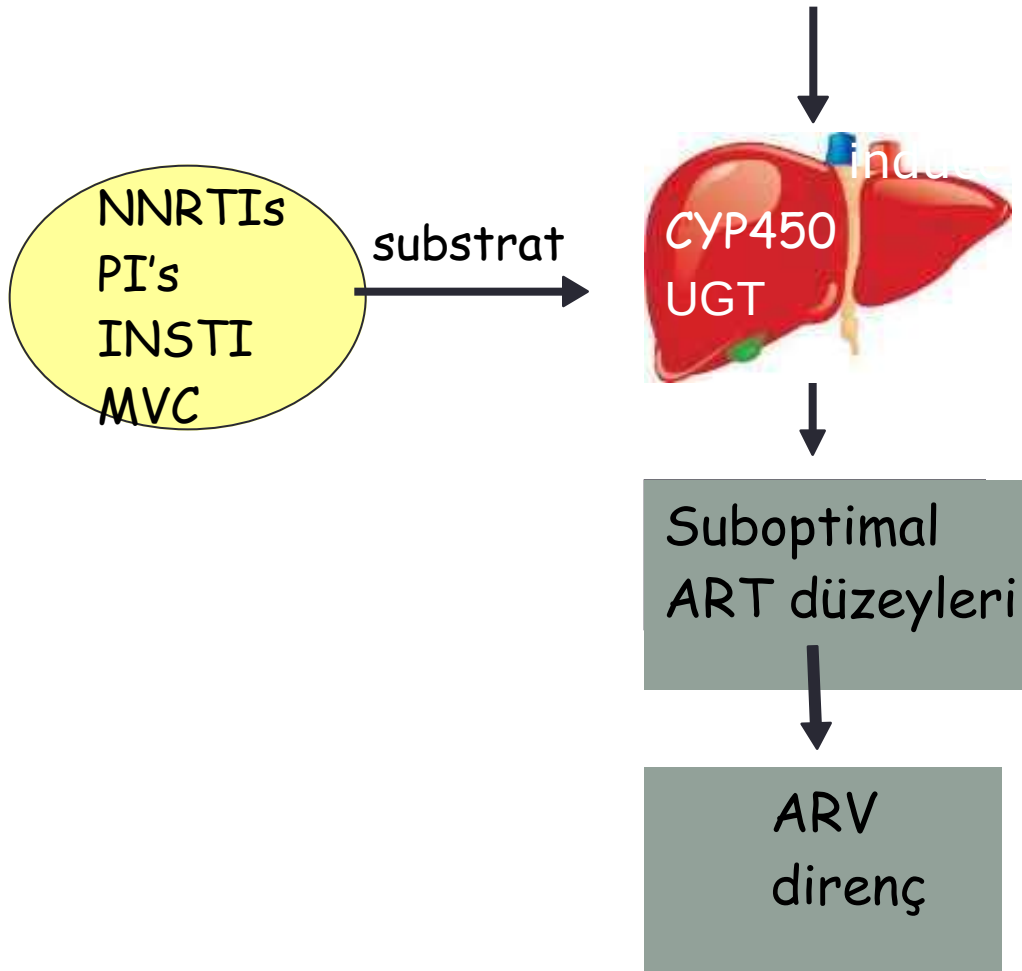
Hasta ART alırken TB gelişirse

Eğer Tbc gelişirse	O zaman
ART başladıktan sonraki ilk 6 ay içinde Tbc gelişirse	İlk basamak anti-tbc başla ve gerekirse ART'yi değiştir.
ART başladıktan 6 ay sonra Tbc gelişmiş ise immünolojik başarısızlık varsa	ART başarısızlığı düşünülmeli ve alternatif ART seçenekleri başlanmalı

➡ Antitüberküloz tedavi hemen başlanmalıdır!!!

ilaç etkileşimleri

Rifamisin



ARV drug class	Specific ARVs	Drug-drug interactions and recommended adjustment of dose of either or both drugs
NRTIs		Rifampicin: standard dose of all drugs
		Rifabutin: standard dose of all drugs
PI/r and PI/c		Rifampicin: not recommended
PI/r	Monitor liver enzymes and, whenever possible, perform TDM for PI	Rifabutin: dose as 150 mg qd ⁽ⁱ⁾ . PI/r at standard dose
PI/c		Rifabutin: not recommended. If needed recommended dose of rifabutin: 150 mg qd ⁽ⁱⁱ⁾
NNRTIs	EFV	Rifampicin: No dose change required. EFV: standard dose ARV TDM recommended after 2 weeks
		Rifabutin: 450 mg qd. EFV: standard dose
	NVP	Neither rifampicin nor rifabutin recommended
	RPV	Rifampicin: not recommended
		Rifabutin: standard dose. RPV dose should be increased (use with caution)
	ETV	Rifampicin: not recommended
		Rifabutin: standard dose of both drugs (few data – use with caution)
INSTI	EVG/c	Rifampicin: not recommended
		Rifabutin: 150 mg qd. EVG: standard dose. Use with caution.
	RAL	Rifampicin: standard dose. RAL 400 or 800 mg bid and perform TDM for RAL
		Rifabutin: standard dose of both drugs
	DTG	Rifampicin: standard dose. DTG 50 mg bid (use only in absence of INSTI resistance)
		Rifabutin: standard dose of both drugs
Other ART	MVC	Rifampicin: MVC 600 mg bid
		Rifabutin: Standard dose of MVC (300 mg bid in absence of a PI, 150 mg bid in

Recommended 1st line ARV combination with anti-TB medicines

TDF/FTC + RAL or TDF/FTC/EFV (see table for dose adjustment with rifamycins).

Alternatives

Where combinations are not recommended or to be used with caution or because of resistance/intolerance, specialist HIV treatment advice should be sought.

- TDF/FTC + PI/r, using rifabutin instead of rifampicin (see table for dose adjustment of rifabutin). Use with caution.
- TDF/FTC + DTG bid*** with rifampin.

In countries where neither DTG nor rifabutin are available, following combinations could also represent a short-term alternative until anti-TB treatment has been completed.

- Rifampin plus fixed-dose combination of ABC/3TC/ZDV bid + TDF qd (if HIV-VL < 100,000 copies/mL).
- Rifampin plus double dose LPV/r or with RTV super boosted (400 mg bid) + LPV.
- For other regimens based on 2NRTIs plus NVP, RPV, ETV or MVC, consultation with an HIV specialist is recommended.

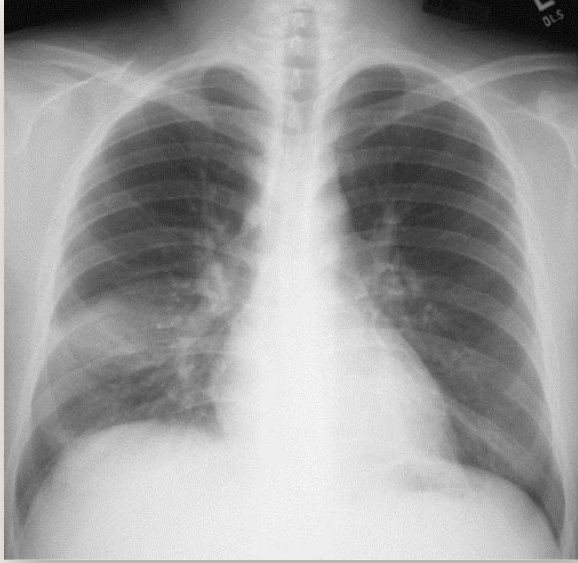
*** Only pharmacokinetic and not clinical data are available, use with caution.

- RIF bazlı TB tedavisinde 2NRTI+EFV (**AII**)
- EFV direnci/tolere edilemiyorsa PI+rifabutin (**BIII**)
- PI'leri rifabutin serum konsantrasyonunu arttırır
(gün aşırı 150 mg)

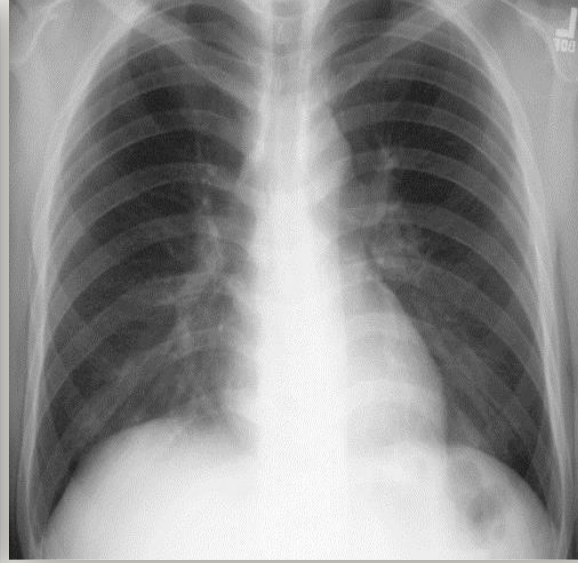
- Üveit gibi dozla ilişkili toksisitesi nedeniyle rifabutin dozu azaltılmalı
- Raltegravir konsantrasyonu RIF ile azalır, RAL dozunu arttırmak (2X800mg) önerilmekte ancak klinik çalışmalar henüz yeterli değil
- Rifampisinler, KC sitokrom P450 (CYP3A4) enzimlerini indükleyerek PI, bazı NNRTI'lerin metabolizmasını artırmaktadır. NRTI'ler etkilenmez

- Rifampisin, rifabutine ARV ile etkileşimden kaçınmak için geçilse bile CYP3A4 enzim indüksiyonu, rifampisin kesildikten sonra yaklaşık **2 hafta kadar ilacı gidermek için geçmesi gerekir**. Bu yüzden ART'ye geçmeden önce böyle bir planı organize etmek gerekir; en az 2 hafta önceden bu değişikliği yapmak lazım.
- Rifampisin=Rifabutin

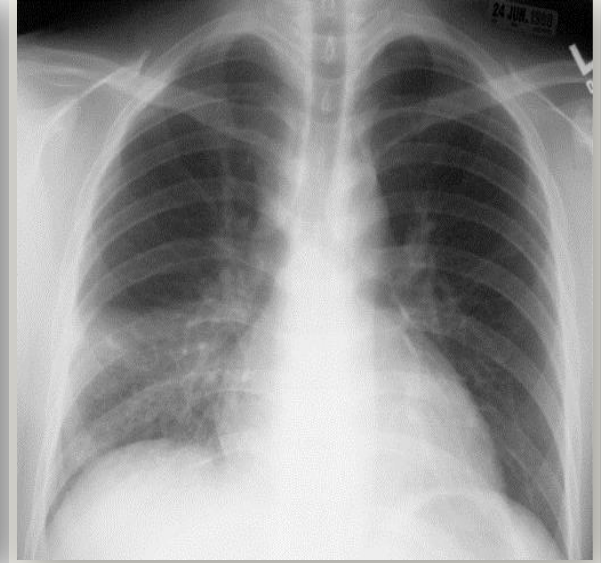
TB/HIV Tedavisi Altında İlerleme (Kötüleşme)



HIV-pozitif olgu ve tbc tanısı var; Anti-tbc tedavisi başladı



Anti-tbc tedavisi başlandıktan iki ay sonra ART başlanmış



6 hafta sonra semptomlar ve Akciğer grafisi kötüleşmiş

?

HIV-(TB) IRIS

İmmün sistemin restore olmasıyla *M. tuberculosis* antijenlerinin olduğu yerlerde görülen inflamatuvar reaksiyonlardır



Ölü TB ajanı

ART öncesi tanı almış, TB tedavi
başlanmış

Paradoxical IRIS



Canlı TB ajanı

sessiz, TB tedavisi yok

Unmasked IRIS

TB-IRIS risk faktörleri

- $CD4 < 100/mm^3$ ART başlamak
- Yüksek VL $> 10^5$ kopya/ml
- Dissemine veya ekstrapulmoner TB
- TB tedavisi ile ART arasındaki sürenin az olması (TB tedavisinin ilk 2 ayında)
- CD4 ün hızlı yükselip, VL hızlı düşmesi
- Genellikle ART'nin başlanmasını takiben ilk 6 hafta içinde gelişme olasılığı yüksektir (Sıklıkla 2-3 hafta, fakat ART başladıktan aylar sonra da görülebilir)

TB-IRIS klinik bulguları

Ateş

Lenf bezlerinde büyüme

**Pulmoner infiltrasyonlarda
kötüleşme± tekrarlayan
solunum sistemi bulguları**

SSS (menenjit, abse)

**Serozit: plevral efüzyon,
ascites, perikardial efüzyon**

Cilt ve ciltaltı tutulumu

**Gastrointestinal ve intra-
abdominal abseler**

**Nadiren: akut renal yetmezlik,
epididimo-orşit,
hiperkalsemi, göz tutulumu**



IRIS Ayırıcı Tanısı

- Tbc tedavisi başarısızlığı
- Dirençli tbc
- Diğer fırsatçı/fırsatçı olmayan infeksiyonlar
- Lenfoma, Kaposi sarkomu
- Hipersensitivite ilaç reaksiyonu
- ART başarısızlığı (Eğer ART başlandıktan sonra semptomlar geç belirginleşmiş ise)

IRIS Tedavi

- Tbc tedavisi devam edilmelidir.
- Tbc tedavi başarısızlığı dışlanmalıdır;
 - Uygun/Yeterli tedavi ve Uyum?
 - İlaç Direnci?
- Ek ya da yeni tanıyı dışla
- ART'ye devam (Hayatı tehlike yoksa)
- NSAID ya da steroid
- Lezyonları drene et

MDR TB riski

- Bilinen dirençli TB olan kişi ile temas
- Primer TB direnci fazla olan bir bölgede yaşıyor olmak
- Tedavinin 4. ayında halen ARB veya kültür pozitifliği
- Daha önce TB tedavisi almış olmak, özellikle düzensiz kullanmış olmak

Dirençli olguların tedavisi

INH direçli

İlk 2 ay INH yerine levofloksasin/moksifloksasin **(BII)**

İdame fazında RIF+EMB **(CIII)**

Tedavi süresi 9 ay **(BII)**

RIF ± diğer anti TB

2., 3. basamak ilaçlar (direnç testine göre)

Tedavi süresi 12-24 ay

Özetlersek...

- HIV-pozitif hastalarda latent tbc reaktivasyonu riski artmaktadır.
- CD4 sayısının düşük olması AC dışı tbc, mikobakterilerin KK pozitifliğinin oranı, atipik AC radyolojisi bulgularının artışı ile birlikte.
- Tüm HIV enfekte olan aktif tbc'si olan hastalara kotrimoksazol profilaksisi önerilmektedir.
- Rifampisin, rifabutin ARV ile etkileşimden kaçınmak için geçilse bile CYP3A4 enzim indüksiyonu, rifampisin kesildikten sonra yaklaşık 2 hafta kadar ilacı gidermek için geçmesi gerekir.
- Antitüberküloz tedavi hemen başlanmalıdır.
- Düşük CD4 sayısı olan hastalarda 2-4 hafta içinde, daha yüksek olanlarda ise 8 hafta sonra başlanabilir.
- PI kullanımında rifabutin kullanılmalı.
- Rifampisin ile verirse EFV dozu 800 mg'a yükseltilmeli.
- EFV ile rifabutin kullanılırsa rifabutin dozu iki katına çıkarılır.

