



HIV Pozitif Hastada Akciğer Fırsatçı İnfeksiyonları

Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen
Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Fırsatçı İnfeksiyonlar

- Pneumocystis Pnömonisi (PCP)
- Tüberküloz
- Non tüberküloz mikobakteri infeksiyonları

Olgu-1

- 50 yaş, erkek

- **Şikayet**→

- Kuru öksürük
- Ateş
- ~ 2.5 hft
- Kilo kaybı

- **Hikaye**→

- İki yıl önce zona
- Pnömoni öyküsü
- HIV(+)
 - HIV RNA: 150.000 IU/mL
 - CD4: 50 hücre/mL

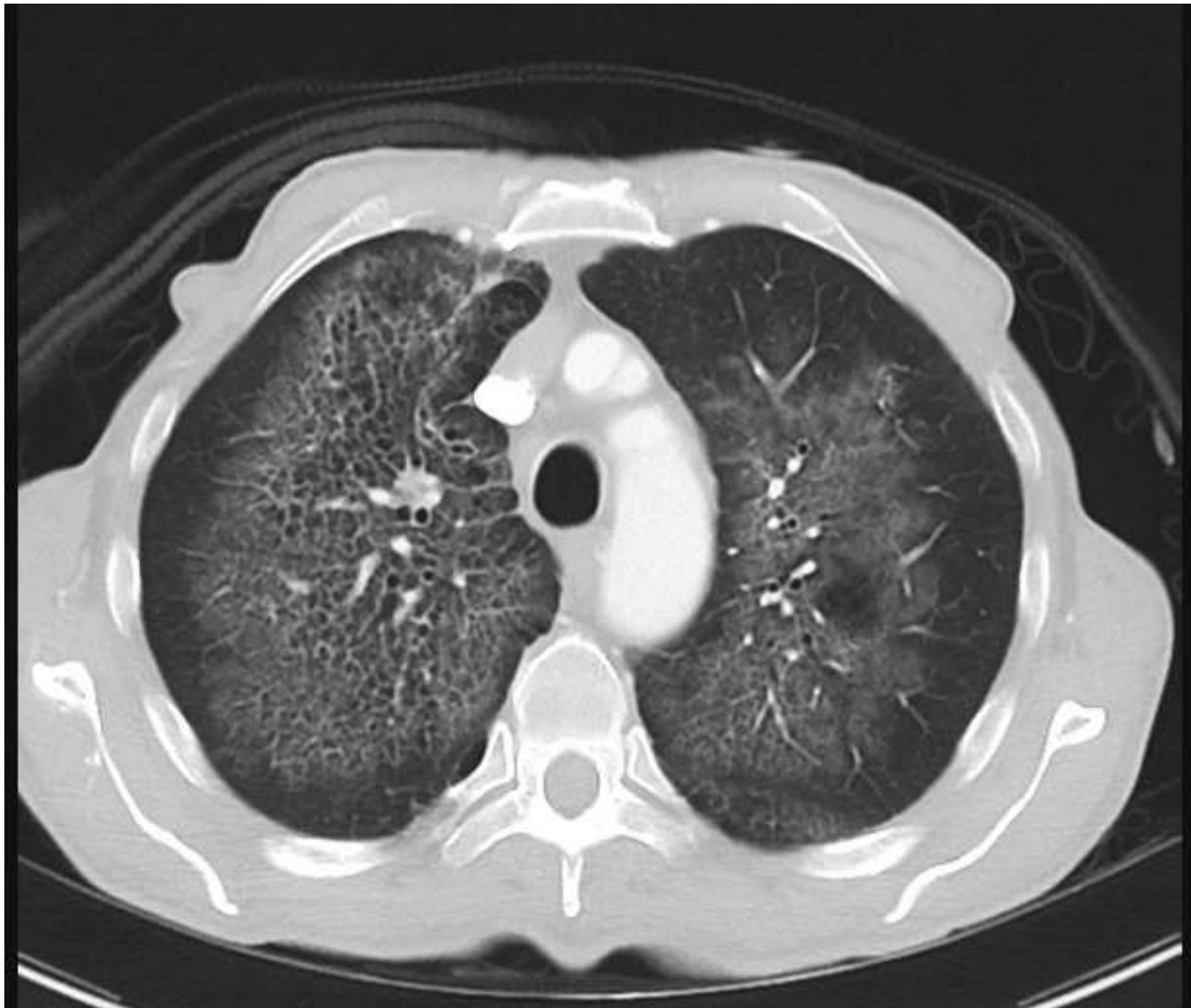
Olgu-1

- FM →
 - Bilateral raller, SS:36
- Lab →
 - LDH:650 mg/dL
 - pH:7.55
 - pCO₂: 25 mmHg
 - pO₂: 45 mmHg

- CMV IgG/M: +/-
- Toxoplasma IgG/M: +/-
- Quantiferon: Negatif
- PPD: Anergik
- VDRL-RPR/TPHA: -/-

Olgu-1/





Olgu-1

A. PCP

B. TBC

C. CMV

D. Influenza

E. Pulmoner hipertansiyon

Pneumocystis Pnömonisi (PCP)

- Protozoal özellikler taşıyan rRNA ve diğer gen sekans analizlerine göre **atipik bir fungus**
 - Hücre membranında ergosterol yerine kolesterol içerir
 - Fungal kültür ortamında üremez
 - Pentamidin ve kotrimaksazol gibi antiprotozoal ilaçlarla tedavi edilir

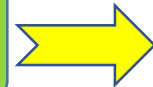
- Taksonomi →
 - Pneumocystis carinii → farelerde
 - **Pneumocystis jirovecii** → insanlarda
- PCP kısaltması → **P**neumoc**y**stis **p**neumonia

PCP-Patogenez

• Tip 1 pnömositlere bağlanma



Yaygın alveoler hasar



- Alveoler lümen proteinöz eksuda ile dolar
- Mononükleer hücre infiltrasyonu
- Sürfaktan fosfolipitlerinde azalma
- Alveoler septalarda ödem, kalınlaşma ve fibrozis



Akciğer kompliyansı ve gaz değişimi bozulur

Hipoksi

Alveoler O₂ gradiyentinde ↑

Respiratuar alkaloz

Vital kapasite ↓
Difüzyon kapasitesi ↓
Alveoler kapiller blok

PCP-Klinik

- Semptomlar başlangıçta silik
 - Tanı konulmadan 3 hafta öncesinde..
- Öksürük (%91)
 - Nonprodüktif
- Nefes darlığı (%95)
- Eforla artan yorgunluk ve dispne
- Ateş (%80-100)
- Göğüs ağrısı
- Kilo kaybı
- %5-10 asemptomatik

PCP-Semptomlar

HIV(+) hastalar

Subakut, yavaşseyir
Geç prezentasyon
Semptomlar birkaç hafta sonra çıkar
Ciddi seyirli değil

Diğer immunsuprese hastalar

Ciddi seyirli
Hızlı Seyirli

Erken prezentasyon

PCP-Tanı

- **Kesin tanı:**
 - Klinik (öksürük, efor dispnesi) ve
 - solunum yolu örneklerinde kist veya trofik formların sitolojik veya histopatolojik olarak gösterilmesi
- **Olası tanı:**
 - CD4 $< 200 / \text{mm}^3$ ve
 - dispne, eforla ortaya çıkan desaturasyon, öksürük ve
 - PCP ile uyumlu radyoloji ve
 - bakteriyel pnömoninin dışlanmış olması ve
 - PCP tedavisine yanıt

PCP-Tanı

- **Altın standart:** Solunum yolu örneklerinde organizmanın boyama yöntemleriyle gösterilmesi
- **İndüklenmiş balgam** (hipertonik salin)
 - Sensitivite %55-90 , spesifite %98
 - Spontan çıkarılan balgam önerilmez
- **BAL sıvısı**
 - Sensivite %90-99
- **Akciğer biyopsi materyali**
 - Sensivite %95-100
- **Endotrakeal aspirat**

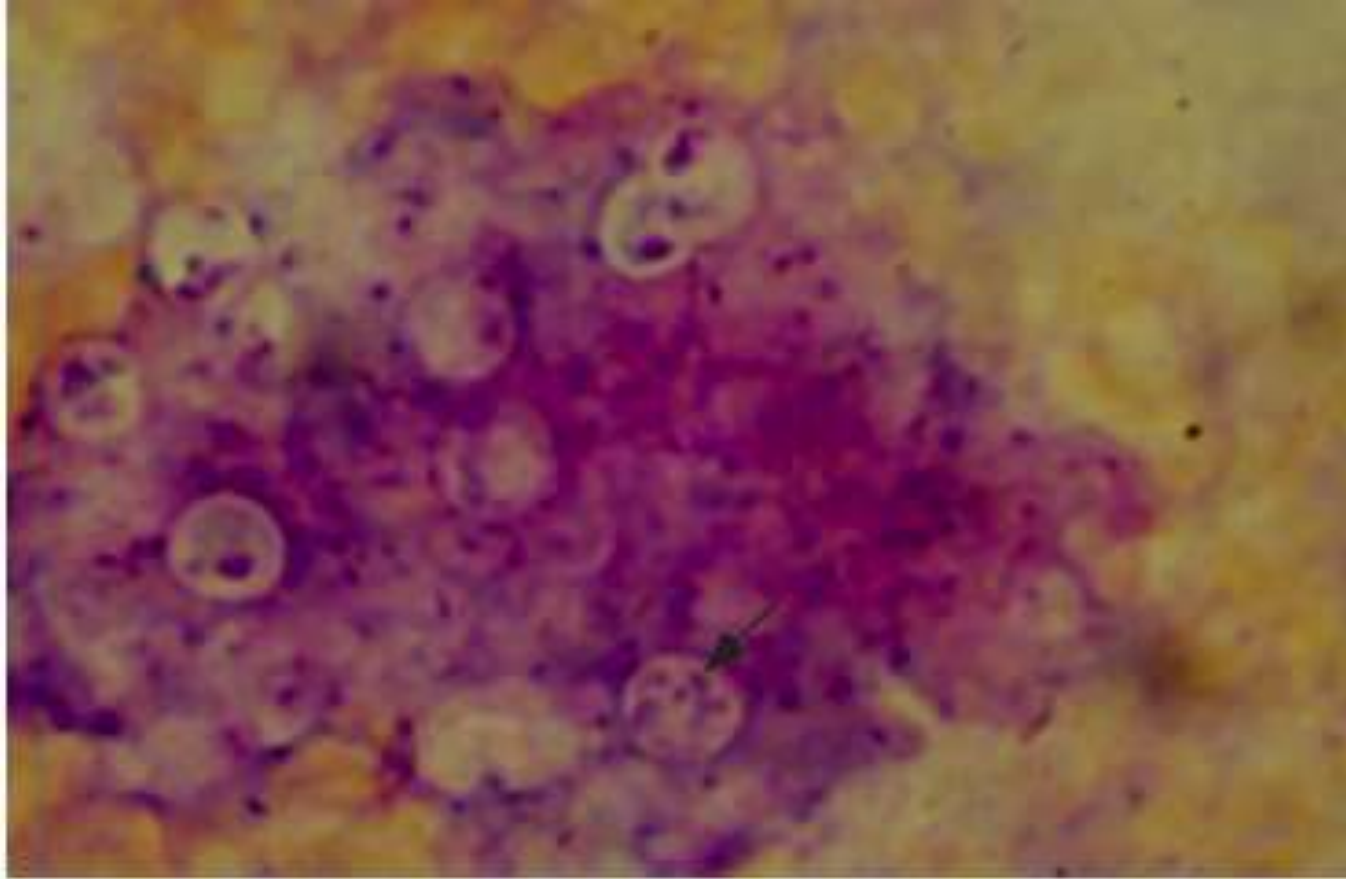
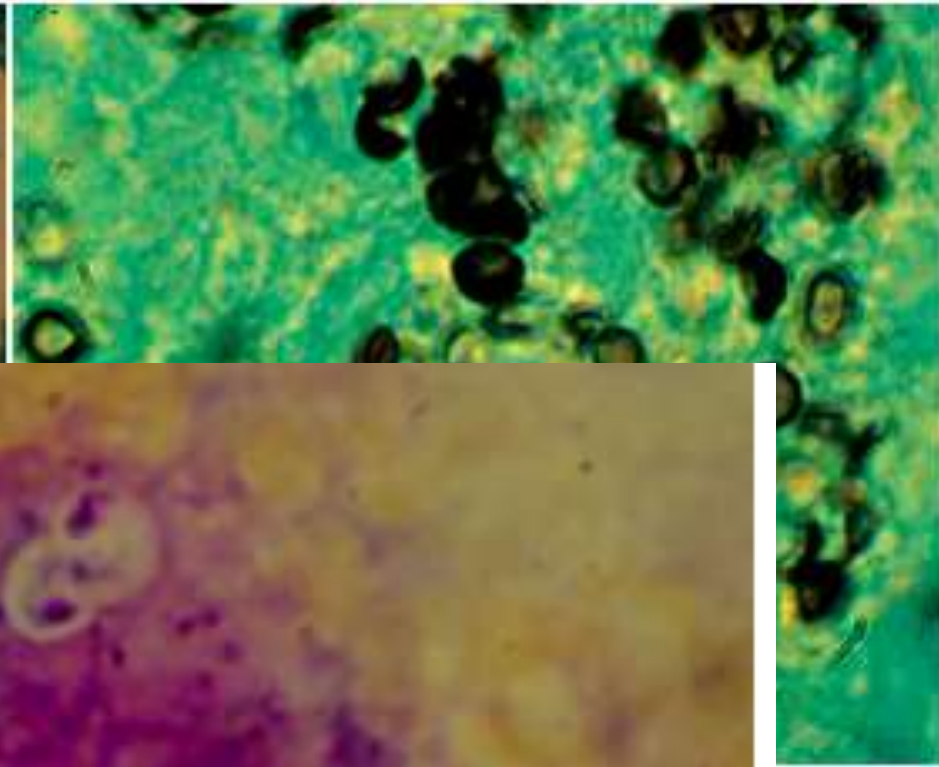
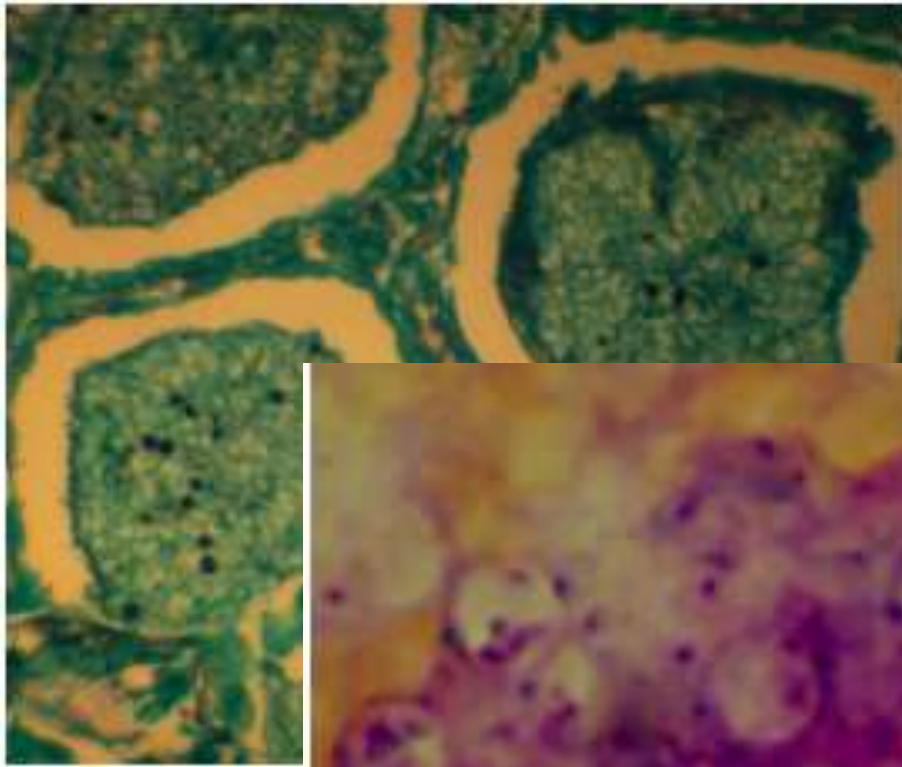
PCP-Tanı

- **Kültürde üremez**

- Giemsa, Diff-Quik ve Wright boyama: Kist ve trofik formlar
- Grocott-Gomori methenamine Gümüş, Gram-Weigert, Kristal violet, toluidine calcofluor beyazı: Kist duvarı
- Direkt immunfloresan (BAL'da duyarlılık %98)

Moleküler yöntemler

- PCR
- Q-PCR
 - Balgam/BAL
 - Kan
 - Nazofarengeal aspirat

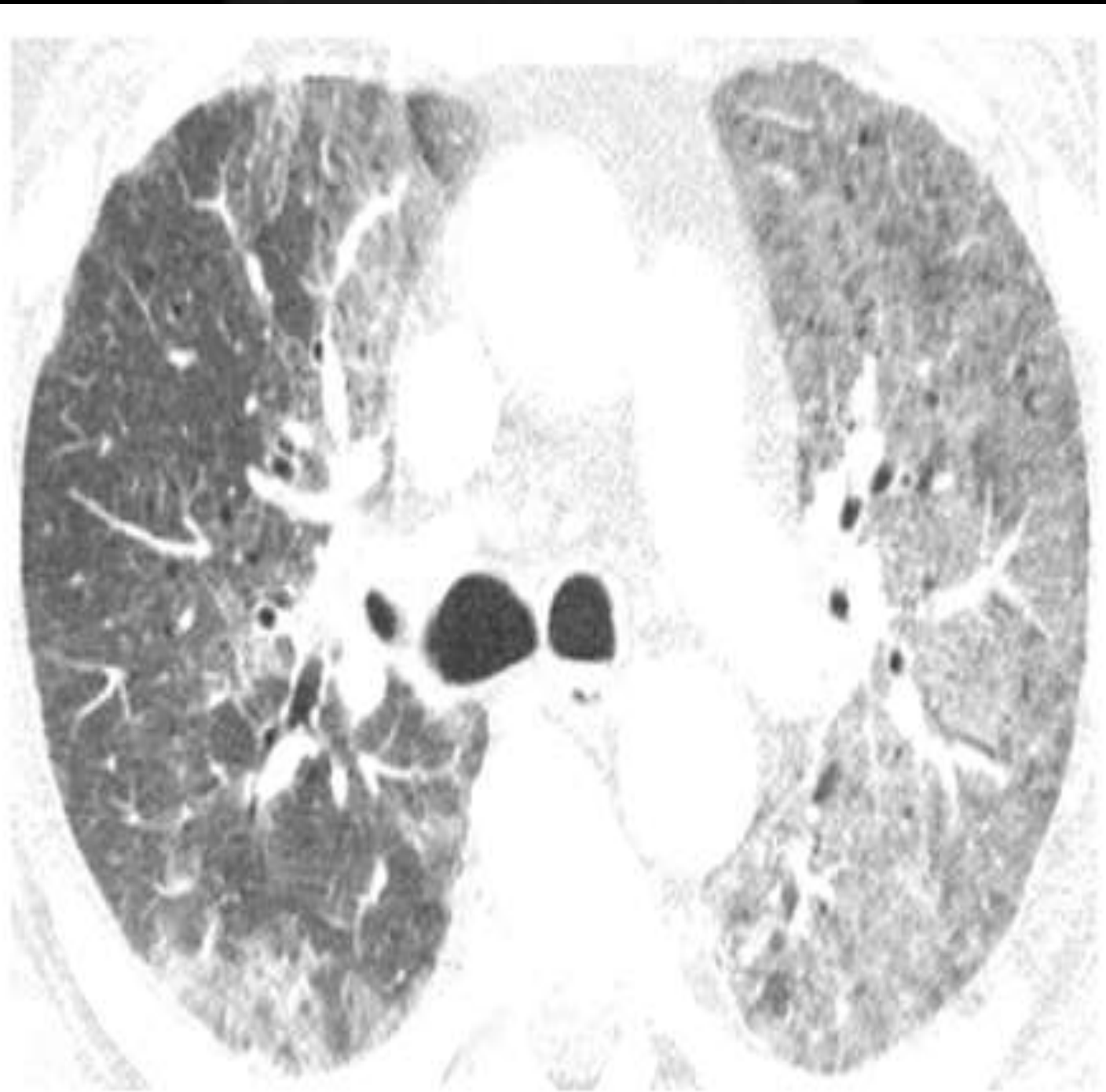


PCP-Laboratuvar

- CD4 < 200 hücre / mm³ (<% 14)
- Artmış alveolo-arteriyel oksijen gradienti
 - hafif <35 mmHg
 - ciddi >45 mmHg
- LDH yüksekliği
 - %90 ↑ kötü prognostik belirteç
 - Sağ kalan ~340 IU, ölen ~ 447 IU
- 1,3 beta D glukon yüksekliği
 - Cut off: 85 sensitivite %98, spesifite %94
- Diffüzyon kapasitesinde ↓

PCP-Rady

- **Diffüz, bilateral, interstisyel veya alveolar infiltratlar**
 - Kelebek tarzı
- Daha nadiren
 - Lober veya segmental infiltrasyonlar
 - Nodül
 - Kist
 - Kavite
 - Spontan pnömotoraks
 - Başlangıçta hastaların $\frac{1}{4}$ 'ünde normal X ray



PCP-Tedavi

Orta ve ciddi hastalıkta

- TMP-SMX→ IV (3 doza bölünür)

Steroid Tedavisi

- ✓ PaO₂ <70 mmHg
- ✓ Alveolo-arteriyel O₂ gradienti ≥35 mm Hg

- Steroid tedavinin ilk 72 saati içinde başlanmalı
 - İlk 5 gün 40 mg PO 2x1
 - 6–10. günlerde 40 mg PO 1x1
 - 11–21. güne dek 20 mg PO 1x1
- Prednizolon TMP-SXT'den 15-30 dak önce

Hafif ve orta hastalık

- TMP-SMX→oral 3 doza bölünür
- TMP-SMX fort tb - 3x2 tb

PCP-Tedavi

- Alternatif Tedavi
 - Pentamidin (AI)
 - Primakin + klindamisin (AI)
 - Dapson + TMP (BI)
 - Atovakuon (BI)

PCP-Tedavi

- Tedavi süresi 21 gün
- ART naif hastada, ART hemen başlanmamalı
 - mümkünse 2 hafta içinde başlanmalı
- Klinik yanıtızsızlık kararı için 4-8 gün beklenmeli

İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromunu (IRIS)

- ART başlandıktan sonra klinik kötüleşme → IRIS
- CD4 sayısında artışla beraber aşırı immün yanıt
- Nadir görülür
- Tedavi sonrası haftalar içinde ortaya çıkabilir
 - Ateş
 - Semptomların tekrarlaması veya alevlenmesi
 - Daha önce iyileşen AC grafisinin tekrar kötüleşmesi
- Tedavide diğer nedenler dışlanırsa steroidler verilebilir

PCP-Profilaksi

	Drug	Dose	Comments
Negative or positive serology for toxoplasmosis	TMP-SMX	80/400 mg qd po or 160/800 mg qd po or 160/800 mg x 3/week po	In case of non-severe TMP-SMX allergy and if other therapeutic options are not available/not clinically appropriated, desensitization can be attempted *
Negative serology for toxoplasmosis	pentamidine	300 mg in 6 mL sterile water x 1 inhalation/month	Does not prevent the rare extrapulmonary manifestations of <i>P. jirovecii</i>
Negative serology for toxoplasmosis	dapsone	100 mg qd po	Check for G6PD-deficiency
Negative serology for toxoplasmosis	atovaquone suspension	1500 mg qd po (with food)	
Positive serology for toxoplasmosis	dapsone	200 mg/week po	Check for G6PD-deficiency
	+ pyrimethamine	75 mg/week po	
	+ folinic acid	25-30 mg/week po	
Positive serology for toxoplasmosis	atovaquone suspension +/- pyrimethamine + folinic acid	1500 mg qd po (with food) 75 mg/week po 25-30 mg/week po	

PCP-Profilaksi süresi

- CD4 ART ile >3 ay >200 /mm³ ise
- CD4 >100/mm³ ve ART ile HIV RNA 3 ay saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilmesi düşünülebilir
- Eğer PCP ART almakta iken ve CD4 >200/mm³ iken gelişmişse sekonder profilaksiye ömür boyu devam edilir (BIII).

Kesilen profilaksiye ne zaman tekrar başlayalım?

- CD4 <200 cells/mm³ olursa kesilen profilaksi tekrar başlanmalı (AIII)
- CD4 100-200/mm³ ise viral yük saptanabilir düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII).
- CD4<100/mm³ ise viral yükten bağımsız profilaksiye yeniden başlanır (AIII)

PCP-Prognoz

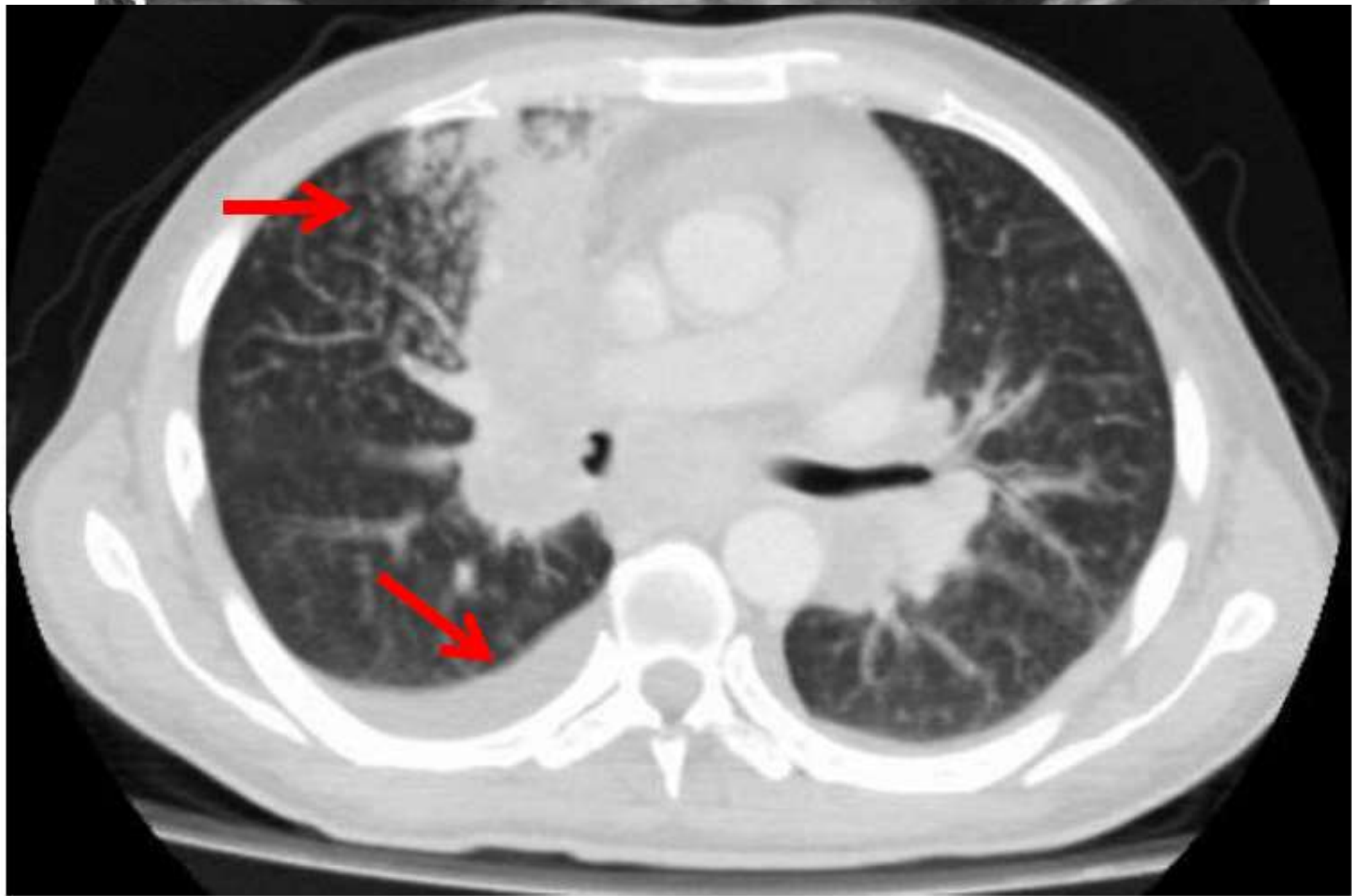
HIV enfekte hastalarda mortalite

- Tedavi edilmeyen hastalarda %100
- Tedavi altında %10-20

Olgu-2

- 40 yaş erkek
- Öksürük
- Balgam
- Ateş
- Yutma güçlüğü
- Son 3 ayda 15 kg kaybı
- Laleli'de bir tekstil atölyesi

- FM→
 - Ateş 38-40
 - Ağızda kandida plakları
 - Akciğerde yer yer kaba raller
 - Anal bölgede 10X5 cm ülser lezyon



Olgu-2 Laboratuvar

- WBC: 2190
- Lenfosit %13
- HB: 8.0 HCT:25
- PLT:180 000
- Sedim: 81, CRP:95
- AST:59, ALT:34
- HIV RNA:14.394.354 IU/ML
- CD4:44(%12)



Olgu-2

Ön tanılar...

- A. PCP
- B. Bakteriyel pnömoni
- C. TBC
- D. Atipik Mikobakteriyel pnömoni

Olgu-2

- BAL ARB 3+
- TBC PCR (+)
- RIF direnci Ø

- Anti TBC tedavisi
- ART 2. haftada TDF/ETC+ DTG 2x1
- TMP-SXT profilaksisi

- Altıncı ay HIV RNA → Negatif
- CD4: 310/mm³
- İzlemede IRIS Ø

Mycobacterium tuberculosis İnfeksiyonu

- Solunum yolu ile bulaş
- Klinik olarak aktif TB enfeksiyonu
 - Basile ilk maruz kalma sonrasında veya
 - Latent enfeksiyonun aktivasyonu yoluyla gelişmektedir
 - **TDT \geq 5 mm veya İGRA (+) \rightarrow Latent TB**
 - HIV(+)-Latent TBC \rightarrow **3/12 X fazla** aktif enfeksiyon
 - Aktif enfeksiyon riski \rightarrow yıllık %5

Latent TB İnfeksiyonu

- Tarama rutin
- TDT veya interferon gama salınım testi (İGRA)
- TDT özgüllük < İGRA
- CD4 sayısı <200 ise ve PPD negatif →
 - CD4 sayısı >200 PPD tekrarı

Latent TB tedavisi

Latent TB tedavisi

- Önerilen
 - INH 300 mg/gün, PO + pridoksin 25-50 mg/gün, PO (9 ay)
- Alternatif
 - RIF 600 mg/gün, PO, 4 ay
 - RBT (ART'ye göre doz ayarlaması yapılarak), 4 ay



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

- Haftalık veya günlük INH + rifampisin/ rifabutin+ pridoksin 3 ay

TB Klinik

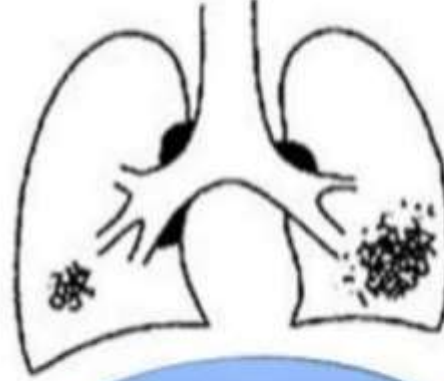
- **CD4>350-400 hücre/mm³**
- **Klinik HIV – ile aynı**
Akciğer ile sınırlı
- **Reaktivasyon**
- **Üst zonda fibronodüler infiltrasyon +/- kavitasyon**

CD4>350-400



Erken HIV enfeksiyonu

CD4<200



Geç HIV enfeksiyonu

CD4<200 hücre/mm³

- Primer Tüberküloz
- Orta ve alt zonlarda infiltrasyon
- Lenf nodlarında büyüme
- Milier patern
- Kavitasyon
- Normal X-ray

- Ekstrapulmoner ve dissemine tüberküloz

TB Tanı

- Balgam kültürü ve yayması → **Altın standart**
- Balgamda ARB → %30-89 (+)
 - En az 3 balgam
 - Sabah
- TBC PCR
- CD4 < 100 ---- Dissemine tüberküloz
 - Kan ve idrar kültürleri alınmalı

TB Tedavi

Latent TB tedavisi

- Önerilen
 - INH 300 mg/gün, PO + pridoksin 25-50 mg/gün, PO (9 ay)
- Alternatif
 - RIF 600 mg/gün, PO, 4 ay
 - RBT (ART'ye göre doz ayarlaması yapılarak), 4 ay

TB tedavisi

- İlaç duyarlı TB
 - INH + (RIF/RBT) + PZA + EMB (2 ay) ve devam tedavisi INH + (RIF/RBT)
- Tedavi süreleri
 - Akciğer TB: 6 ay
 - Akciğer TB, 2 ay tedaviye rağmen kültür pozitifliği devam ediyorsa; 9 ay
 - Santral sinir sistemi TB; 9-12 ay
 - Kemik eklem TB; 6-9 ay
 - Diğer bölgeleri tutan ekstrapulmoner TB; 6 ay

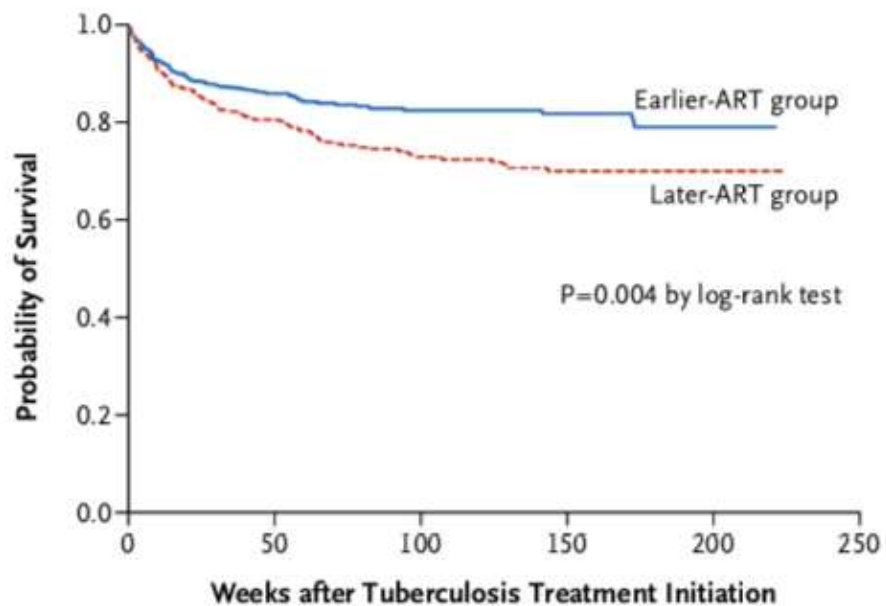
İlaca dirençli TB varlığında

- ÇİD TB takip yapan merkezlere hastaların yönlendirilerek tedavilerinin planlanması

TB ile ART zamanlaması

- ART'den bağımsız başlanmalı
- İlaç etkileşimi
 - CD4 <50 → ART'ye TBC tedavisi ilk 2 hft
 - CD4 ≥50 → ağır HIV bulgusu yoksa ART TBC tedavisi ilk 8-12. haftası içinde
 - SSS TBC → ART CD4 sayısından bağımsız TBC tedavisi ilk 8. haftasına kadar geciktirilmelidir

Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis



No. at Risk

Earlier-ART group	332	278	192	101	4
Later-ART group	329	256	168	87	3

No. of Deaths

Earlier-ART group	0	46	56	57	59
Later-ART group	0	63	85	90	90

N Engl J Med 2011;365:1471-81.



When to start ART in Persons with Opportunistic Infections (OIs)

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
TB meningitis	<p>In persons with CD4 < 50 cells/μL, ART should be initiated within the first 2 weeks after initiation of TB treatment, if close monitoring and optimal TB treatment can be ensured</p> <p>ART initiation should be delayed for 4 weeks in all other cases</p>	<p>Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment</p> <p>Where very close monitoring and optimal treatment are available, ART could be initiated early in selected cases</p>

TB-ART ilaç etkileşimleri

TB Drug	ARV Drugs	Daily Dose
Isoniazid	All ARVs	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
Rifampin^{a,b} Note: DTG, RAL, and MVC doses need to be adjusted when used with rifampin	With HIV PIs, DOR, ETR, RPV, BIC, or EVG/c	<u>Not recommended</u>
	With TAF	Use with caution ^c at dose indicated below
	With other ARV drugs	10 mg/kg (usual dose 600 mg)
Rifabutin^a Note: DOR and RPV doses need to be adjusted when used with rifabutin	With PI with COBI, TAF, BIC, or EVG/c - containing regimens	<u>Not recommended</u>
	With DTG, RAL, EFV, DOR, RPV	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
	With HIV PIs with RTV	150 mg ^d
	With EFV	450–600 mg
Pyrazinamide	All ARVs	Weight-Based Dosing <ul style="list-style-type: none"> • <i>Weighing 40–55 kg:</i> 1,000 mg (18.2–25.0 mg/kg) • <i>Weighing 56–75 kg:</i> 1,500 mg (20.0–26.8 mg/kg) • <i>Weighing 76–90 kg:</i> 2,000 mg (22.2–26.3 mg/kg) • <i>Weighing >90 kg:</i> 2,000 mg^e
Ethambutol	All ARVs	Weight-Based Dosing <ul style="list-style-type: none"> • <i>Weighing 40–55 kg:</i> 800 mg (14.5–20.0 mg/kg) • <i>Weighing 56–75 kg:</i> 1,200 mg (16.0–21.4 mg/kg) • <i>Weighing 76–90 kg:</i> 1,600 mg (17.8–21.1 mg/kg) • <i>Weighing >90 kg:</i> 1,600 mg^e

IRIS

- TB tedavisine ART eklendikten 1-4 hafta sonra →
 - Klinik ve radyolojik bulgularda kötüleşme
- CD4 <100 hücre/mm³
- Dissemine veya ekstrapulmoner TB varlığında daha sık

Non-Tüberküloz Mikobakteri (NTM) İnfeksiyonları

- CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³
- Etkin ART sonrası ↓
 - Pnömoni / dissemine
 - Semptomlar nonspesifik
 - Öksürük, hemoptizi, efor dispnesi
 - Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, yorgunluk, ishal ve karın ağrısı
 - Fizik muayene
 - HSM, LAP
 - Laboratuvar bulguları
 - Anemi, ALP ↑

MAC primer profilaksi



Primary prophylaxis

Primary prophylaxis

Prophylaxis is not recommended if ART is started

Prophylaxis may be considered for persons with CD4 counts < 50 cells/ μ L who remain viremic on ART (drug resistant HIV with no option to achieve virologic control); exclude disseminated MAC disease before starting

	Drug	Dose	Comments
Regimens listed are alternatives	azithromycin	1200-1250 mg/week po	Check for interactions with ARVs, see Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs
	or clarithromycin	500 mg bid po	
	or rifabutin	300 mg qd po	Check for interactions with ARVs, see Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs . Active TB should be ruled out before starting rifabutin

Primer profilaksi kesilme zamanı →

- Etkin ART başlandı ve CD4 >100 3 ay

MAC Tedavi

EACS Guidelines 12.0

Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC)

Preferred therapy	clarithromycin + ethambutol +/- rifabutin	500 mg bid po 15-20 mg/kg qd po 300 mg qd po (or 150 mg qd if PI/b)	12 months, then secondary prophylaxis rifabutin can be considered in case of severe disease, if resistance to macrolides or ethambutol is suspected, or in case of high bacterial load (> 2*log of CFU/mL of blood). rifabutin is indicated if ART is not given
	rifabutin can be replaced by: + levofloxacin/ moxifloxacin or + amikacin	500 mg qd po/400 mg qd po 10-15 mg/kg qd iv	levofloxacin/ moxifloxacin or amikacin can be considered as a 4th drug for disseminated or severe/refractory disease (no data on additional clinical benefit)
	azithromycin + ethambutol	500 mg qd po 15-20 mg/kg qd po	Consider additional drugs as above

Secondary prophylaxis / Maintenance therapy for MAC

Stop: if CD4 count > 100 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 6 months and MAC treatment for at least 12 months

<i>Mycobacterium avium</i> (MAC) infection Regimens listed are alternatives	clarithromycin + ethambutol	500 mg bid po 15-20 mg/kg qd po
	or azithromycin + ethambutol	500 mg qd po 15-20 mg/kg qd po

Teşekkürler...