

# HIV, TB ve IRIS

**Dr. Rabin SABA**  
**Medstar Antalya**

Adana 21.01.2017

# Sunum planı

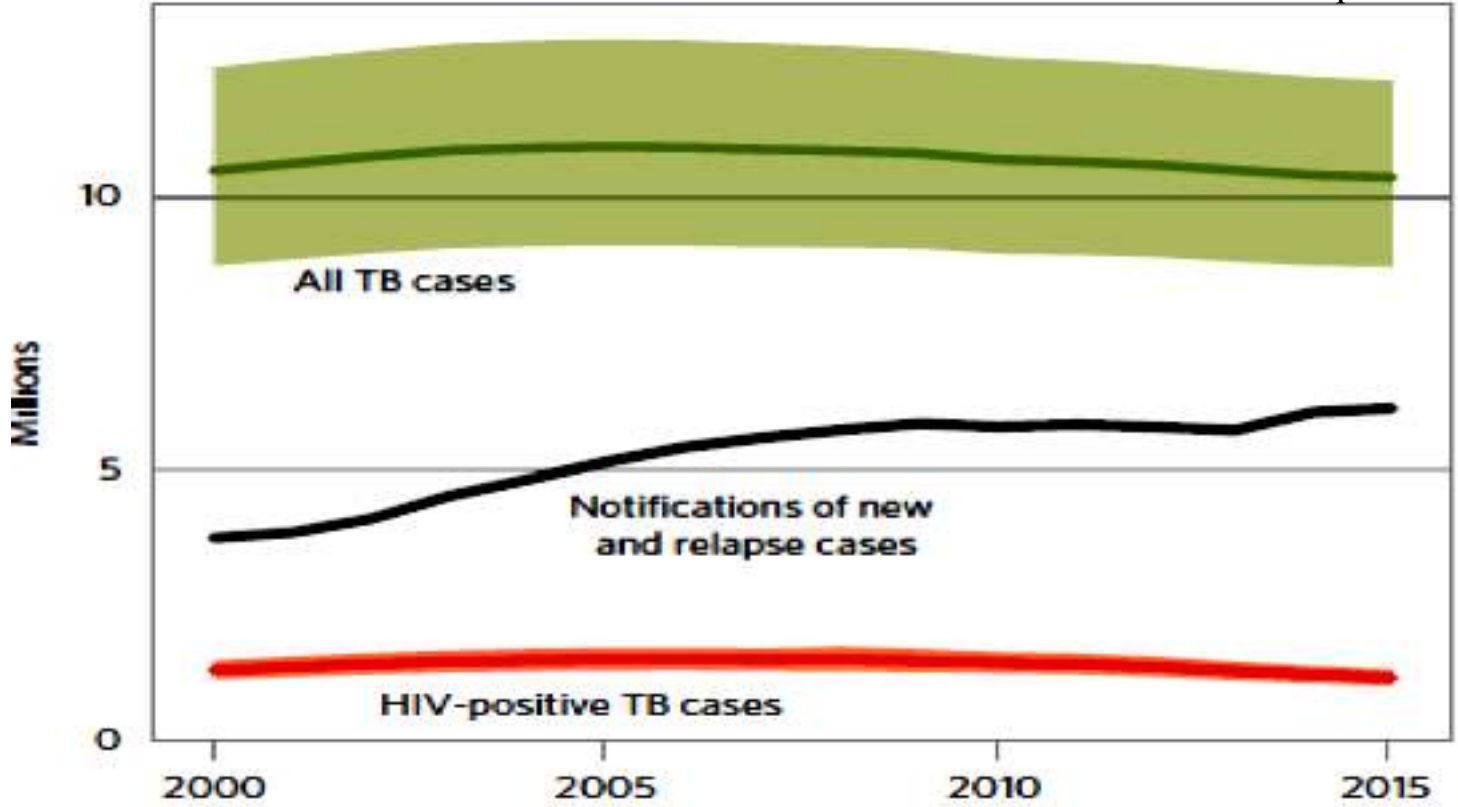
- HIV ve TB epidemiyolojisi
- HIV ve LTB
- Tedavi başlanma zamanı
  - TB tedavisi
  - HIV tedavisi
- İlaç etkileşimleri
- IRIS

# Sunum planı

- HIV ve TB epidemiyolojisi
- HIV ve LTB
- Tedavi başlanma zamanı
  - TB tedavisi
  - HIV tedavisi
- İlaç etkileşimleri
- IRIS

# TB insidansı

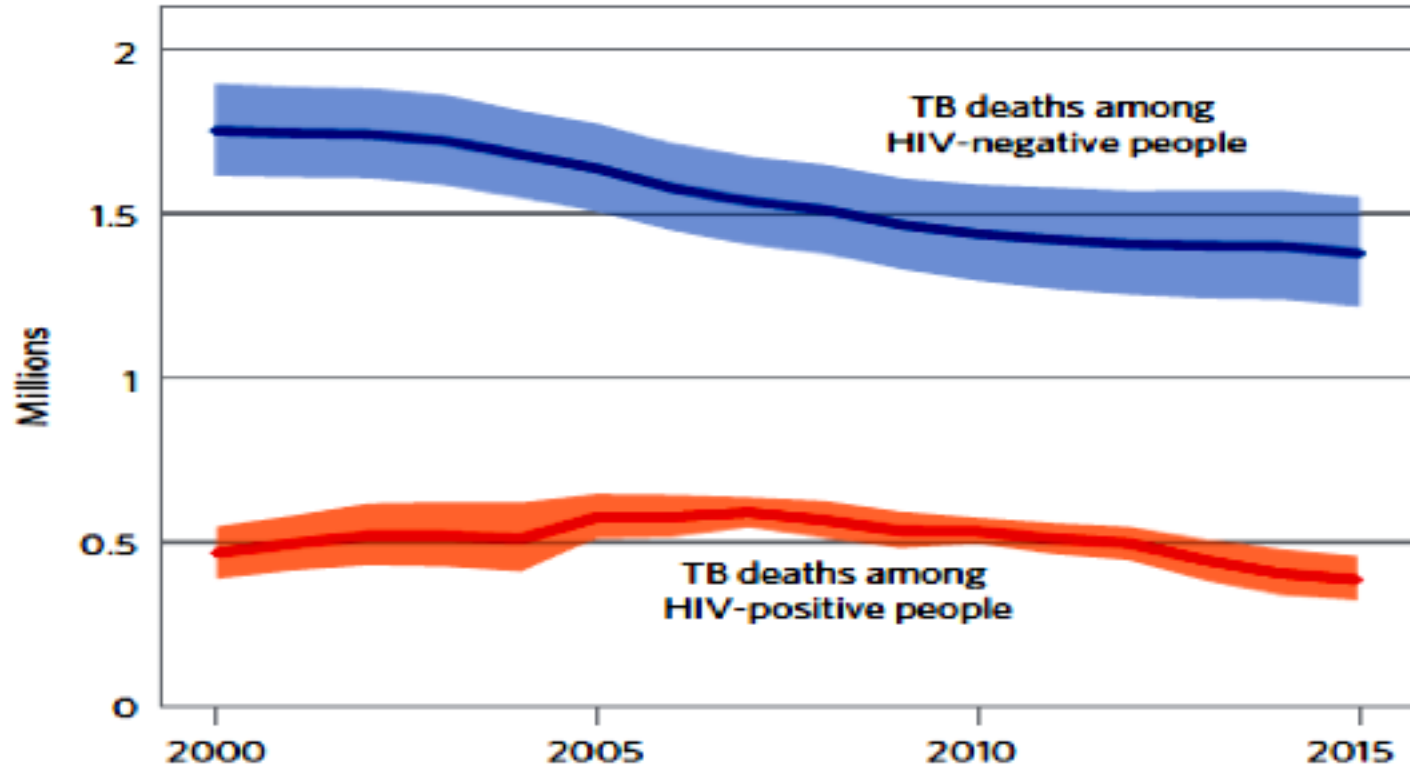
WHO Global TB report 2016



- 2015 toplam 10.4 milyon kişi TB
- %11 HIV +

# TB mortalite

WHO Global TB report 2016



- 2015 toplam 1.8 milyon kişi TB nedeniyle ex
- 400 000 HIV +

# HIV infeksiyonlu hastalarda tüberküloz sıklığı- Türkiye

- İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
  - 212 HIV infeksiyonlu hasta
    - - 8 Akciğer tüberkülozu
    - - 4 Akciğer dışı tüberküloz
  - Toplam 12 (%5.7) tüberküloz olgusu



- Dokuzoğuz ve ark: 5/67
- Sain ve ark: 11/82

# HIV ve TB

- TB gelişme riski HIV + >8 kat
- Mortalite %3.4 vs %11
- HIV serokonversiyonundan sonraki ilk yıl içinde 2 kat artar
- Aktif tüberküloz daha erken
- Latent tüberkülozun reaktivasyon olasılığı HIV negatiflere göre 20 kat fazla

- Infect Dis. 2005;191(2):150-6
- Clin Infect Dis 2010;50(Suppl.3):S201-7

# HIV infeksiyonunda aktif tüberküloz riski artış nedenleri

- CD4 Th1 hücre sayısında azalma, fonksiyonunda bozulma
- CD8 ve CD1 T lenfositlerin mikobakteri lipidlerini tanıyamamaları
- IFN- $\gamma$  salgılamada yetersizlik sonucu makrofaj içinde bakteri öldürülememesi
- Antikor yanıtının bozulması



# HIV enfeksiyonlularda CD4 sayısı ile TB ilişkisi

- CD4 =100 h/mm<sup>3</sup> TB insidansı: 25.5 (100 kişi yılı)
- CD4 =700 h/mm<sup>3</sup> TB insidansı: 2.7 (100 kişi yılı)
- CD4>700 TB insidansı HIV (-)lere göre 4.4 kat fazla
  - AIDS. 2009;23(13):1717-21

# Tüberkülozun HIV enfeksiyonu seyrine etkisi

- TB, HIV viremisini önemli ölçüde yükseltir
- İmmün aktivasyon sonucu HIV'e hedef olan CD4 hücre sayısı artar
- Koinfekte hastalarda CCR5 ve CXCR4 ko-reseptör ekspresyonu artar

**SONUÇ:** Tüberküloz AIDS'e gidiş ve ölüm hızını yaklaşık 4 kez artırır

Am J Epidemiol. 2007;165(10):1134

# Sunum planı

- HIV ve TB epidemiyolojisi
- HIV ve LTB
- Tedavi başlanma zamanı
  - TB tedavisi
  - HIV tedavisi
- İlaç etkileşimleri
- IRIS

# Tanısal testler

- HIV pozitif saptanan her hasta latent tüberküloz yönünden
- TB saptanan her hasta HIV yönünden
- CD4 sayısı  $<200/mm^3$  olan ve LTB yönünden negatif olan hastalar antiretroviral tedavi başladıktan ve CD4 sayısı  $>200/mm^3$  olduktan sonra LTB yönünden tekrar taranmalıdır
- LTB açısından pozitif bulunan bütün HIV + kişiler aktif tüberküloz (TB) yönünden araştırılmalıdırlar

# Tanısal testler

- Tüberkülin cilt testi (TST) veya Interferon G salınım testleri (IGRA)
- IGRA testleri TST'ye göre daha özgül olarak saptanmıştır?
  - %92-97'ye karşı % 56-95
  - Daha standart
  - Kişi bağımsız
  - Daha pahalı
  - Immunsupresyondan etkileşme daha az?
- Quantiferon vs T spot
  - Duyarlılık %61 vs %72

# Latent Tüberkülozun Tedavisi

- LTB testleri pozitif (TDT >5mm) ve aktif TB bulguları yok ise ve aktif TB veya LTB yönünden tedavi almamış ise
- LTB testi negatif fakat aktif pulmoner TB'li hasta ile temas etmiş ise
- Tedavi edilmemiş veya etkin tedavi edilmemiş TB hastalığı belirtileri mevcut ise (örn., akciğer grafisinde fibrotik bantlar)

# Latent Tüberkülozun Tedavisi

- Günde 1 kez izoniyazit (INH) 300 veya haftada 2 kez INH, piridoksin ile beraber 9 ay boyunca
  - Kaynak kısıtlı ülkelerde 36 aya uzatılabilir -DSÖ
- INH 900 mg + rifapentine 600 mg 1/hafta , 12 hafta
- Rifampin veya rifabutin /gün , 4 ay

# Sunum planı

- HIV ve TB epidemiyolojisi
- HIV ve LTB
- Tedavi başlanma zamanı
  - TB tedavisi
  - HIV tedavisi
- İlaç etkileşimleri
- IRIS



# TB/HIV koinfeksiyonunda erken veya geç ART başlanmasını etkileyen faktörler

## ART'ye erken başlanması lehine

- HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitede azalma
- Balgamda basil negatifliğin daha çabuk sağlanması

## ART'ye geç başlanması alehine

- Çok sayıda ilaç-Tedaviye uyum sorunu
- İlaç etkileşimleri
- İlaç toksisitelerinin örtüşmesi
- IRIS'e bağlı morbidite ve mortalite artışı

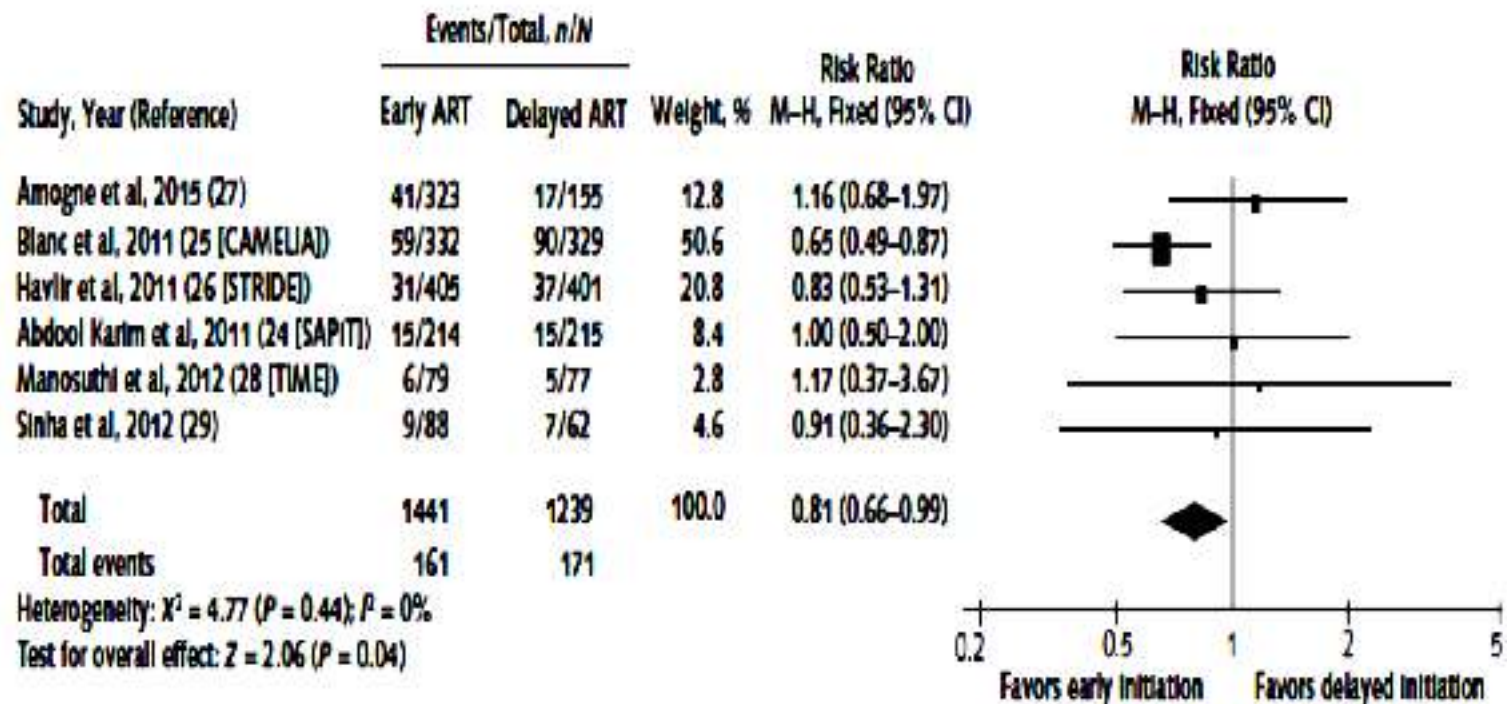
# TB tanısı konan HIV + hastalara anti-TB tedavi ne zaman başlanmalı?

- Hastalar ART kullansın veya kullanmasın hemen başlanmalıdır
- Hasta ART kullanıyor ise kullandığı rejim ilaç etkileşimleri yönünden gözden geçirilmelidir.

# Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis

A Systematic Review and Meta-analysis *Ann Intern Med.* 2015;163:32-39.

Figure 3. All-cause mortality comparing early versus delayed initiation of ART.

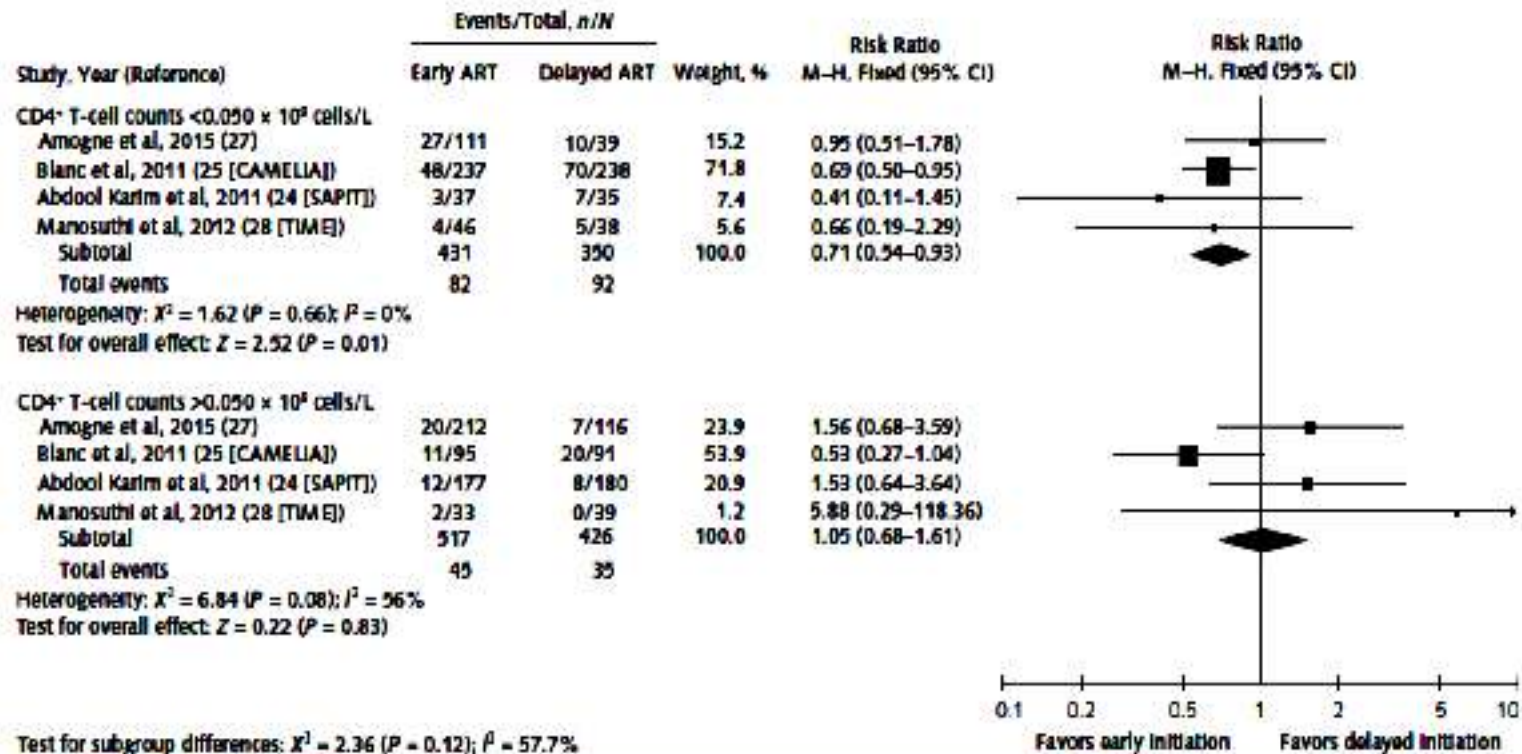


ART = antiretroviral therapy; CAMELIA = Cambodian Early Versus Late Introduction of Antiretrovirals; M-H = Mantel-Haenszel; SAPIT = Starting ART at Three Points in TB; STRIDE = Immediate Versus Deferred Start of Anti-HIV Therapy in HIV-Infected Adults Being Treated for Tuberculosis; TIME = Appropriate Timing of HAART in Co-infected HIV/TB Patients.

# Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis

## A Systematic Review and Meta-analysis *Ann Intern Med.* 2015;163:32-39.

Figure 4. All-cause mortality comparing early versus delayed initiation of ART, stratified by baseline CD4<sup>+</sup> T-cell counts.

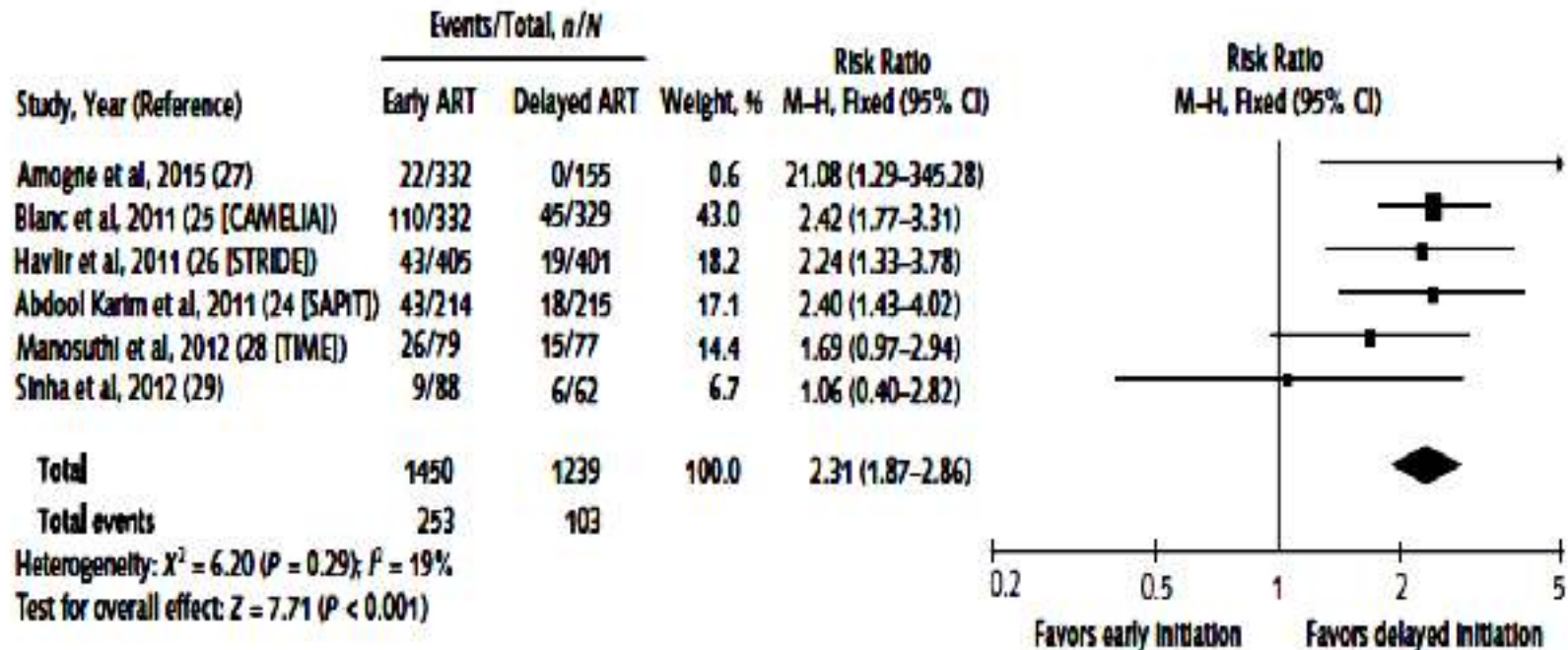


ART = antiretroviral therapy; CAMELIA = Cambodian Early Versus Late Introduction of Antiretrovirals; M-H = Mantel-Haenszel; SAPIT = Starting ART at Three Points in TB; TIME = Appropriate Timing of HAART in Co-infected HIV/TB Patients.

# Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis

A Systematic Review and Meta-analysis *Ann Intern Med.* 2015;163:32-39.

Figure 5. TB-IRIS comparing early versus delayed initiation of ART.



ART = antiretroviral therapy; CAMELIA = Cambodian Early Versus Late Introduction of Antiretrovirals; M-H = Mantel-Haenszel; SAPIT = Starting ART at Three Points in TB; STRIDE = Immediate Versus Deferred Start of Anti-HIV Therapy in HIV-Infected Adults Being Treated for Tuberculosis; TB-IRIS = tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome; TIME = Appropriate Timing of HAART in Co-infected HIV/TB Patients.

# TB tanısı konan, ancak ART almayan hastalarda ART başlama zamanlaması

DHHS rehberi

- CD4  $<50/\text{mm}^3$  ART, mümkün olan en kısa sürede, TB tedavisinin 2 haftasının içinde
- CD4  $\geq 50/\text{mm}^3$  TB tedavisinin 8 haftasında içine
- Gebe ise en kısa sürede
- TB menenjit ise tartışmalı

# TB tanısı konan, ancak ART almayan hastalarda ART başlama zamanlaması

EACS rehberi

- CD4  $<50/\text{mm}^3$  TB tedavisi tolere edildiği mümkün olan en kısa sürede, TB tedavisinin 2 haftasının içinde
- CD4  $\geq 50/\text{mm}^3$  TB tedavisinin 8-12 haftasına kadar ertelenebilir
  - Özellikle ilaç ilaç etkileşimi, toksisite, uyum problemleri ise
- TB menenjit ise erken başlamak mortaliteyi etkilemiyor

\*50 sayısı yerine 100 alınabilir

# TB menejit ve HIV

## Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis

**M. Estee Török,<sup>1,2</sup> Nguyen Thi Bich Yen,<sup>3</sup> Tran Thi Hong Chau,<sup>4</sup> Nguyen Thi Hoang Mai,<sup>4</sup> Nguyen Hoan Phu,<sup>4</sup> Pham Phuong Mai,<sup>4</sup> Nguyen Thi Dung,<sup>4</sup> Nguyen Van Vinh Chau,<sup>4</sup> Nguyen Duc Bang,<sup>3</sup> Nguyen Anh Tien,<sup>3</sup> N. H. Minh,<sup>3</sup> Nguyen Quang Hien,<sup>3</sup> Phan Vuong Khac Thai,<sup>3</sup> Doan The Dong,<sup>3</sup> Do Thi Tuong Anh,<sup>3</sup> Nguyen Thi Cam Thoa,<sup>3</sup> Nguyen Ngoc Hai,<sup>3</sup> Nguyen Ngoc Lan,<sup>3</sup> Nguyen Thi Ngoc Lan,<sup>3</sup> Hoang Thi Quy,<sup>3</sup> Nguyen Huy Dung,<sup>3</sup> Tran Tinh Hien,<sup>4</sup> Nguyen Tran Chinh,<sup>4</sup> Cameron Paul Simmons,<sup>2,5</sup> Menno de Jong,<sup>2,6</sup> Marcel Wolbers,<sup>2,5</sup> and Jeremy James Farrar<sup>2,5</sup>**

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom; <sup>2</sup>Wellcome Trust Major Overseas Programme and Oxford University Clinical Research Unit, Ho Chi Minh City, Vietnam; <sup>3</sup>Pham Ngoc Thach Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam; <sup>4</sup>Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam; <sup>5</sup>Centre for Tropical Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; <sup>6</sup>Department of Medical Microbiology, Amsterdam Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

---

**(See the editorial commentary Lawn and Wood, on pages 1384–1387.)**



## Hemen

## 2 ay sonra

- Mortalite 76/127
- Grade 3-4vAE %90
- Grade 4 102/127

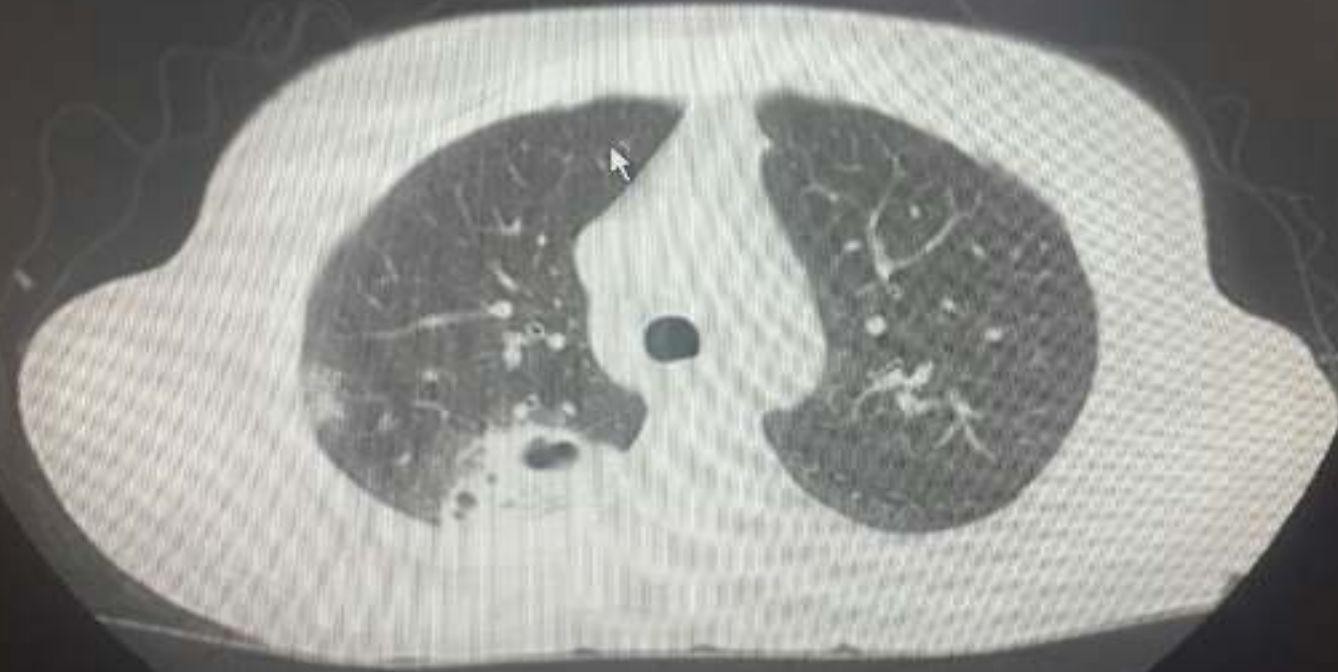
- 70/126
- %89
- 87/126 p:0.04

# Vaka sunumu

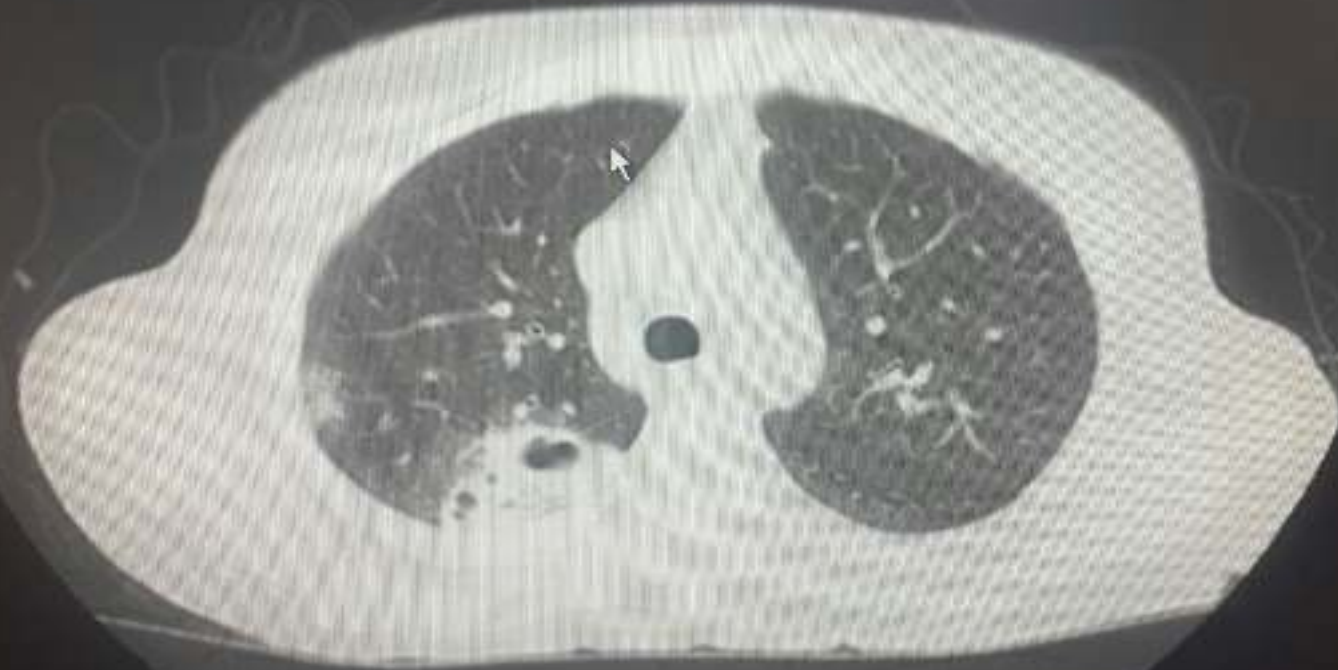
- 32 y K;
- 11.11.2016 bacaklarda güçsüzlük yürüyememe şikayetiyle Nöroloji guilian barre ön tanısıyla yatırmış.
- LP normal
- Rutin testlerde HIV +,
- 16.11.2016

# Vaka sunumu

- Şikayetleri 1 yıldır
- Kaşektik, kilo kaybı +
- 21.11.2016 (10 gün sonra)
- CD4 sayısı 5/mm, viral yük 1757 000/ml
  
- Ac de kavite



BT- Sol akciğer alt lobda asinenodüler infiltrasyon alanları dikkati çekmektedir. Sağ akciğer üst lob posterior kesimde kaviteleşme gösteren konsolidasyon alanı izlenmektedir. Ayrıca bu lokalizasyonda daha küçük çaplarda 1-2 adet kaviter lezyon ve komşuluklarında buzlu cam dansiteleri izlenmektedir. Ayrıca tanılar arasında septik emboli, kaviter pnömoni ve pulmoner vaskülitler düşünülmektedir. Sol akciğer alt lob superior segmentte kaviteleşme göstermeyen parankimal nodül dikkati çekmektedir



BT- Sol akciğer alt lobda asinenodüler infiltrasyon alanları dikkati çekmektedir. Sağ akciğer üst lob posterior kesimde kaviteleşme gösteren konsolidasyon alanı izlenmektedir. Ayrıca bu lokalizasyonda daha küçük çaplarda 1-2 adet kaviter lezyon ve komşuluklarında buzlu cam dansiteleri izlenmektedir. Ayrıca tanılar arasında septik emboli, kaviter pnömoni ve pulmoner vaskülitler düşünülmektedir. Sol akciğer alt lob superior segmentte kaviteleşme göstermeyen parankimal nodül dikkati çekmektedir

# Vaka sunumu

- Şikayetleri 1 yıldır
- Kaşektik, kilo kaybı +
- 21.11.2016 (10 gün sonra)
- CD4 sayısı 65/mm<sup>3</sup> veya 250/mm<sup>3</sup> veya 500 /mm<sup>3</sup>, viral yük 1757 000/ml
- Ac de kavite

# Sunum planı

- HIV ve TB epidemiyolojisi
- HIV ve LTB
- Tedavi başlanma zamanı
  - TB tedavisi
  - HIV tedavisi
- İlaç etkileşimleri
- IRIS

# TB tedavisi

- HIV + hastada TB tedavisi HIV – hastalardaki TB tedavisine benzer
- Bařlangıç rejimi olarak INH +rifampisin veya rifabutin + pirazinamid + etanbutol 2 ay süreyle
- Kavite varlığında, extrapulmoner TB varlığında INH +rifampisin/rifabutin tedavisi 9 aya tamamlanmalı,
- ekstrapulmoner TB menenjit veya kemik tutulumu ise tedavi süresi 9-12 ay olmalıdır.
- HIV + hastalarda tedaviye piridoksin eklenmelidir.
- Perikardit veya menenjit varlığında tedaviye kortikosteroid (1 mg/kg prednisolon 3 hafta sonrası 3-5 hafta düşölerek veya deksametazon 0.3 mg/kg 6-8 haftada azaltılarak) eklenmelidir.



# Rifabutin, rifampisin NRTI ile etkileşimi

Anti TB	ART	Etki	Öneri
Rifabutin	Tüm NRTI	Etkileşmez	Doz ayarlaması gerekmez
Rifampisin	Tüm NRTI	Etkileşmez.. TAF ? P-gp substrat	TAF kullanmayınız

# Rifabutin NNRTI ile etkileşimi

Anti TB	ART	Etki	Öneri
Rifabutin	EFV	Rifabutin %38↓	Rifabutin 450 mg/gün
	NVP	Rifabutin AUC %17↑ NVP C min % 16↓	Önerilmez
	ETR	Rifabutin ve metaboliti AUC %17↓, ETR AUC %13↓	Doz ayarlaması gerekmez

# Rifampisinin NNRTI ile etkileşimi

Anti TB	ART	Etki	Öneri
Rifampisin	EFV	EFV AUC %26↓	EFV dozu 600 mg/gün ve viroloji yanıt için izle, 2 hf sonra TDM , bazı otorler EFV dozu 800 mg önermekte
	NVP	NVP %20-58↓	Beraber kullanılmaz
	ETR	ETRDüzeyi belirgin↓	Beraber kullanılmaz

# Rifabutin ve rifampisin'in PI ile etkileşimi

Anti TB	ART	Etki	Öneri
Rifabutin	PI/r	Kc enzimlerini izle PI için TDM	Rifabutin 150 mg/g veya haftada 3 kez 150 mg önermekte
	PI/c	Kc enzimlerini izle PI için TDM	Töropotik ilaç seviyesi izlemi önerilmekte
Rifampisin	Tüm PI	PI düzeyi $> \%75 \downarrow$	Beraber kullanılmaz

# Rifabutin ve rifampisininin INSTI ile etkileşimi

Anti TB	ART	Etki	Öneri
Rifabutin	RAL, DTG	RALAUC %19↑	Doz ayarlaması gerekmez
	<b>EVG/C</b>		<b>Rifabutin 150 mg/gün</b>
Rifampisin	RAL	RALAUC %40 ↓	RAL 400 mg veya <b>800 mg BID. TDM</b>
	<b>DTG</b>	<b>AUC and Cmin</b> <b>54% and 72↓</b>	<b>DTG 2x50 mg</b>
	<b>EVG/c</b>		<b>önerilmez</b>

# Rifabutin ve rifampisin'in Maviroc ile etkileşimi

Anti TB	ART	Etki	Öneri
Rifabutin	MVR	MVC↓ olası	CYP <sup>3A</sup> indükleyici veya inhibitörü kullanılmıyorsa standart doz MVC 300 mg BID, PI varsa 2x150 mg
Rifampisin	MVR	MVC AUC %64↓	Beraber kullanımı önerilmez Mecbur ise MVC 600 mg BID

- Rifampisin CYP450 sisteminin kuvvetli bir indükleyicisidir,
  - bu yüzden PI ve NNRTI ilaçları seviyesinde azalma olmaktadır.
- Rifabutin ise PI veya NNRTI ilaçları ile serum düzeyinde azalma olabilir.
  - Bu ilaçlar beraber kullanıldığında PI ve NNRTI'nin düzeyleri azalır. PI' i NNRTI ile karşılaştırıldığında daha fazla etkilenirler. Ayrıca
- ritonavir booster ile kombine PI ile rifampisin toksisiteside artar. Bu yüzden rifampisin tercih edilecek ise ilk tercih efavirenz veya nevirapin gibi NNRTI olmalıdır.
- Efavirenz dozunun 60 kg üstünde olan kişilerde ayarlanmasını öneren uzmanlar bulunmaktadır (2). Rifabutin kullanılacak ise PI'nin dozu azaltılmalıdır.
- Efavirenz rifabutinin düzeyini azalttığından, beraber kullanılacak ise rifabutin doz artırımı yönünden değerlendirilmelidir.

# Anti TB ilaçlar ile önerilen ART

- TDF/FTC + RAL alternatif + DTG
- TDF/FTC +EFV



# Sunum planı

- HIV ve TB epidemiyolojisi
- HIV ve LTB
- Tedavi başlanma zamanı
  - TB tedavisi
  - HIV tedavisi
- İlaç etkileşimleri
- IRIS

(Bağıışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu)

**BYYBYS !**

# TB ve ART ile IRIS

- Maskesi düşmüş form: ART ile aktif TB'nin klinik bulguları görünür hale gelmesi
- Paradoksal form: TB tedavisi alan hastanın ART ile kliniğinin kötüleşmesi.
- Ağır immunsupreselerin %15 (8-40)

# TB ve ART ile IRIS

- Tanı
  - Önce iyiye gidiş, HIV RNA yüksek iken düşmesi,
  - CD4 < 50 artışı
  - Anti TB ve ART arasında 30 günden az süre olması
  - 3 ay içinde klinik kötüleşme ( LAP, Ac infiltrasyonda artış, efuzyon, SSS bulguları)
  - İlaç direnci, ilaç toksisitesi, diğer fırsatçı enfeksiyonlar ve uyum sorunu ekarte edilmeli

# IRIS tedavisi

- Hafif ve orta olgularda semptomatik veya NSAII verilmesi, ağır olgularda ise kortikosteroid verilmesi önerilmektedir.
  - 1.5 mg/kg prednol 2 hafta sonra
  - 0.75. mg/kg prednol 2 hafta
- ART ve TB tedavisinin sonlandırılması gerekmemektedir
- Önlemek için prednisolon veya meloksikam çalışmaları devam ediyor

# Tedavi izlemi

- TB tedavisi alan her HIV + hasta periferik nöropati gelişmesini önlemek için piridoksin kullanmalıdır.
- Hastalarda ilaca bağlı toksisite gelişirse HIV ve TB konusunda uzman bir kişinin görüşleri alınmalıdır.
- Pulmoner TB olgularında ARB ve kültür 2 kez negatif gelene kadar her ay tekrarlanmalıdır

# Özet

- HIV enfeksiyonu tüberküloz insidansını artırır
- Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu karşılıklı olarak birbirlerinin seyrini olumsuz etkilerler
- TB tedavisi hemen başlanmalıdır
- Tüberküloz tedavisi başlanan HIV + hastalara mümkün olan en kısa zamanda ART başlanmalıdır
- IRIS sık olmasına rağmen başa çıkılabilir bir olaydır
- Latent tüberküloz mutlaka tanınmalı ve tedavi edilmelidir

# WHO 2004 Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities

## A. Establish NTP-NACP collaborative mechanisms

- ◆ Set up coordinating bodies for effective TB/HIV activities at all levels
- ◆ Conduct surveillance of HIV prevalence among TB cases
- ◆ Carry out joint TB/HIV planning
- ◆ Monitor and evaluate collaborative TB/HIV activities

## B. Decrease burden of TB among PLHIV (the "Three I's")

- ◆ Establish intensified TB case finding
- ◆ Introduce INH preventive therapy
- ◆ Ensure TB infection control in health care and congregate settings

## C. Decrease burden of HIV among TB patients

- ◆ Provide HIV testing and counselling
- ◆ Introduce HIV prevention methods
- ◆ Introduce co-trimoxazole preventive therapy
- ◆ Ensure HIV/AIDS care and support
- ◆ Introduce ARVs

