

“Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome”

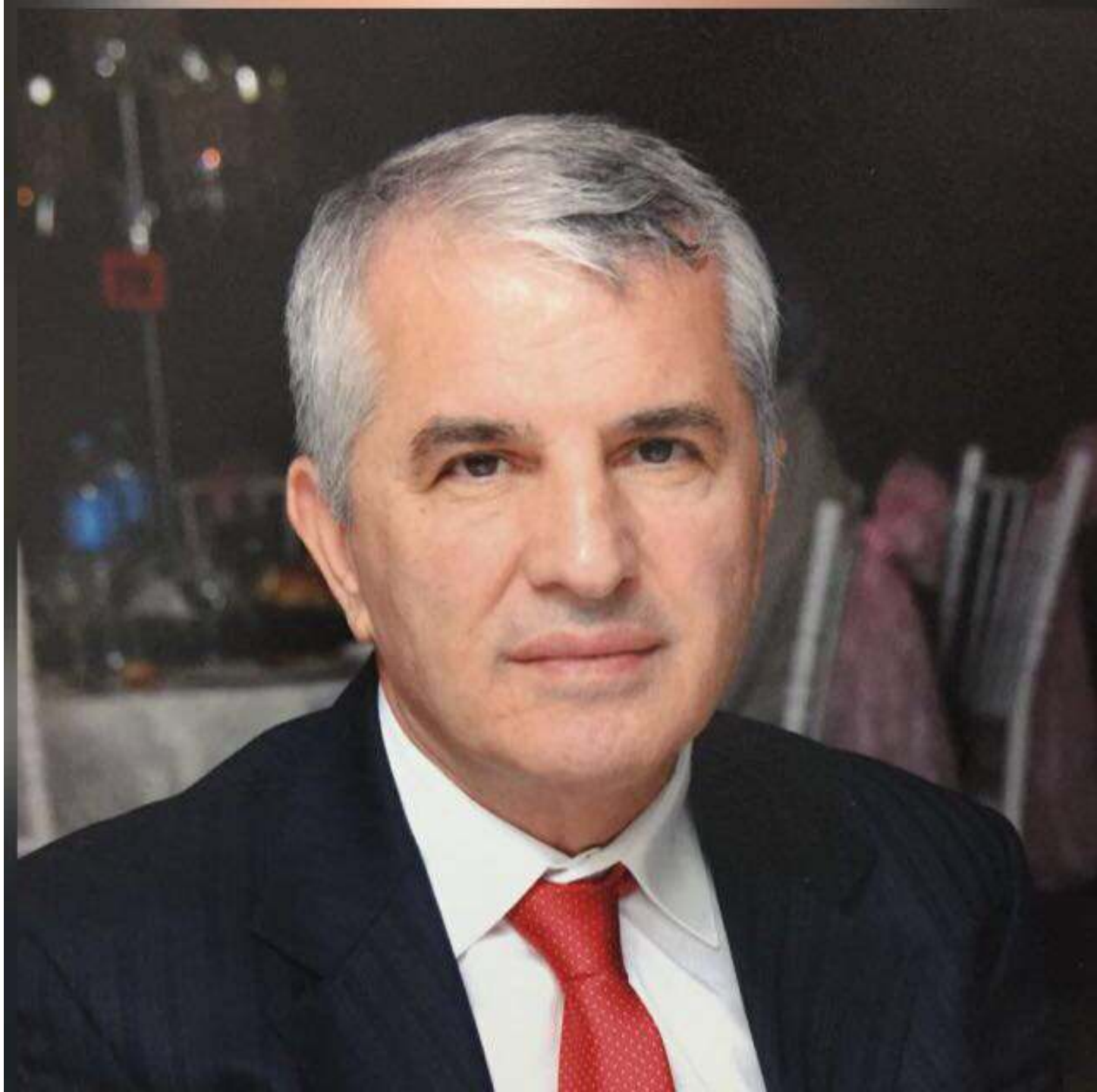
IRIS

Prof. Dr Yeşim TAŞOVA

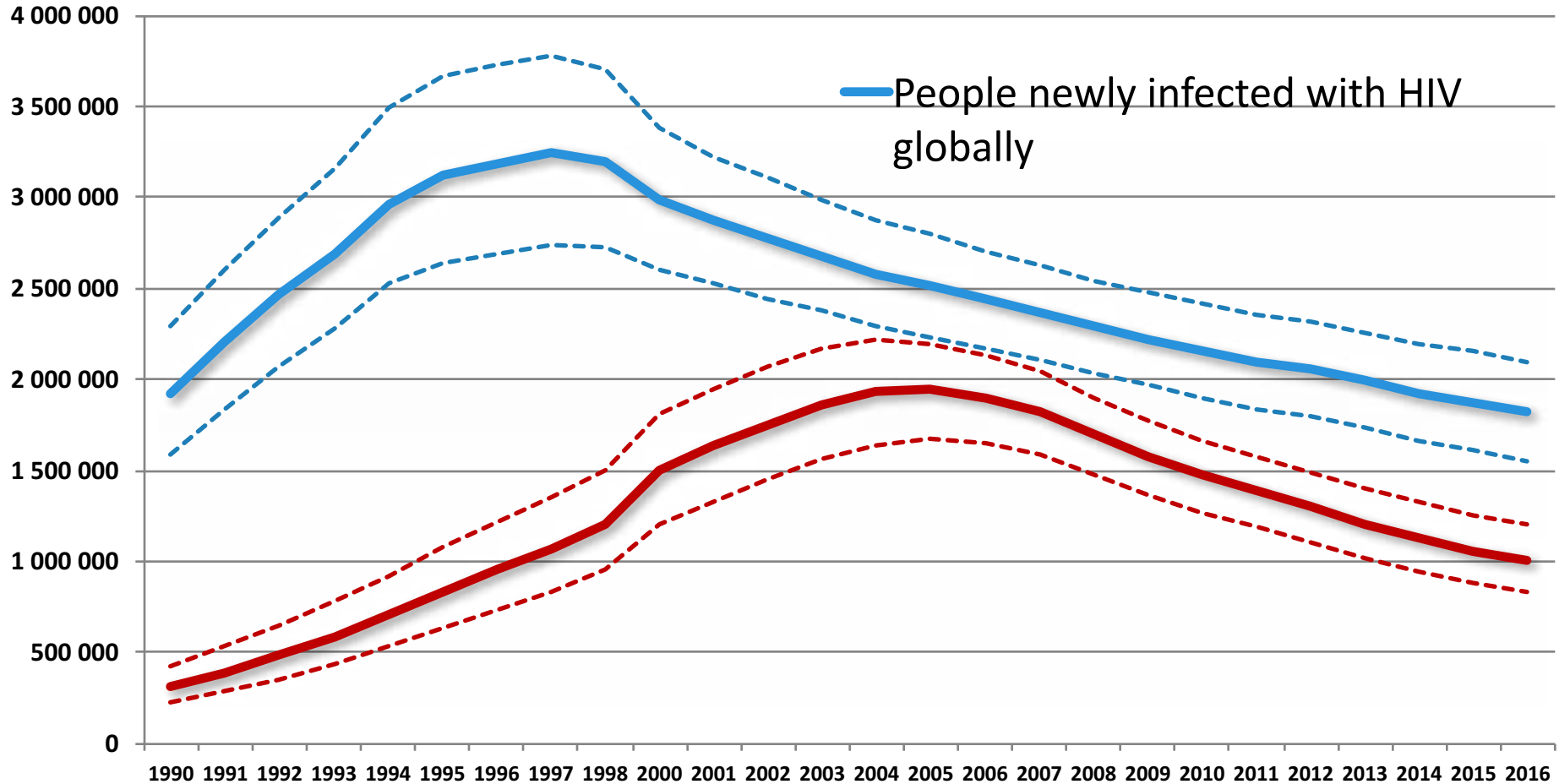
Çukurova Üniv. Tıp Fak.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

ABD, ADANA

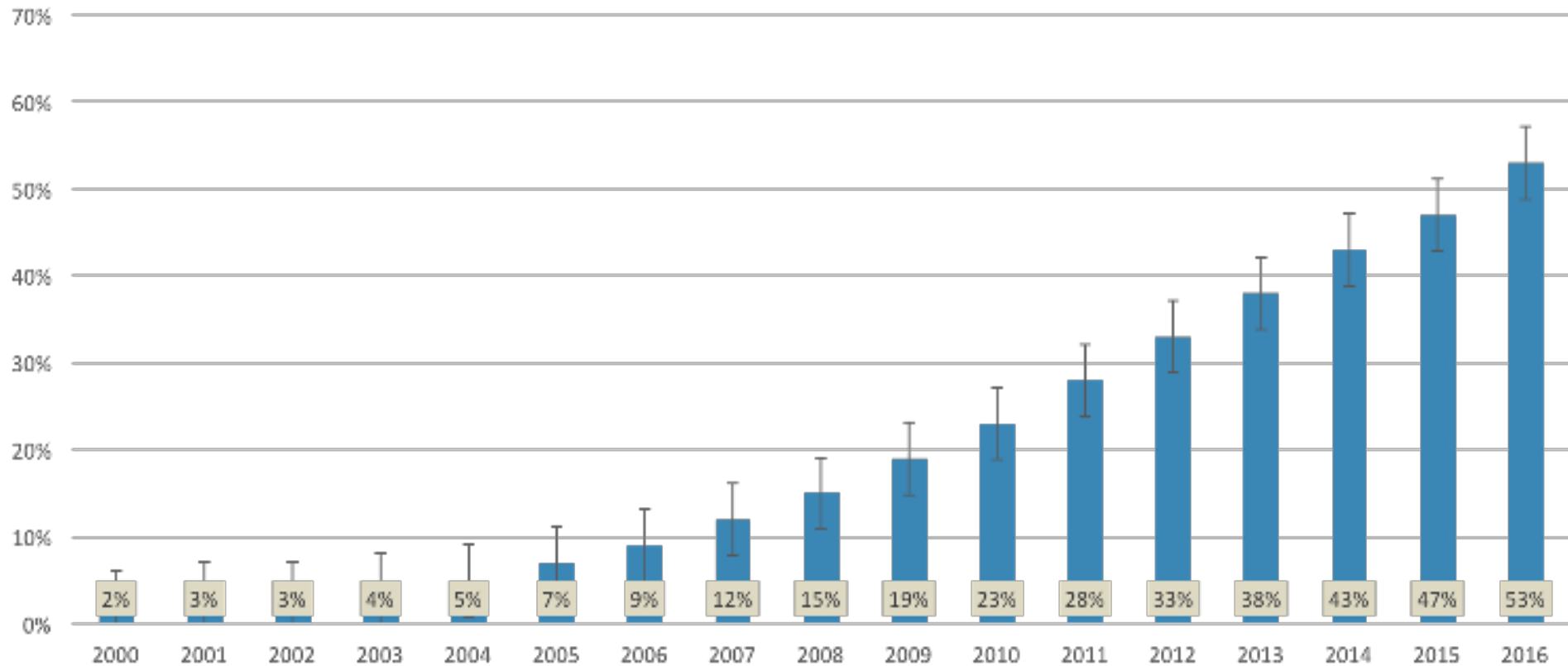


HIV İnsidansı ve Mortalite Giderek Azaldı.



Source: UNAIDS/WHO estimates.

Antiretroviral Tedaviye Erişim



Source: UNAIDS/WHO estimates.

Gözün diyaframı



fleur-de-lis

***Gökkuşaağı tanıçası,
tanrının elçisi***



Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome”

Tarihsel Bakış

İlk olgular

- Nontbc mikobakteriyel LAP eşlik eden zidovudin kaynaklı ateş zidovudine*,**
- **Olgu serisi-** Zidovudin başlanmasından hemen sonra gelişen alışılmışın dışında yerleşen ateş ve LAP ile olan mikobakteriyemi olmayan MAC enfeksiyon. *
- Önceden PPD negatif olan olgularda PPD’ye geç tip hipersensitivite reaksiyonu oluştu.

**French MA et al AIDS. 1992;6(11):1293
Jacobson MA et al.J Acquir Immune Defic Syndr. 1989;2(4):382
rench MA et al AIDS. 2004;18(12):1615*

IRIS

- ART başladıktan sonra ilk 6 ay
- Özellikle ileri derecede immunsuprese olan hastalarda ART başlanması
- Erken ART komplikasyonu
- ART takiben gelişen immun iyileşme ile mikrobiyal antijenlere patolojik inflamasyonuvar yanıt.
- Klinik ve patofizyolojik heterojenite
- Temel gösterge ART'nin ilk hafta-aylarında klinik kötüleşme

Immune reconstitution inflammatory syndrome

IRIS

- **Önceden var olan bir enfeksiyon**
 - Tanı konmuş ve tedavi edilmiş /tanı konmamış subklinik veya
 - Subklinik ve konak inflamatuvar yanıt özelliğini tekrar kazanınca açığa çıkan
 - **ART başlanması ile immun fonksiyonlar hızla düzeline önceden olan enfeksiyonun olduğu alanda lokal veya sistemik inflamatuvar reaksiyonlar oluşabilir.**

Immune reconstitution inflammatory syndrome

IRIS

- **Kendini sınırlar** – Eğer fırsatçı enfeksiyon etkili olarak tedavi edilirse
- **Uzun süreli sekel ve ölüm olabilir** – nadir.
 - Özellikle nörolojik yapılar etkilenirse artar.

IRIS Sinonimleri

- *Immune recovery disease*
- *Immune reconstitution disease*
- *Immune reconstitution syndrome*
- *Immune restoration disease*
- *Immune rebound illness*
- *Steroidwithdrawal disease*
- *Immunorestitution disease*
- *Immune response reactions*

IRIS

- **Paradoksik IRIS**

- Semptom ve bulguları ile bilinen fırsatçı bir enfeksiyon var
- Tedavi altında / iyileşmiş / tekrarlamış veya akut olarak kötüleşmiş - ART öncesi verilen tedaviye yanıt vermiş

- ***“unmasking”* IRIS - ART İlişkili Fırsatçı Enfeksiyon**

- ART başlanması ile birlikte inflamatuvar yeni bir fırsatçı enfeksiyonun ortaya çıkması

IRIS KATEGORİLERİ

- **Paradoksal –IRIS**

- Klinik kötüleşmeye yol açan olası alternatif tıbbi durumların ekarte edilmesi gerekir.
- Özellikle kaynakları az olan yerlerde bu sorun olur.
 - Sınırlı laboratuvar olanakları = Fırsatçı enfeksiyonlar bulunamaz

Manzarda C et al. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 1–17 (2015)

Walker NF et al. HIV/AIDS – Research and Palliative Care 2015;7 49

Namale PE et al. Future Microbiol. (2015) 10(6), 1077

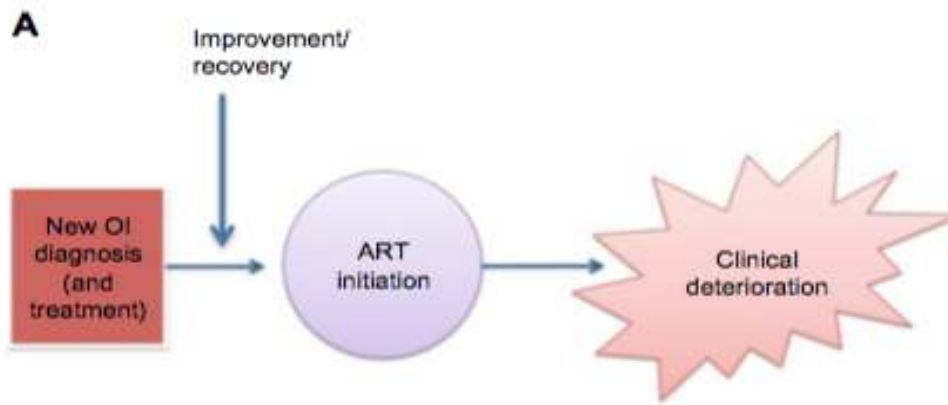
- **ART ilişkili IRIS**

- Erken ART tanı konan tüm fırsatçı enfeksiyonlar
- İlk 6 ay

** Novak RM et al AIDS. 2012;26(6):721*

***Huruy K et al Jpn J Infect Dis. 2008;61(3):205*

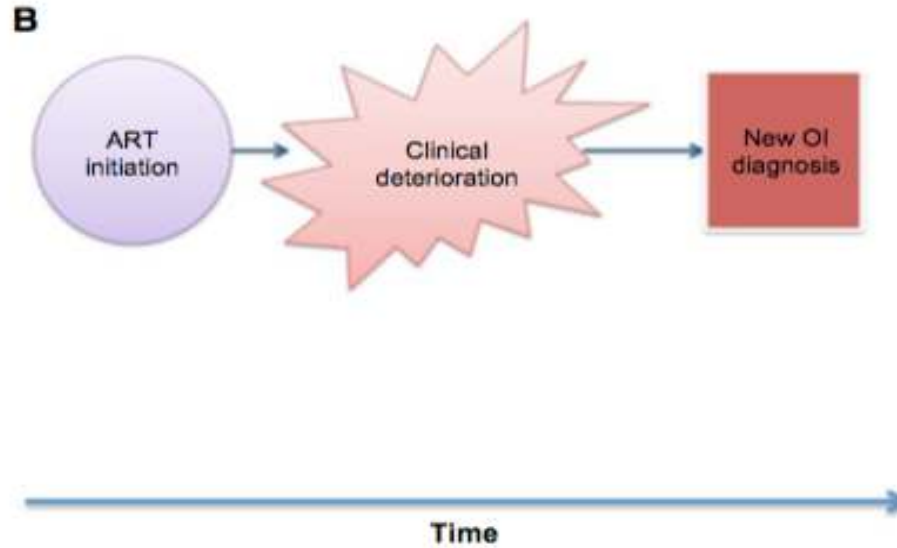
****Meintjes G et al Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(7):737*



Paradoksal IRIS

Ayırıcı tanı

- ART/ fırsatçı enf tedavitoksititesi
- Tedaviye uyumsuz
- Diğer yeni fırsatçı enf



ART ilişkili IRIS

“unmasking”IRIS

ve

Fırsatçı enfeksiyon
gözden kaçırılmı /
olağan olmayan bir
klinik

Ve

İsrarcı immun
yetermelik nedeni ile
yeni fırsatçı enf.

Figure 1 Schematic demonstrating sequence of key events in paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) (**A**) and unmasking IRIS (**B**).
Note: Unmasking IRIS is one possible presentation of an antiretroviral therapy (ART)-associated opportunistic infection (OI), and is characterized by an atypically inflammatory or localized presentation, unlike other forms of ART-associated OI (points 2 and 3 in [**B**]).

IRIS*

- **Özellikle üç patojene odaklanılır.**

- ✓ TB- IRIS (TB-IRIS),
- ✓ Kriptokokal IRIS(C-IRIS)
- ✓ Kaposi sarkom (KS)- IRIS

Uzlaşmış vaka tanımları var.

- **Anahtarlar**

- ✓ IRIS morbiteye yol açabilir
- ✓ Ama ART HIV için yaşamsaldır.
- ✓ ART başlama zamanı kritiktir.

- Nadiren IRIS nedeni ART kesilmesi

IRIS VE PATOJENLER

- **Patojenler**

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Cryptococcus neoformans*
- Human herpes virus 8 (Kaposi sarkomu)
- ***Mycobacterium avium complex***
- **Cytomegalovirus**
- ***Pneumocystis jirovecii***
- **Herpes simplex virus**
- **Hepatit B virüs , Hepatit V virüs**
- parvovirus B19, *Candida albicans*, Epstein Barr Virus, herpes simplex, *Bartonella henselae*, *Histoplasma capsulatum*, dermatophytosis, leprosy, bacillus CalmetteGuérin (BCG), *Talaromyces (Penicillium) marneffeii*, *Schistosoma mansoni* , molluscum contagiosum virus.

Connick E et al Clin Infect Dis 2004; 39:1852.

Bower M, et al J Clin Oncol 2005; 23:5224.

Murdoch DM et al.AIDS 2008; 22:601.

Table IV. Diseases associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome

Infection/Syndrome	Manifestations
Fungal infections <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Penicillium marneffei</i>	Paradoxical worsening of meningitis, cryptococcoma, lymphadenopathy, cerebellitis, cavitating pneumonia, skin lesions Worsening respiratory status after initiation of ART, nodular infiltrates Hepatosplenic candidiasis in patients with acute hematologic malignancies during neutrophil recovery Massive hemoptysis and worsening pulmonary nodules in patients with acute hematologic malignancies during neutrophil recovery Lymphadenitis Exacerbation of skin lesions Exacerbation of skin lesion, hepatosplenomegaly, lymphadenitis
Noninfectious conditions Graves disease Kaposi sarcoma Sarcoidosis	Hyperthyroidism, with initial transient thyrotoxicosis Rapid progression of cutaneous or mucocutaneous lesions, pulmonary and lymphatic involvement Noncaseating pulmonary granulomas

IRIS

Sun Hy et al. Clin Infect Dis. 2011;53(2): 168

Fine AJ et al Ann Neurol. 2014;75(1):108

Cadena J et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(3):327

Micelli et al Cancer. 2007;110(1):112

- **IRIS İmmünespresyonun düzeldiđi diğer klinik durumlarda da olabilir.**
 - ✓ TX hastalarında iatrojenik immünespresyonun düzelmesi sonrasında
 - ✓ Hematolojik malinitelerde KT sonrası kemikiliğinin düzelmesini takiben (**nötropeniden çıkmayı takiben pulm aspergillosiz**),
 - ✓ Romatoid artritte (TNF- alfa) tedavisini kesmeyi takiben (**TNF-alfa bloker adalimumab –kriptokokal M**)
 - ✓ Multipl sklerozda monoklonal antikor natalizumab'ı kesmeyi takiben (**Progressive multifocal leukoencephalopathy**)

İNSİDANS

- **Erken dönem retrospektif çalışmalar \geq %30**
- **Takip eden çalışmalarda daha az**
 - CD4+ sayısı çok düşmeden başlanan tedavi
 - Çalışma dizaynı (prospektif, randomize)
 - Vaka tanımlarında uzlaşılması
- **Lokal tanı koyma olanakları**
- **Fırsatçı enfeksiyonların sıklığı**

İNSİDANS

- **Retrospektif seçilmemiş hastaların kohortlarında**
 - Paradoksal IRIS %10-45
 - Unmasking IRIS %10-25
- **Prospektif çalışmalar (kaynakların kısıtlı olduğu yerlerde) - kriptokokal IRIS % 13-36**
- **Sahara-Altı Afrika ve İngiltere KS-IRIS insidansı**
 - % 11,6
 - İngiltere % 8 vs Sahara-Altı Afrika % 20

İNSİDANS

**Müller M et al. Lancet Infect Dis 2010; 10:251.*

***Grant PM et al. PLoS One 2010; 5:e11416.*

****Murdoch DM et al. AIDS 2008; 22:601.*

- **Sistemik meta-analiz***

- 13,103 HIV (+) hasta % 13

- TB, herpes enfeksiyonu, kriptokokal menenjit, CMV retinit ve PML

- **Prospektif bir çalışma****

- AIDS ilişkili fırsatçı enfeksiyon insidansı % 7,6,

- IRIS gelişmesi ortalama ART başlamasından 33 gün sonra

- **Prospektif kohort – Güney Afrika *****

- 25 olgu / 100 hasta (%10)

Table 1. Clinical Characteristics of Common Paradoxical IRIS Syndromes

Pathogen	Typical Interval ¹	Typical Presentation
<i>Mycobacterium avium</i> complex	1-12 weeks	<ul style="list-style-type: none">• Does not occur until CD4 count is >50 cells/μL• Fever and necrotizing lymphadenitis• Less common: pulmonary infiltrates, osteomyelitis• Mycobacterial blood cultures are typically negative
Tuberculosis	1-16 weeks	<ul style="list-style-type: none">• Fever, new pulmonary infiltrates, necrotizing lymphadenitis• Less common: pleural effusion, abscess, osteomyelitis, hypercalcemia, meningitis, encephalitis• In paradoxical TB IRIS, there can be new site of disease• Risk of paradoxical TB IRIS is greater the lower the CD4 count at ART onset and the shorter the interval between starting TB medications and ART• IRIS may occur without an increase in CD4 count
CMV retinitis	4 weeks to 2 years	<ul style="list-style-type: none">• Does not occur until CD4 count is >50 cells/μL• Early manifestations: vitreitis presenting as visual blurring or new opacified retinal lesions (usually asymptomatic)• Late manifestation: Immune recovery uveitis, which can lead to macular edema and/or cataracts
Cryptococcal meningitis	1 week to 3 years	<ul style="list-style-type: none">• Headache, fever, meningismus, CSF pleocytosis

Table 1. Clinical Characteristics of Common Paradoxical IRIS Syndromes

Pathogen	Typical Interval ¹		Typical Presentation
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	3-6 weeks		<ul style="list-style-type: none">• This is a difficult clinical diagnosis to make as oxygenation often worsens during prednisone taper in severe cases• Avoid prolonging prednisone taper, which can lead to new OIs
HBV/HCV	1-12 weeks		<ul style="list-style-type: none">• Transaminitis flare associated with abdominal pain, nausea, and/or fever
Kaposi sarcoma	Unknown		<ul style="list-style-type: none">• Rapid progression of KS lesions, local tissue edema, local or visceral lymphadenopathy• Fatal cases have been reported in some patients with pulmonary KS at time of ART initiation; prednisone is absolutely contraindicated

¹ Interval between ART initiation and onset of paradoxical IRIS signs and symptoms

² Incidence of paradoxical IRIS in patients who already have been diagnosed and are in treatment for the underlying OI or other etiologic condition.

- HIV (-) Sıklık % 2-23
- HIV (+) retrospektif meta-analiz 54 kohort çalışma**
 - TBC-IRIS % 15,7
 - Ölüm % 3,2
- TB-IRIS olgularının %12 'sinde nörolojik TB-IRIS oluşur.
- SSS IRIS mortalite %20-30

ABD*

M.tb IRIS	%16
MAC –IRIS	%10,
KS-IRIS	%29,
PCP-IRIS	%4

- **CMV retinit % 37,7****
- **KS-IRIS % 6,4**

TB-IRIS

İnsidans

- **Hindistan 54.2% - kültür ile kanıtlı pulmoner TB**

Marais S et al *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):450

- **Güney Afrika % 47 paradoksal TB-IRIS**

Narendran G, et al *PLoS One.* 2013;8(5):e63541.

- **Güney Afrika'da TB hastalarının % 60 HIV ile koenfektir.**

World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2013*

Patogenez

IRIS şiddeti iki faktöre bağlıdır:

- ART başlamadan önce CD4+ T hücrelerinin supresyon derecesi
- ART başlanmasını takiben immun iyileşmenin ve viral supresyonun seviyesi

IRIS PATOGENEZ

- Fırsatçı enfeksiyon patojenine ve IRIS tipine göre değişir.
- **Temelde 3 faktör önemlidir.**
 - Antijen yükü
 - ART başladıktan sonra patojen spesifik immun yanıt
 - Konak genetik duyarlılığı
 - Herpes-ilişkili IRIS ve HLA-B44, HLA-A2, HLA- B44 ve HLA-DR birlikteliği

Manzarda C et al.

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 1–17 (2015)

Gopal R et al. . Eur Respir Rev 2017; 26: 160042

Antijen Yükü

- **Yüksek miktarda canlı-cansız mikroorganizma (antijen saldırısı)**
 - **Kriptokokal IRIS**
 - ART başlamadan önce BOS kültür pozitifliğinin persistansı
 - Serumda yüksek titrede kriptokokal antijenin olması
 - **TB M-IRIS**
 - ART başlamadan önce BOS kültürünün pozitif olması

IRIS gelişimi için önemli-güçlü göstergelerdir.

Post- ART Patojen Spesifik İmmun Yanıt

ART başladıktan CD4+ T lenfosit sayısının düzelmesi bifaziktir.

1. faz:

İlk 2 hafta:

lenfoid dokudan hafıza CD4+ ve CD8+T lenfositlerinin salınımı hücre

2. faz:

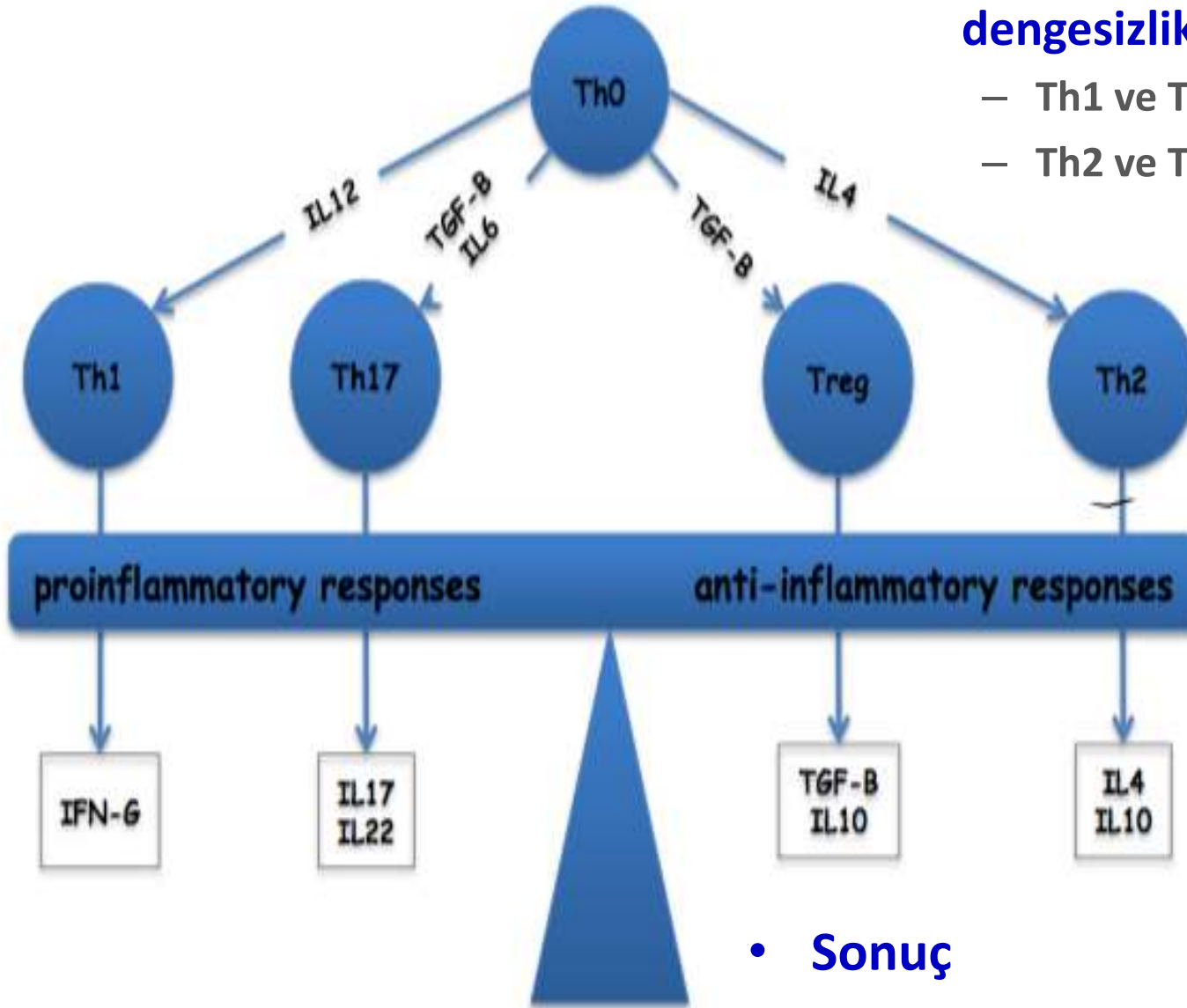
4-6 hafta son başlar- 2 yıl – yavaş artış (ileri hastalarda daha uzun olabilir) – Naif

Timusdan naïve T hücrelerinin sayısında artış

T hücre reseptör repertuarının Th2'den Th1'e dönüşümü

- **İmmün reaksiyonda dengesizlik**

- Th1 ve Th17 artış
- Th2 ve Treg azalma



- **Sonuç**

- CD8+ T lenfositler genişleme
- Makrofaj aktivitesinde artış

Post- ART

Patojen Spesifik İmmun Yanıt

- **IRIS yol açan patojenik yol**
 - **bakteri, mantar ve virüsler arasında farklılıklar gösterebilir.**
 - Mikobakteri ve kriptokokal IRIS CD4+ Th1 ilişkili sitokinlerin aşırı üretimi örneğin IFN gamma
 - Virüs ilişkili IRIS olasılıkla mekanizma CD8+ ilişkilidir.
 - JC polyomavirüs ilişkili IRIS BOS'da spesifik CD8+ yanıtı

Post- ART

Patojen Spesifik İmmun Yanıt

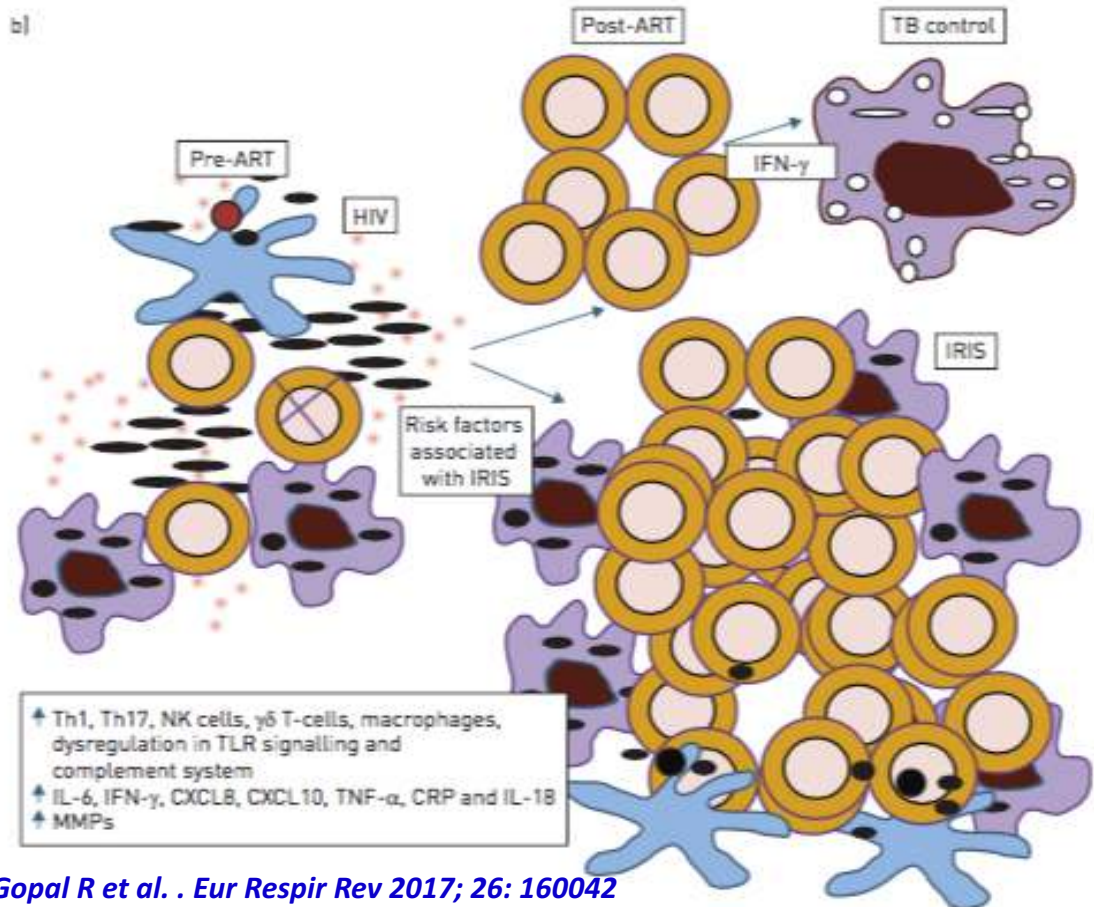
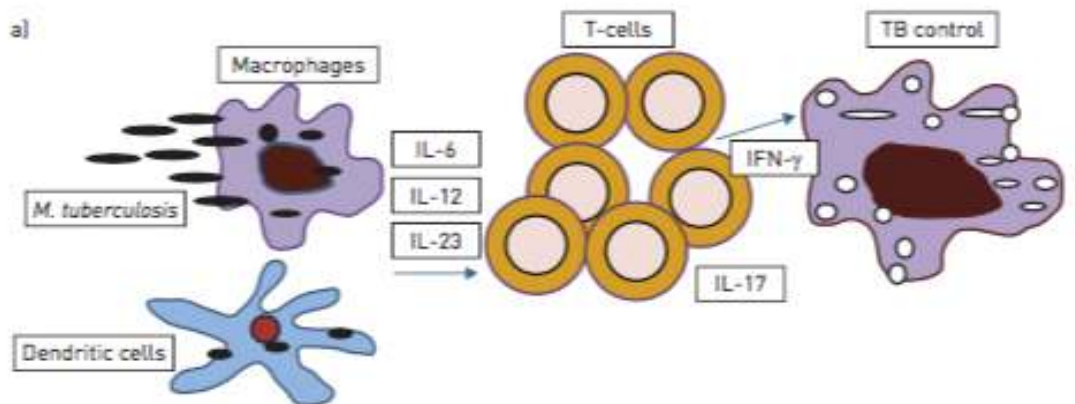
- Patogenez aynı patojende klinik tabloya göre değişebilir (paradoksal / unmasking IRIS)
 - ✓ CRP tüm tiplerde artar.
 - ✓ Paradoksal TBC-IRIS
 - MCP-1 ve IL-10 artar.
 - ✓ Unmasking TBC-IRIS
 - IFN gamma artış – pre-ART,
 - TNF-alfa artış – belirtiler olduğu zaman

Post- ART Patojen Spesifik İmmun Yanıt

- **Doğuştan gelen immün sistem de etkilidir.**
 - TB-IRIS' in granülomatöz ve süpüratif formu makrofaj, nötrofiller etkili
 - Metalloproteaz (pro-inflamatuvar sitokinlerin teşviki ile epitel hücrelerinden salgılanır) TB-IRIS'de doku hasarından sorumludur.
 - NK hücre aktivasyonu + lenfosit sayısı unmasking TB -IRIS de önemlidir (TBC vs non-TBC)

SONUÇ

- **Yüksek antijen yükü bağlamında doğumsal immun disfonksiyon IRIS’de proinflamatuvar yanıtların ortaya çıkmasında rol oynar.**
- **Patojen spesifik hücresel immunité ve regülatör mekanizmaların rolu daha az anlaşılmıştır.**
- **Çalışmalar az sayıda örnekte ve dokudaki yanıt yerine periferik kanda çalışılmıştır.**



a) Sağlıklı kişide M.tbc yanıt

- Makrofaj ve dentritik hücreler sitokinleri polarize eder (IL-6, IL-12, IL-23).
- Bu sitokinler, *M. tuberculosis*'i öldürmek için makrofajları aktive eden T-hücrelerini polarize eder.

b) HIV (+)

- Etkili T hücre yanıtı olmadığı için M.Tbc kontrolü yok
- IRIS'de görülen abartılı inflamatuvar yanıtı doğuştan ve sonradan gelişen immun hücreler, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve matriks metalloproteinazlar dahil olur.

RİSK FAKTÖRLERİ

Konak ile İlişkili

- **ART başlanırken düşük CD4**
- **ART öncesi fırsatçı enf veya TBC**
- **Genetik yatkınlık:**
HLA-A, B44, -DR4 (Herpes virus ilişkili IRIS)
TNFA-308*, IL6-174*G (mikobakteriyel IRIS ilişkili)
- **Fırsatçı enf tanısı olduğunda immun yanıtın azlığı (C-IRIS olguları var)**

Patojen ile İlişkili

- **Fırsatçı enf disseminasyon derecesi/ enfeksiyonun yükü**
(ör: TBC, KS, kriptokokozis)

Tedavi ile İlişkili

- **ART başlamadan önceki fırsatçı enf. Tedavisinin daha kısa olması (paradoksal IRIS)**
- **HIV viral yükün hızla supresyonu**

Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome

Massimiliano Lanzafame^a, Sandro Vento^{b,*}

^a Infectious Diseases Unit, "G.B. Rossi" University Hospital, Verona, Italy

^b Department of Medicine, School of Medicine, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases 3 (2016) 6–9

• Paradoksal TB-IRIS risk faktörleri

- ✓ Dissemine TB
- ✓ Genç yaş
- ✓ Erkek
- ✓ Anemi
- ✓ Lenfopeni / CD4+ T lenfosit sayısının $< 50 / \text{mm}^3$,
- ✓ Biyolojik ajan kullanımı (anti-TNF α)
- ✓ Lenfosit sayısında belirgin artış
- ✓ ART ile HIV replikasyonun supresyonu

Ortalama başlangıç süresi

- ✓ 21–56 gün non-HIV anti-T tedvsi alanlar
- ✓ 2-4 hafta HIV (+)
- Mortalite %3

IRIS

Mortalite - Morbitite

- TBC-IRIS sekonder mortalite ve morbitide ????
- Özellikle imkanları kısıtlı yerlerde ayırıcı tanı skalası çok geniş örn G.Afrika
 - Postmortem kohort çalışma
 - ART başlanmasından sonra üç ay içinde ölüm (erken ölüm) nedenlerinin çoğu (**%70**) TBC–IRIS bağlanmış.

IRIS

Mortalite - Morbitite

**Letang E et al AIDS. 2013;27(10):1603*

***Letang E, AIDS. 2013;27(10): 1667*

#Agarwal U, et al AIDS Res Ther. 2012;9(1):17

Török ME et al N Engl J Med. 2011;365(16):1538

- **Tüm nedenlerden mortalite 0-%15^{*,**}**
- **SSS etkilendiğinde mortalite artar.**
 - %20-30
 - Kriptokokal M %20,8, TB-M IRIS %75 **#,##**

ART tedavisinin ilk 6 ayında mortalite daha yüksektir.

KLİNİK BULGULAR

- Başlangıç zamanı değişken olabilir.
- ART başladıktan sonra bir kaç gün- 6 ay
- Genellikle **AKUT** başlar
- Daha önceden olan enfeksiyon bölgelerinde bulguların şiddetlenmesi veya yeni çıkması
- Klinik bulgular çok geniştir.
- Semptomlar lokalize veya sistemik olur.
- Hastaların $\frac{3}{4}$ mikobakteriyel veya kriptokokal ilişkili IRIS nedeni ileşen **ATEŞ** vardır.
- **CMV –IRIS** ateş sık değildir.

KLİNİK BULGULAR

- **MAI-IRIS**

- İleri HIV olan hastada tedavi öncesi mikobakteriyemi
- MAI-IRIS ise fokal LAP ve bakteri çok az

- **IRIS ağır formunda**

- (eg, TB-IRIS, CMV immune restoration uveitis, and C-IRIS)
- Ciddi inflamasyona rağmen IRIS başlanma zamanında canlı mikroorganizma azdır.

Condition	Clinical features of IRIS
Other	
<i>Bartonella spp.</i>	Granulomatous splenitis
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Reiter's syndrome
Viral	
Herpes viruses	
CMV	Immune recovery uveitis (usually following previous history of retinitis), retinitis (typically unmasking)
VZV	Dermatologic reactivation (shingles), encephalitis, transverse myelitis, stromal keratitis
HSV-1, HSV-2	Mucocutaneous ulceration, encephalomyelitis
EBV	New presentation of non-Hodgkins's lymphoma, Burkitt's lymphoma
HHV-8	Kaposi's sarcoma- IRIS, multicentric Castleman's disease
Hepatitis B, Hepatitis C	Hepatitis flare, rapidly progressive cirrhosis
Polyomaviruses	
JC virus	Paradoxical PML (clinical deterioration, progression of lesions) or unmasking PML (new diagnosis)
BK virus	Meningoencephalitis
Molluscumcontagiosum virus	Acute new or recurrent cutaneous papules with florid/ extensive distribution
Parvovirus B19	Pure red cell aplasia, encephalitis
HPV	Warts (acute recurrence/ relapse or enlargement)

Table 1 Pathogens and key clinical features of associated IRIS

Condition	Clinical features of IRIS
Fungal	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis with raised intracranial pressure, lymphadenitis, pneumonitis, ocular and soft tissue inflammation
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Unmasking PCP, paradoxical deterioration during or shortly after treatment with worsening hypoxia and new pulmonary infiltrates, organizing pneumonia (rare)
<i>Histoplasma spp</i>	Acute fistulous lymphadenopathy
<i>Candida spp</i>	Typically unmasking; mucocutaneous (oral/oesophageal)
<i>Tinea corporis</i>	Inflammatory cutaneous presentation
Non-pathogen-associated	
Autoimmune	May occur as a new presentation, or an exacerbation of existing autoimmune condition
Grave's disease	
Guillain -Barré Syndrome	
Rheumatoid arthritis	
Polymyositis	
SLE	
Relapsing polychondritis	

Table 1 Pathogens and key clinical features of associated IRIS

Condition	Clinical features of IRIS
Dermatological	Inflammatory presentation
Eosinophilic folliculitis	
Seborrheic dermatitis	
Pruritic papular eruption	
Acne	
Other	
Sarcoidosis	New or recurrent granulomatous inflammation, typically late (around 12 months post-ART initiation) in patients with CD4 counts >200 cells/mm ³ ; typically pulmonary presentation, but may be cutaneous (erythema nodosum, papular lesions) and/or intra-abdominal
Lymphoid interstitial pneumonitis	Fever, respiratory distress, negative microbiological tests (may mimic PCP)
CNS IRIS	Leukoencephalopathy, demyelination, cerebral edema

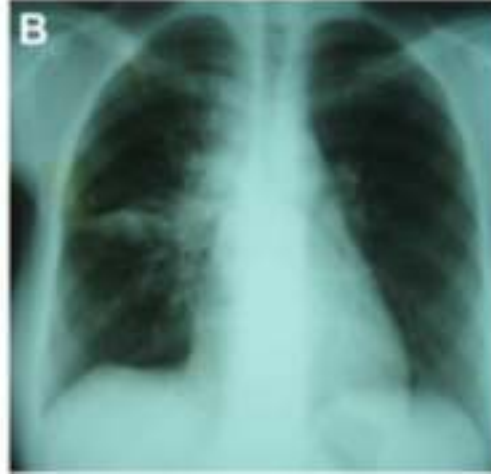
Abbreviations: ART, anti-retroviral therapy; BCG, Bacillus Calmette–Guérin; CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system; EBV, Epstein–Barr virus, HSV, Herpes simplex virus; HHV-8, Human herpes virus-8 (Kaposi's sarcoma virus); HPV, human papilloma virus; IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome; JC, John Cunningham; NTM, nontuberculous mycobacteria; OI, opportunistic infection; PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; SLE, systemic lupus erythematosus; TBM, tuberculosis meningitis; VZV, Varicella zoster virus.

Pulmoner TBC

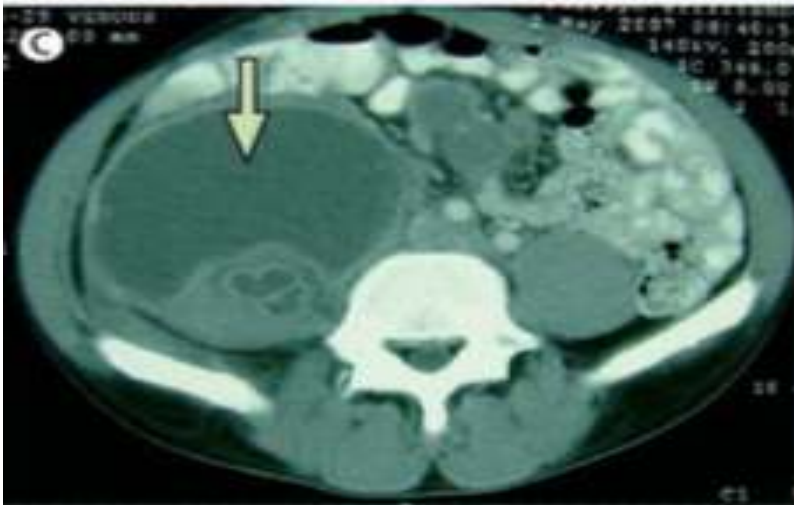
TBC tanısı

TBC tedavisi

**ART başlandıktan
10 hafta sonra
TBC –IRIS**



Paradoksas TB-IRIS



Kriptokokal IRIS - LAP



TANI

- **ART öncesi düşük CD4 sayısı (sıklıkla < 100 hücre/microL)**
- **Alternatif durumların olmaması / ekarte edilmesi**
 - ilaç direnci, bakteriyel süper enf, ilaç alerjisi, ilaç yan etkisi, hasta uyumsuzluğu, ilaç etkileşimi, malabsorbsiyon
- **İnflamatuvar durum ile uyumlu klinik tablo**
- **ART başlangıcı ve hastalığın klinik özelliklerinin başlangıcı arasındaki zamansal bir ilişki**

SSS IRIS

Parankimal FLAIR sinyal

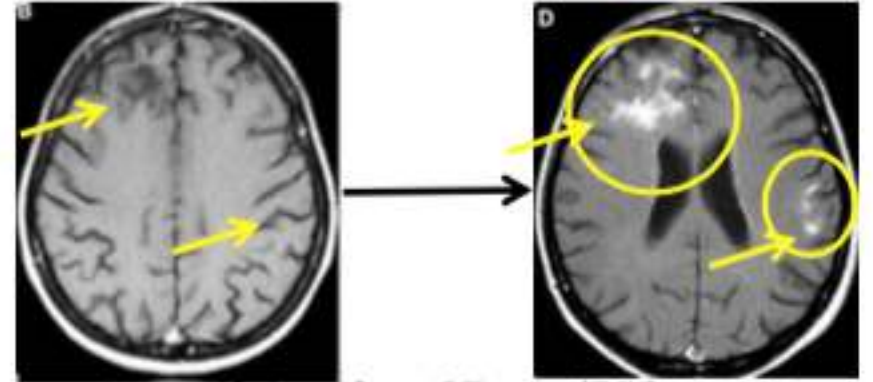
Leptomeingeal alanda/ kontrast tutulumunda artış, parankimal lezyonlar,abse

IRIS ve non-IRIS SSS tutulumu farklılıklar var.

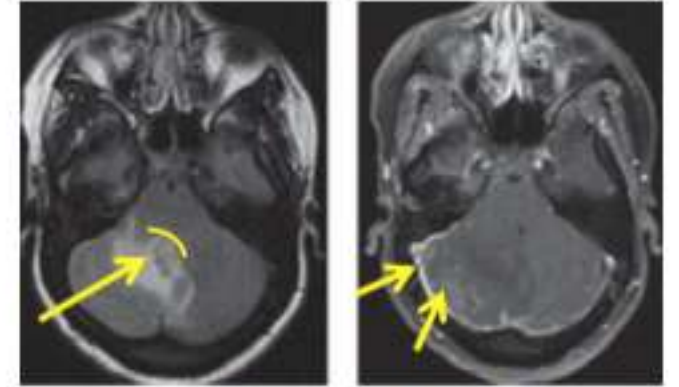
- Virüsler (JCV, CMV...
- Kriptokok

IRIS ve non-IRIS SSS tutulumu farklılık yok/ çok az var.

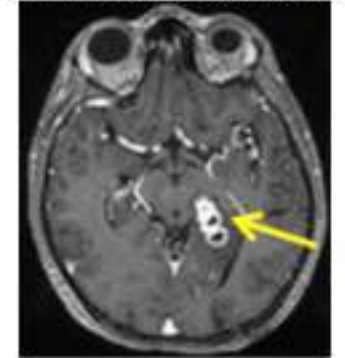
- M.Tb



18 days after ART start (JCV)



2 w after treatment start in crypto meningitis



3 mo after TB treatment start

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings

Graeme Meintjes, Stephen D Lawn, Fabio Scano, Gary Maartens, Martyn A French, William Worodria, Julian H Elliott, David Murdoch, Robert J Wilkinson, Catherine Seyler, Laurence John, Maarten Schim van der Loeff, Peter Reiss, Lut Lynen, Edward N Janoff, Charles Gilks, and Robert Colebunders for the International Network associated IRIS

Lancet Infect Dis. 2008 August ; 8(8): 516–523

- **2006 Uganda, 16 ülke,**
 - **> 100 immunolog, mikrobiyolog, klinisyen, epidemiyolojist, klinik çalışmacıları, halk sağlığı uzmanları**
- **Mevcut durumda 8 ayrı tanımlama var.**

Paradoksal TBC – IRIS Vaka Tanımı

Üç komponenti var

A. Öncül gereksinimler

B. Klinik kriterler

Bir major / iki minor

C. Klinik Kötüleşmeyi açıklayacak

alternatiflerin ekarte edilmesi gerekir.

Paradoksal TBC – IRIS Vaka Tanımı

A. Öncül gereksinimler

Her ikisinin de olması gerekir.

a) TBC tanısı:

ART başlamadan önce tanı olmalı

DSÖ tanımlarına göre smear (+)/(-) pulmoner tbc,
ekstrapulmoner tbc

b) TBC tedavisine ilk yanıt:

ART öncesi antitbc tedavisi ile hasta iyileşmeli / stabilize
olmalı

Anti-TBC tedavisine başlandıktan sonraki 2 hafta içinde ART'ye başlayan hastalar için geçerli değildir; çünkü klinik yanıtın bildirilmesi için yeterli zaman geçmemiş olabilir.

Paradoksal TBC – IRIS Vaka Tanımı

B. Klinik kriterler

TBC-IRIS bulguları ART başladıktan / yeniden başladıktan / rejim değişikliğinden sonra 3 ay içinde gelişmelidir.

Bir major VEYA iki minor kriter gerekir

Major

- Yeni/ büyüyen lenf nodu, soğuk base / diğer fokal bulgular (örn tbc artrit)
- Yeni/kötüleşen tbc'nin radyolojik bulguları (X-ray, MRI, BT,USG)
- Yeni/kötüleşen SSS TBC (M /fokal nörolojik defisit ör. Tüberkuloma kaynaklı)
- Yeni/kötüleşen serozit (plevral effüzyon, asit, perikardiyal effüzyon)

Paradoksal TBC – IRIS Vaka Tanımı

B. Klinik kriterler

Bir major VEYA iki minor kriter gerekir

Minor

- Yeni/kötüleşen konstitüsyonel semptomlar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı vb)
- Yeni/kötüleşen solunum sistemi semptomları dispn, stridor vb)
- Yeni/kötüleşen abdominal ağrı – peritonit, HM,SM veya abdominal LAP eşlik ettiği

Paradoksal TBC – IRIS Vaka Tanımı

C. Klinik Kötüleşmeyi açıklayacak alternatiflerin ekarte edilmesi gerekir.

- TBC ilaç direnci nedeni ile tedavi başarısızlığı
- TBC tedavisine uyumun kötü olması
- Başka bir fırsatçı enfeksiyon / kanser
 - Özellikle smear negatif pulmoner tbc / başlangıçta ekstrapulmoner tbc tanısı konması
- İlaç toksitesisi / reaksiyonu

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings

Graeme Meintjes, Stephen D Lawn, Fabio Scano, Gary Maartens, Martyn A French, William Worodria, Julian H Elliott, David Murdoch, Robert J Wilkinson, Catherine Seyler, Laurence John, Maarten Schim van der Loeff, Peter Reiss, Lut Lynen, Edward N Janoff, Charles Gilks, and Robert Colebunders for the International Network associated IRIS

Lancet Infect Dis. 2008 August ; 8(8): 516–523

ART ile ilişkili IRIS –“unmasking”

- ART başladıktan sonra TBC tanısı konması**
- Tanı olanaklarının kısıtlı olduğu yerler**
- TBC yeterince araştırılmamış / atlanmış**

ART ile ilişkili tüberküloz olgusunun ve “unmasking” tüberküloz ile ilişkili IRIS'nin için geçici vaka tanımı

ART ilişkili TBC

Lancet Infect Dis. 2008 August ; 8(8): 516–523

- ART sırasında tanı konan tüm TBC olguları
 - ART başladığı zaman anti-TBC tedavi almıyor.
 - ART başladıktan sonra aktif TBC tanısı konuyor.
 - TBC tanısı DSÖ kriterlerine uygun olarak konmalıdır.

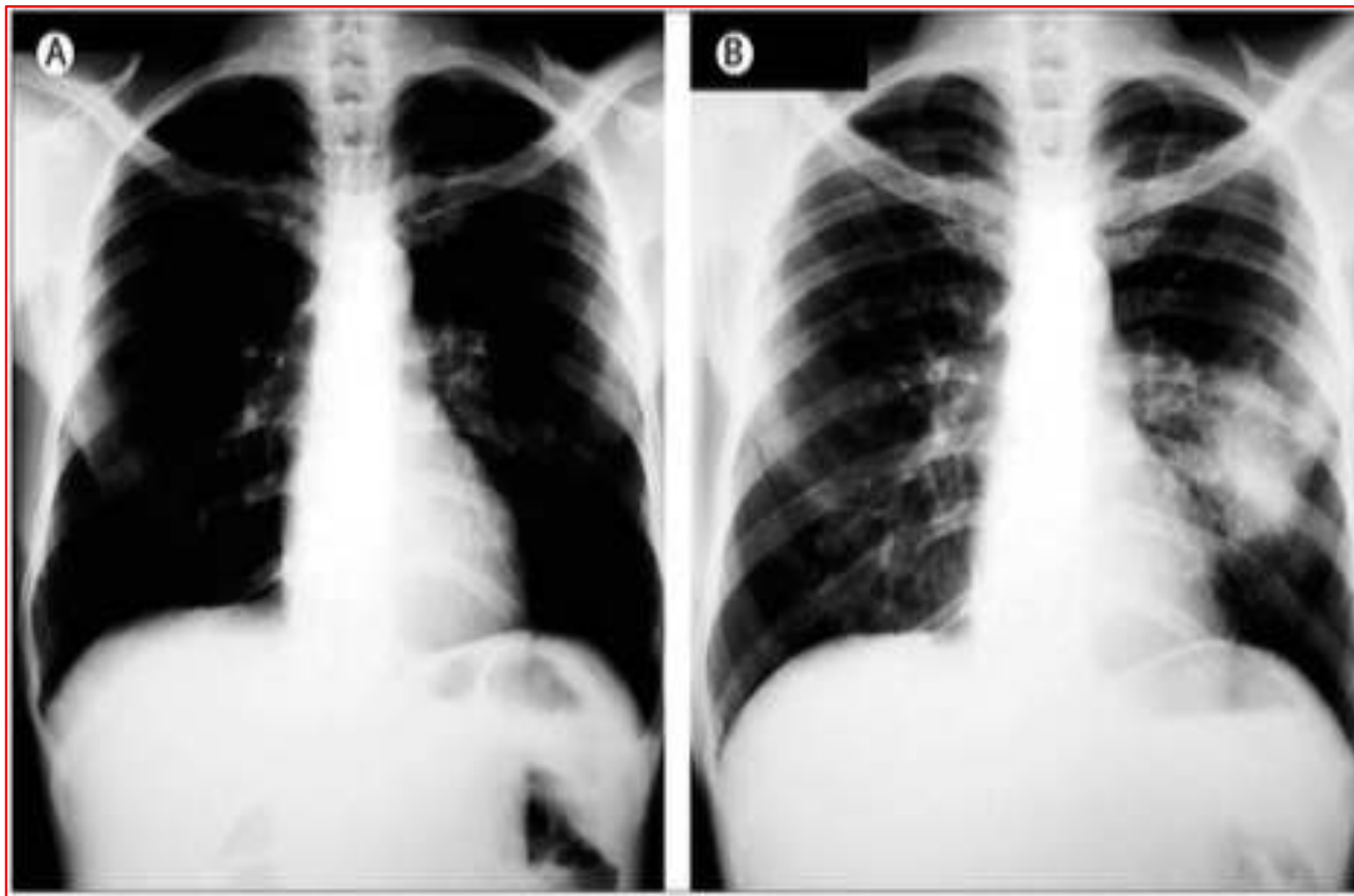
“unmasking” tüberküloz ile ilişkili IRIS

- ART başlamadan önce anti-TBC tedavi almamalı ve sonra ART başladıktan sonra 3 ay içinde aktif TBC gelişmeli

VE

- Aşağıda kriterlerden biri olmalı
 - Klinik bulguların şiddeti artar (Solunum yetmezliği, ARDS, SIRS, TBC abse/LAP akut inflamatuvar belirtilerde artış)
 - Tüberküloz tedavisi üzerine kurulduğunda, paradoksik reaksiyonla komplike bir klinik seyir

Unmasking TBC-IRIS



Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome

Lewis J. Haddow^{a,b}, Mahomed-Yunus S. Moosa^b
and Philippa J. Easterbrook^{a,b}

AIDS 2010, 24:103–108

Objective: To evaluate the International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI) case definitions for tuberculosis (TB)-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a South African cohort.

Methods: Prospective cohort of 498 adult HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. Patients were followed up for 24 weeks and all clinical events were recorded. Events with TB-IRIS as possible cause were assessed by consensus expert opinion and INSHI case definition. Positive, negative, and chance-corrected agreement (kappa) were calculated, and reasons for disagreement were assessed.

Results: One hundred and two (20%) patients were receiving TB therapy at anti-retroviral therapy initiation. Three hundred and thirty-three events were evaluated (74 potential paradoxical IRIS, 259 potential unmasking IRIS). Based on expert opinion, there were 18 cases of paradoxical IRIS associated with TB and/or other opportunistic disease. The INSHI criteria for TB-IRIS agreed in 13 paradoxical cases, giving positive agreement of 72.2%, negative agreement in 52/56 non-TB-IRIS events (92.9%), and kappa of 0.66. There were 19 unmasking TB-IRIS cases based on expert opinion, of which 12 were considered IRIS using the INSHI definition (positive agreement 63.2%). There was agreement in all 240 non-TB-IRIS events (negative agreement 100%) and kappa was 0.76.

Conclusion: There was good agreement between the INSHI case definition for both paradoxical and unmasking TB-IRIS and consensus expert opinion. These results support the use of this definition in clinical and research practice, with minor caveats in its application.

Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions

Lancet Infect Dis 2010; 10: 791–802

Lewis J Haddow, Robert Colebunders, Graeme Meintjes, Stephen D Lawn, Julian H Elliott, Yukari C Manabe, Paul R Bohjanen, Somnuek Sungkanuparph, Philippa J Easterbrook, Martyn A French, David R Boulware, on behalf of the International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI)

Paradoksal Kriptokokal IRIS (KR-IRIS)

- İnsidansı % 8-49
- % 70 meninksler tutulur.
 - %11 SSS komplikasyonları, %11 LAP, %5 pnömonitis, % 4 multifokal tutulum, %2 yumuşak doku
- **Spesifik SSS** (intrakraniyal kriptokokoma/abse, spinal kord absesi, intrakraniyal basınç artışı, optik disde şişme, kafa çifti tutulumları, dizartri, hemi-, paraparezi.
- **Non –SSS tutulum özellikleri** (ateş, göz tutulumu, süpüratif yumuşak doku lezyonları, hiperkalsemi, pulmoner hastalık – kaviteli / nodüler)

Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions

Lancet Infect Dis 2010; 10: 791–802

Lewis J Haddow, Robert Colebunders, Graeme Meintjes, Stephen D Lawn, Julian H Elliott, Yukari C Manabe, Paul R Bohjanen, Somnuek Sungkanuparph, Philippa J Easterbrook, Martyn A French, David R Boulware, on behalf of the International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI)

Paradoksal Kriptokokal IRIS (KR-IRIS)

- ART başladıktan sonra 4 gün – 3 yıl içinde (ortalama (1-10 ay)
- Mortalite
 - Afrika % 27-83
 - Avrupa, Kuzey ABD, Afrika % 0-20
- Risk faktörleri
 - IRIS risk faktörleri
 - Fungemi ve kriptokokal antijenemi
 - ART öncesi inflamasyon bulgularının olmaması IRIS riskini 7 kat arttırır.

Boulware DR, Bonham S, Meya DB, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 2010; 202: 962–70.

Kriptokokal Menenjit IRIS

İnflamasyon bulguları az.

- Kültür genelde steril kalır.
- BK sayısı (WBC <25 cells/microL)
 - Takip LP WBC sayısı artar
- Açılış basıncı > 25 cm H₂O
 - IRIS / non-IRIS tedavi başarısız ve rekürrens kriptokok M çok ayırım yok.
 - KR-IRIS BOS'da proinflamatuvar sitokinler artar.
 - interferon γ , TNF- α , ve IL-12, IL-17)

TB menenjitte IRIS

BOS

WBC artış ve kültür pozitifliği ile karakterizedir.

Paradoksal Kriptokokal IRIS

ART yanıtın değerlendirilmesi

Viral Yük

Tedavinin 8 haftasında veya hastalığın klinik bulguları kötüleştiğinde viral yük $< 1.0 \log_{10}$ kopya /mL ve fazla azalması ? (kanıt lazım)

Bu azalma yoksa KR-IRIS ekarte et ?

CD4+ sayısında artış

Artış olmayan olgularda da IRIS görüldü.

Paradoksal Kriptokokal IRIS

Fungal Kültür

- Kriptokok M de antifungal tedavi başladıktan sonra BOS kültür negatifleşmesi uzayabilir . AMB tedavi sonrası
 - % 50 - 2 hafta
 - % 66 – 4 hafta
 - % 80 – 6 hafta ✓
- FLU tedavisinde (800-1200 mg) ise daha uzar.
 - 12. haftasa hala steril değildir.
- ART başlarken BOS steril değil ise IRIS kaçınılmaz .
- Antifungal tedavinin 12. haftasında hala kültür pozitif ise tedavi başarısızlığını değerlendir.

Paradoksal Kriptokokal IRIS

Antijen saptanması

- Serum ve BOS'da kriptokokal antijen titreleri
- IRIS belirtileri başladığında BOS antijen seviyesi 4 kattan daha az düştü.

Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions

Lancet Infect Dis 2010; 10: 791–802

Lewis J Haddow, Robert Colebunders, Graeme Meintjes, Stephen D Lawn, Julian H Elliott, Yukari C Manabe, Paul R Bohjanen, Somnuek Sungkanuparph, Philippa J Easterbrook, Martyn A French, David R Boulware, on behalf of the International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI)

ART ilişkili Kriptokokozis

- *Cryptococcus neoformans* enfeksiyonu yıllarca latent kalabilir.
- İleri immun yetmezlikte bazı hastalarda subklinik kalabilir.
 - İmmun sistemin restoreasyonunu takiben alevlenme olması beklenir.
- ART başlaması ile birlikte insidansı % 0,2-1,6
- Koruyucu flukonazol almayan subklinik kriptokokal antijenemi olan hastalarda % 33
- Klinik
 - %68 -75-90 menenjit ve/veya SS komplikasyonları , %12 deri ve yumuşak doku %8 LAP, %8 akciğer, %4 dissemine

Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions

Lancet Infect Dis 2010; 10: 791–802

Lewis J Haddow, Robert Colebunders, Graeme Meintjes, Stephen D Lawn, Julian H Elliott, Yukari C Manabe, Paul R Bohjanen, Somnuek Sungkanuparph, Philippa J Easterbrook, Martyn A French, David R Boulware, on behalf of the International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI)

ART ilişkili Kriptokozis

- ART başlanması sonrası kriptokokal M birkaç gün içinde hızla gelişir.
 - ART başlanmayanlara 1-2 hf subklinik gidiş
- **Semptomların başlaması için ortalama süre**
 - Paradoksal IRIS 9 hafta
 - ART ilişkili kriptokozis 4 hafta ($p=0.12$).
- ART öncesi kriptokokal antijen testinin negatif / pozitif olması ART-ilişkili kriptokozis ekarte ettirmez.
- **Asemptomatik gizli kriptokokal antijenemi varsa klinik kriptokozis riski artar.**

Panel 1: Case definition for paradoxical cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in patients HIV-1

Lancet Infect Dis 2010; 10: 791–802

Antecedent requirements

- Taking antiretroviral therapy
- Cryptococcal disease diagnosed before ART by positive culture or typical clinical features plus positive India ink staining or antigen detection
- Initial clinical response to antifungal therapy with partial or complete resolution of symptoms or signs, fever, or other lesions, or reduction in CSF cryptococcal antigen concentration or quantitative culture

Clinical criteria

- Event occurs within 12 months of ART initiation, reintroduction, or regimen switching after previous failure
- Clinical disease worsening with one of the following inflammatory manifestations of cryptococcosis (see text for possible rarer manifestations):
 - Meningitis
 - Lymphadenopathy
 - Intracranial space-occupying lesion or lesions
 - Multifocal disease
 - Cutaneous or soft-tissue lesions
 - Pneumonitis or pulmonary nodules

Other explanations for clinical deterioration to be excluded

- Non-adherence or suboptimum antifungal therapy, indicated by an increase in quantitative culture or antigen titre, or any positive cryptococcal culture after 3 months of antifungal therapy
- Alternative infection or malignant disease in the affected site
- Failure of ART excluded if possible (eg, failure to achieve $\geq 1 \log_{10}$ copies/mL decrease in viral load by 8 weeks of ART)

Paradoksal Kriptokokal IRIS Vaka Tanımı

Öncül Gereksinimler

- ART alıyor olmak
- ART öncesi kriptokokal hastalık tanısının konması
 - Pozitif kültür/tipik klinik bulgular + çini mürekkep / antijen saptanması
- Başta antifungal ile semptomların, ateş /diğer lezyonların hızla parsiyel / tam iyileşmesi , veya BOS'da kriptokokal antijen konsantrasyonunda veya kantitatif kültürde azalma

Paradoksal Kriptokokal IRIS Vaka Tanımı

Klinik Kriterler

- ART'nin yeni / tekrar başlanması / önceki başarısızlık nedeni ile değiştirilmesi ile 12 hafta içinde kanıtların oluşması
- Klinik bozulma – aşağıdaki klinik durumlardan en az birinde
 - Menenjit
 - LAP
 - İntrakraniyal yer kaplayan oluşun/lezyon
 - Multifokal hastalık
 - Kutanöz veya pulmoner nodüller
 - Pnömonitis veya pulmoner nodüller

Paradoksal Kriptokokal IRIS Vaka Tanımı

Klinik kötüleşmeye yol açabilecek diğer durumların ekarte edilmesi

- **Antifungal tedaviye uymama veya suboptimal tedavi**
 - Kantitatif kültür/ antijen titresinde artış veya 3 aylık antifungal tedaviye rağmen pozitif kültür
 - Alternatif enfeksiyon / malinite (etkilenen bölgede)
 - Mümkünse ART başarısızlığı hariç tutulmuştur (örn., ≥ 1 log₁₀ kopya / mL düşüş sağlanamaması 8 haftalık ART ile viral yük)

Panel 2: Proposed case definitions for antiretroviral-therapy-associated cryptococcosis and unmasking cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome

ART-associated cryptococcosis

- Patient taking ART
- No recognised cryptococcal disease at ART initiation
- Clinical disease worsening caused by cryptococcosis occurs after initiation, re-introduction, or regimen switch after previous failure (supported by microbiological, histological, or serological evidence)
- Cryptococcal infection characterised by meningitis, CNS complications, skin or soft-tissue lesions, lymphadenopathy, lung disease, or disseminated disease

Unmasking cryptococcal IRIS (provisional)

- Criteria for ART-associated cryptococcosis are met
- Unusual, exaggerated, or heightened inflammatory manifestations, such as the following:
 - Meningitis with CSF WBC $>50 \times 10^6/L$ or CSF opening pressure >20 cm that is refractory to therapy
 - Painful or suppurating lymphadenopathy
 - Rapidly expanding CNS lesions, cryptococcomas
 - Unusual focal site (ie, not within the CNS, lung, skin, or lymph nodes)
 - Granulomatous inflammation on histology
 - Pneumonitis, particularly if cavitating or necrotic
- Event occurs early after ART initiation*
- Failure of ART excluded if possible (eg, $\geq 1.0 \log_{10}$ copies/mL decrease in HIV-1 viral load by 8 weeks treatment)

ART=antiretroviral therapy. IRIS=immune reconstitution inflammatory syndrome. CSF=cerebrospinal fluid. WBC=white blood cell count. *No specific time limit is proposed for unmasking cryptococcal IRIS, pending further research. Typically, onset within 3 months of starting ART could be assumed to support a diagnosis of IRIS owing to early and rapid changes in immune function. However, late presentations of cryptococcal IRIS have been reported in patients with good responses to therapy assessed by CD4 cell counts.

Mycobacterium avium complex



Figure 1 Soft tissue neck CT showing numerous necrotic lymph nodes in the left supraclavicular area.

- 1-8 hf sonra
- En sık ateş ve ağrılı LAP tutulumu
- Hastaların çoğunda kan ve KI kültür negatif
- Drenaj
- Kortikosteroid

Left neck cervical lymphadenopathy with draining sinuses (patient 12)



Reproduced with permission from: Phillips, P, Bonner, S, Gataric, N, et al.
Nontuberculous Mycobacterial Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected patients
spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1483. Copyright
© 2005 University of Chicago Press.

CT scan of enlarged intra-abdominal lymph nodes with hypodense centers (solid arrows) and chylous ascites (double-line arrow) (patient 33)



Reproduced with permission from: Phillips, P, Bonner, S, Gataric, N, et al. Nontuberculous Mycobacterial Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected patients spectrum of disease and long-term follow-up. Clin Infect Dis 2005; 41:1483. Copyright © 2005 University of Chicago Press.

CMV IRIS

- En sık tutulum gözdedir.
 - Pnömonitis, kolit pankreatit nd.
- “immune recovery uveitis” (IRU) veya “immune recovery vitritis”
- İnsidansı % 16-63
- Başlangıç ortalama 43 gün (4 hafta-4 yıl)
- Bulanık görme, lekelenme, fotofobi, oküler ağrı
- Fundoskopik inceleme
- ART başlama zamanı - 2 hf
- **IRU gelişme riski varsa aynı anda tedaviye başlanmalı**
 - **ART başlanmaz ise CMV ilerleme**
- Antiinflamatuvar tedavi

CMV IRIS

- Hasta idame antiviral tedavi (valgansiklovir) alıyorsa dozu deęiřtirme
- Eğer ani-CMV tedavisi tamamlandı ve CMV reaktivasyonu kanıtı yoksa CMV –IRU hastaya gansiklovir veya valgansiklovir verme

Yönetim Ve Önleme

- **ART kesilmemelidir.**
 - Ağır hayatı tehdit eden SSS IRIS olabilir (yeni fırsatçı enf ve direnç ?)
- **Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.**
- **Destek tedavisi gerekebilir.**
 - **Kortikosteroid TBC –IRIS , ağır Kriptokokal M**
 - 4-6 hafta 0,5-1-1,5 mg/kg – max 4-6 ay ver
 - Kaposi sarkom IRIS KST HHV-8 replikasyonunu arttırır.
 - **Seri lomber ponksiyon (K-IRIS)**
 - **Aspirasyon, operasyon vb**
- **HIV (+) hastaların profilaksileri**

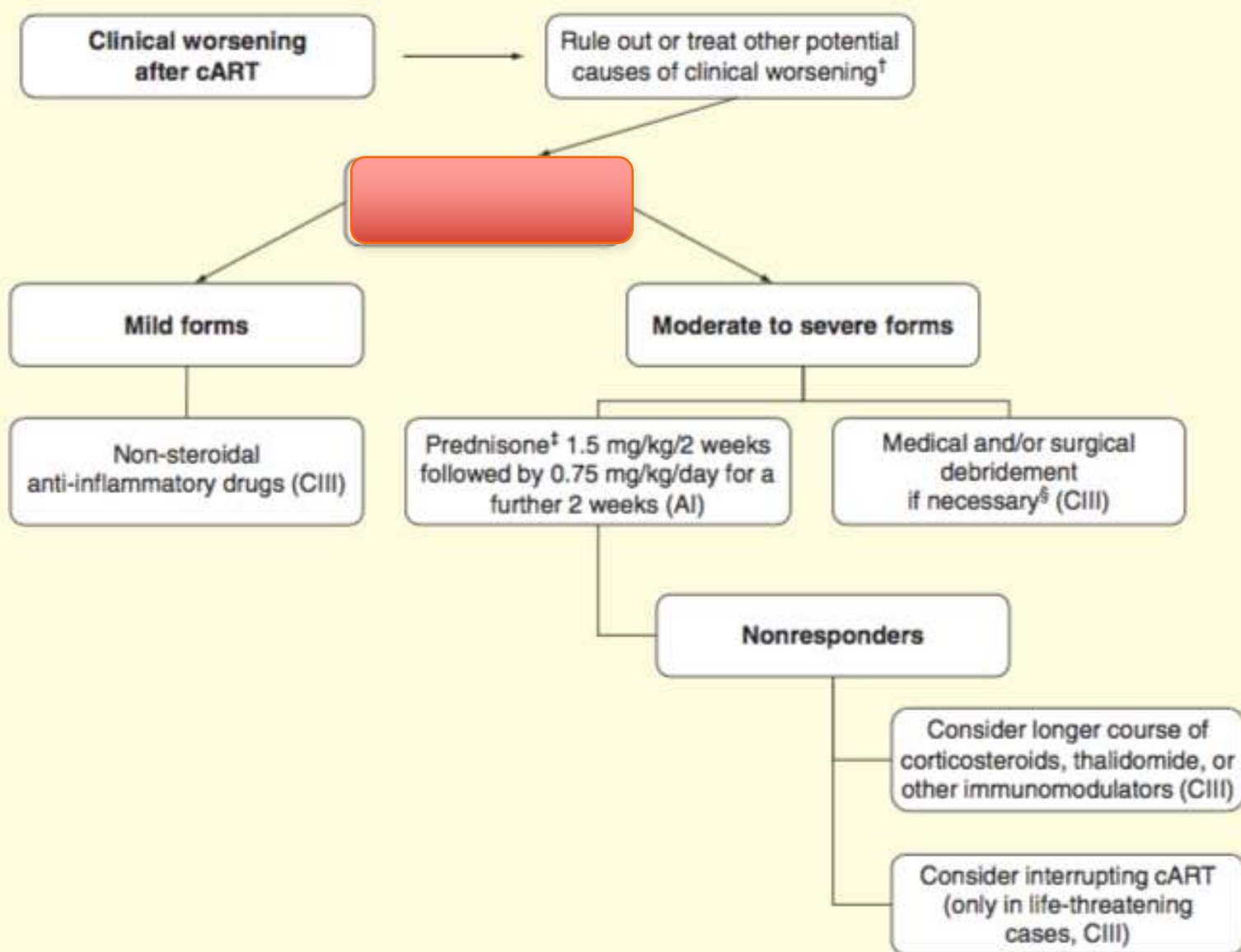


Figure 2. Proposed algorithm for clinical management of TB-IRIS (see text for details) [24,147,149,155,156].

[†]Ensure treatment adherence and absorption. Rule out resistance to antimicrobial drugs. Rule out drug hypersensitivity reactions. Rule out other opportunistic or nosocomial infections. Rule out lymphoma or other malignancies.

[‡]Consider treatment with ivermectin before corticosteroids when treating *Strongyloides stercoralis* infestation in people from endemic areas (CIII).

[§]For example, serial lumbar punctures or ventricular derivation for management of intracranial hypertension.

ART: Antiretroviral treatment; CS: Corticosteroids; IRIS: Immune reconstitution inflammatory syndrome.

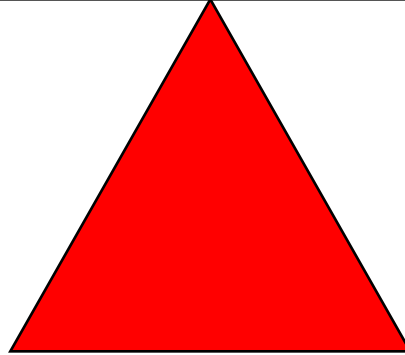
ART BAŞLAMA ZAMANI

ERKEN

GEÇ



IRIS



Hastalığın
ilerlemesi ve
ölüm

ART Başlama Zamanı

- Aynı anda ART ve fırsatçı enfeksiyon tedavisi başlama
- Genel kural önce fırsatçı enfeksiyon tedavisine önce başlanır.
- Genel olarak iki haftadan önce başlanmaması önerilir.
 - Kriptokokal ve TB menenjitte ART'nin yararı IRIS nedeni ile azalmıştır.

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

A Systematic Review and Meta-analysis

Olalekan A. Uthman, MBBS, MPH, PhD; Charles Okwundu, MBBS, MPH; Kayode Gbenga, MBBS, MPH; Jimmy Volmink, MBChB, MPH, PhD; David Dowdy, MD, PhD; Alimuddin Zumla, BSc, MBChB, MSc, PhD; and Jean B. Nachega, MD, MPH, PhD, DTM&H

Ann Intern Med. 2015;163:32

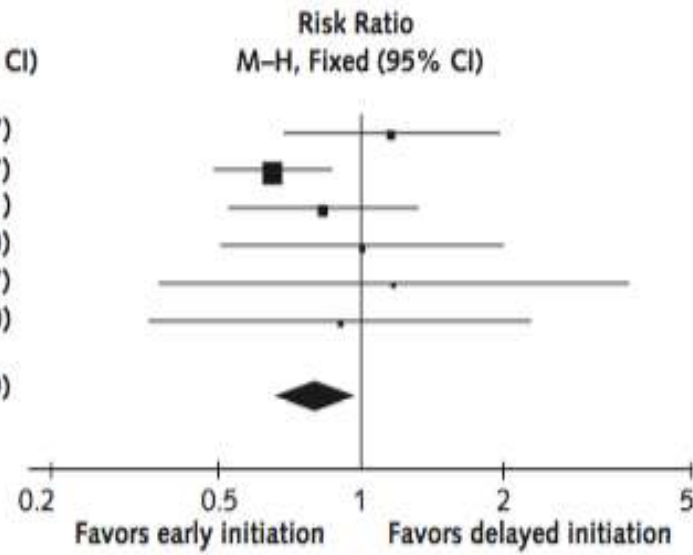
- 8 çalışma – 4568 olgu
- Afrika, Asya, ABD
- Erken ART (1-4 hf) vs Geç ART (8-12 hf)

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

Study, Year (Reference)	Events/Total, n/N		Weight, %	Risk Ratio
	Early ART	Delayed ART		M-H, Fixed (95% CI)
Amogne et al, 2015 (27)	41/323	17/155	12.8	1.16 (0.68-1.97)
Blanc et al, 2011 (25 [CAMELIA])	59/332	90/329	50.6	0.65 (0.49-0.87)
Havlir et al, 2011 (26 [STRIDE])	31/405	37/401	20.8	0.83 (0.53-1.31)
Abdool Karim et al, 2011 (24 [SAPIT])	15/214	15/215	8.4	1.00 (0.50-2.00)
Manosuthi et al, 2012 (28 [TIME])	6/79	5/77	2.8	1.17 (0.37-3.67)
Sinha et al, 2012 (29)	9/88	7/62	4.6	0.91 (0.36-2.30)
Total	1441	1239	100.0	0.81 (0.66-0.99)
Total events	161	171		

Heterogeneity: $X^2 = 4.77$ ($P = 0.44$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.06$ ($P = 0.04$)

Mortalite erken ART ile azaldi



(relative risk [RR], 0.81 [95% CI, 0.66 to 0.99]; $I^2 = 0\%$)

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

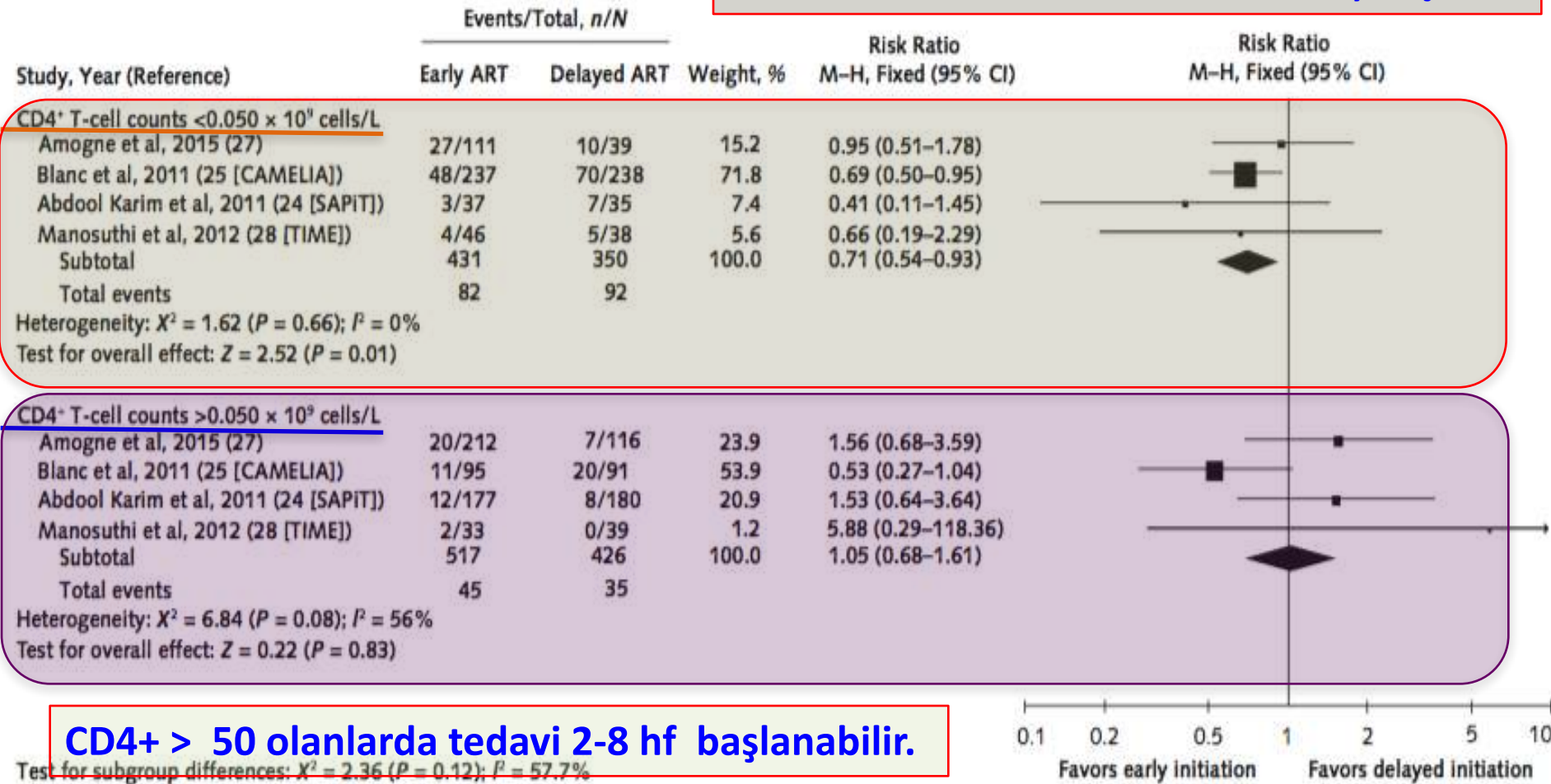
A Systematic Review and Meta-analysis

Olaekan A. Uthman, MBBS, MPH, PhD; Charles Okwundu, MBBS, MPH; Kayode Gbenga, MBBS, MPH; Jimmy Volmink, MBChB, MPH, PhD; David Dowdy, MD, PhD; Alimuddin Zumla, BSc, MBChB, MSc, PhD; and Jean B. Nachega, MD, MPH, PhD, DTM&H

Ann Intern Med. 2015;163:32

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

Erken tedavi CD4+ < 50 olanlarda mortaliteyi düşürdü.



CD4+ > 50 olanlarda tedavi 2-8 hf başlanabilir.

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

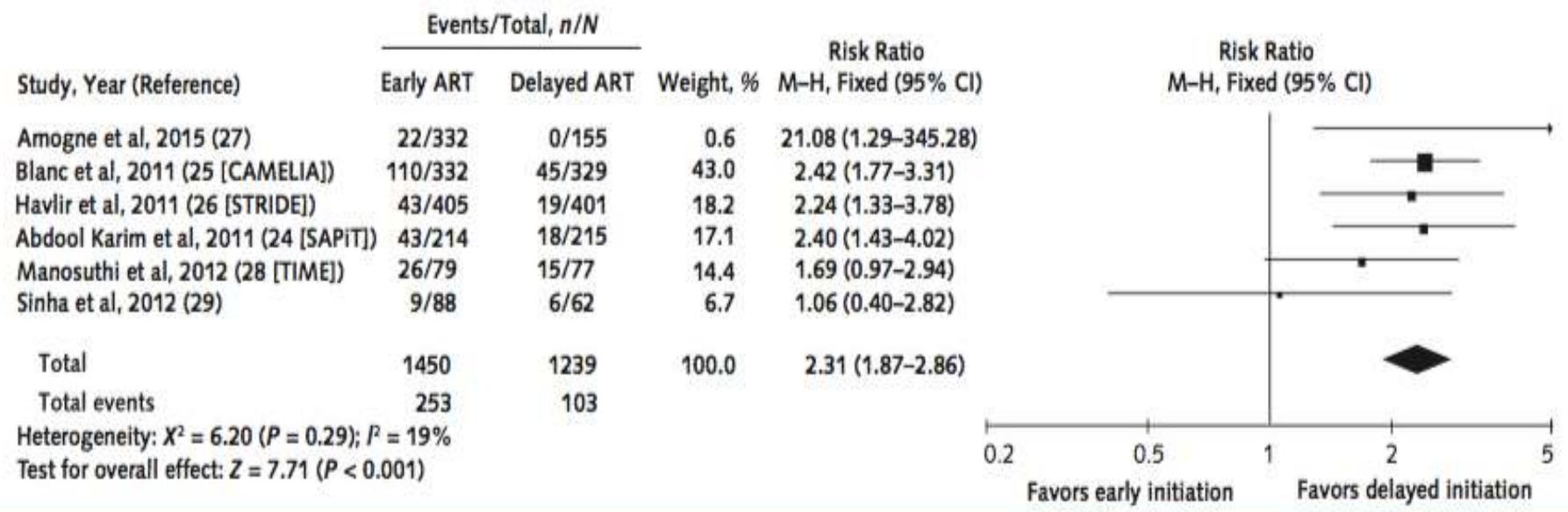
A Systematic Review and Meta-analysis

Olalekan A. Uthman, MBBS, MPH, PhD; Charles Okwundu, MBBS, MPH; Kayode Gbenga, MBBS, MPH; Jimmy Volmink, MBChB, MPH, PhD; David Dowdy, MD, PhD; Alimuddin Zumla, BSc, MBChB, MSc, PhD; and Jean B. Nachega, MD, MPH, PhD, DTM&H

Ann Intern Med. 2015;163:32

**Erken ART ile TBC –IRIS insidansı 2 kat daha fazla
(RR, 2.31 [CI, 1.87 to 2.86]; I² = 19%).**

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



Kriptokokal IRIS ART Ne Zaman?

Cryptococcal Optimal ART Timing (COAT) trial (§) *

- AMB dayalı antikriptokokal tedavi takiben ART başlanması
- Erken (7-14 gün) vs geç (beş hafta sonra)
- Çalışma erken kesildi:
 - Erken grupta mortalite fazla %45 vs %30
- Kriptokokal menenjitte ART başlanması AMB başladıktan 4-6 (10) hafta sonraya kadar bırakılmalıdır.
 - Sağkalım geç tedavide fazla

Walker NF et al.HIV/AIDS – Research and Palliative Care 2015;7 49–64

**Boulware DR, et al N Engl J Med. 2014;370(26):2487*

Govender NP, Meintjes G, Bicanic T, et al. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV- infected persons: 2013 update. South Afr J HIV Med. 2013;14(2):76–86.