

HIV ve TÜBERKÜLOZ

Prof.Dr.Selçuk KAYA

KTÜ Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon Mayıs 2022

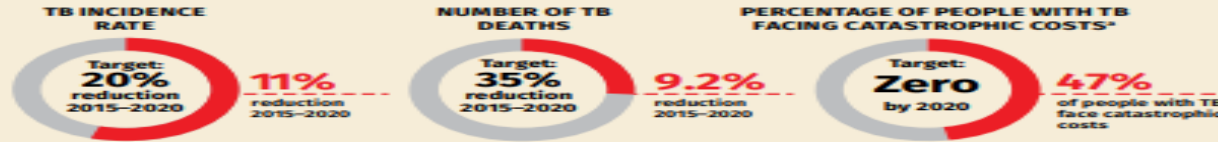
Konuşma planı

- ❖ Tb enfeksiyonu epidemiyolojisi
- ❖ HIV'le yaşayan bireylerde Tb'un önemi
- ❖ LTBI ve Tb enfeksiyonunun tanı ve tedavisi
- ❖ Kılavuzlar eşliğinde gebelik, IRIS, ilaç direnci ve yan etkileri gibi özel durumların yönetimi

GLOBAL TÜBERKÜLOZ RAPORU NE DİYOR?



WHO End TB Strategy: 2020 milestones



UN high-level meeting on TB: Treatment targets



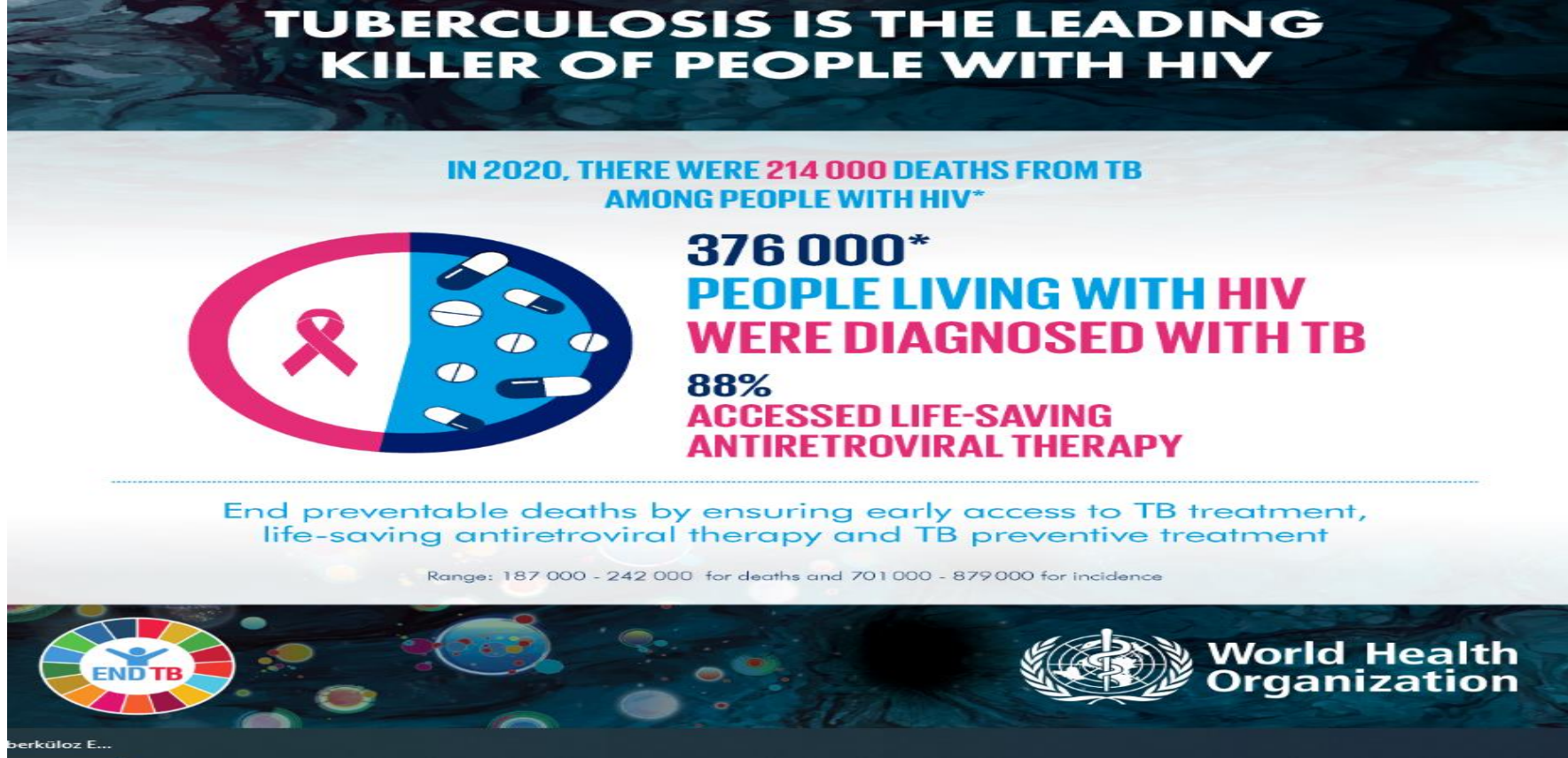
UN high-level meeting on TB: TB preventive treatment targets



UN high-level meeting on TB: Funding targets



TB hala HIV'le yaşayan bireylerde en ndeki lm sebebi



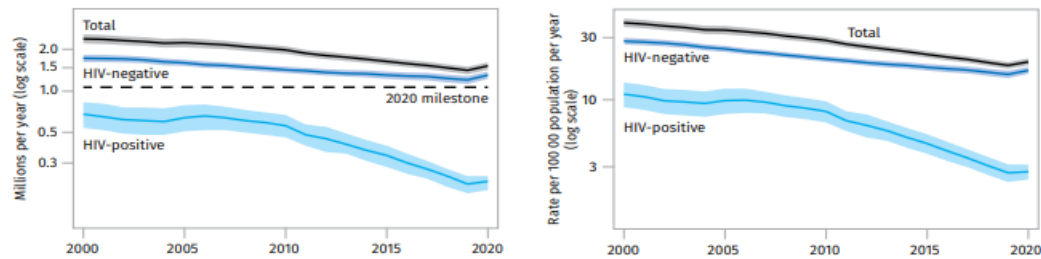
COVID-19 pandemisinin Tb seyrine olan etkileri



HIV+ ve negatif gruplarda tb' ye bağlı ölümler

FIG. 5
Global trends in the estimated number of TB deaths (left) and the mortality rate (right), 2000–2020

Shaded areas represent uncertainty intervals. The horizontal dashed line shows the 2020 milestone of the End TB Strategy.



ferences in when they were first affected by the COVID-19 pandemic, the severity of the impact, the extent to which restrictions were put in place and adhered to, and the capacity and resilience of health systems.

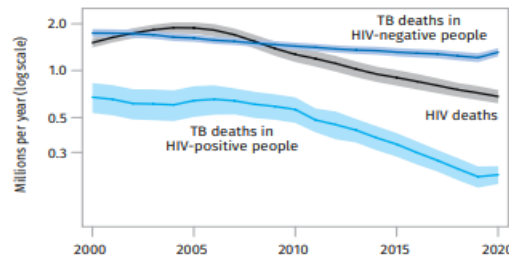
TB deaths increased in 2020

The most immediate consequence of the large drop in the number of people newly diagnosed with TB in 2020 is an increase in the number of people who died from TB in 2020, at all levels: global, regional and country.¹

Globally in 2020, there were an estimated 1.3 million (95% uncertainty interval [UI]: 1.2–1.4 million) deaths among HIV-negative people, up from 1.2 million (UI: 1.1–1.3 million) in 2019, and an additional 214 000 (UI: 187 000–242 000) deaths among HIV-positive people, a small increase from 209 000 (UI: 178 000–243 000) in 2019 (Fig. 5).² The COVID-19 pandemic has reversed years of global progress in reducing the number of people who die from TB, with the first year-on-year increase (of

FIG. 6
Global trends in the estimated number of deaths caused by TB and HIV, 2000–2020^{a,b}

Shaded areas represent uncertainty intervals.

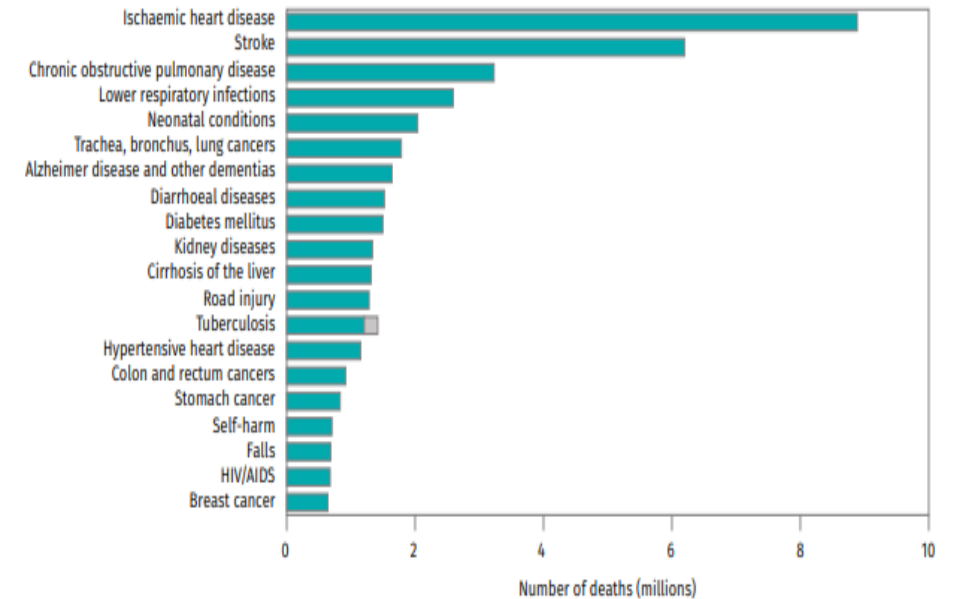


^a For HIV/AIDS, the latest estimates of the number of deaths in 2020 that have been published by UNAIDS are available at <http://www.unaids.org/en/>. For TB, the estimates for 2020 are those published in this report.

^b Deaths from TB among HIV-positive people are officially classified as deaths caused by HIV/AIDS in the International Classification of Diseases.

FIG. 7
Top causes of death worldwide in 2019^{a,b}

Deaths from TB among HIV-positive people are shown in grey.



^a This is the latest year for which estimates for all causes are currently available. See WHO estimates, available at <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghs-leading-causes-of-death>

^b Deaths from TB among HIV-positive people are officially classified as deaths caused by HIV/AIDS in the International Classification of Diseases.

ÖZET: TB'un HIV ile yaşayan bireyler için önemi

- HIV ile yaşayan bireylerde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni
- 2016'da HIV ile yaşayan bireylerin 1 milyonu tb+ ve tb'a bağlı 374 000 ölüm
- Diğer fırsatçı enfeksiyonlardan en önemli farkı kişiden kişiye bulaş riski olması özellikle de HIV+ lerde yatkınlık+
- Latent tb'dan reaktivasyon riski:
 - tedavisiz HIV (+) lerde yıllık %3-16
 - ömür boyu reaktivasyon riski %5

TB sonlandırma stratejisi hedefler

Box 3. The End TB Strategy at a glance

INDICATORS	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	2030	2035
VISION	A WORLD FREE OF TB – zero deaths, disease and suffering due to TB			
GOAL	END THE GLOBAL TB EPIDEMIC			
Percentage reduction in the absolute number of TB deaths (compared with 2015 baseline)	35%	75%	90%	95%
Percentage reduction in the TB incidence rate (compared with 2015 baseline)	20%	50%	80%	90%
Percentage of TB-affected households facing catastrophic costs due to TB^a (level in 2015 unknown)	0%	0%	0%	0%

Tb reaktivasyon riski

- Günümüzde giderek azalmaktadır ancak normal popülasyondan yine de yüksektir
- LTBI'ndan enfeksiyona ilerleme riski:
 - LTBI tedavisi ve ART ile azalmakta
 - Yüksek viral yük hastalık progresyonuyla ilişkili

J Infect Dis. 2004;190(9):1677-1684.

Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD000171.

Lancet Glob Health. 2017;5(11):e1080-e1089.

Clin Infect Dis. 2015;60(4):639-645

TB reaktivasyon riskini azaltma çalışmaları

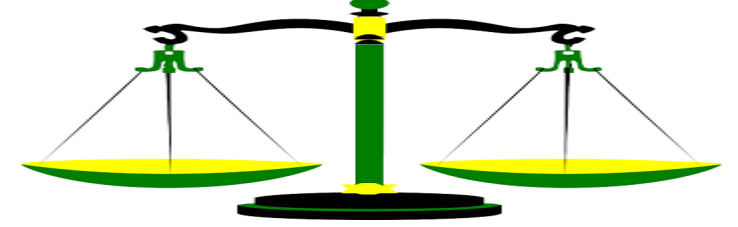
- INH profilaksisi ile risk %37 azalmakta
- ART ve LTBI tedavisi birlikte %76 oranında hastalık riskini azaltmakta

Lancet 2014;384(9944):682-690.

LTBI tanısı

- LTBI:
 - TST ≥ 5 mm olup radyolojik ve klinik olarak hastalık bulgusu olmaması
- Tüm HIV+ ler tanı anında epidemiyolojik riske bakılmaksızın LTBI için taramalı (A2)
- LTBI tedavi kararı tek başına IGRA/TST ile verilmemeli; epidemiyoloji, hikaye ve klinik birlikte değerlendirilmeli
- Başlangıçta TST (-) olup CD4 sayısı $< 200/\text{mm}^3$ olup CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ olunca ART başlanacağı zaman test tekrarı
- Yıllık TST tekrarı (A3):
 - Tb hastalığı için yüksek maruziyet riski altında olanlar
 - Devam eden maruziyeti olanlar

TST ve IGRA: avantaj-dezavantajlar



- TST:
 - duyarlılık ve özgüllük sorunu, 2 kez değerlendirme
- IGRA:
 - Daha yüksek özgüllük,
 - Diğer maruziyet belirteçleriyle daha yüksek korelasyon,
 - BCG ve tb dışı mikobakterilerle daha az oranda çapraz pozitiflik
 - Maliyeti yüksek
 - İleri evre HIV olgularında duyarlılığı düşmekte

LTBI tedavisi

- LTBI tedavisi başla (A1):
 - Aktif tb enf dışla
 - Geçmiş tb/LTBI tedavisi yoksa
- LTBI tedavisi başla (A1):
 - HIV + olup aktif tb'li ile yakın temas varsa TST/IGRA sonucuna bakılmaksızın

*Int J Tuberc Lung Dis. 2007
Lancet. 2014;384(9944):682-690.*

LTBI hangi ilaç ve ne süreyle?

- INH-9 ay (A1)
 - Etkili, tolerabl, ciddi toksisite nadir
 - Uyum zor
 - 25-50 mg/g pridoksin eklenmeli (A3)
- INH+rifapentin/hf-3 ay
 - INH 9 ay kadar etkili (ART almayanlarda bile)
- Rifampisin-4 ay
 - INH-9 ay kadar etkili, uyum daha iyi, yan etki daha az
 - Ancak HIV +lerde yeterli veri yok bu nedenle alternatif olarak düşünülebilir (B1)
- INH+rifapentin/günlük-1 ay
 - 9 aylık INH dan non inferior değil ancak düşük tb prevalansı olan yerlerde etkinlik bilinmiyor (Brief-tb study)

N Engl J Med. 2018;379(5):440-453.

N Engl J Med. 2019;380(11):1001-1011.

LTBI tedavisi yan etki yönetimi

- HIV +lerde yan etki daha sık
- Günlük tedavi alanlarda aylık kontrole çağırılmalı, özellikle uyum kontrolü
- ALT, AST, bilirubin tedavi öncesi ve sonrasında anormallik varsa bakılmalı
- Hepatit koenfeksiyonu varsa toksisite daha sık
- KCFT özellikle INH ilk 3 ayında artabilmekte, sonra hepatik adaptasyonla normale dönmekte
- Nx5 semptom olmadan/Nx3 semptom varken artarsa tedavi kesilmeli
- Sonrasında tekrar başlama, hangi ilaçla profilaksi verileceği uzman tartışmasıyla karar verilir

Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(9):1039-1044.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;78(1):54-61.

Tb hastalığı klinik bulguları/1

- Kültür + olan hastalar bile asemptomatik olabilmekte
- Tb'un klasik semptomları (ateş, öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı) yüksek sensitivite, düşük spesifite
 - Ancak ART altında sensitivite azalmakta
- CD4 düzeyi, ART statüsü, semptom sayısı, vücut kitle indeksiyle beraber spesifite artırılarak daha valide edilmiş
- İleri evre HIV olgularında ciddi sistemik hastalık şeklinde görülebilmekte (yüksek ateş, hızlı progresyon, sepsis)

Tb hastalığı klinik bulguları/2

- WHO ciddiyet kriterleri:
 - Solunum sayısı >30/dk, nb: >120/dk, v.ısı: >39° C ve yardımsız yürüyememe
- Ciddiyet kriterleri olan hastalarda klasik semptomlar tb için prediktif değil
- Prediktif olanlar ise:
 - >14 gün öksürük
 - Yardımsız yürüyememe
 - Ateş >39° C
 - AC Xray
 - Hb düzeyi
 - Serum BK artışı

Tb hastalığı klinik bulguları/3

- Klinik bulgular $CD4 > 200$ bireylerde HIV (-) lerle benzer
- Çoğu hastada tb akciğerlerle sınırlı
 - Üst loblarda kaviteli/kavitesiz görüntüler+
- $CD4 < 200$ olanlarda üst lob tercihi yok, kavitasyon nadir
- Solunum semptomu olan ve pozitif balgam kültürü olan olgularda grafi bulgusu genellikle vardır
- Torasik CT scan grafi normal olsa bile hafif retikülonodüler infiltratları gösterebilir

Tb hastalığı klinik bulguları/4

- İleri evre HIV olgularda ekstrapulmoner tutulum sık
- Klinik bulgular HIV (-) lerden çok farklı değil
- ART'nin başlanması ile subklinik tb hastalığını ortaya çıkarıp enfeksiyon bölgesinde ileri düzeyde inflamasyona neden olabilir

Clin Infect Dis. 2012;55(12):1698- 1706.

PLoS One. 2017;12(8):e0181519.

Clin Infect Dis. 2018;66(9):1419-1426.

Tanı/1

- Semptom olmasa bile her CD4 düzeyinde AC X-ray/CT de çoğu lezyon görülmekte
- Özellikle ileri evrede AC X-ray sorunlu
- Balgam kültürü ve smear:
 - Semptomatik hastalarda normal X-ray olsa bile istenmeli
 - Başka bir odakta tb enf varsa pulmoner semptom yoksa yine istenmeli
- Balgam kültürü ve smear negatifliği:
 - İleri evre olgularda ve kavite yokluğunda sık
 - Ardışık 3 örnek değerlendirilmesi önerilmekte

Tanı/2

- ARB, kültür, PCR balgam dışı örneklerde plevral, perikardiyal ve asit, BOS sıvısında daha az başarılı ama yine de önemli
- Nükleik asid amplifikasyon testleri:
 - Balgam dışı örneklerde duyarlılık daha düşük
 - Xpert MTB ile ekstrapulmoner örneklerde duyarlılık %95 e kadar çıkmakta ve direnç de saptanabilmekte
- Lipoarabinomannan:
 - Hücre duvar polisakkariti
 - İdrarda bakılıyor
 - Duyarlılık düşük (%37-56), özgüllük %95
 - Hasta başı yapılabilmesi avantaj

N Engl J Med. 2010;362(8):707-716.

PLoS One. 2016;11(3):e0152364.

Clin Infect Dis. 2017;64(2):111-115.

Tanı/3

- İmmun bazlı testler (TST, IGRA):
 - Tb hastalığı için tanısal değiller
 - Tb hastalığını dışlamazlar
 - Tb anerjiye neden olabileceği için aktif tbc'ye rağmen %11-30 negatif olabilirler

ÖZETLE: Tanıda mümkünse testlerin kombine kullanımını daha iyi sonuç vermekte

Tedavi/1

- HIV + lerde hızlı seyir ve fatal gidiş olabilmekte:
 - Tanı testleri için örnek alındıktan sonra klinik ve radyolojik olarak hiv ilişkili tb düşünülüyorsa ampirik tedavi (A3)
 - Tedavi hiv (-) lerle aynı: 4'lü kombinasyonla başlanır (A1)
 - Hızlı direnç test sonucu rifampisin R gelirse florokinolon (moksi/levo) ve aminoglikozid/kapreomisin içeren rejim kullan (B3) klasik test sonuçlarıyla modifiye et
 - Tüm HIV ilişkili tb vakalarında DOT yap (A2)
 - İlaç duyarlı tb'da 4 ilaçla başla, INH ve R duyarlı ise ETM kesilebilir, komplike olmayan tb tedavisi INH ve R ile 6 aya tamamlanır (A1)

DHHS 2021 guideline

Tedavi/2

- Haftada 2/3 kez verilen rejimlerle DOT kolaylaşsa da özellikle HIV+ grupta rifamisinlere direnç riskinde artışa neden olabildiği gösterilmiş
- Dolayısıyla her 2 fazda da DOT ile günlük tedavi önerilmekte (A2)
- Optimal tedavi süresi ne olacak: Net bilinmemekte
 - 2 RKÇ yüksek tb endemisitesinin olduğu bölgelerde 6 aylık tedaviyle rekürrens 9-12 aylığa göre yüksek
 - Tedavinin 9 aya uzatılması:
 - Tedaviden 2 ay sonra: balgam kültür + liği
 - Ciddi kaviter veya yaygın ekstrapulmoner hastalık varsa (B2)
 - Tb menenjitte 9-12 aylık tedavi (B2)

Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2013. 2014.

World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2015. 2015.

Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(7):743- 751 .

Tedavi/3

- Tb menenjitte rifampisin (10 mg/kg üzerinde) doz artırımı veya florokinolon eklenmesi bazı çalışmalarda teşvik edilse de kesin yararına dair bir veri yok
- INH monorezistan tb menenjitte florokinolon eklenmesi yararlı olabilir
- Ek steroid tedavisi çalışmalarının istatistik gücü çok yüksek olmasa da sürviyi arttırdığı için tüm tb santral tutulumlarda önerilmekte, ancak perikarditlerde önerilmemekte (A1)
- Dekzametazon 12 hf süreyle önerilmekte

N Engl J Med. 2016;374(2):124-134.

Lancet Infect Dis. 2017;17(1):39-49.

Tedavi/4

- Erken ART başlanması (tb tedavisinin ilk 2 hf sı içinde):
 - CD4<50/mm³ ve tb menenjit varsa
 - Erken tedavide yan etkiler açısından dikkatli takip önerilmekte
- CD4 düzeyi >50/mm³ ise 8 haftaya kadar ertelenmesi önerilmekte (A1)
- ART altında tb gelişirse tb tedavisi hemen başlanmalı ve ilaç etkileşimi en az en etkili ART modifikasyonu yapılmalı (A3)

SAPIT, CAMELIA, STRIDE (ACTG A5221), and TB-HAART trials

Tedavi/5

- Tedavi cevabı takibi:
 - Pulmoner tb olguları aylık kültür ve smear ile takip: 2 kez kültür negatifliği konversiyon
 - İlaç duyarlı hastalarda kültür konversiyonu genelde ilk 2 ayda olmakta
 - Ancak kaviter tb'da daha uzun sürebilmekte
 - Tedavi 4.ay ve sonrasında kültür konversiyonu yoksa tedavi başarısızlığı düşünölmeli ve ilaç direnç testleri yapılmalı

Lancet. 2002;360(9332):528-534.

Tedavi/6

- Tedavi başarısızlığı düşünölen durumların yönetimi:
 - Sebepleri:
 - Primer/kazanılmış ilaç direnci, tedaviye uyumsuzluk, yanlış/yetersiz tedavi, malabsorpsiyona bağlı subterapotik ilaç düzeyi, çoklu ilaç dirençli M.tbc ile süper enfeksiyon
 - Ne yapılmalı?
 - Öncelikle öykü, FM ve AC X-rayla değerlendirilmeli: klinik cevap var mı?
 - Başlangıç kültür ve ilaç direnç test sonuçları ve hastanın tedaviye uyumu da gözden geçirilmeli
 - Balgam, kan, idrar gibi tüm ulaşılabilir odaklardan tekrar kültür alınmalı
 - Yeni kültür sonuçları beklenmeden uzmanıyla tartışılarak 2.line ajanları içeren geniş tb tedavisi başlanmalı (B3)

Tedavi/7

- İlaç yan etkileri:

- Retrospektif gözlemsel çalışmalara göre: HIV+ grupta daha sık olabilmekte
- 2 yeni RKÇ de aditif bir risk artımı görülmedi
- Ancak yine de dikkatle değerlendirilmesi gereken komplike bir konu
- 1.line anti tb ilaçlar kalıcı bir sorun olmadıkça rejimde yer almalı
- %5-30 hastada geçici hafif KCFT yükselmeleri olabilmekte
- İlaç ilişkili KC hasarı (İİKH):
 - ≥ 3 semptom varsa veya ≥ 5 semptom olmadan İİKH kabul edilmekte
 - INH, R, PRZ, TMP-SMX, birçok ARV ilaç

- İİKH gelişirse tüm potansiyel hepatotoksik ilaçlar kesilmeli
- HAV, HBV, HCV serolojisi, biliyer hastalık semptomatolojisi, hepatotoksik madde kullanımları sorgulanmalı
- Spesifik hepatotoksisite nedeni saptanıncaya ve uzun vadeli tedavi planı yapılıncaya kadar:
 - En azından ethambutol, aminoglikozid, moksi/levofloksasin gibi 3'lü köprüleme (bridging) tedavisi başlanmalı (B3)
 - KCFT < 2.5 xN olunca bridging rejime kademeli olarak 7 günlük aralarla 1. line ajanlar ilave edilebilir (özellikle rifampisin çok önemli, PRZ tekrar eklenmesi tartışmalı)

- Kütanöz yan etkiler (KYE):
 - Özellikle INH, R, NNRTI, ve TMP-SXT'da var
 - Hafif olgularda antihistaminiklerle tedavi devamı
 - Ağır olgularda tedavilerin kesilmesi (mukozal tutulum, İİKH+, jeneralize rash)

İlaç dirençli TB (İDTB)

- Özellikle HIV+ grupta İDTB giderek artmakta
- Kesin tedavi yaklaşımı belli değil ama 1.ve2.line ilaçların kombinasyonu yapılmalı
- HIV+ grupta bazal INH mono rezistansı ile tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki kanıtları giderek daha çok artmakta
- Rifamisin direncinde tedavi çok zorlaşmakta:
 - 2.hatta 3.line az etkili ve çok toksik ilaç kombinasyonu 12-24 ay süreyle gerekmede
 - Tedavi sonuçları ilaç duyarlı tb tedavisine göre daha kötü
 - Konsensus guideline'lar MDR Tb tedavisinin en az etkili olduğu bilinen/düşünülen 5 ilaçla yapılmasını önermekte (B3)
 - XDR varsa 3.line ilaçlarla 8 ay intensive ve ilave 12-18 ay oralli rejimlerle devam
 - INH direnci varsa yerine florokinolon, R+PRZ+ETM ile 6 ay süreyle kullanılmalı (B2)

*Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(1):80-86.
Lancet. 2018;392(10150):821-834.*

Tb ilişkili IRIS

- Yeni tanı almış/tanı almamış aktif tb'u olan hastalarda ART'nin erken komplikasyonu olarak sık görülebilmekte
- İyileşen immun sistemin enfeksiyon alanındaki inflamatuvar reaksiyonuna bağlı
- Lokal/sistemik aşırı inflamasyonla seyretmekte
- 2 formu var:
 - Paradoksal Tb-IRIS
 - Unmasking Tb-IRIS

Paradoksal Tb-IRIS

- Sıklığı ART alan hastalarda %48-54
- Risk faktörleri: $<100 /\text{mm}^3$ CD4, yüksek viral yük, yaygın/ekstrapulmoner tb, TB ve ART arası sürenin kısalığı
- Sıklıkla ART başladıktan 1-4 hafta içinde gelişmekte
- Ortalama 2-3 hafta sürmekte, aylar, yıllarca da sürebilir
- Tipik olarak anti-tb tedaviyle iyie gidiş varken, ART sonrası kötüleşme olur
 - Hektik ateş, büyüyen lenfadenopatiler, kötüleşen infiltratlar vb
- Kesin tanısı yok ancak tb ilaç direnci başta olmak üzere kötüleşmenin diğer sebepleri ekarte edilmeli

- Tedavi:
 - Hafif olgularda antiinflamatuvar, analjezi, antiemetik
 - Ciddi olgularda da antiinflamatuvar uygun
 - Ancak IRIS'e bağlı SSS bulgusu varsa steroidler kullanılmalı (İV dexta/PO prednizon)
 - Bu gibi durumlarda 4 hafta kullanım dahi yeterli olmayabilir, kademeli azaltarak 2-3 ay kullanımı önerilmekte (B3)
 - Kaposi sarkomunda, HBV enf.nda ciddi alevlenmelere neden olabilir
 - Steroid dirençli IRIS'de TNF-alfa bloker ve talidomidle ilgili olgu raporları var
 - Hafif olgularda NSAID'ler ve apselerde iğne aspirasyonları yapılabilir (C3)

- Unmasking Tb-IRIS:

- Tb tanısı alamamış ve ART başlanmış hastalarda ART başlangıcında:
 - İlk bir iki haftada hızlı bakteriyel pnömoni, yüksek ateş, sepsis, solunum distressi ve konsolidasyonla gider
- Fokal apse ve LAP da olabilir
- Tedavi standart tb tedavisidir
- Hayatı tehdit eden durumlarda steroidler önerilebilir (B3)

DHHS 2021 guideline

Rekürren TB'un önlenmesi

- HIV+ lerde rekürrens riski daha fazla
- Daha çok farklı suşla reinfeksiyon şeklinde görülmekte
- USA gibi tb endemik olmayan ülkelerde çok sık değil
- Günlük tb tedavisi rekürrensi önlemede önemli
- ART özellikle düşük endemik tb bölgelerde yeterli
- Tedavi sonrası INH'in 6-9 ay daha devam edilmesi yaklaşımı özellikle yüksek tb endemik bölgelerde etkin gözükmemekte ama güçlü kanıtlara daha ihtiyaç var

J Infect Dis. 2010;201(5):691-703.



Gebelikte tb

- Öncesinde tb tarama test negatifliği bilinmeyen ve aktif tb ile sürekli/devam eden teması olan gebeler gebelik süresince tb için taramalı (A3)
- Anerji sıklığı gebelikte artmamaktadır ve gebede rutin anerji testi önerilmemekte
- IGRA + liğinde tb riskinin 4-5 kat artabildiği gösterilmiş
- LTBI tedavisi doğum sonrasına ertelenmelidir. Zira gebelikte INH toksisite riski artmakta (B1)
- Gebelikte INH verilmişse yakın takip ve pridoksin eklenmeli
- ART hem gebe hem bebek sağlığı hem de LTBI den aktif tb'a geçişin önlenmesinde önemlidir (ART almayan gebede her yıl aktif tb riski %10)

LTBI tedavisi (İlk fırsatçı enfeksiyon epizodunun önlenmesi)

Opportunistic Infections	Indication	Preferred	Alternative
<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection (TB) (i.e., treatment of latent TB infection [LTBI])</p>	<p>Positive screening test for LTBI,^b with no evidence of active TB, and no prior treatment for active TB or LTBI (AI)</p> <p>or</p> <p>Close contact with a person with infectious TB, with no evidence of active TB, regardless of screening test results (AI).</p>	<p>(INH 300 mg plus pyridoxine 25-50 mg) PO daily for 9 months (All)</p> <p>or</p> <p>LTBI treatment and ART act independently to decrease the risk of TB disease. Thus, ART is recommended for all persons with HIV and LTBI (AI).</p>	<p>Rifapentine (see dose below) PO plus INH 900 mg PO plus pyridoxine 50 mg PO once weekly for 12 weeks (All)</p> <p>Note: Rifapentine only recommended for persons receiving RAL or EFV-based ART regimen</p> <p><u>Rifapentine Weekly Dose</u></p> <p><i>Weighing 32.1 to 49.9 kg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 750 mg <p><i>Weighing >50 kg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 900 mg <p>or</p> <p>Rifampin 600 mg PO daily for 4 months (BI)</p> <p>or</p> <p>For persons exposed to drug-resistant TB, select anti-TB drugs after consultation with experts or public health authorities (All).</p>

HIV+ lerde Tb enfeksiyonunun tedavisi

Opportunistic Infection	Preferred Therapy	Alternative Therapy	Other Comments
<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB) Disease</p>	<p>After collecting specimen for culture and molecular diagnostic tests, empiric TB treatment should be started in individuals with clinical and radiographic presentation suggestive of TB (AIII).</p> <p>Refer to Table 3 for dosing recommendations.</p> <p><u>Initial Phase (2 Months, Given Daily by DOT) (AI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • INH (plus pyridoxine) plus (RIF or RFB) plus PZA plus EMB (AI). <p><u>Continuation Phase (Duration Depends on Site and Severity of Infection [as noted below]):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • INH (plus pyridoxine) plus (RIF or RFB) daily (AI) <p><u>Total Duration of Therapy (For Drug-Susceptible TB)</u></p> <p><i>Pulmonary, Drug-Susceptible TB:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 months (BII) <p><i>Pulmonary TB with Positive Culture After 2 Months of TB Treatment, or Severe Cavitory or Disseminated Extrapulmonary TB:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 months (BII) <p><i>Extra-Pulmonary TB with CNS Infection:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9–12 months (BII) <p><i>Extra-Pulmonary TB in Other Sites:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 months (BII) 	<p><u>If rapid drug susceptibility testing (DST) indicates resistance to rifampin with or without other drugs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • INH (plus pyridoxine) plus EMB plus PZA plus (moxifloxacin or levofloxacin) plus an aminoglycoside, <i>or</i> • Capreomycin (BIII); adjust regimen as conventional DST become available <p><u>Treatment for Drug Resistant TB Resistant to INH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (Moxifloxacin or levofloxacin) plus (RIF or RFB) plus EMB plus PZA plus for 6 months (BII) <p><u>Resistant to Rifamycins Plus or Minus Other Drugs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapy should include at least 5 active drugs, individualized based on DST results, clinical and microbiological responses, and with close consultation with experienced specialists (AIII). 	<p>DOT is recommended for all patients (AI).</p> <p>All patients with HIV and TB should be started on ART. Refer to text for recommendations on when to start ART while on TB treatment.</p> <p>All rifamycins may have significant pharmacokinetic interactions with ARV drugs, please refer to the Drug-Drug Interactions section in the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines for dosing recommendations.</p> <p>Therapeutic drug monitoring should be considered in patients receiving rifamycin and interacting ART.</p> <p>Adjunctive corticosteroids improve survival for TB with CNS involvement (AI). See text for drug, dose, and duration recommendations.</p> <p>Paradoxical IRIS that is not severe can be treated with NSAIDs without a change in TB or HIV therapy (BIII).</p> <p>See text for prednisone dosing recommendations for pre-emptive treatment or management of IRIS.</p>

Tbc tedavisinde doz önerileri

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	Not recommended
	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	Not recommended
	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

^a For more detailed guidelines on use of different ARV drugs with rifamycin, clinicians should refer to the [Drug-Drug Interactions](#) section of the [Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines](#)

^b Higher doses may be needed in the treatment of TB meningitis. Expert consultation is advised.

^c This combination has not been tested in patients to confirm PK and virologic efficacy among patients taking full dose ART and TB regimens

^d Acquired rifamycin resistance has been reported in patients with inadequate rifabutin levels while on 150 mg twice weekly dosing together with RTV-boosted PIs. May consider TDM when rifabutin is used with an RTV-boosted PI and adjust dose accordingly.

^e Monitor for therapeutic response and consider TDM to assure dosage adequacy in patients weighing >90 kg.

Key: ARV = antiretroviral; ART = antiretroviral therapy; BIC = bictegravir; COBI = cobicistat; DOR = doravirine; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; ETR = etravirine; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FTC = emtricitabine; MVC = maraviroc; PI = protease inhibitor; PK = pharmacokinetic; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TAF = tenofovir alafenamide; TB = tuberculosis; TDM = therapeutic drug monitoring

- 1998-2015 tarihleri arasında 262 HIV enfekte hasta (%75,2 erkek, %24,8 kadın) %5,7 tüberküloz tanısı konulmuş
- Hastaların 12'si (%80) pulmoner tüberküloz, ikisi (%13) miliyer tüberküloz ve biri (%7) tüberküloz menenjit tanısı almış
- Üreyen kökenlerden birinde rifampisine orta derece duyarlılık mevcut iken, diğerlerinde ilaç direnci saptanmamış
 - Üç hasta tüberküloz tedavisi almakta iken kaybedilmiş, %40 hastada iyileşme sağlanmış

- Toplam 15 (%5,73) tüberküloz
- Tüberkülozu olan 15 hastanın %87'si erkek, yaş ortalaması 43 (standart sapma ±10 yaş)

- 1 hastada miliyer nodüler görünüm
- 1 hastada plevral efüzyon
- 1 hastada kaviter infiltrasyon,



- ✓ HIV enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıkabilen çok sayıda fırsatçı enfeksiyon vardır. Bunlardan en önemlisi Tb
- ✓ İki hastalığın birlikteliği: tedavi uyumu, HIV enfeksiyonunun prognozu, ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etki sıklığı ve dirençli tb sıklığında artış gibi sorunları beraberinde getirmekte
- ✓ Bu nedenle HIV enfekte hastalarda tüberkülozun erken tanısı kadar, reaktivasyonunun önlenmesi konusunda alınacak tedbirler de önemli

BULGULAR

- Tüberküloz tanısı sırasında iki hasta dışında tüm hastaların retroviral tedavi (ART) aldıkları:
 - 6'sı (%40) NRTI+NNRTI, 9'u (%60) NRTI-PI
- Hastaların hiçbirinde tedavi değişikliği ve doz değişikliği
- ART ve tüberküloz tedavisi kullanımı sırasında herhangi bir yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi yok

Kurtaran ve ark. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2015