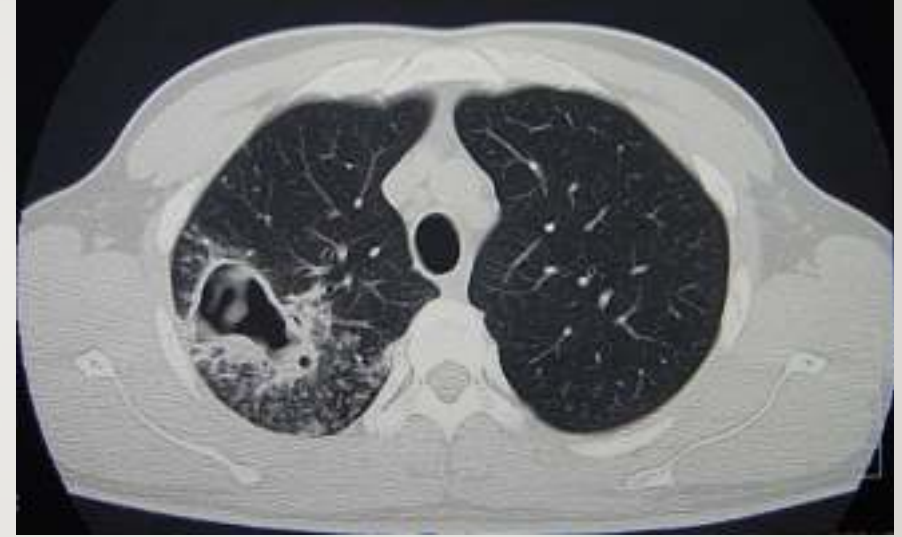
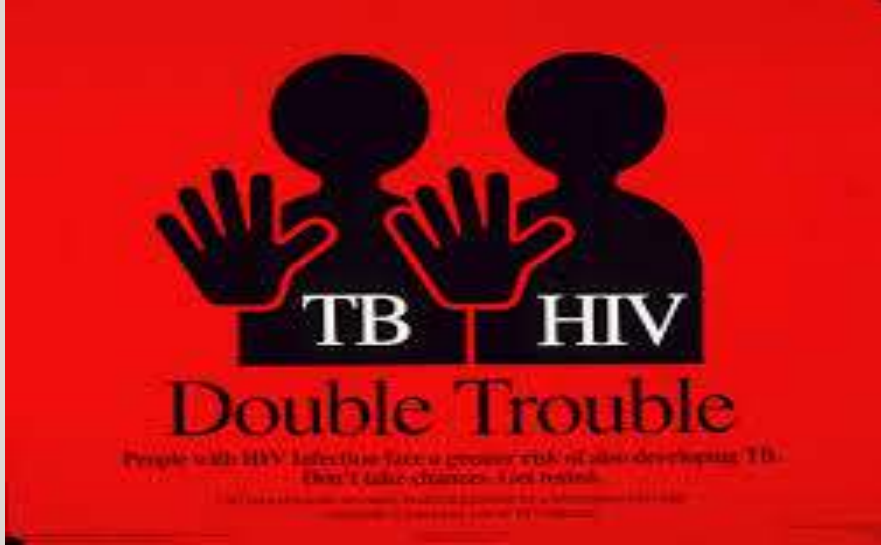


HIV TB



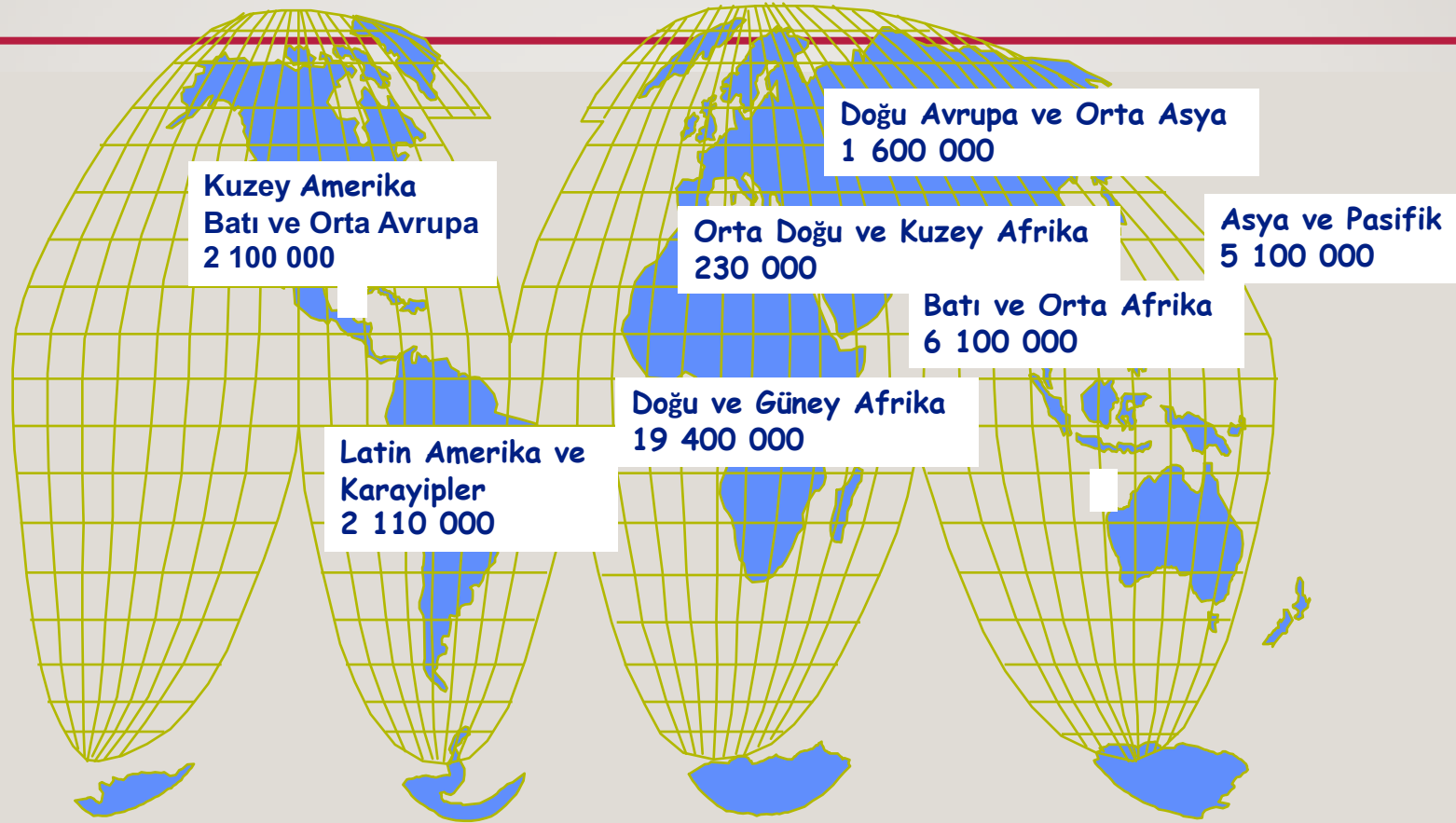
DR. BEHİ CE KURTARAN

Ç.Ü.T.F. ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

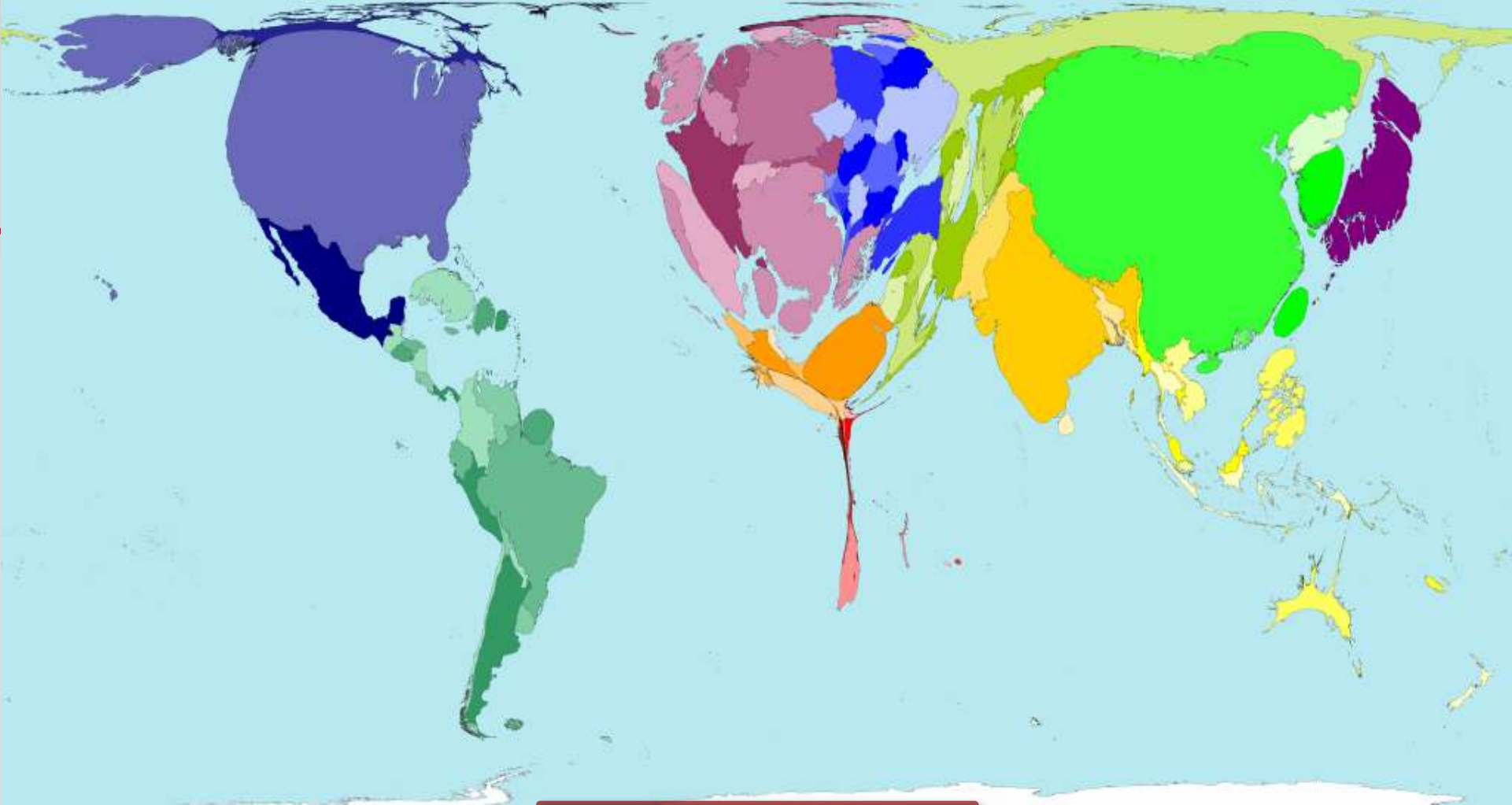
HIV/AIDS HAZİRAN 2017

TOPLAM: 36.7 (30.8 - 42.9) MİLYON

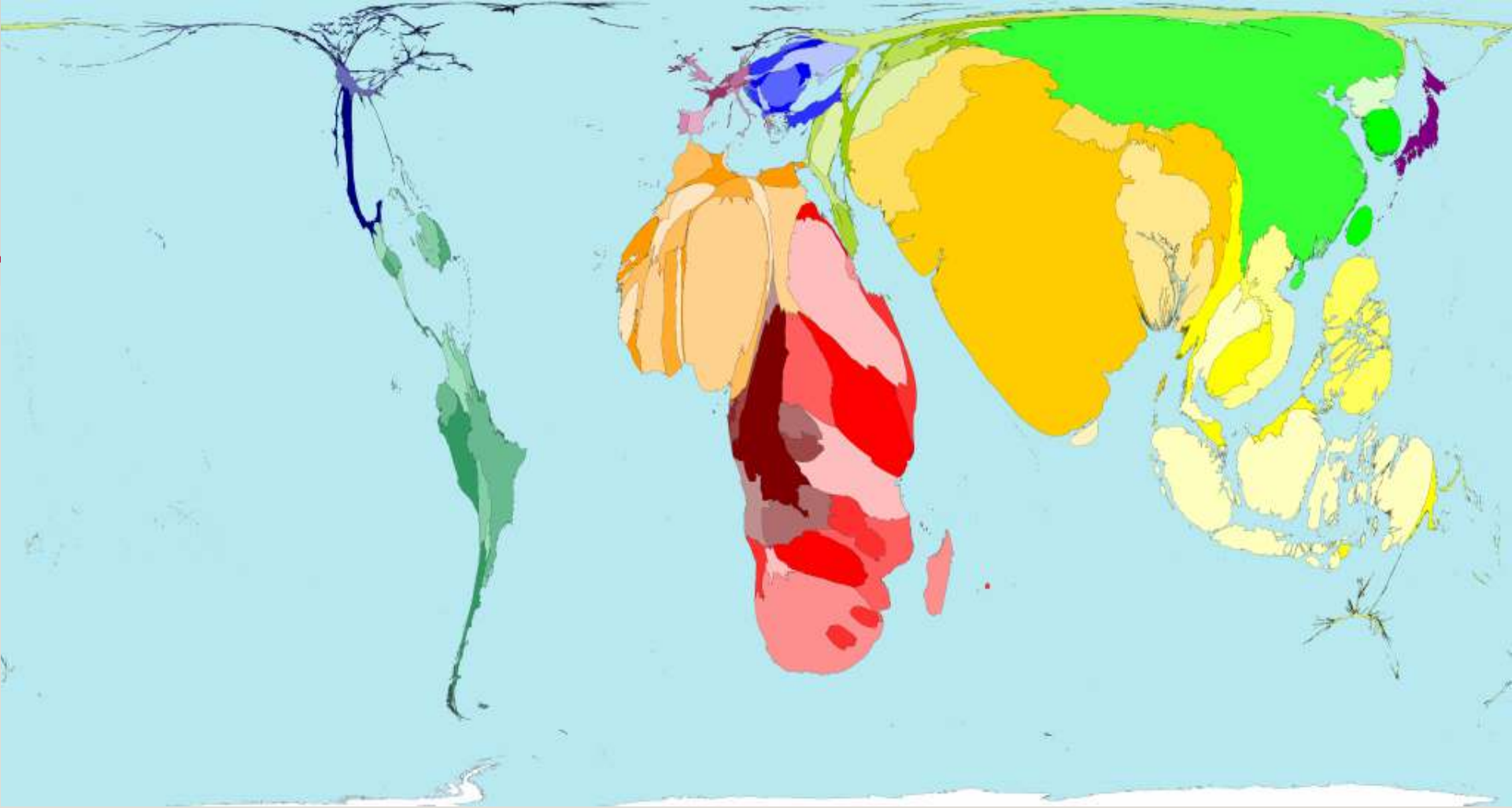
UNAIDS/WHO Haziran 2017 verileri



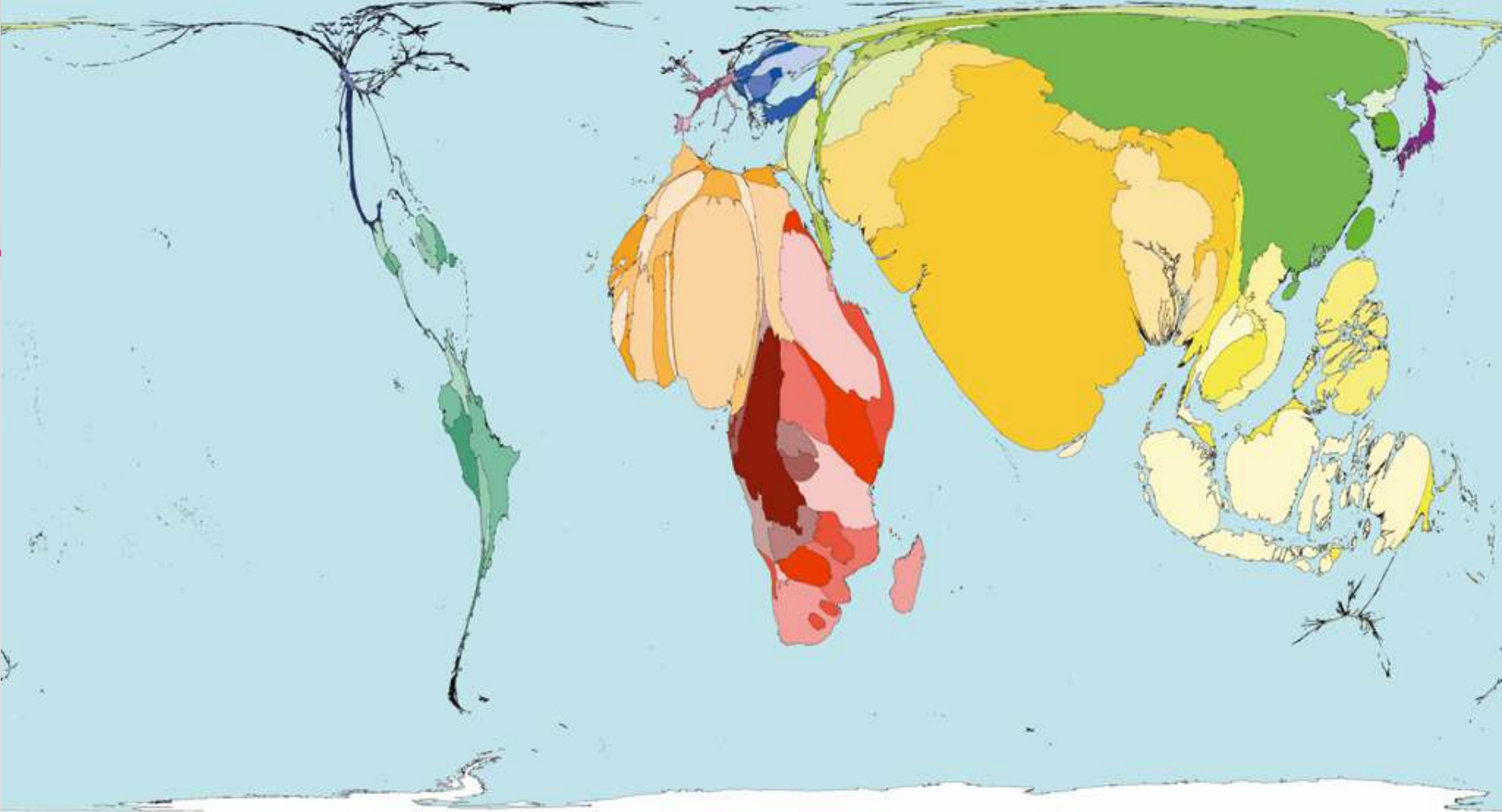
3



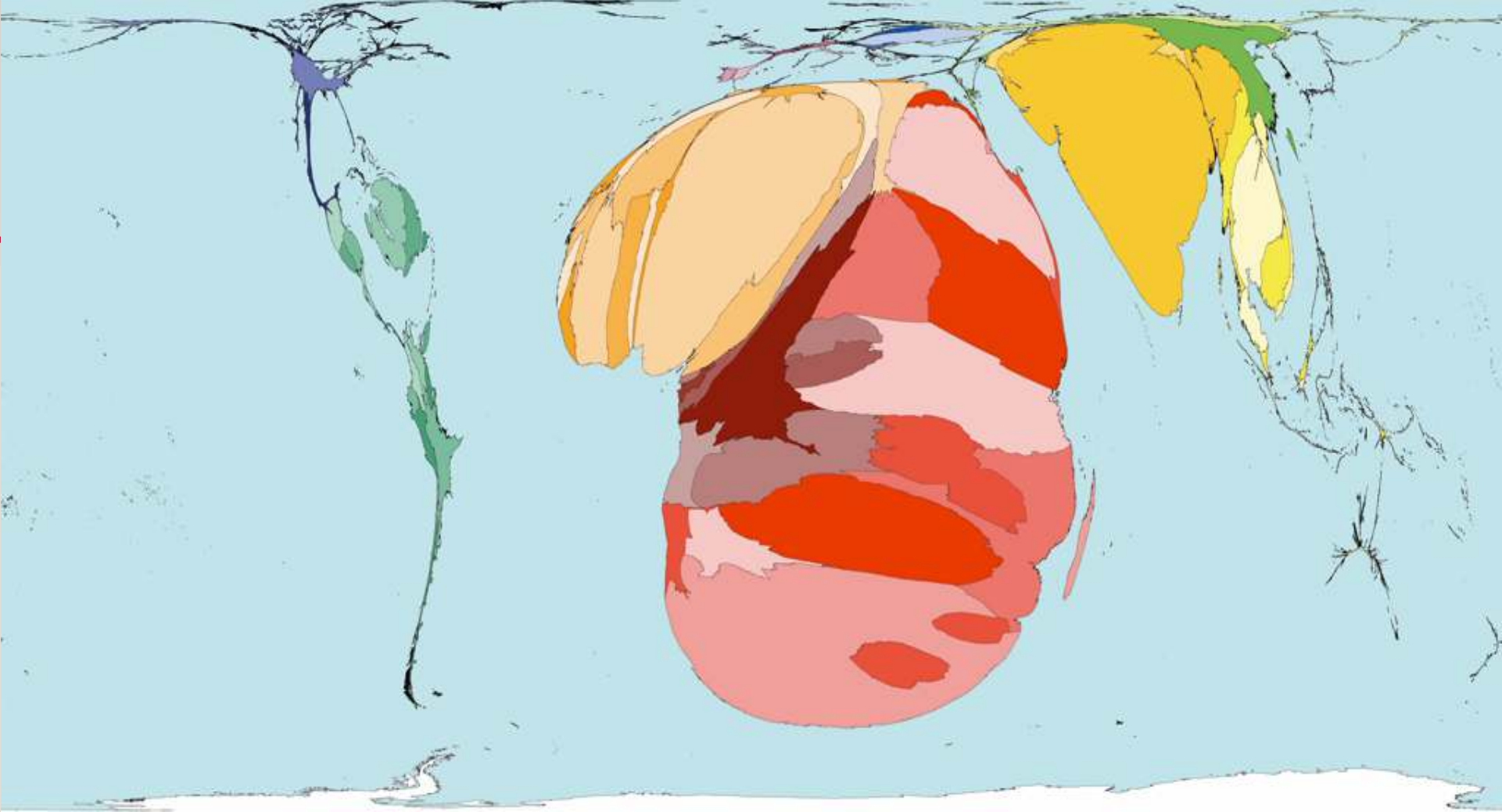
Tibbi yoęunluk



Tüberküloz olguları



Tüberküloz ölümleri



HIV/AIDS ölümleri !!!

HIV VE TB

- HAART'a erişimin artması ve HIV ilişkili FE'in ve mortalitelerinin azalmasına karşın HIV/TB ko-enfeksiyonu yönetimi hala sorun
 - İlaç yan etkileri
 - Kompleks ilaç-ilaç etkileşimleri
 - IRIS



HIV VE TB

- HIV aşılarının olmayışı, TB'ye etkili aşı bulunmayışı koenfeksiyona etkili bir strateji geliştirme gerekliliğini doğurmaktadır



İMMÜNOPATOGENEZ

- İki patojen (*Mycobacterium tuberculosis* ve HIV tip 1), birbiriyle etkileşim içinde
- Yaptıkları immün bozukluğu arttırmakta
 - WHO, 2008; Pawlowski et al., 2012
- Tüberküloz majör halk sağlığı sorunu ve enfeksiyon hastalıklarından ölümün 2. sırasında
- Tüberküloz dünya popülasyonununun 1/3'ünde var
 - %10 aktif TB

RAKAMLAR

- Tüm popülasyonda: 10 milyon yeni TB olgusu ve 1,5 milyon TB ölümü (2014)
- HIV ile enfekte popülasyonda: 8,7 milyon insanın 1,1 milyonu (%13) ile TB ile enfekte
- 2014'te TB ile enfekte 1.4 milyon yeni HIV hastası ve 390.000 ölüm

RAKAMLAR

- HIV için test edilen TB hastalarında %23 seropozitiflik (UNAIDS, 2012)
- Dünya genelinde HIV (+) 34 milyon insanın en az 1/3'nde latent TB enfeksiyonu
- TB/HIV koenfekte hastalarda, HIV enfekte olmayanlara göre 21-34 kat daha yüksek aktif TB gelişimi riski

RAKAMLARA DEVAM

- Türkiye'de, HIV ile enfekte kişilerde TB koenfeksiyonu oranı %11 ile %22 arasında
- İmmün yetmezliğin derecesi ile orantılı olarak risk artar, ancak, TB, CD4 hücre sayısından bağımsız olarak her dönemde görülebilir
- ART ile TB insidansı belirgin olarak azalmış olsa da, TB riski, genel topluma göre yüksek

YİNE RAKAMLAR

- HIV ve TB koenfeksiyonu, viral yük artışı, HIV enfeksiyonunda progresyon ve ölüm ile ilişkili
- HIV ile enfekte hastalarda, LTB saptandığında tedavi verilmesi, aktif TB enfeksiyonu riskini %62, ölüm riskini ise %26 oranında azaltmakta

HIV ENFEKSİYONU *M. TUBERCULOSIS*'İN EKSAZERBASYONUNA NASIL KATKIDA BULUNUR?

- HIV/TB koenfekte bireylerde gelişen HIV-ilişkili lokal immün yanıtın disfonksiyonu, granülom oluşumu kapasitesini azaltır
- Basilin yayılımı ve çoğalması artar
 - Lawn et al., 2002; Safi et al., 2003; de Noronha et al., 2008; Bezuidenhout et al., 2009.

HIV ENFEKSİYONU *M. TUBERCULOSIS*'İN EKSAZERBASYONUNA NASIL KATKIDA BULUNUR?

- *M. tuberculosis* enfeksiyonu olan bölgede HIV replikasyonunun artışı
 - HIV'in granülom yapısında bulunan aktive CD4+ T hücreleri ve makrofajların içinde replike olduğu bilinmekte
- BAL'da artmış HIV-1 gag p24 seviyeleri ve VY, TB olan HIV (+) hastalarda, olmayanlara göre daha yüksek
 - Imperiali et al., 2001, Nakata et al.,1997

HIV ENFEKSİYONU *M. TUBERCULOSIS*'İN EKSAZERBASYONUNA NASIL KATKIDA BULUNUR?

- Ek olarak, plevral TB'u olanlarda plazmaya göre daha yüksek VY
- TB/HIV koenfekte hastaların aktive makrofajlarında, TB olmayan HIV (+) hastalara göre daha fazla HIV replikasyonu
- **Sonuç , *M. tuberculosis enfeksiyon bölgesinde HIV replikasyon artışı***
 - Hoshino et al., 2002; Lawn et al., 2002

HIV ENFEKSİYONU *M. TUBERCULOSIS*'İN EKSAZERBASYONUNA NASIL KATKIDA BULUNUR?

- Granülom içindeki CD4+ T hücrelerinin HIV tarafından öldürülmesi, primer TB veya TB reaktivasyonu ile ilişkili
- CD4+ T hücre sayısı düşük olan HIV ile enfekte hastalar TB'ye, CD4 sayısı yüksek olanlardan daha yatkınlar
- HIV/TB koenfekte bireylerde, sadece TB olan bireylere göre BAL sıvısında CD4+ T hücre sayısı daha düşük
 - Lawn et al., 2002; Lawn et al., 2009, Diedrich & Flynn, 2011, Diedrich et al., 2010, Kalsdorf et al., 2009

HIV ENFEKSİYONU *M. TUBERCULOSIS*'İN EKSAZERBASYONUNA NASIL KATKIDA BULUNUR?

- HIV/TB koenfekte makrofajlar, sadece *M. tuberculosis* ile enfekte olanlara göre;
- Daha düşük TNF-a salgırlarlar
- Daha az TNF bağımlı apoptozu indüklerler
 - Patel et al., 2007, 2009; Kumawat et al., 2010 (Fig. 1)

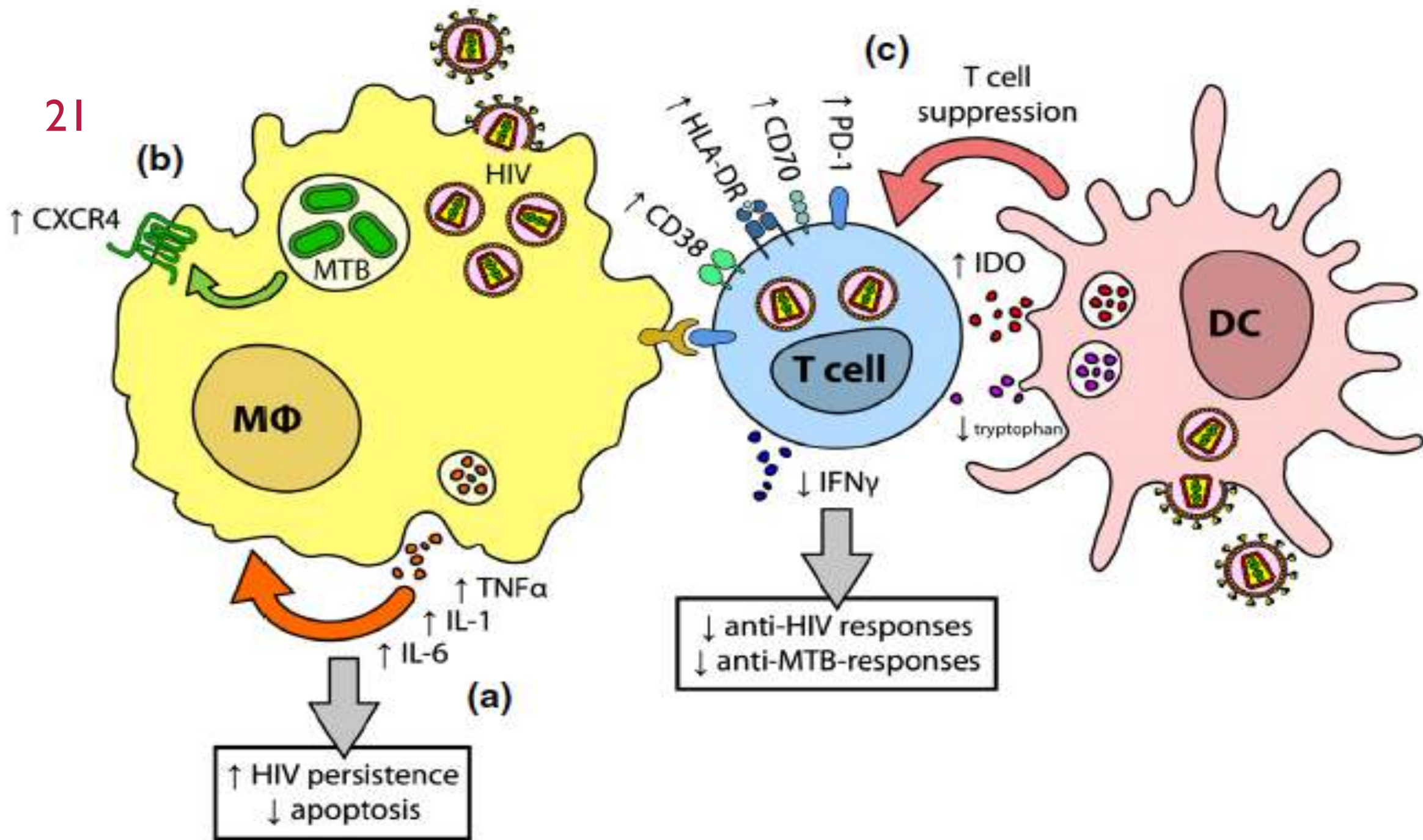
TB, HIV ENFEKSİYONUNUN ALEVLENMESİNE NASIL KATKIDA BULUNUR?

- *M. tuberculosis* ile koenfeksiyon, HIV immün cevabına olumsuz
- En önemli kanıt, koenfekte hastalarda yeni AIDS tanımlayıcı FE insidansının daha yüksek
- VY yüksek, HIV replikasyonu up-regüle (ex vivo gösterilmiş)
 - alveolar makrofaj, plazma ve BAL çalışmalarında
 - Pape et al., 1993, Goletti et al., 1996, Shattock et al., 1993; Zhang et al., 1995; Goletti et al., 1996; Lawn et al., 2011

TB HIV ENFEKSİYONUNUN ALEVLENMESİNE NASIL KATKIDA BULUNUR?

- HIV, hücreye yerleşim ve erken enfeksiyon evrelerinde CCR5 koreseptörünü, hastalık progresyonunda ise CXCR4 reseptörünü daha sık kullanır
- *Mycobacterium tuberculosis*, alveolar makrofajlarda CXCR4 ekspresyonunu artırarak ve CCR5 tropik HIV girişini süprese ederek, CXCR4 tropik HIV replikasyonuna uygun bir ortam oluşturur
 - CXCR4 tropik HIV selektif baskısı
 - Rosas-Taraco et al., 2006 Vanham et al., 1996; Wolday et al., 2005; Hoshino et al., 2004; Juffermans et al., 2001

21



TB HIV ENFEKSİYONUNUN ALEVLENMESİNE NASIL KATKIDA BULUNUR?

- HIV ve *M. tuberculosis* enfeksiyonlarının her ikisi TNF- α yapımını uyarır
- Sonuç: makrofajlarda HIV replikasyon artışı
 - Kedzierska et al., 2003
- *M. tuberculosis* enfeksiyonu, proinflamatuvar ve antijen sunum kapasitelerini baskılamak sureti ile dendritik hücrelerde anti-inflamatuvar fonksiyonları aktive eder
 - Talaat et al., 2006

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

- HIV enfeksiyonu tanısı alan tüm hastalar, LTB açısından taramalı
- LTB test sonuçları negatif olan hastalarda, CD4 hücre sayısı <200 hücre/mm³ ise, ART başlandıktan ve CD4 hücre sayısı yükseldikten (>200 hücre/mm³) sonra incelenme tekrarlanmalı
- Belli aralıklarla test tekrarı sadece, aktif TB hastaları ile yineleyen veya sürekli teması olanlara önerilmekte

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

- LTB tanısı, klinik veya radyolojik olarak aktif TB enfeksiyonu bulgusu olmayan HIV ile enfekte kişilerde, TDT pozitif saptanması (48-72 saat sonra 5 mm ve üzeri endürasyon) ile konulur
- TDT'nin BCG aşısı uygulananlarda özgüllüğü ve ağır immün yetmezlikte duyarlılığı düşük

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

- TDT ile kıyaslandığında, İGST'nin özgüllüğü daha yüksek (%92-%97)
- BCG aşısı veya diğer tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı çapraz rx olasılığı da, İGST ile daha düşük
- Ağır immün yetmezlikte İGST'lerinin duyarlılığı azalabilir, ancak yine de TDT'ne göre daha az etkilenir
- HIV ile enfekte kişilerde, TB taraması için TDT veya İGST testlerinden herhangi biri kullanılabilir
- Test sonucu pozitif ise, öncelikle aktif TB enfeksiyon araştırılmalı!

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİ YONU

- A. Tercih Edilen Tedavi (Tedavi Süresi = 9 Ay):
 - INH 300 mg/gün PO + piridoksin 25 mg/gün PO
 - INH 900 mg haftada 2 kez (DGT) + piridoksin 25 mg/gün PO
- B. Alternatif Tedavi:
 - RIF 600 mg/gün PO 4 ay
 - RFB (ilaç dozu eşzamanlı ART'ye göre ayarlanır) 4 ay
 - İlaç direnci durumu dikkat

Treating LTBI (to prevent TB disease)

Indications:

- (+) screening test^a for LTBI, no evidence of active TB, and no prior history of treatment for active or latent TB **(AI)**;
- Close contact with a person with infectious TB, regardless of screening test result **(AII)**

Preferred Therapy (Duration of Therapy = 9 Months):

- INH 300 mg PO daily + pyridoxine 25-50 mg PO daily **(AII)** *or*
- INH 900 mg PO twice weekly (by DOT) + pyridoxine 25-50 mg PO daily **(BII)**

Alternative Therapies:

- RIF 600 mg PO daily x 4 months **(BIII)** *or*
- RFB (dose adjusted based on concomitant ART) x 4 months **(BIII)** *or*
- RPT (weight-based, 900 mg max) PO weekly + INH 15 mg/kg weekly (900 mg max) + pyridoxine 50 mg weekly x 12 weeks – in patients receiving an EFV- or RAL-based ART regimen **(BIII)**
 - 32.1–49.9 kg 750 mg
 - ≥50.0 kg 900 mg
- For persons exposed to drug-resistant TB, select anti-TB drugs after consultation with experts or with public health authorities **(AII)**

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİ YONU

- LTB tedavisi için 3-aylık INH ve rifapentin rejimi ARV ilaçlar ile rifapentin arasındaki ilaç etkileşimleri nedeniyle, 2 aylık RIF ve PRZ rejimi de ciddi, hatta bazen fatal olabilen hepatotoksisite riski nedeniyle önerilmez
- LTB saptanan ve ART başlama endikasyonu konulan hastalarda, iki tedavinin birlikte kullanılması önerilir

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI

- HIV/AIDS hastalarında, TB bulguları konağın immün durumuna bağlı
- CD4 hücre sayısı >350 hücre/mm³ olan hastalarda, akciğer bulguları toplum genelinden farklı değil; üst lob tutulumu
- CD4 hücre sayısı daha düşük olan hastalarda ise, akciğer alt lob tutulumu, miliyer hastalık, kavite, effüzyon, adenopati (daha çok mediastinal) ve akciğer dışı tutulum görülebilir

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI

- HIV ve akciğer TB olan hastalarda, göğüs filmi normal olsa da, balgam yaymasında ARB ve kültür pozitif saptanabilir
- İmmün yetmezliğin derecesi arttıkça (CD4 hücre sayısı <200 hücre/mm³), akciğer tutulumu olsun veya olmasın;
 - lenfadenit, plörit, perikardit ve menenjit gibi akciğer dışı tutulum olasılığı artar
 - ağır sistemik enfeksiyon tablosu gelişip hızla ilerleyerek ölümlle sonuçlanabilir

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI

- ART başlanan hastalarda ise immün yapılanma nedeniyle subklinik olan TB enfeksiyonu aşikar hale gelebilir



DUAL KOMPLİKASYONLAR: TB/HIV KOENFEKSİYONUNDA TB TANISI VE KLİNİĞİ

- Koenfekte hastalarda TB'nin kliniği, immün duruma göre oldukça değişken
- Atipik seyirler sık
- Kavitasyon yerine diffüzeleşmeye eğilimi olan alt lob tutulumu
- İleri immün süpresyonu olan HIV ile enfekte bireylerde pulmoner bazal tutulum, hiler ya da mediastinal LAP ve miliyer tutulum en sık
 - Perlman et al., 1997, Aaron et al., 2004

DUAL KOMPLİKASYONLAR: TB/HIV KOENFEKSİYONUNDA TB TANISI VE KLİNİĞİ

- HIV ile enfekte bireylerde aktif TB tanısı zor
- Pumoner TB'lu hastalarda balgamda ARB pozitiflik oranı daha düşük
 - Mugusi et al., 2006; Padmapriyadarsini et al., 2011



EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ (EPTB)

- HIV ile enfekte bireylerde EPTB, immünkompetan bireylere göre daha yüksek
- EPTB, AIDS-tanımlayıcı hastalık olarak kabul edilir ve diğer FE'a göre daha sık ve erken ortaya çıkar ve mortalitesi yüksektir
 - Sharma et al., 2005; Patel et al., 2011, Shanmuganathan et al., 2013

EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ (EPTB)

- HIV ile enfekte bireylerde EPTB enfeksiyonunun en sık tutulumu lenf nodları
 - Deivanayagam et al., 2001; Leeds et al., 2012; Shanmuganathan et al., 2013
- Düşük CD4 sayısı olan HIV (+) hastalarda en sık görülen TB formu EPTB
- EPTB'nin en sık görülen başlangıç semptomları ateş, kilo kaybı ve öksürük
 - Spalgais et al., 2013

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- Virülansı ve bulaş riski nedeniyle TB tedavisi, TB dışı mikobakteri enfeksiyonlarına göre daha öncelikli
- Birinci basamak TB ilaçları, nispeten daha sık görülen, klinik ve radyolojik olarak TB'a benzeyen *M. kansasii* ye de etkili



TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- Ağır immün yetmezliği olanlarda, TB hızlı ilerleyebileceği, fatal seyredebileceğinden, uygun klinik ve radyolojik bulguların varlığında, tanı testleri için uygun örnekler alındıktan sonra, ampirik olarak TB tedavisi başlanmalı



TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- TB saptanan HIV-pozitif hastalara ART önerilir
- İlaç-ilaç etkileşimleri, üst üste binen toksik etkiler ve İRİS nedeniyle HIV ve TB' un birlikte tedavisi karmaşık
- ART almakta olan hastada TB saptanırsa, TB tedavisi hemen başlanmalı ve ART rejimi gözden geçirilmeli

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- Daha önce ART başlanmamış hastada, TB tedavisi başlandıktan sonra CD4 hücre sayısı <50 hücre/mm³ ise, 2 hafta içinde, diğer durumlarda ise 8 ile 12 hafta içinde ART başlanması önerilir
- TB menenjitisi olan veya CD4 hücre sayısı çok düşük olan hastalara dikkat

RIFAMİSİNLER VE ART



- Rifamisinler: rifampisin, rifabutin ve rifapentin
- ART ile aralarında önemli ilaç-ilaç etkileşimleri var
- Ancak rifamisinler en güçlü TB ilacı olduğundan, direnç veya ciddi yan etki yoksa mutlaka tedavi rejiminde yer almalı

RIFAMİSİNLER VE ART



- RIF ile birlikte efavirenz-bazlı ART rejimi kullanılacaksa, standart dozda (600 mg/gün) efavirenz önerilir
- Eğer nevirapin-bazlı ART rejimi başlanacaksa, en az 2 hafta RIF almakta olan hastalarda, nevirapin tam doz başlanmalı

RIFAMİSİNLER VE ART

- Pİ/r bazlı ART rejimleri ile rifampisin birlikt kullanımı önerilmez, CYP 3A4 sistemini rifampisine göre daha az indükleyen rifabutin tercih edilmeli ve daha düşük dozda (150 mg/gün) kullanılmalı
- Rifamisinler ile INSTi, CCR5 reseptör antagonistleri ve ikinci kuşak NNRTİ'lerinin birlikt kullanımına ait klinik deneyimler kısıtlı

RIFAMİSİNLER VE ART

- Rifampisin ile birlikte kullanıldığında, raltegravir serum düzeyi azaldığından, daha yüksek doz raltegravir (800 mg günde 2-kez) önerilir
 - Gerekli mi? Faz 2 RKÇ
 - Rifabtin ile doz ayarına gerek yok

RIFAMİSİNLER VE ART

- Dolutegravir kullanılabilir diğer bir seçenek
- Farmakokinetik çalışmalara göre 2x50 mg dozunda
- Rifabutinde doz ayarına gerek yok,
- Potansiyel etkileşimleri nedeni ile rifampisin ile kullanılmayacak ilaçlar: rilpivirin, etravirin ve elvitegravir/cobicistat (AIII).
 - rifabutin ile etkileşimleri değerlendirilmemiş
- Tenofovir alafenamide rifamisinler ile kullanılmamalı

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- Tedavi, HIV enfeksiyonu olmayan kişiler ile aynı
- 2 ay dördü ilaç -yoğun tedavi- dönemi ve takip eden 4 ay, ikili -idame tedavi dönemi
 - Treatment of tuberculosis: Guidelines, WHO, 2010
- TB/HIV koenfekte bireylerde MDR-TB ve XDR-TB tedavisi sağlık çalışanları için ciddi problem

Dosing Recommendations for Anti-Tuberculosis Drugs for Treatment of Active TB

Drug	Daily
Isoniazid	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
Rifampin⁴⁶	10 mg/kg (usual dose 600 mg)
Note: Rifampin is not recommended in patients receiving HIV PIs, ETR, RPV, EVG/COBI, or TAF	
Rifabutin^a	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
without HIV PIs, EFV, RPV	
with HIV PIs	150 mg ^b
with EFV	450–600 mg
with TAF or EVG/COBI containing regimens	not recommended
Pyrazinamide (weight-based dosing)	1000 mg (18.2–25.0 mg/kg)
40–55 kg	
56–75 kg	1500 mg (20.0–26.8 mg/kg)
76–90 kg	2000 mg (22.2–26.3 mg/kg)
>90 kg	2000 mg ^c
Ethambutol	800 mg (14.5–20.0 mg/kg)
40–55 kg	
56–75 kg	1200 mg (16.0–21.4 mg/kg)
76–90 kg	1600 mg (17.8–21.1 mg/kg)
>90 kg	1600 mg ^c

Treating Active TB Disease

- After collecting specimen for culture and molecular diagnostic tests, empiric treatment should be initiated in HIV-infected persons with clinical and radiographic presentation suggestive of HIV-related TB **(AIII)**.
- DOT is recommended for all patients requiring treatment for HIV-related TB **(AII)**.
- Please refer to the table below for TB drug dosing recommendations and to the [Adult and Adolescent ARV Guidelines](#) for dosing recommendations of ARV drugs when used with RIF or RFB.

For Drug-Sensitive TB

Intensive Phase (2 Months)

- INH + (RIF or RFB) + PZA + EMB **(AI)**; if drug susceptibility report shows sensitivity to INH & RIF, then EMB may be discontinued.

Continuation Phase (For Drug-Susceptible TB)

- INH + (RIF or RFB) daily (5–7 days per week) **(AII)**

Total Duration of Therapy:

- Pulmonary, drug-susceptible TB—6 months **(BII)**
- Pulmonary TB & positive culture at 2 months of TB treatment—9 months **(BII)**
- Extrapulmonary TB w/CNS involvement—9 to 12 months **(BII)**
- Extrapulmonary TB w/bone or joint involvement—6 to 9 months **(BII)**
- Extrapulmonary TB in other sites—6 months **(BII)**

For Drug-Resistant TB

Empiric Therapy for Suspected Resistance to Rifamycin +/- Resistance to Other Drugs:

- INH + (RIF or RFB) + PZA + EMB + (moxifloxacin or levofloxacin) + (an aminoglycoside or capreomycin)
- Therapy should be modified based on drug susceptibility results
- A TB expert should be consulted

Resistant to INH

- (RIF or RFB) + EMB + PZA + (moxifloxacin or levofloxacin) for 2 months **(BIII)**; followed by (RIF or RFB) + EMB + (moxifloxacin or levofloxacin) for 7 months **(BII)**

Resistant to Rifamycins +/- Other Antimycobacterial Agents:

- Therapy and duration of treatment should be individualized based on drug susceptibility, clinical and microbiological responses, and with close consultation with experienced specialists **(AIII)**.

Other Considerations in TB Management

- Adjunctive corticosteroid improves survival for patients with HIV-related TB involving the CNS and pericardium **(AI)**.
- Dexamethasone has been used for CNS disease with the following dosing schedule: 0.3–0.4 mg/kg/day for 2–4 weeks, then taper 0.1 mg/kg per week until 0.1 mg/kg, then 4 mg per day and taper by 1 mg/week; total duration of 12 weeks.
- Prednisone or prednisolone may be used in pericardial disease (e.g., 60 mg PO daily and taper by 10 mg per day weekly; total duration 6 weeks)
- Despite the potential of drug-drug interactions, a rifamycin remains the most potent TB drug and should remain as part of the TB regimen unless there is rifamycin-resistant isolate or the patient has a severe adverse effect that is likely to be due to the rifamycin (please refer to the table below and to the [Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents](#) for dosing recommendations involving concomitant use of RIF or RFB and different antiretroviral drugs).
- If NVP is to be added to a patient who is receiving RIF, the lead-in dose for NVP should be omitted.
- RFB is a less potent CYP 3A4 inducer than RIF and is preferred in patients receiving HIV PIs **(BIII)**.
- Rifamycins administered once or twice weekly can result in development of resistance in HIV-infected patients and is not recommended for patients with TB disease **(AI)**.
- Paradoxical reaction that is not severe may be treated symptomatically **(CIII)**.
- For moderately severe paradoxical reaction, use of corticosteroid may be considered. Taper over 4 weeks (or longer) based on clinical symptoms **(BIII)**.

Examples of Prednisone Dosing Strategies

- In patients on a RIF-based regimen: prednisone 1.5 mg/kg/day x 2 weeks, then 0.75 mg/kg x 2 weeks
- In patients on a RFB + boosted PI based regimen: prednisone 1.0 mg/kg/day x 2 weeks, then 0.5 mg/kg/day x 2 weeks
- A more gradual tapering schedule over a few months may be necessary in some patients.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- HIV enfeksiyonunda dirençli TB ile ilişkili olduğu düşünülen 2 mekanizma:
- Özellikle RIF ve ETB olmak üzere malabsorbsiyon, tedavi başarısızlığına yol açar
- İlaç dirençli suşlar daha az virulan olabilir ve immünkompetan kişilerden farklı olarak kompromize immün sisteme sahip HIV ile enfekte hastalarda hastalık progresyonuna neden olabilir
 - Patel et al., 1995; Suchindran et al., 2009

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- ART, anti-TB tedavi ile minimal ilaç etkileşimine yol açacak şekilde planlanmalı
 - Londhey, 2009
- Rifampisin NNRTI ve PI'lar ile etkileşir
 - Varghese et al., 2013
- RIF ile NNRTI arasındaki etkileşim, NNRTI'nin subterapotik seviyelerine ve tedavi başarısızlığına yol açar

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- RIF alan TB hastalarda nevirapin kullanımı önerilmez
- Nevirapin düzeyi %50 azalır
 - Ribera et al., 2001
- Efavirenz, gebelikteki kontrendikasyonu dışında ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetilebilir olmasından dolayı, kullanılacak bir ilaç
 - Narita et al., 2000

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

- PI ile tedaviye başlarken, ilaç-ilaç etkileşimlerini önlemek için, PI'ların serum konsantrasyonlarını etkilemeyecek rifabutin gibi alternatif ilaçların kullanılması önerilmekte
 - Sundaram et al., 2008
- Tüberkülozlu HIV (+) hastalarda ART, TB tedavisi sırasında CD4 sayısına bakılmaksızın başlanmalıdır
- Yeni çalışmalar TB tedavisinden 2 hafta sonra ART başlanmasının, 8 haftaya geciktirilmesinden daha faydalı olduğunu net olarak ortaya koymuştur

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

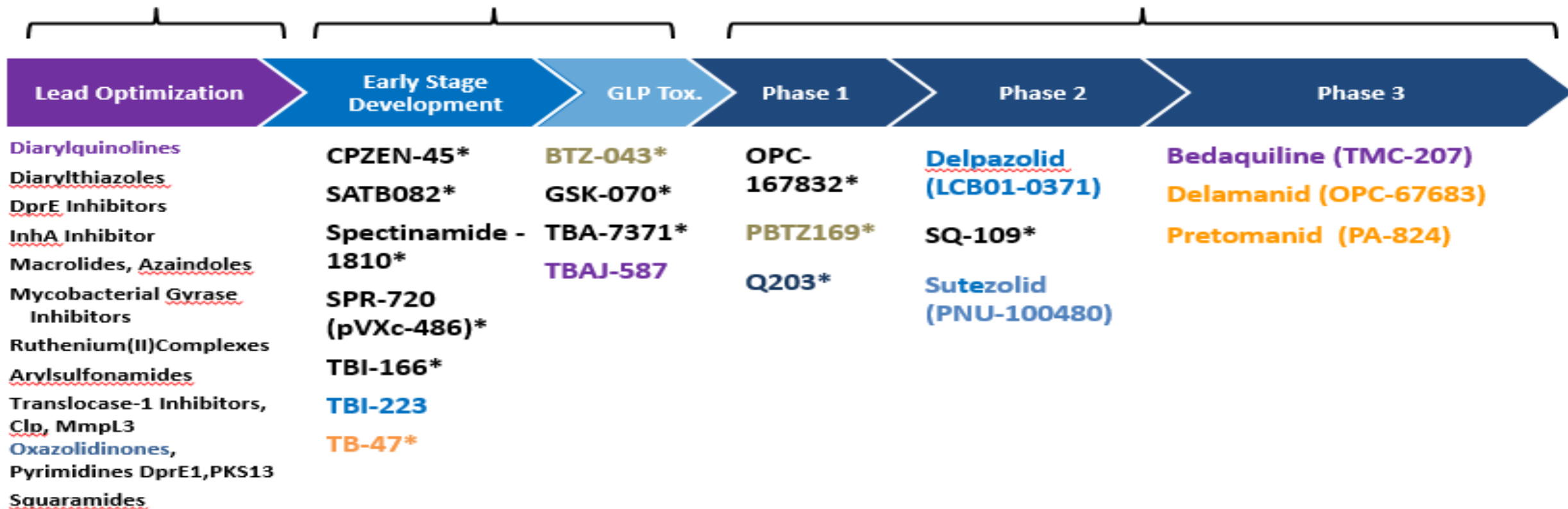
- TB-IRIS sıklığı artsa da, mortalitenin düştüğü gösterilmiş
 - Abdool Karim et al., 2010; Blanc et al., 2011; Havlir et al., 2011
- Konu ile ilgili çalışmalar hastalığın sık görüldüğü ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilmişse de, daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç var

Global New TB Drug Pipeline ¹

Discovery

Preclinical Development

Clinical Development



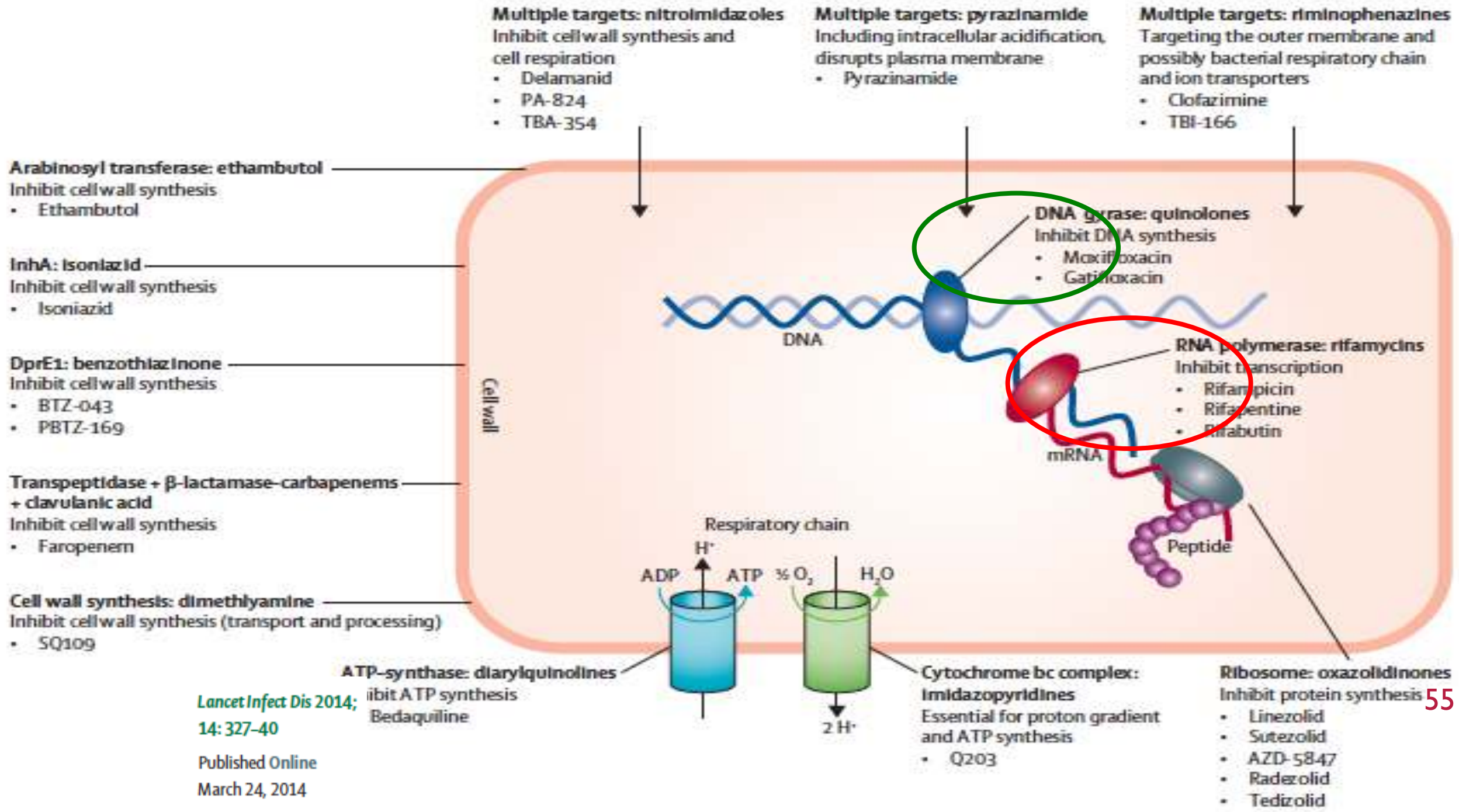
*New chemical class. Known chemical classes are color coded: **fluoroquinolone**, **rifamycin**, **oxazolidinone**, **nitroimidazole**, **diarylquinoline**, **benzothiazinone**, **imidazopyridine amide**.

¹ New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>

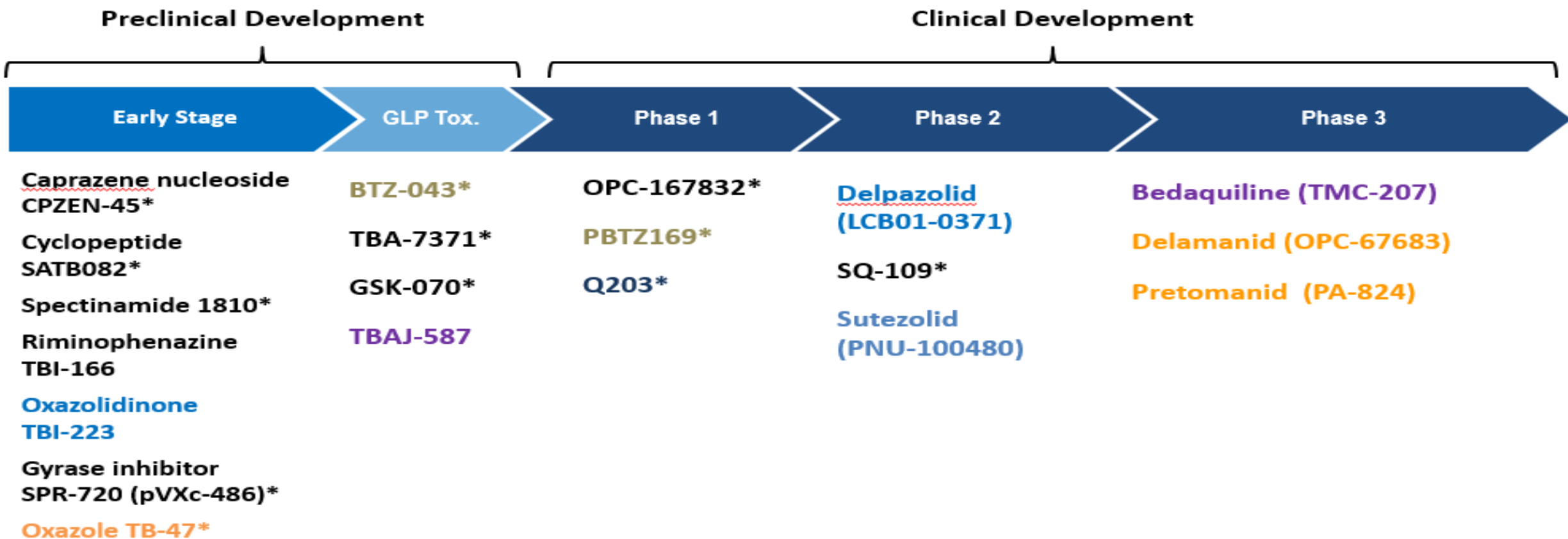


Updated: June 2017



Lancet Infect Dis 2014;
14: 327-40
Published Online
March 24, 2014

Global New TB Drug Pipeline ¹



New chemical class* Known chemical classes are color coded: **fluoroquinolone**, **rifamycin**, **oxazolidinone**, **nitroimidazole**, **diarylquinoline**, **benzothiazinone**, **imidazopyridine amide**.

¹ New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>



WORKING GROUP
ON NEW TB DRUGS
www.newtbdrugs.org

Updated: June 2017

Global TB Drug and Regimen Clinical Research¹

Ongoing Clinical Development Research: Strategy/Optimization/Regimen Development

Phase 2

Bedaquiline-Delamanid (ACTG 5343)

Bedaquiline - Pretomanid - Pyrazinamide (BPaZ)

Bedaquiline - Pretomanid - Moxifloxacin - Pyrazinamide (BPaMZ)

Levofloxacin with OBR for MDR-TB (OPTI-Q)

Linezolid Dose-Ranging

Nitazoxanide

High Dose Rifampicin (PANACEA)

TB PRACTECAL - regimens with **Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid**

Phase 3 Regimens

Bedaquiline-STREAM MDR-TB Trial Stage 2 with oral OBR (9 mo) or OBR with injectables (6 mo)

Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid (NiX-TB Regimen)

Delamanid (OPC-67683) with OBR for MDR-TB

High Dose Rifampicin for DS-TB (RIFASHORT)

Rifapentine - Moxifloxacin for DS-TB

Pretomanid-Moxifloxacin-Pyrazinamide Regimen (STAND)

Optimization/Post Market

Bedaquiline-Linezolid with OBR for MDR-TB (NEXt Trial)
endTB 5-Regimen Trial for MDR TB

Known chemical classes are color coded: **fluoroquinolone**, **rifamycin**, **oxazolidinone**, **nitroimidazole**, **diarylquinoline**, **benzothiazinone**, **imidazopyridine amide**.

¹ Strategy trials, regimen development, open label, repurposed drug studies. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

² OBR = Optimized Background Regimen



WORKING GROUP
ON NEW TB DRUGS
www.newtbdrugs.org

Updated: June 2017

-
- Tedavi başarısızlığında, primer ilaç direnci, tedaviye uyumsuzluk, yanlış veya yetersiz tedavi, ilaç etkileşimi, emilim bozukluğu, terapötik ilaç dozuna ulaşamaması, ilaç dirençli *M. tuberculosis* ile süperinfeksiyon ve kazanılmış ilaç direnci gibi nedenler akla gelmelidir.

DOI: 10.4274/mjima.2015.4
Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2015;4:4
Erişim: <http://www.>

HIV Enfeksiyonu ve Tüberküloz Birlikteliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Hiv Infection And Tuberculosis Concomitance

Behice KURTARAN, Selçuk NAZİK, Aslıhan ULU, Ayşe Seza İNAL, Süheyla KÖMÜR, Ferit KUŞÇU, Hasan Salih Zeki AKSU, Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Giriş: Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü 'Human immunodeficiency virus' (HIV) pozitif hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar sıklıkla. Tüberküloz fırsatçı enfeksiyonların en önemlilerinden birisidir. Hastalık HIV enfeksiyonunun ilerleyişini hızlandırmakta ve 'Acquired immunodeficiency syndrome' (AIDS) tanımlayıcı hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu çalışmada HIV enfekte hastalarda gelişen tüberkülozun kliniği ve seyrinin ortaya konulması ve iki durumun birlikteliği hakkında deneyimlerimizin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1998 ile 2015 yılları arasında kliniğimizdeki HIV/AIDS olgularında tüberküloz saptanan hastalar dahil edildi. Demografik ve klinik veriler retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular: Kliniğimizde 1998-2015 tarihleri arasında 262 HIV enfekte hasta (%75,2 erkek, %24,8 kadın) takip edilmiş, bu hastaların 15'ine (%5,7) tüberküloz tanısı konulmuştur. Tüberkülozlu hastaların 13'ü (%87) erkek ve ikisi (%13) kadın olup, yaş ortalamaları 43 ± 10 yaş olarak belirlenmiştir. Hastaların 12'si (%80) pulmoner tüberküloz, ikisi (%13) miliyer tüberküloz ve biri (%7) tüberküloz menenjit tanısı almıştır. Üreyen kökenlerden birinde rifampisine orta derece duyarlılık mevcut iken, diğerlerinde ilaç direnci saptanmamıştır. Üç hasta tüberküloz tedavisi almakta iken kaybedilmiş, %40 hastada iyileşme sağlanmıştır.

Sonuç: HIV enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıkabilen çok sayıda fırsatçı enfeksiyon vardır. Bunlardan en önemlisi, Türkiye için de önemli bir sorun olan tüberkülozdur. İki hastalığın birlikteliği, tedavi uyumu, HIV enfeksiyonunun prognozu, ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etki sıklığı ile dirençli tüberküloz sıklığında artış gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle HIV enfekte hastalarda tüberkülozun erken tanısı kadar, reaktivasyonunun önlenmesi konusunda alınacak tedbirlerin önemi de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HIV, AIDS, tüberküloz, fırsatçı enfeksiyonlar, enfeksiyon

-
- Kliniğimizde 1998 ile 2015 yılları arasında takip edilen HIV/AIDS olgularından TB tanısı alan hastalar
 - 17 yıl içinde %75,2'si erkek 262 HIV enfekte hastada;
 - %73 heteroseksüel, %7 homoseksüel ilişki ile, %7 kan yolu ile bulaş,
 - %13'ünde ise bulaş yolunun bilinmiyor
 - Toplam 15 (%5,73) tüberküloz
 - Tüberkülozu olan 15 hastanın %87'si erkek, yaş ortalaması 43 (standart sapma ± 10 yaş)

BULGULAR

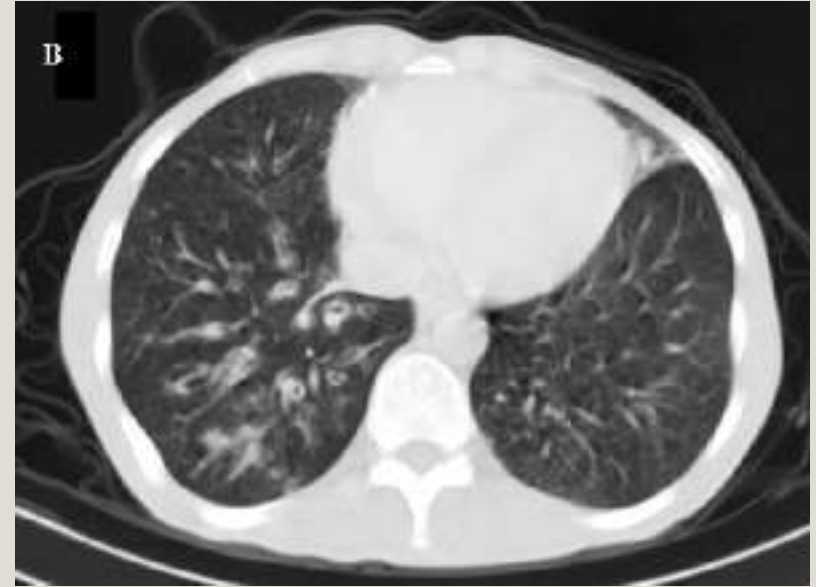
- ilk tanı anındaki CD4 sayısı 151/mm³ (min-max: 3-1130)
- TB tanısı sırasındaki CD4 sayısı 266/mm³ (min-max:3-962)
- Tedavi sonunda CD4 sayısı 335/mm³ (min-max: 15-1500)
- Tanı sırasında evreleri CDC önerileri doğrultusunda;
 - %7 A1, %7 A2, %20 A3, %13 B1, %20 B2, %7 B3, % 26 C3

BULGULAR

- Hastaların;
 - 12'si (%80) pulmoner,
 - 2'si (%13) miliyer TB
 - 1'i (%7) TB menenjit
- Dört hastada TB geçirme ve tedavi alma öyküsü
- Üç hastanın ailesinde TB

TOMOGRAFİ BULGULARI

- 6 hastada bilateral retikülonodüler infiltrasyon,
- 2 hastada buzlu cam görünümü,
- 2 hastada fibrotik değişiklikler,
- 1 hastada miliyer nodüler görünüm
- 1 hastada plevral efüzyon
- 1 hastada kaviter infiltrasyon,



BULGULAR

- 8 hastanın TDT 0 mm; geri kalan yedi hastada ortalama 16.2 ± 6.1 mm
- 4 hastada bronkoskopik biyopsi: kazeifiye granülomatöz iltihap
- Hastaların %27'sinde TB PCR (+) (3 BAL, 1 BOS),
- 7 ARB pozitifliği (3 BAL, 3 balgam ve 1 BOS)
- 6 hastada üreme (2 BAL, 3 balgam, 1 BOS)
- Üremelerden birinde rifampisine orta derece duyarlılık mevcut; diğerlerinde ilaç direnci yok

Tablo 1. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü ile enfekte tüberküloz hastalarının özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş (yıl)	HIV evre*	HIV+TB evre [†]	TB tipi	BYYS	İlaç direnci	Tedavi süresi (ay)	Son durum
1	K	59	C3	C3	Pulmoner	Yok	Yok	6	İyileşme
2	E	39	C3	C3	Pulmoner	Yok	Yok	12	Takip devamı
3	E	45	B2	C3	Pulmoner	Yok	†	8	İyileşme
4	E	60	B2	C2	Pulmoner	Yok	†	10	Takibe gelmemiş
5	E	37	A3	C2	Pulmoner	Yok	†	12	Takibe gelmemiş
6	K	39	A1	C1	Pulmoner	Yok	Rif OH	12	İyileşme
7	E	38	C3	C3	Pulmoner	Yok	†	4	Exitus
8	E	35	A3	C3	Miliyer	Yok	Yok	11	Takip devamı
9	E	33	A3	C3	Pulmoner	Yok	Yok	9	İyileşme
10	E	33	A2	C2	Menenjit	Yok	Yok	4	Exitus
11	E	34	B1	C3	Pulmoner	Yok	†	16	Takibe gelmemiş
12	E	58	B3	C3	Pulmoner	Yok	†	9	İyileşme
13	E	55	C3	C1	Pulmoner	Yok	†	9	İyileşme
14	E	55	B1	C2	Miliyer	Yok	†	12	Exitus
15	E	32	B2	C3	Pulmoner	Yok	†	5	Takip devamı

*: Hastaların İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü tanısı aldığı andaki evreleri, †: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü ve tüberküloz beraber değerlendirildiğindeki hastalığın evresi, ‡: Kültürde üreme yok, E: Erkek, K: Kadın, HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü 'Human immunodeficiency virus', TB: Tüberküloz, Rif: Rifampisin, BYYS: Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu, OH: Orta hassas

GÖZLEMLER/KAZANIMLAR

- Tüberküloz tanısı konulan hastalarımızın, yeterli deneyimlere ve laboratuvar olanaklarına sahip olunmadığı dönemlerde izlenmesi, direnç testi gönderilememesi ve çoğunun viral yükünün bilinmemesi sonucunu doğurmuş
- Daha da önemlisi, ilaç etkileşimlerinin gözden kaçması, rifampisin ile birlikte PI tedavisine devam edilmiş olduğunun farkına varılması, bu retrospektif değerlendirmenin, bizim açımızdan en değerli kazanımı olmuştur

- Buna karşın bir yan etki kaydedilmemesi sevindirici

GÖZLEMLER/KAZANIMLAR

- HIV pozitifliği saptanan tüm olgular latent TB açısından, latent TB'u olan bütün HIV hastaları da aktif TB açısından mutlaka araştırılmalı
- TB tanısı alan hastalara anti-TB tedavi, hastalar ART kullansın veya kullanmasın hemen başlanmalıdır
- Anti-TB tedavi başladığında hasta ART kullanıyor ise kullandığı rejim, ilaç etkileşimleri yönünden gözden geçirilmelidir

SONUÇ

- HIV enfeksiyonu latent tüberküloz enfeksiyonunun aktif TB'a dönüşmesini 20 kat arttırır,
- ayrıca HIV enfeksiyonu tüberküloz hastalarında önemli derecede mortalite ve morbidite nedeni
- Çalışmamızda mortalite oranı yüksek (%20)
- Buna karşın olgularımızda TB ilaç direncinin henüz bir sorun olmaması yüz güldürücü 😊

TEŞEKKÜRLER...

