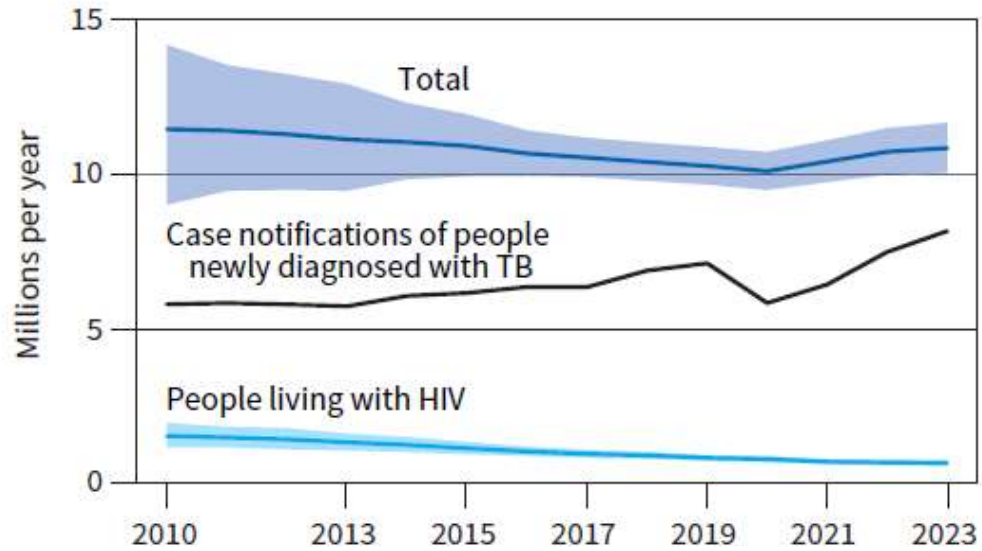


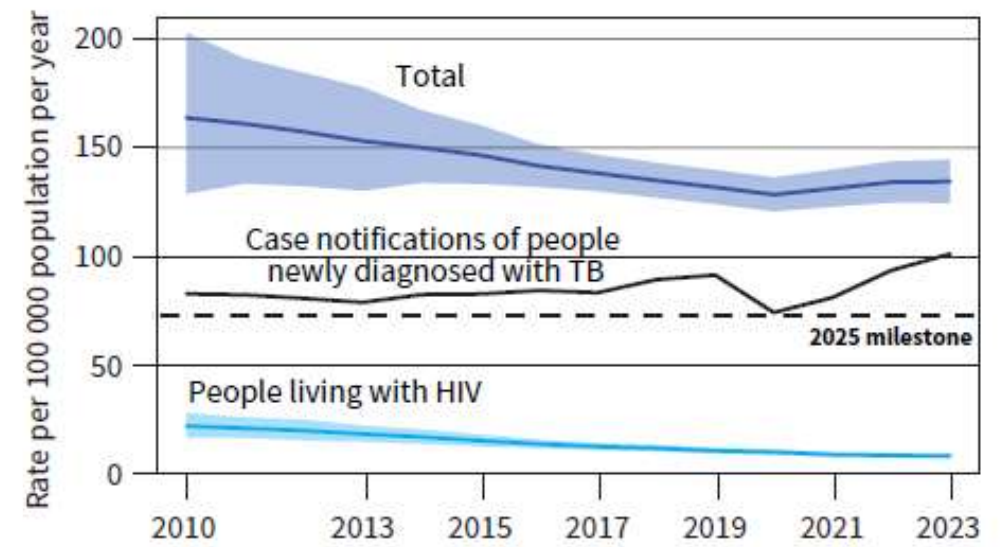
# HIV Hastasında Tüberküloz Yönetimi, Karşılaşılabilecek Sorunlar

Dr. Murat Kutlu

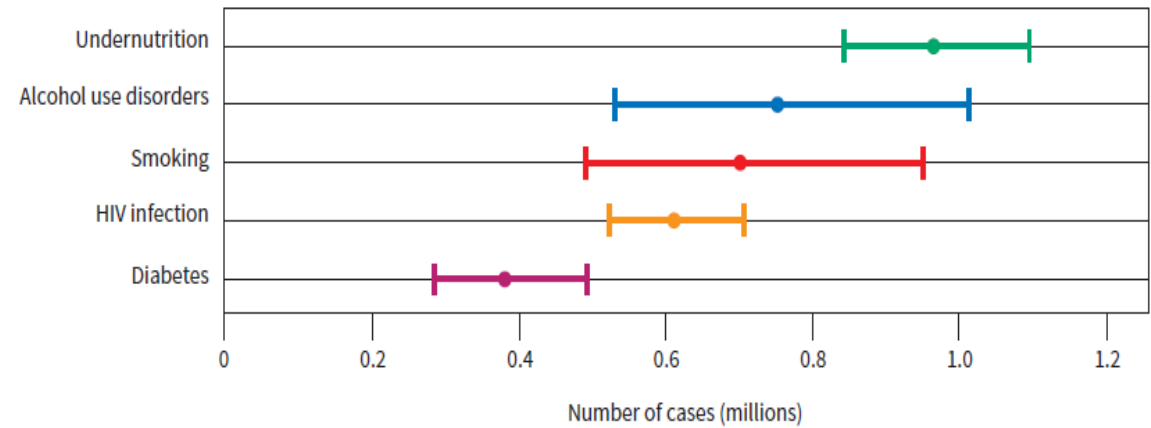
# HIV-TB Birlikteliği



10,8 milyon  
olgu/yıl



134/100 bin  
insidans



Başlıca beş risk  
faktöründen biri HIV

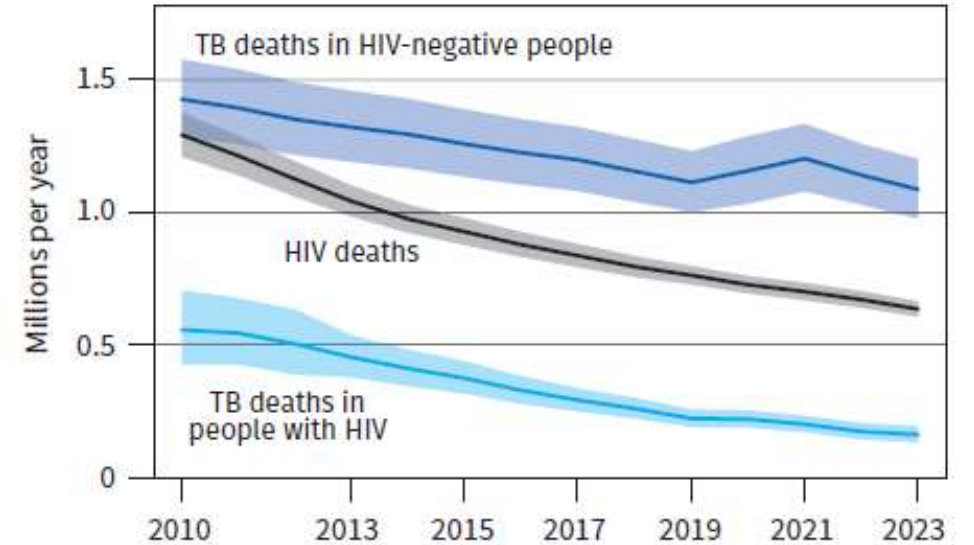
# HIV-TB

## Birlikteliği

- TB, 2023'te tahmini olarak 1,25 milyon ölüme neden oldu.
- Bu ölümlerin 161.000'i HIV'li kişilerdi.
- HIV'li kişilerde tüberkülozdan kaynaklanan ölümler uzun yıllardır istikrarlı bir şekilde azalıyor.

**Global trends in the estimated number of deaths caused by TB and HIV (in millions), 2010-2023<sup>a,b</sup>**

Shaded areas represent 95% uncertainty intervals.



# HIV-TB

## Birlikteliği

- HIV enfeksiyonu, TB gelişme riskini hem birincil enfeksiyonun hastalığa dönüşmesi hem de latent enfeksiyonun aktivasyonu ile artırır.
- HIV ile yaşayan bireylerde TB, herhangi bir CD4+ T hücre sayısında ortaya çıkabilir.
- Ancak immün yetmezlik arttıkça risk artar.
- ART, TB hastalığı riskinde azalmaya neden olur.
- Viral baskılanma sağlandığında ve CD4+ T hücre sayısı "normal" aralıklarda olduğunda bile, HIV ile yaşayan bireyler genel popülasyona göre TB hastalığı için daha yüksek riske sahiptir.
- Latent TB enfeksiyonundan aktif hastalığa dönüşüm oranı HIV ile yaşayan bireylerde daha yüksektir.

# HIV-TB Birlikteliği Latent TB

- Tanısal doğruluk sınırlı olsa da Deri Testi (HIV'li kişilerde 48-72 saatte  $\geq 5$  mm endürasyon) ve IGRA
- CD4 sayısı  $< 200$  hücre ve negatif test sonuçları; CD4 sayısı  $\geq 200$  hücre ulaştığında test tekrarı
- Negatif test sonucu; tekrarlayan ve devam eden yüksek risk varlığında yıllık test tekrarı

ve tanısı almayan tüm kişiler, epidemiyolojik riskine bakılmaksızın, latent TB açısından değerlendirilmelidir

LTBI, TB hastalığının klinik veya radyografik kanıtı olmayan kişilerde pozitif TST'nin veya IGRA pozitifliğinin varlığı

# HIV-TB Birlikteliği Latent TB

- Pozitif TST veya IGRA'sı olan tüm kişiler aktif TB hastalığı olasılığı açısından değerlendirilmelidir
- Semptom değerlendirmesi, AC grafisi
- Balgam AARB

1- Deri Testi veya IGRA pozitif, aktif tüberküloz hastalığı yok  
(daha önce aktif veya latent TB tedavisi almamış)

2- Bulaşıcı tüberkülozlu bir kişiyle yakın temaslı (test sonucu ve CD4 sayısından bağımsız olarak) kişiler tedavi edilir

# HIV-TB Birlikteliği Latent TB

CDC

## Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi

### 4.2. KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ DOZU VE SÜRESİ

LTBE tedavi rejimleri:

- İzoniyaizid 6 ay
- İzoniyaizid 9 ay
- RİF 4 ay
- İzoniyaizid ve RİF 3 ay
- İzoniyaizid ve rifapentin 3 ay, 12 doz, haftada bir.

|             | DRUG                                                                                                                                                       | DURATION | FREQUENCY                 | TOTAL DOSES | DOSE AND AGE GROUP                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Preferred   | ISONIAZID <sup>†</sup><br>AND<br>RIFAPENTINE <sup>††</sup><br>(3HP)<br> | 3 months | Once weekly               | 12          | <b>Adults and children aged ≥12 yrs</b><br>INH: 15 mg/kg rounded up to the nearest 50 or 100 mg; 900 mg maximum<br>RPT: 10–14.0 kg; 300 mg<br>14.1–25.0 kg; 450 mg<br>25.1–32.0 kg; 600 mg<br>32.1–49.9 kg; 750 mg<br>≥50.0 kg; 900 mg maximum |
|             |                                                                                                                                                            |          |                           |             |                                                                                                                                                                                                                                                |
|             | RIFAMPIN <sup>§</sup><br>(4R)<br>                                       | 4 months | Daily                     | 120         | <b>Adults:</b> 10 mg/kg; 600 mg maximum<br><b>Children:</b> 15–20 mg/kg <sup>1</sup> ; 600 mg maximum                                                                                                                                          |
| Alternative | ISONIAZID <sup>†</sup><br>AND<br>RIFAMPIN <sup>§</sup><br>(3HR)<br>    | 3 months | Daily                     | 90          | <b>Adults:</b> 5 mg/kg; 300 mg maximum<br>RIF <sup>§</sup> : 10 mg/kg; 600 mg maximum<br><b>Children:</b> 10–20 mg/kg <sup>1</sup> ; 300 mg maximum                                                                                            |
|             |                                                                                                                                                            |          |                           |             |                                                                                                                                                                                                                                                |
|             | ISONIAZID <sup>†</sup><br>(6H/9H)<br>                                 | 6 months | Daily                     | 180         | <b>Adults</b><br>Daily: 5 mg/kg; 300 mg maximum<br>Twice weekly: 15 mg/kg; 900 mg maximum                                                                                                                                                      |
|             |                                                                                                                                                            |          | Twice weekly <sup>¶</sup> | 52          |                                                                                                                                                                                                                                                |
|             |                                                                                                                                                            | 9 months | Daily                     | 270         | <b>Children</b><br>Daily: 10–20 mg/kg <sup>1</sup> ; 300 mg maximum<br>Twice weekly: 20–40 mg/kg <sup>1</sup> ; 900 mg maximum                                                                                                                 |
|             |                                                                                                                                                            |          | Twice weekly <sup>¶</sup> | 76          |                                                                                                                                                                                                                                                |

- Tüberküloz önleyici tedavi kapsamı: HIV ile yaşayan kişilerde %56.

# HIV-TB Birlikteliği

- 57 yaş erkek hasta, bekar
- AC grafisinde kaviter lezyon
- Balgamda ARB pozitifliği
- Buldan Gögüs Hastalıkları Hastanesine sevk
- Anti HIV pozitif



# HIV-TB Birlikteliği

- Tüberküloz tedavisinin (HRZE) 5. gününde servise kabul edildi.

HIV  
reaksiyon  
hastalar,  
akciğer  
tüberkülozu  
tanısı  
dışlanana kadar  
negatif  
basınçlı  
odalara  
testirildi

- Solunum semptomları, kaviter akciğer hastalığı, kilo kaybı olan,
- Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerden gelen,
- Tüberküloz için başka risk faktörleri olan,
- Latent tüberküloz için pozitif test sonucu olan
- Uygun tedavinin belgelendirilmediği

# HIV-TB Birlikteliği- Klinik Görünüm

- **Öksürük; sarı-yeşil balgam; ateş; gece terlemesi; kilo kaybı ve halsizlik**
- Hastalar asemptomatik olabilirler.
- TB hastalığının klasik semptomlarından herhangi birinin (öksürük, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı) varlığı, TB'yi teşhis etmek için yüksek duyarlılığa ancak düşük özgüllüğe sahiptir.
- HIV'li hastalarda TB'nin klinik görünümü immünsüpresyonun derecesine bağlıdır.

# HIV-TB Birlikteliği- Klinik Görünüm

CD4 hücre sayısı > 200 hücre:

- üst lob (kaviter veya değil) hastalık
- ekstrapulmoner yayılma riski düşük

İmmünsüpresyonun daha ileri evrelerinde:

- konstitusyonel semptomlar daha belirgin
- mediastinal-hiler adenopati
- fokal alt lob veya yaygın interstisyel infiltratlar ve
- plevral efüzyon gibi alışılmadık görünüm-tutulum
- akciğer dışı tutulum olasılığı daha yüksek
- yaygın hastalık olasılığı daha yüksek

- CD4: 37
- HIV RNA: 7,8 milyon
- WBC: 3470
- LYM: 1070 (%30)
- HGB: 10,6
- PLT: 386.000
- SED: 95
- Kre: 0,47
- Na: 129
- AST: 54
- ALT: 24
- Total Bilirubin: 0,5
- ALP: 382
- LDH: 261
- GGT: 212
- CRP: 63
- PCT: 0,05

- TMP/SMX fort 1x1

# HIV-TB Birlikteliği- Tanı

- Belirti ve bulguların anatomik bölgesine göre (akciğerler, lenf düğümleri, idrar, beyin-omurilik sıvısı) tüberküloz hastalığı için tanı testleri planlanır.

Radyografi:  
AC grafisi,  
Toraks BT

Yayma AARB

Kültür

NAAT

LAM

Duyarlılık

Histopatoloji

Biyokimyasal  
testler; ADA,  
vücut  
sıvılarında  
glikoz,  
protein, LDH

# HIV-TB Birlikteliği- Tanı

- HIV ile yaşayan kişide **tüberküloz şüphesi olduğunda**, akciğer belirti ve bulguları olmasa bile her zaman AC görüntülemesi yapılmalıdır.
- AC grafisi, ileri immün yetmezliği olan kişilerde düşük duyarlılığa sahiptir.

Normal göğüs radyografisine sahip tüberküloz hastalığı semptomları gösteren HIV ile yaşayan kişilerde

Akciğer semptomları olmayan ama vücudun başka yerlerinde tüberküloz hastalığına dair bulgular olan HIV ile yaşayan kişilerde

Balgam AARB yayması, balgam NAA testi ve balgam tüberküloz kültürü

# HIV-TB Birlikteliği- Tanı

- **Balgam yayması, mikobakteriyel balgam-kan kültürleri alındı.**
- Balgam AARB boyama; duyarlılık: %50-70; özgüllük: %98; immün yetmezlik derecesinden etkilenir
- Balgam kültürü immün yetmezlik derecesinden etkilenmez. Sonuçlanması zaman alıcıdır ama duyarlılığı daha yüksektir.
- **Balgam yayma negatif-kültür pozitif TB hastalığı;** HIV'li kişilerde, özellikle ileri immün yetmezliği olan ve kaviter hastalığı olmayanlarda yaygındır.
- Mikobakteriler için idrar ve kan kültürü; HIV gibi immün yetmezliğin olduğu durumlarda pozitif olabilir.
- Kültür pozitifliği fenotipik duyarlılık çalışmasına olanak sağlar.

# HIV-TB

## Birlikteliği- Tanı

- NAA testleri TB'nin **hızlı** teşhisini sağlar.
- *M. tuberculosis*'i diğer mikobakterilerden **ayırt edebilir**
- Yayma pozitif ve negatif hastalarda yararlıdır.
- Yayma negatif, kültür pozitif balgam örneklerinin %50-80'inde pozitifdir ve üç NAA testi yapıldığında oran %90'a kadar çıkar.
- Yayma negatif bir hastada negatif NAA test sonucu aktif TB hastalığını dışlamaz.
- Bazı NAA testleri **ilaç direncinin** (rifampin/isoniazid) hızlı tespiti sağlar.
- NAA testleri ayrıca **ekstrapulmoner** örneklerde de kullanılabilir ancak duvarlılık genellikle balgam

# HIV-TB Birlikteliği- Tanı

- Balgam MTB PCR pozitif

- Xpert MTB/RIF
- Xpert MTB/ RIF Ultra
- Xpert MTB/XDR
- yayma pozitif balgamda %95
- yayma negatif balgamda %69
- lenf düğümlerinden (%96)
- beyin omurilik sıvısından (%85)
- mide aspiratından (%78), (dışkıda %50)
- plevral sıvıdan(%34)

**SD BIOSENSOR**



**M10 MDR-TB**

Test for tuberculosis  
and a simultaneous test for  
drug resistance (RIF/INH) in 80 minutes

✓ MTB + RIF + INH

Positive  
RIF & INH Susceptible

Hr-TB Positive  
[Resistant to INH]

RR-TB Positive  
[Resistant to RIF]

MDR-TB Positive  
[Resistant to RIF & INH]

→ High risk XDR-TB possible

TB Negative

# HIV-TB

## Birlikteliği-

## Tanı

- Lipoarabinomannan, *M. tuberculosis* hücre duvarı polisakkaritidir.
- LF idrar testi; HIV'li kişilerde daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir.
- Alere TB LAM, idrar örneğine uygulanan ve WHO tarafından HIV'li kişilerde TB için ek tanı testi olarak önerilir.
- Yeni nesil LAM analizleri duyarlılığı artırmıştır ve beyin omurilik sıvısı gibi az sayıda basil içeren klinik örneklerde özellikle yararlı olabilir.
- SILVAMP TB LAM'ın (Fujifilm) kesin veya olası TB menenjitisi için duyarlılık %52 özgüllük %98

# HIV-TB Birlikteliği- Tanı

- Tüm TB hastalarında, örneğin kaynağı ne olursa olsun, birinci basamak TB ilaçlarına fenotipik duyarlılık yapılmalıdır.
- İlaç duyarlılığı özellikle aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılayan HIV'li tüm kişilerde dikkate alınmalıdır:
  - İlaç dirençli tüberkülozlu bir kişiyle bilinen temas,
  - Birincil ilaç direnci oranın yüksek olduğu bölge-ülke
  - Daha önce geçirilmiş tüberküloz tedavisi, özellikle doğrudan gözlemlenmemiş veya herhangi bir nedenle kesintiye uğramışsa
  - Tedavinin 4. ayında veya sonrasında pozitif yayma veya kültür sonuçları veya kültür negatife döndükten 1 ay veya daha uzun bir süre sonra tekrar pozitiflik halinde direnç testi tekrarlanmalıdır
- İkinci basamak TB ilaçları için direnç testi, birinci basamak TB ilaçlarına dirençli örneklerle sınırlı olmalı.

# HIV-TB

## Birlikteliği-

## Tedavi

- Aktif pulmoner veya ekstrapulmoner TB hastalığı, TB tedavisinin derhal başlatılmasını gerektirir.

- **HIV ile yaşayan kişilerde aktif tüberküloz tedavisi için;**

**başlangıç dönemi 2 ay HRZE**

**idame dönemi 4 ay HR**

- Ülkemizde her TB hastasında tedavi günlük ve gözetim ile yapılır.
- Santral sinir sistemi TB 12 ay, kemik eklem TB 9 ay tedavi edilir.

- Tedavi 25-50 mg /gün pridoksin içermelidir
- Rifampisin yerine rifabutin kullanılabilir
- H ve R duyarlılığı gösterilirse etambutol kesilebilir
- Akciğer, ilaca duyarlı, komplikasyonsuz TB: 6 ay
- Akciğer, tedavinin 8. haftasında pozitif kültür, şiddetli kaviter hastalık veya yaygın ekstrapulmoner TB: 9 ay
- TB menenjitli ekstrapulmoner TB: 9-12 ay
- Diğer bölgelerdeki ekstrapulmoner TB: 6 ay

# HIV-TB Birlikteliği- Tedavi

| OLGU TANIMI                                       | BAŞLANGIÇ DÖNEMİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | İDAME DÖNEMİ         |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Yeni olgu                                         | 2 ay HRZE <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 ay HR <sup>3</sup> |
| Takip dışı kalıp dönen olgu, Nüks olgu            | <ul style="list-style-type: none"><li>R duyarlı ise yeni olguda uygulanan tedavi başlanır.</li><li>R dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk edilir.</li><li>R direnci için moleküler test yapılamazsa, HRZES başlanır ve İDT sonucuna göre tedavi rejimi yeniden belirlenir.</li><li>İDT sonucu elde edilemezse, tedavi 2HRZES/1HRZE/5HRE şeklinde tamamlanır.</li></ul> |                      |
| Tedavi başarısızlığından gelen olgu, RD, ÇİD, YİD | Dirençli TB tedavisi yapan bir merkezde tedavi edilir <sup>4</sup> (Hastanın bulgularına göre uzun ya da kısa süreli tedavi rejimleri kullanılabilir).                                                                                                                                                                                                                                 |                      |

- DHHS'de alternatif olarak; H, rifapentin, Z (8 hafta) ve moksifloksasin içeren 17 haftalık tedavi önerilir
- sadece efavirenz içeren ART kullananlarda; CD4 >100 hücre ve AC tüberkülozunda)
- ACTG A5406 trial (NCT05630872) dolutegravir 2x50 mg

# HIV-TB

## Birlikteliği-

## Tedavi

- İsoniazid direnci: izoniazid yerine bir florokinolon (levofloksasin veya moksifloksasin) 6 ay, rifampin/rifabutin pirazinamid ve etambutol.
- RR-TB; BPaLM, pulmoner RR-TB'li ve bileşen ilaçlara karşı bilinen direnci olmayan HIV'li kişiler için tercih edilen tedavi olarak önerilmektedir .
  - Florokinolon direnci olan RR-TB hastaları moksifloksasin olmaksızın BPaL.
- BPaLM ve BPaL rejimleri toplam 26 hafta (6 ay) süreyle verilmelidir.
- Balgam kültürleri 4. ve 6. aylar arasında pozitif çıkarsa tedavi toplam 39 haftaya (9 ay) kadar uzatılmalıdır.

# HIV-TB Birlikteliği- Tedavi

- Tüberküloz tedavisinin (HRZE) 5. gününde servise kabul edildi.
- Hangi antiretroviral tedavi?

| Drug name    |                       | Dose                            | Comments                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isoniazid    |                       | 5 mg/kg qd (usual dose 300 mg)  | Max 375 mg qd<br>Caution: neurotoxicity, add pyridoxine 20 mg qd                                                                                                                                                                     |
| Rifampicin   |                       | 10 mg/kg qd (usual dose 600 mg) | Rifampicin is not recommended in persons receiving PIs, DOR, ETR, NVP, RPV, FTR, BIC, CAB, CAB/ RPV LA, EVG/c.<br>see <a href="#">Drug-drug Interactions between Anti-tuberculosis Drugs and ARVs and ART in TB/HIV Co-infection</a> |
| Rifabutin    | without PIs, EFV, RPV | 5 mg/kg qd (usual dose 300 mg)  |                                                                                                                                                                                                                                      |
|              | with PIs              | 150 mg qd                       |                                                                                                                                                                                                                                      |
|              | with EFV              | 450-600 mg qd                   |                                                                                                                                                                                                                                      |
|              | with TAF or EVG/c     | Not recommended                 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Pyrazinamide | 40-55 kg              | 1000 mg qd                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|              | 56-75 kg              | 1500 mg qd                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|              | 76-90 kg              | 2000 mg qd                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|              | > 90 kg               | 2000 mg qd                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ethambutol   | 40-55 kg              | 800 mg qd                       | Max 1600 mg qd<br>Caution: optic neuritis<br>Baseline colour vision should be tested                                                                                                                                                 |
|              | 56-75 kg              | 1200 mg qd                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|              | > 75 kg               | 1200 mg qd                      |                                                                                                                                                                                                                                      |

| Regimen                                     | Main requirements                                                                                           |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Recommended regimens with rifampicin</b> |                                                                                                             |
| <b>2 NRTIs + NNRTI</b>                      |                                                                                                             |
| TXF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV                | At bedtime or 2 hours before dinner                                                                         |
| ABC/3TC + EFV                               | HLA-B*57:01 negative<br>HBsAg negative<br>HIV-VL < 100,000 copies/mL<br>At bedtime or 2 hours before dinner |
| <b>Alternative regimens with rifampicin</b> |                                                                                                             |
| <b>2 NRTIs + INSTI</b>                      |                                                                                                             |
| TXF/XTC + DTG bid                           |                                                                                                             |
| TXF/XTC + RAL bid                           |                                                                                                             |
| ABC/3TC + RAL bid                           | HBsAg negative<br>HLA-B*57:01 negative                                                                      |
| <b>Other combinations with rifabutin</b>    |                                                                                                             |
| <b>2 NRTIs + PI/r</b>                       |                                                                                                             |
| TXF/XTC + DRV/r                             | With food                                                                                                   |
| ABC/3TC + DRV/r                             | HLA-B*57:01 negative<br>HBsAg negative<br>HIV-VL < 100,000 copies/mL<br>With food                           |

# HIV-TB Birlikteliği- Tedavi

- DTG 2x50 mg, TDF/FTC 1x1
  - Başlama zamanı?
- 
- **DHHS:** ART-naif hastalar için, TB menenjitinden şüphelenilmediği durumlarda
    - CD4 sayısı <50 hücre olanlarda TB tedavisinin başlamasından sonraki 2 hafta içinde ART'ye başlanmalıdır **(AI)**.
    - CD4 >50 hücre olanlarda TB tedavisinin başlamasından sonraki 2-8 hafta içinde ART'ye başlanmalıdır **(AI)**.
  - **EACS:** Fırsatçı enfeksiyon tedavisine başlandıktan sonraki 2 hafta içinde, mümkün olan en kısa sürede

# HIV-TB Birlikteliği- Tedavi

- TPHA ve VDRL pozitif; deposilin 2.4 milyon 1x1 üç hafta

|                                                                |                | Tedavisi tamamlanan aylar |                |                |   |   |   |                            |             |
|----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|----------------|---|---|---|----------------------------|-------------|
|                                                                | Başlangıç      | 1                         | 2              | 3              | 4 | 5 | 6 | Sonraki aylar <sup>6</sup> | Tedavi sonu |
| Balgam yayma ve kültür                                         | X <sup>1</sup> | X                         | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup> |   |   |   |                            | X           |
| İlaç duyarlılık testi <sup>4</sup>                             | X              |                           |                | X              |   |   |   |                            |             |
| Kilo                                                           | X              | X                         | X              | X              | X | X | X | X                          |             |
| Tedavi uyumu ve semptom                                        | X              | X                         | X              | X              | X | X | X | X                          |             |
| Görme değerlendirmesi <sup>5</sup>                             | X              | X                         | X              | X              | X | X | X | X                          |             |
| HIV, Hepatit B ve C taraması                                   | X              |                           |                |                |   |   |   |                            |             |
| HbA1c (diyabet taraması)                                       | X              |                           |                |                |   |   |   |                            |             |
| ALT, AST, bilirubin, ALP, Hb, Hct, trombosit sayımı, kreatinin | X              | X                         | X              | X              | X | X | X | X                          |             |

## YENİ OLGUDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ

|                                          |                                                                            |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 2. ay sonunda yayma (-)                  | İdame tedaviye geçilir                                                     |
| 2. ay sonunda yayma (+)                  | Başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır                       |
| 2. ay (+), 3. ayın sonunda yayma (-) ise | İdame tedavisine geçilir                                                   |
| 3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+) | Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir |

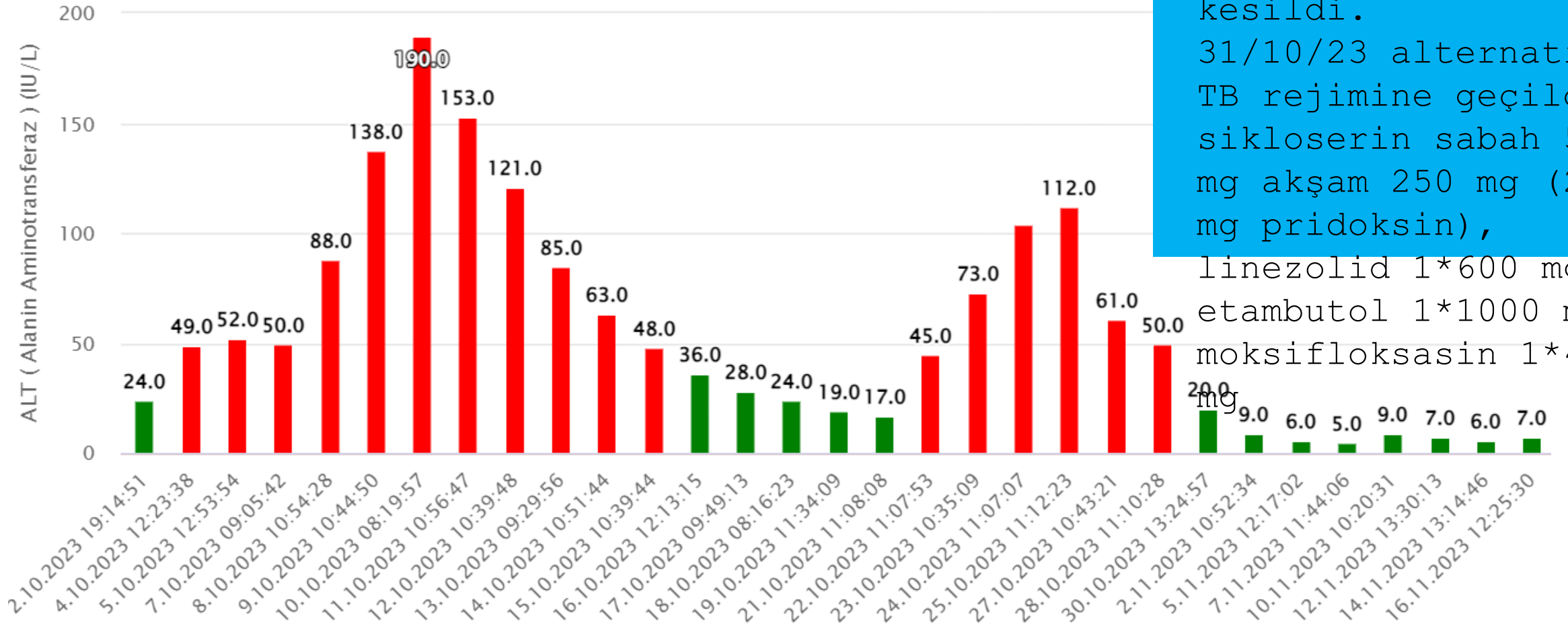
# HIV-TB Birlikteliği- Tedavi

## ALT

Düşük(<< 41)

Normal(< 41 -)

Yüksek(>)



09/10/23 TB ilaçları kesildi.

17/10/23 tekrar başlandı.

24/10/23 TB tedavisi kesildi.

31/10/23 alternatif TB rejimine geçildi, sikloserin sabah 500 mg akşam 250 mg (250 mg pridoksin),

linezolid 1\*600 mg, etambutol 1\*1000 mg, moksifloksasin 1\*400 mg

# HIV-TB Birlikteliği- Tedavi

- ALT düzeyi normalin üst sınırının  $<2,5$  katına (veya önceden var olan anormallikleri olanlar için başlangıç seviyesine yakın) döndükten sonra, birinci basamak anti-TB ilaçlar 7 günlük ara ile eklenir.
- Önce R eklenir, ikinci olarak H eklenir.
- H ve R ile hepatotoksisite olmazsa HRE + MOKS tedavisi sürdürülür (9 ay).
- H ile olur, R ile olmazsa; RE + MOKS + (S veya CYC) devam edilir (9-12 ay).
- R ile olur, H ile olmazsa; HES + MOKS ile sürdürülür (18 ay)
- Hem R, hem de H ile olursa; ES + MOKS + CYC ile tedavi

# HIV-TB

## Birlikteliği

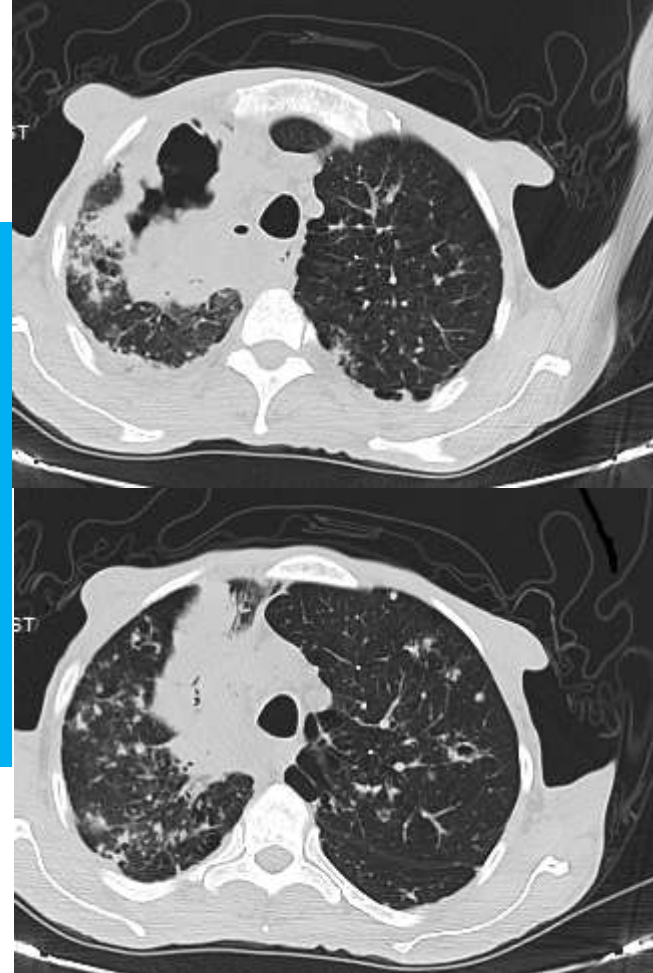
- Yatışının 3. haftasında takiplerde ateş, öksürük ve nefes darlığının gelişmesi üzerine AC grafisi, toraks tomografisi tekrarlandı.
- Balgamda ARB boyama, TB kültür tekrarlandı, PCP için patolojiye örnek gönderildi



# HIV-TB

## Birlikteliği

- Yayma pozitif
- *M. tuberculosis complex* üredi
- HIV RNA: 1030
- CD4: 86



# HIV-TB

## Birlikteliği-IRIS

- TB-IRIS; ART'nin başlanmasıyla, iyileşmeye başlayan immün sistemin *M. tuberculosis* antiijenlerine karşı verdiği yanıt sonucunda ortaya çıkan durumdur.
- Bu yanıt, aşırı lokal veya sistemik inflamasyonla karakterizedir.
- TB-IRIS'in iki formu bilinmektedir: paradoksal TB-IRIS ve maskelenen TB-IRIS

# HIV-TB

## Birlikteliği-IRIS

- Paradoksal TB-IRIS, ART'ye başlamadan önce aktif TB hastalığı teşhisi konan kişilerde görülür.
- TB tedavisi ile klinik iyileşme gösteren hastalarda, ART'nin ilk 1 -4 haftası içinde (bazen daha sonra), yeni veya tekrarlayan semptomlar ve kötüleşen klinik-radyolojik bulgular gelişir.
- Paradoksal TB-IRIS'in yaygın ve önemli belirtileri arasında ateş, yeni veya büyüyen lenfadenopati ve yeni veya ilerleyen infiltratlar bulunur.
- %18 sıklık, %2 atfedilen ölüm.
- ART başlangıcında düşük CD4 sayısı, özellikle CD4 sayısı <100 hücre
- ART öncesi yüksek HIV viral yükü ;
- Yaygın veya ekstrapulmoner TB ;
- ART TB tedavisinin ilk 1 ila 2 ayı içinde başlatılmışsa, kısa zaman aralığı.

# HIV-TB

## Birlikteliği-IRIS

- Paradoksal TB-IRIS için prednizon ile önleyici tedavi (2 hafta günde 40 mg, ardından 2 hafta günde 20 mg),
- TB tedavisinin başlangıcından sonraki 30 gün içinde ART'ye başlanan,
- CD4 sayısı  $\leq 100$  hücre olan,
- TB tedavisine iyi yanıt veren ve
- Rifampin direnci, Kaposi sarkomu veya aktif hepatit B olmayan hastalara önleyici prednizon tedavisi önerilmelidir (BI).

# HIV-TB

## Birlikteliği-IRIS

- Paradoksal TB-IRIS vakalarının çoğu kendiliğinden sınırlanır.
- Semptomatik tedavi, steroid dışı anti-inflamatuvar tedavi.
- Büyüyen seröz efüzyonların, büyük tüberküloz apselerin veya süpüratif lenfadenitin iğne aspirasyonu da rahatlama sağlayabilir.
- Orta şiddette paradoksal TB-IRIS'li kişilerde prednizon tedavisi önerilir (AI).
  - 2 hafta günde 1,5 mg/kg, ardından 2 hafta günde 0,75 mg/kg
  - belirti ve semptomların kortikosteroidler azaltılırken iyileşmediği veya kötüleştiği durumda steroidlerin 2 ila 3 ay içinde kademeli olarak azaltılması önerilir.

# HIV-TB

## Birlikteliği-IRIS

- Maskelenmiş TB-IRIS: TB'si olan ancak tanı almamış hastalarda (asemptomatik veya tanı konulamamış), ART başlanması sonucunda gelişen bir durumdur.
- ART'nin ilk haftalarında hızlı başlangıçlı ve gürültülü tüberküloz hastalığı.
- Yüksek ateş, solunum sıkıntısı, sepsis ve göğüs radyografisinde konsolidasyon ile bakteriyel pnömoniye benzer özelliklere sahip AC TB en yaygın karşılaşılan.
- Ayrıca abse ve lenfadenit gibi fokal inflamatuvar bulgular da gelişebilir.
- Tedavi standart TB tedavisi olmalı ve bulgular yaşamı tehdit ediciyse ek kortikosteroid tedavisi önerilir

# HIV-TB Birlikteliği- Tüberküloz Meningiti

- 31 yaş erkek hasta, bekar
- Baş ağrısı, bulantı kusma, halsizlik, ateş, sersemlik, bilinç bozukluğu nedeniyle acil serviste değerlendiriliyor.
- Meningit ön tanısı ile lomber ponksiyon
- 340 hücre, 95 mg/dl protein, 17 mg/dl glikoz
- Anti HIV pozitif

# HIV-TB Birlikteliği- Tüberküloz Menenjiti

- Seftriakson + vankomisin ve
- HRZE
- BOS MTB PCR pozitif; R ve H duyarlı
- BOS TB kültürü: *M. tuberculosis* üredi.
- HIV RNA: 2,2 milyon
- CD4: 116

• 29/11/2024



# HIV-TB

## Birlikteliği- Tüberküloz Menenjitinin Tedavisi

- Deksametazon 3x8 mg başlandı
- MSS TB'ü olan tüm hastalara, HIV ile yaşayanlar dahil. kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır.
- 2 ila 4 hafta boyunca 0,3-0,4 mg/kg/gün dozunda
- ardından 0,1 mg/kg doza ulaşılan kadar haftada 0,1 mg/kg azaltılmalı
- ardından günde 4 mg dozda bir hafta ve takip eden her hafta günlük doz 1 mg azaltılır
- toplam 12 haftalık süre boyunca (BII) .

### RESEARCH SUMMARY

## Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults

Donovan J et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2216218

### CLINICAL PROBLEM

Tuberculous meningitis is common in persons with HIV infection, among whom mortality can exceed 50% despite antituberculosis chemotherapy. Adjunctive glucocorticoids are widely used in the treatment of HIV-associated tuberculous meningitis, but evidence for their efficacy and safety is lacking.

### CLINICAL TRIAL

**Design:** A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, conducted in Vietnam and Indonesia, evaluated whether adjunctive dexamethasone would reduce mortality in adults with HIV-associated tuberculous meningitis.

**Intervention:** 520 adults receiving standard-of-care antituberculosis chemotherapy and antiretroviral therapy were assigned to add either dexamethasone or placebo. Participants with grade II or III tuberculous meningitis received 4 weeks of intravenous dexamethasone (or placebo), followed by 4 weeks of oral treatment; those with grade I disease received intravenous and oral treatment each for 3 weeks. The primary end point was death from any cause during the 12 months after randomization.

### RESULTS

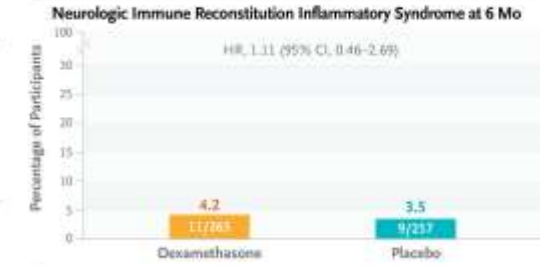
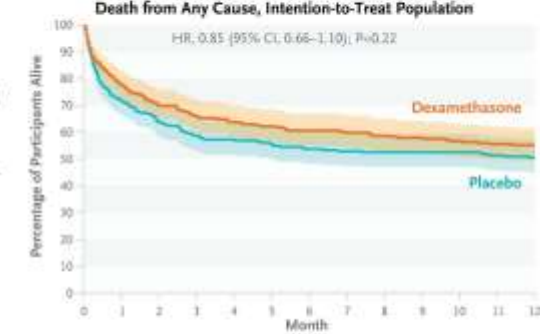
**Efficacy:** The percentage of participants who died during follow-up did not differ significantly between the dexamethasone group (44.1%) and the placebo group (49.0%).

**Safety:** The incidence of serious adverse events was similar in the two groups.

### LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Given the modest sample size of the trial, a smaller between-group difference in mortality could have been missed.
- Approximately one fourth of the participants received open-label glucocorticoids during the trial, which may have reduced the ability to detect differences between the two groups.
- The findings may not apply to better-resourced settings with patients who have less advanced HIV infection (trial participants were highly immunosuppressed).

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial



### CONCLUSIONS

Among adults with HIV-associated tuberculous meningitis, the addition of dexamethasone to antituberculosis chemotherapy and antiretroviral therapy did not reduce mortality during 12 months of follow-up.

# HIV-TB Birlikteliği- Tüberküloz Meningjitinin Tedavisi

Kapalı alanda  
yaşamı tehdit  
eden  
inflamasyona  
neden olan TB-  
IRIS riskini  
azaltmak için

- Hücre görülmedi, 271 mg/dl protein, 34
- BOS MTB PCR pozitif
- BOS TB kültürü üreme olmadı

20/12/2024

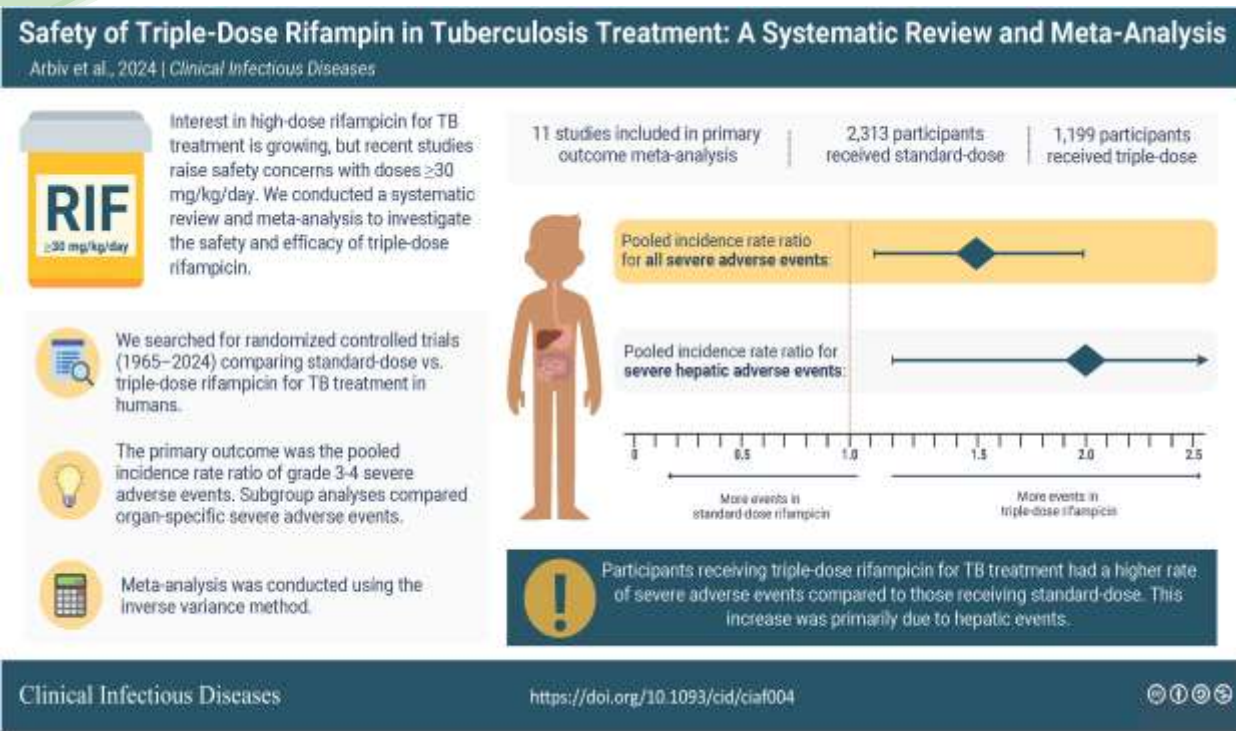
- **DHHS:** ART-naif TB menenjitli hastalarda, TB menenjiti kontrol altına alındıktan sonra (klinik iyileşme veya BOS parametrelerinde iyileşme ile) en az 2 haftalık anti-TB tedavisinden sonra ART başlanmalıdır (**AIII**).
- **EACS:** CD4 < 50 hücre/ $\mu$ L olan kişilerde, yakın izleme ve optimum TB tedavisi sağlanabiliyorsa, TB tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk 2 hafta içinde ART başlatılmalıdır. Diğer tüm vakalarda ART başlatılması 4 hafta ertelenmelidir.

# HIV-TB

## Birlikteliği- Tüberküloz Meningjitinin Tedavisi

- TB meningjitinin 9 ila 12 ay gibi uzun bir süre boyunca tedavi edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir, ancak bu önerilen tedavi süresini destekleyecek bir kanıt bulunmamaktadır.
- TB meningjitinin başlangıç tedavisine florokinolon veya linezolid eklenmesi
- Daha yüksek rifampin dozlarının (günde 30-35 mg/kg'a kadar) kullanılması

# HIV-TB Birlikteliği- Tüberküloz Meningjitinin Tedavisi



## Efficacy and safety of higher dose rifampicin in adults with presumed drug-susceptible tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis

Kathryn A. Haigh,<sup>a,b,\*</sup> Hussein H. Twabi,<sup>c,d</sup> Linda Boloko,<sup>b</sup> Phiona E. Namale,<sup>b,e</sup> Vittoria Lutje,<sup>f</sup> Sarah Nevitt,<sup>g,h</sup> and Geraint Davies<sup>a</sup>

- 10 mg/kg'dan daha yüksek R dozlarının pulmoner ve meningeal TB'de daha yüksek tedavi başarısı oranlarıyla ilişkili değil.
- 20 mg/kg'dan yüksek dozların artmış hepatotoksisite ile ilişkili.

Teşekkürler