

## Tuberkuloza u osoba zaraženih HIV-om

**Marta PEROVIĆ MIHANOVIĆ, dr. sc.,  
dr. med., specijalist infektologije**  
**Josip BEGOVAC, prof. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektologije**  
**Klaudija VIŠKOVIĆ, prim., dr. sc., dr. med.,  
specijalist radiologije-subspecijalist  
ultrazvuka**  
**Ivan PULJIZ, doc. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektologije**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran  
Mihaljević", Zagreb

### Ključne riječi

*HIV-infekcija*  
*tuberkuloza*

### Key words

*HIV-infection*  
*tuberculosis*

**Primljeno:** 2013–04–04

**Received:** 2013–04–04

**Prihvaćeno:** 2013–06–20

**Accepted:** 2013–06–20

Pregledni rad

Koinfekcija tuberkulozom i HIV-om još uvijek predstavlja značajan uzrok mortaliteta u svijetu, poglavito u Africi, iako je njihova incidencija od 2005. godine u padu. Tuberkuloza se može javiti u bilo kojem stadiju HIV-infekcije, a rizik od razvoja bolesti kao i njezinih atipičnih oblika raste s padom stanične imunosti. Klinička slika i radiološka prezentacija infekcije uzrokovane s *Mycobacterium tuberculosis* među osobama zaraženim HIV-om rano u tijeku HIV-infekcije dok je stanična imunost još intaktna, slična je kao kod seronegativnih osoba. S padom apsolutnog broja CD4+ limfocita T javljaju se atipične kliničke slike tuberkuloze, kao i izvanplućni i diseminirani oblici bolesti. Za mikrobiološku dijagnostiku u simptomatskih bolesnika svakako je potrebno uzeti tri uzorka iskašljaja za mikroskopsku analizu i kultivaciju, neovisno o nalazu rendgenske snimke pluća. U uznapredovaloj HIV bolesti i u bolesnika bez kavitacije nalaz iskašljaja često je negativan. Novije molekularne metode amplifikacije nukleinskih kiselina koriste se za brzu dijagnostiku za razliku od klasične kultivacije koja zahtjeva dulje vrijeme. Kada postoji klinička sumnja na izvanplućni oblik bolesti potrebno je uzeti uzorke i iz drugih tkiva, kao što su limfni čvorovi, pleura, perikard i cerebrospinalni likvor. U slučaju pozitivnog nalaza na *M. tuberculosis* potrebno je provesti testiranje osjetljivosti na antituberkulotike. Liječenje tuberkuloze u osoba zaraženih HIV-om načelno je jednako kao i u osoba nezaraženih HIV-om. Kod istovremenog liječenja HIV-infekcije i tuberkuloze treba voditi računa o interakciji pojedinih antiretrovirusnih lijekova i antituberkulotika kao i o njihovoj mogućoj toksičnosti. U osoba koinficiranih tuberkulozom i HIV-om, antiretrovirusno liječenje treba započeti (ili nastaviti) tijekom liječenja tuberkuloze bez obzira na broj CD4+ limfocita T. Imunorekonstruktivni sindrom povezan s tuberkulozom pojavljuje se u dva oblika, paradoksalni i razotkrivajući oblik. Najčešće nastaje unutar prva tri mjeseca od početka antiretrovirusnog liječenja. Liječenje je obično simptomatsko, a u težim slučajevima primjenjuju se kortikosteroidi.

### Tuberculosis in HIV-infected patients

Review article

Tuberculosis and HIV co-infection still presents a significant cause of mortality in the world, especially in Africa, although their incidence has been declining since 2005. Tuberculosis can occur at any stage of HIV-infection, and the risk of developing the disease as well as its atypical forms is higher as cell immunity is impaired. Clinical picture and radiological presentation of infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* among HIV-infected persons early in the course of HIV-infection, while the immune system is still intact, is similar as in seronegative persons. With the decline in the absolute CD4+ T lymphocyte count, atypical clinical manifestations of tuberculosis appear, as well as extrapulmonary and disseminated forms of disease. For microbiological diagnostics in symptomatic patients three sputum samples for microscopic analysis and cultivation should be collected, regardless of the lung X-ray findings. In advanced HIV disease and in patients without cavitation, the sputum finding is often negative. Newer molecular nucleic acid amplification methods are used for rapid diagnostics in contrast to classical cultivation methods that are more time consuming. When there is a clinical suspicion of extrapulmonary form of disease it is necessary to take samples from other tissues as well, such as lymph nodes, pleura, pericardium, and cerebrospinal fluid. In case of positive finding of *M. tuberculosis* anti-TB susceptibility testing should be carried out. The treatment of tuberculosis in HIV-

infected persons is in principle the same as in people not infected with HIV. During simultaneous treatment of HIV-infection and tuberculosis one should take into account the interaction between individual antiretroviral and antituberculous agents as well their possible toxicity. In persons co-infected with tuberculosis and HIV, antiretroviral therapy should begin (or be con-

tinued) during tuberculosis treatment regardless of the CD4+ T lymphocyte count. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome occurs in two forms, paradoxical and unmasking. It usually develops within the first three months from the start of antiretroviral treatment. The treatment is usually symptomatic, and in severe cases corticosteroids are used.

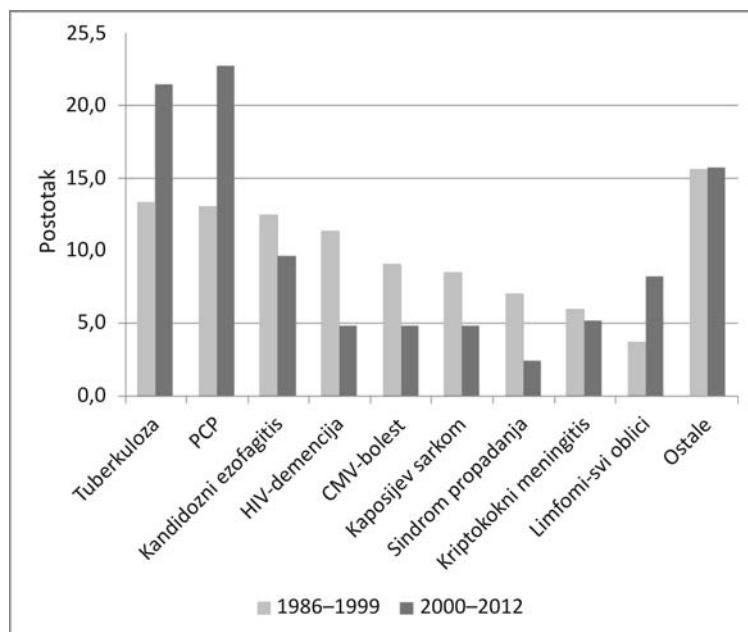
## UVOD

Tuberkuloza i u 21. stoljeću još uvijek predstavlja veliki javnozdravstveni problem unatoč dostupnosti učinkovite i relativno jeftine terapije. U mnogim zemljama svijeta ona je još uvijek vodeća oportunistička bolest među osobama zaraženim HIV-om, kao i vodeći uzrok smrtnosti među oboljelima od AIDS-a [1, 2]. Koinfekcija s *Mycobacterium tuberculosis* ubrzava replikaciju HIV-a te doводи do brže progresije HIV-infekcije. HIV-infekcija značajno povećava rizik razvoja tuberkuloze, bilo da se radi o primarnoj infekciji ili reaktivaciji. Tuberkuloza se može javiti kod bilo kojeg kliničkog stadija HIV-infekcije, a može biti i prva manifestacija HIV-infekcije. Padom stanične imunosti mijenja se i njezina tipična klinička slika, pa se kod uznapredovalih stadija imunodeficijencije pojavljuju atipični oblici bolesti u vidu pleuralnih efuzija, hi-

larnih limfadenopatija kao i izvanplućni oblici bolesti. Ove atipične forme bolesti mogu otežavati pravovremeno dijagnosticiranje i odgoditi početak liječenja. Interakcija antiretrovirusnih lijekova i antituberkulotika, pojačana toksičnost kao i pojava imunorekonstruktivnog sindroma otežavaju istovremeno liječenje HIV-a i tuberkuloze. Sve HIV-pozitivne osobe trebalo bi testirati na tuberkulozu.

## EPIDEMIOLOGIJA

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), trećina svjetske populacije je inficirana s *M. tuberculosis*, što je rezultiralo pojavom aktivne tuberkuloze u 8,6 milijuna ljudi u 2012. godini [2]. Procjenjuje se da je ukupno 1,1 milijun osoba s tuberkulozom bilo zaraženo HIV-om 2012. godine i da 75 % svih slučajeva tuberkuloze



Legenda: PCP – *Pneumocystis jiroveci* pneumonija; CMV – citomegalovirus; Limfomi – svi oblici ne-Hodgkinova limfoma.

Legend: PCP – *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, CMV – cytomegalovirus; Lymphomas – all forms of non-Hodgkin's lymphoma.

**Slika 1.** Udio pojedinih oportunističke bolesti u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju 1986.–2012. (prikazane su sve epizode bolesti, a ne samo bolesnici). U razdoblju 1986.–1999. liječeno je 353 epizode, a u razdoblju 2000.–2012. 330 epizoda. Prikazani su svi klinički oblici tuberkuloze.

**Figure 1.** The proportion of certain opportunistic diseases in patients treated at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb in the period from 1986 to 2012 (all episodes of illnesses are presented, not just patients). In the period from 1986 to 1999, a total of 353 episodes were treated, and in the period from 2000 to 2012 a total of 330 episodes. All clinical forms of tuberculosis are presented.

nalazimo u Africi [2]. Vjeruje se da je incidencija koinficiranih bolesnika dostigla vrhunac 2005. godine i otada je u padu [2]. Tuberkuloza je i nadalje značajan uzrok mortaliteta: procjenjuje se da je tijekom 2012. 1,3 milijuna ljudi preminulo od tuberkuloze, od čega je oko 300 000 bilo zaraženo HIV-om [2]. U Hrvatskoj je tuberkuloza jedna od najčešćih oportunističkih infekcija među HIV-oboljelim osobama (Slika 1) [3].

## UTJECAJ HIV INFEKCIJE NA TIJEK TUBERKULOZE

Osobe s tuberkulozom i HIV-infekcijom imaju veći rizik od brže progresije tuberkuloze jer virus slabi obrambenu sposobnost domaćina prema novoj bolesti. Bolesnici zaraženi HIV-om s latentnom tuberkulozom 20 do 30 puta češće razvijaju aktivnu bolest u odnosu na neinficirane bolesnike [4, 5]. Koinfekcija HIV-om također povećava rizik progresije recentno stečene infekcije u aktivnu bolest [6]. Tuberkuloza se može javiti rano u tijeku HIV-infekcije, kao i kod bilo kojeg stadija bolesti. Rizik od razvoja tuberkuloze raste brzo nakon stjecanja HIV-infekcije. Iako tuberkuloza može biti rana manifestacija HIV-infekcije, rizik razvoja bolesti, kao i njezinih atipičnih oblika, raste s padom stanične imunosti. Ipak, i uz uspješno antiretrovirusno liječenje i visoke vrijednosti CD4+ limfocita T, rizik od razvoja tuberkuloze i dalje ostaje viši među osobama zaraženim HIV-om u odnosu na neinficirane bolesnike [7–9]. Tuberkuloza može imati negativan učinak i na prirodni tijek zaraze HIV-om. Nekoliko je istraživanja pokazalo brže napredovanje zaraze HIV-om i povećanu smrtnost, osobito u osoba koje nisu primale antiretrovirusne lijekove (ARL) [10, 11].

## KLINIČKA PREZENTACIJA TUBERKULOZE KOD KOINFEKCIJE HIV-OM

Klinička slika infekcije *M. tuberculosis* među osobama zaraženim HIV-om ovisi o stupnju imunodeficijencije. Kada se bolest javlja rano u tijeku HIV-infekcije, dok je stanična imunost još intaktna, klinička slika jednaka je kao i kod imunokompetentnih osoba. Tuberkuloza se klinički manifestira kašljem, febrilitetom, noćnim znojenjem, gubitkom teka i mršavljenjem. Padom apsolutnog broja CD4+ limfocita T javljaju se atipični klinički oblici tuberkuloze. U bolesnika s vrijednostima CD4+ limfocita T iznad 350 stanica/ $\mu\text{L}$  klinička i radiološka prezentacija bolesti slična je kao i među seronegativnim osobama. Daljnjim padom CD4+ limfocita T javljaju se izvanplućni i diseminirani oblici bolesti [12]. Bolesnici s izvanplućnim oblicima tuberkuloze mogu se prezentirati simptomima i znakovima specifičnim za zahvaćeni organ: limfadenopatijom, glavoboljom, meningizmom, piurijom, apscesima zahvaćenih organa, bolovima u leđima ili u abdomenu.

Takvi nalazi u osoba zaraženih HIV-om mogu predstavljati dijagnostičku poteškoću i izazov. Uvijek kada je moguće treba uzeti uzorak za mikrobiološku dijagnostiku.

## RADIOLOŠKA OBILJEŽJA

Sumacijske snimke torakalnih organa predstavljaju temelj dijagnostike plućne tuberkuloze u bolesnika zaraženih HIV-om [13]. Radiološki znaci ovisni su o razini imunosupresije [14]. U bolesnika s većim apsolutnim brojem CD4+ limfocita T ( $\geq 200/\mu\text{L}$ ) te u bolesnika koji uzimaju ARL, radiografski uzorci govore u prilog postprimarnog oblika bolesti s infiltratima gornjih režnjeva uz moguće kavitacije [13, 15, 16]. U HIV-om zaraženih bolesnika koji imaju viši stupanj imunosupresije (apsolutni broj CD4+ limfocita T  $< 200/\mu\text{L}$ ) veća je prevalencija primarne bolesti s medijastinalnom i hilarnom limfadenopatijom te infiltratima donjih režnjeva [17]. Posebnu pozornost treba posvetiti bolesnicima koji imaju broj CD4+ limfocita T  $< 50/\mu\text{L}$  jer u čak 20 % slučajeva njihovi torakalni radiogrami mogu biti urednog nalaza [18].

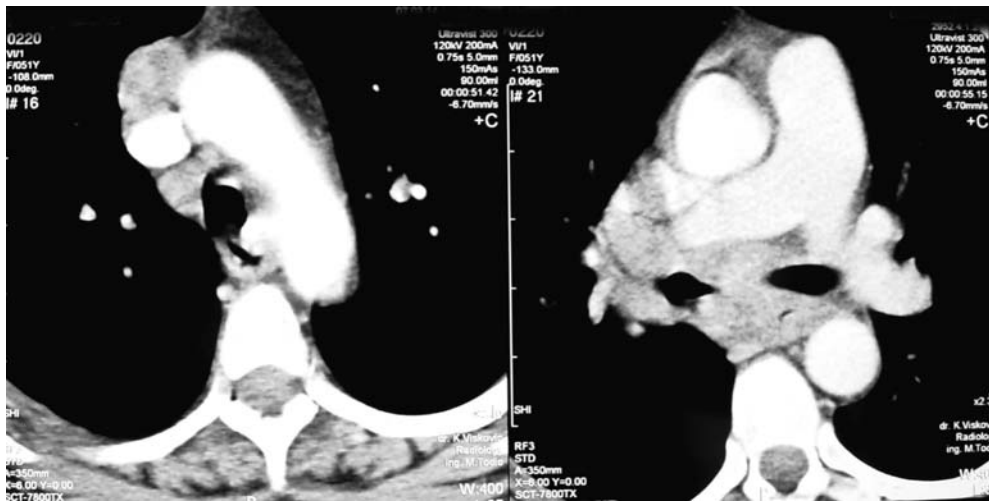
### Primarna tuberkuloza u bolesnika zaraženih HIV-om

Inicijalni fokus u plućnom parenhimu najčešće se vidi u gornjim režnjevima i može imati uzorak konsolidacije plućnog parenhima koji cijeljenjem postaje fibrozni ožiljak [19]. Uvećanje hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova najčešće vidimo u djece, ali su isto tako prisutni i u odraslih osoba zaraženih HIV-om [13]. Limfadenopatija je pretežito unilateralna, a na slojevnim snimkama viskoko-rezolucijske kompjutorizirane tomografije (CT) uvećani limfni čvorovi pokazuju nisku gustoću u središnjem dijelu zbog kazeozne nekroze (Slika 2) [17]. Nakon primjene jednog kontrastnog sredstva, vidljiva je rubna imbibicija čvorova koja predstavlja vaskularizirani rub upalnog granulomatoznog tkiva [14].

Konsolidacija plućnog parenhima, koja odgovara parenhimatoznoj granulomatoznoj upali, pretežito je unilateralna i nema predilekciju za bilo koji plućni režanj [20]. Na CT-u, parenhimna konsolidacija u primarnoj tuberkulozi najčešće je gusta i homogena, ali u manjeg broja bolesnika može biti mrljasta, linearna, nodularna ili može imitirati tumorsku masu [17]. Pleuralni izljev je češće unilateralan i na istoj strani kao i primarni fokus [13]. Izljevi mogu biti veliki i pojaviti se bez popratnog infiltrata u plućnom parenhimu (Slika 3) [16].

### Postprimarna tuberkuloza u bolesnika zaraženih HIV-om

Najčešća radiološka manifestacija reaktivacije plućne tuberkuloze je fokalna ili mrljasta konsolidacija koja obuhvaća apikalne i posteriorne segmente gornjih režnjeva i gornje segmente donjih režnjeva pluća [16]. Također



**Slika 2.** Uvećani, hipodenzni mediastinalni i hilarni limfni čvorovi prikazani postkontrastnom kompjutoriziranom tomografijom (CT) toraksa u bolesnice zaražene HIV-om s plućnom tuberkulozom i apsolutnim brojem CD4+ limfocita T od 194/μL

**Figure 2.** Enlarged, hypodense mediastinal and hilar lymph nodes showed at thoracic computer tomography (CT scan), in HIV-infected patient coinfecting with pulmonary tuberculosis and 194 CD4 cells/μL



**Slika 3.** Opsežan pleuralni izljev u desnom prsištu u bolesnika zaraženog HIV-om s plućnom tuberkulozom i apsolutnim brojem CD4+ limfocita T od 240/μL

**Figure 3.** A large left sided pleural effusion in HIV-infected patient coinfecting with pulmonary tuberculosis and 240 CD4 cells/μL

se, kao češći radiološki uzorci (u oko 25 % bolesnika), na CT-u mogu vidjeti neoštro ograničeni noduli i linearni uzorci [21]. Kavitacije su vidljive u oko 20–45 % bolesnika [15, 17]. U oko 5 % bolesnika s reaktivacijom tuberkuloze vidljiv je solitarni tuberkulom, kao oštro ograničena, okrugla ili ovalna ekspanzivna tvorba, promjera od 0,5 do 4 cm [17]. Hilarna i mediastinalna limfadenopatija nije česta u postprimarnoj tuberkulozi, a viđa se u oko 5–10 %

bolesnika. Unilateralni pleuralni izljevi pojavljuju se u oko 15–20 % bolesnika i mogu biti jedina manifestacija bolesti [13].

Najčešći CT nalaz u postprimarnoj tuberkulozi su mali, centrilobularni nodusi te razgranati linearni i nodularni uzorci (uzorak "propupalog drva", od engl. *tree in bud pattern*), zatim područja konsolidacije parenhima i kavitacije [17]. Uzorak "propupalog drva" znači prisutnost endobronhalnog širenja i nastaje zbog kazeozne nekroze i granulomatozne upale koja ispunjava i okružuje terminalne i respiratorne bronhiole i alveolarne duktuse [22].

### Milijarna tuberkuloza u bolesnika zaraženih HIV-om

Milijarni uzorak predstavlja hematogeno širenje bolesti. Pojavljuje se u 2–6 % bolesnika s primarnom tuberkulozom te češće u bolesnika s postprimarnom tuberkulozom (10–30 %) kod kojih može biti i u kombinaciji s parenhimskim konsolidacijama [13]. Karakterističan nalaz na torakalnim radiogramima i CT-u su bezbrojni oštro ograničeni noduli, promjera 1–3 mm, difuzno rasprostranjeni u oba plućna krila [17]. Uz njih je moguć prikaz zadebljanih interlobularnih septa i intralobularne mreže [23]. Difuzni ili lokalizirani uzorak "zrnatog stakla" (engl. *ground-glass opacity*) govori u prilog razvoja adultnog respiratornog distress sindroma koji predstavlja za život opasnu kombinaciju s milijarnom tuberkulozom [24].

### DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika tuberkuloze polazi od simptoma i anatomske slike infekcije, kao što su pluća, limfni čvorovi

ili cerebrospinalni likvor. Čak i bez zahvaćanja pluća, u svih osoba zaraženih HIV-om kod kojih se sumnja na tuberkulozu treba napraviti radiološku snimku pluća: zahvaćanje pluća je zajedničko svim bolesnicima bez obzira na broj limfocita CD4+ [25, 26]. U uznapredovaloj imunodeficijenciji radiološka snimka pluća nije dobra metoda probira jer nalaz može biti uredan. Svakako je potrebno uzimanje iskašljaja, te učiniti razmaz i pokušati uzgojiti *M. tuberculosis* u simptomatskih bolesnika s urednom rendgenskom snimkom pluća za koje se sumnja da bi mogli imati tuberkulozu. Negativni nalazi iskašljaja se često nalaze u bolesnika zaraženih HIV-om, posebice onih s uznapredovalom bolešću i bolesnika koji nemaju kavitacije [27]. Stupanj imunodeficijencije ne utječe na vrijednost mikrobiološkog uzgoja. Ako se koristi tehnika s dovoljno osjetljivim bujonom, osjetljivost kulture može biti visoka. Preporuča se uzeti tri uzorka iskašljaja jer se na taj način povećava vjerojatnost pozitivnog nalaza [28].

U osoba zaraženih HIV-om, tuberkulozom su često zahvaćeni limfni čvorovi te je za dijagnostiku važan zajednički doprinos citoloških i mikrobioloških pretraga (razmaza i kulture) iz aspirata povećanih limfnih čvorova [29]. Kada postoje klinički znakovi zahvaćanja pleure, perikarda ili središnjeg živčanog sustava, treba uzeti i te odgovarajuće uzorke za dijagnostiku. U bolesnika s uznapredovalim stadijem imunodeficijencije, vrlo važni uzorci za izolaciju uzročnika koji mogu doprinijeti postavljanju konačne dijagnoze su hemokultura, urinokultura pa čak i uzorak stolice na mikobakterije [12, 30].

Novije molekularne metode amplifikacije nukleinskih kiselina (NAA) koriste se za brzu dijagnostiku tuberkuloze, za razliku od klasičnog uzgoja koji zahtijeva dulje vrijeme. Ovi brzi testovi trebali bi koristiti u bolesnika s uznapredovalom imunodeficijencijom s rizikom brze kliničke progresije. Neki molekularni testovi također mogu brzo detektirati i rezistenciju. Testovi NAA u osoba zaraženih HIV-om kod kojih se sumnja na koinfekciju tuberkulozom su korisni iz dva razloga. Prvo, oni su visokoprediktivni na tuberkulozu kod razmaza koji su pozitivni na acidorezistentne bacile. Drugo, testovi NAA su više osjetljivi od razmaza te daju pozitivan rezultat u 50–80 % uzoraka koji imaju negativan razmaz, a pozitivnu kulturu [31, 32]. Prema tomu, preporučuje se barem kod jednog uzorka u bolesnika kod kojega se sumnja na plućnu tuberkulozu uzeti test NAA [33]. Trenutno dostupni testovi NAA su licencirani samo za evaluaciju uzoraka iskašljaja, puno je manje iskustva s uzorcima iz izvanplućnih sijela.

Imunološki probir na tuberkulozu s tuberkulinskim testom i dokazom interferona gama (IGRA) može pomoći u slučaju kada je teško dokazati postojanje aktivne tuberkuloze uzgojem; dokaz o ranijoj infekciji povećava vjerojatnost da je trenutna bolest tuberkuloza. Negativan rezultat testa ne isključuje bolest.

Testiranje osjetljivosti na antituberkulotike treba provesti kod prvih pozitivnih nalaza u svih bolesnika kod kojih se sumnja na tuberkulozu jer je rezistencija na izonijazid/rifampin povezana s visokom stopom terapijskog neuspjeha, ponovnim javljanjem tuberkuloze i višom rezistencijom prema i ostalim antituberkuloticima [34].

Postojanje multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB) koja se definira kao postojanje rezistencije na barem izonijazid i rifampin ili širokorezistentne tuberkuloze (XDR-TB) koja se definira kao multirezistentna tuberkuloza s dodatnom rezistencijom na fluorokinolone i kanamicin, amikacin ili kapreomicin, povezano je s visokom stopom smrtnosti [35]. Rano otkrivanje rezistencije i ispravno liječenje presudni su za uspješno liječenje tuberkuloze i sprečavanje širenja rezistentnog soja *M. tuberculosis*.

## LIJEČENJE TUBERKULOZE KOD KOINFEKCIJE HIV-OM

Liječenje tuberkuloze u osoba zaraženih HIV-om načelno je jednako je kao i u osoba nezaraženih HIV-om i prikazano je u Tablicama 1 i 2 [36]. Uspješno liječenje tuberkuloze podrazumijeva liječenje tijekom 6 mjeseci. Prva dva mjeseca provodi se intenzivna faza liječenja s četiri antituberkulotika (rifampin, izonijazid, pirazinamid i etambutol), a potom slijedi kontinuirana faza liječenja s rifampinom ili izonijazidom. Standardno liječenje plućne tuberkuloze u bolesnika koinficiranih HIV-om traje 6 mjeseci, odnosno 9 mjeseci u bolesnika s plućnim kavitacijama, onih s pozitivnom kulturom iskašljaja nakon dvomjesečnog liječenja antituberkuloticima [37] i onih koji nisu liječeni pirazinamidom tijekom intenzivne faze [38]. Dulje liječenje potrebno je provoditi kod tuberkuloze središnjeg živčanog sustava (SŽS), tuberkuloze zglobova i kostiju te kod rezistentne tuberkuloze [36]. Duljina liječenja se treba temeljiti na broju primljenih doza, a ne samo na kalendarskom vremenu, a treba uzeti u obzir i prekide liječenja zbog nuspojava ili loše suradljivosti bolesnika. Kod tuberkuloze SŽS-a i tuberkuloznog perikarditisa potrebno je primijeniti i liječenje kortikosteroidima. U tuberkulozi SŽS-a obično se primjenjuje deksametazon u dozi od 0,3–0,4 mg/kg/dan 2–4 tjedna, uz postupno smanjivanje doze za 0,1 mg/kg tjedno, u ukupnom trajanju od 12 tjedana. U tuberkuloznom perikarditisu se obično daje prednizolom u dozi od 60 mg/dan uz smanjivanje doze po 10 mg tjedno, u trajanju od 6 tjedana [36]. Rizik nuspojava antituberkulotika je veći u bolesnika koinficiranih HIV-om u odnosu na monoinficirane bolesnike [39]. Najčešće se radi o hepatotoksičnosti koja može biti uzrokovana antituberkuloticima, antiretrovirusnim lijekovima, antibioticima, koinfekcijom s virusnim hepatitisima ili postojećom jetrenom bolešću [40].

**Tablica 1.** Osnovna načela liječenja tuberkuloze u osoba zaraženih HIV-om (modificirano prema preporukama iz SAD-a) [36]  
**Table 1.** Basic principles of tuberculosis treatment in HIV-infected persons (modified according to US guidelines) [36]

<b>Liječenje aktivne bolesti / Treatment of active illness</b>
– Nakon uzimanja uzoraka za bakteriološki uzgoj i molekularnu dijagnostiku započinje se empirijsko liječenje u bolesnika koji imaju kliničke i radiološke znake tuberkuloze. / After collecting samples for bacteriological cultivation and molecular diagnostics, empirical treatment is initiated in patients with clinical and radiological signs of tuberculosis.
– Liječenje tuberkuloze treba nadzirati. / Tuberculosis treatment should be monitored.
<b>Liječenje tuberkuloze osjetljive na antituberkulotike / Treatment of drug-susceptible tuberculosis</b>
<b>Intenzivna faza liječenja (2 mjeseca) / Intensive phase of treatment (2 months)</b>
– preporuča se dnevno liječenje/daily treatment is recommended
– INH + (RIF or RFB) + PZA + EMB; ako je uzročnik osjetljiv na sve antituberkulotike etambutol se može prekinuti / if the pathogen is susceptible to all anti-TB drugs, ethambutol can be discontinued
<b>Faza kontinuiranog liječenja (za uzročnika koji je osjetljiv na sve antituberkulotike) / The continuation phase of treatment (for pathogen that is susceptible to all anti-TB drugs)</b>
– INH + (RIF or RFB) dnevno/daily (5–7 dana tjedno / days per week) ili tri puta tjedno / or three times per week.
<b>Duljina liječenja/Duration of treatment:</b>
– Plućni oblik, uzročnik nije rezistentan – 6 mjeseci / Pulmonary form, pathogen is not resistant – 6 months
– Plućni oblik, pozitivna kultura nakon 2-mjesečnog liječenja – 9 mjeseci / Pulmonary form, positive culture after 2-months of treatment
– Izvanplućna tuberkuloza SŽS-a – 9 do 12 mjeseci / Extrapulmonary CNS tuberculosis – 9–12 months
– Izvanplućna tuberkuloza zglobova i kostiju – 6 do 9 mjeseci / Extrapulmonary skeletal (joints and bone) tuberculosis – 6–9 months
– Izvanplućna tuberkuloza, ostala sjela – 6 mjeseci / Extrapulmonary tuberculosis, other sites 6–9 months
– Duljina liječenja se treba temeljiti na broju doza ne samo kalendarskom vremenu. / Duration of treatment should be based on the number of doses and not only calendar days.
<b>Čimbenici o kojima treba voditi računa u liječenju tuberkuloze / Factors that should be taken into consideration when treating tuberculosis</b>
– Potrebno je liječenje kortikosteroidima u tuberkulozi SŽS-a i tuberkuloznom perikarditisu. / Corticosteroids should be used in CNS tuberculosis and tuberculous pericarditis.
– Usprkos mogućim interakcijama lijekova, rifamicini su najučinkovitiji antituberkulotici i trebaju biti dio kombinacije liječenja osim u slučaju rezistencije na rifamicine i teške nuspojave. / Despite possible drug interactions, rifamycins are the most effective anti-TB drugs and should be part of a combination therapy unless rifamycin resistance is recorded or severe side effects.
– RFB manje inducira sustav citokroma CYP 3A4 od RIF, lijek je izbora u bolesnika koji primaju inhibitor proteaze. / RFB is a much less potent inducer of cytochrome CYP 3A4 than RIF, it is the drug of choice in patients receiving protease inhibitors.
– RPT se daje jednom tjedno, može se razviti rezistencija te se ne preporuča njegova primjena u osoba zaraženih HIV-om / RPT administered once weekly can result in development of resistance and is not recommended in HIV-infected persons
– Paradoksalna reakcija koja nije teška liječi se simptomatski, u težim oblicima se daju kortikosteroidi (4 tjedna ili dulje ovisno o intenzitetu simptoma) / Paradoxical reaction that is not severe is treated symptomatically, in more severe forms corticosteroids are used (4 weeks or longer, depending on the intensity of symptoms)

SŽS = središnji živčani sustav; EMB = etambutol; INH = isonijazid; PZA = pirazinamid; RFB = rifabutin; RIF = rifampin; RPT = rifapentin; / CNS = central nervous system; EMB = ethambutol; INH = isoniazid; PZA = pyrazinamide; RFB = rifabutin; RIF = rifampin; RPT = rifapentine;

## ISTOVREMENO LIJEČENJE TUBERKULOZE I ZARAZE HIV-om

Kod istovremenog liječenja HIV-a i tuberkuloze treba voditi računa o interakciji pojedinih antiretrovirusnih lijekova i antituberkulotika te o njihovoj mogućoj toksičnosti. Tako primjerice, derivati rifamicina (rifampicin,

rifabutin, rifapentin) mogu potaknuti sustav enzima citokrom P450 što rezultira pojačanim metabolizmom i snižavanjem serumskih koncentracija nenunkelozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI), inhibitora proteaze (PI), antagonista kemokinskog receptora CCR5 i ostalih lijekova. Isto tako, NNRTI i PI također mogu potaknuti sustav enzima citokrom P450 te dovesti do interakcije anti-

**Tablica 2.** Doze preporučenih antituberkulotika za liječenje aktivne tuberkuloze (modificirano prema preporukama iz SAD-a) [36]  
**Table 2.** Recommended doses of first-line drugs for the treatment of active tuberculosis (modified according to US guidelines) [36]

Lijek / Drug	Dnevna primjena / Daily use	3×tjedno / 3×per week
<i>Izonijazid</i>	5 mg/kg (uobičajena doza / recommended 300 mg)	15 mg/kg (uobičajena doza / recommended dose 900 mg)
<i>Rifampin</i>	10 mg/kg (uobičajena doza / recommended dose 600 mg)	10 mg/kg (uobičajena doza / recommended dose 600 mg)
<b>ne preporuča se davati s inhibitorima proteaze, ETR, RPV, ili EVG/COBI/TDF/FTC / not recommended with protease inhibitors, ETR, RPV, or EVG/COBI/TDF/FTC</b>		
<i>Rifabutin</i> bez inhibitora proteaze, EFV, RPV ili EVG/COBI/TDF/FTC / without protease inhibitors, EFV, RPV or EVG/COBI/TDF/FTC	5 mg/kg (uobičajena doza / recommended dose 300 mg)	5 mg/kg (uobičajena doza / recommended dose 300 mg)
s inhibitorima proteaze / with protease inhibitors	150 mg <sup>a</sup>	300 mg <sup>a</sup>
s / with EFV	450–600 mg	450–600 mg
s / with EVG/COBI/TDF/FTC	150 mg <sup>b</sup>	150 mg <sup>b</sup>
<i>Pirazinamid</i> (doziranje u odnosu na tjelesnu masu / dosing according to body mass) 40–55 kg	1000 mg (18,2–25,0 mg/kg)	1500 mg (27,3–37,5 mg/kg)
56–75 kg	1500 mg (20,0–26,8 mg/kg)	2500 mg (33,3–44,6 mg/kg)
76–90 kg	2000 mg (22,2–26,3 mg/kg)	3000 mg (33,3–39,5 mg/kg)
>90 kg	2000 mg <sup>c</sup>	3000 mg <sup>c</sup>
<i>Etambutol</i> (doziranje u odnosu na tjelesnu masu / dosing according to body mass) 40–55 kg	800 mg (14,5–20,0 mg/kg)	1200 mg (21,8–30,0 mg/kg)
56–75 kg	1200 mg (16,0–21,4 mg/kg)	2000 mg (26,7–35,7 mg/kg)
76–90 kg	1600 mg (17,8–21,1 mg/kg)	2400 mg (26,7–31,6 mg/kg)
>90 kg	1600 mg <sup>c</sup>	2400 mg <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Razvoj rezistencije je opisan u bolesnika s neodgovarajućim koncentracijama rifabutina dok su primali rifabutin 150 mg dva puta tjedno / Development of resistance has been described in patients with inadequate concentrations of rifabutin while receiving rifabutin 150 mg twice weekly;

<sup>b</sup> Izbjegavati primjenu EVG/COBI/TDF/FTC s rifabutinom / Using EVG/COBI/TDF/FTC with rifabutin should be avoided;

<sup>c</sup> Pratiti terapijski odgovor, dolazi u obzir mjerenje koncentracije lijeka da se osigura odgovarajuća koncentracija u osoba >90 kg / Therapeutic response should be monitored, including drug concentration measurement to ensure adequate concentration in persons > 90 kg;

ETR – etravirin; RPV – rilpivirin; EVG/COBI/TDF/FTC – elvitegravir/kobicistat/tenofovir/emtricitabin; EFV – efavirenz / ETR – etravirine; RPV – rilvipirine; EVG/COBI/TDF/FTC – elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine; EFV – efavirenz.

retrovirusnih lijekova i rifamicina. Od rifamicina danas se i dalje najčešće primjenjuje rifampicin, no on ima i najveći broj interakcija s antiretrovirusnim lijekovima.

Rifampicin je temelj liječenja tuberkuloze u bolesnika koinficiranih HIV-om i preporuča se njegovo davanje tijekom cijelog razdoblja liječenja tuberkuloze. Kombinacije lijekova koje ne uključuju rifampicin povezane su s

većom stopom recidiva [41–43]. Pokazalo se da je intermitentno davanje rifampicina povezano s relapsom tuberkuloze te stvaranjem rezistencije na rifampicin. To se najčešće uočavalo među bolesnicima s uznapredovalim stadijem HIV-bolesti i niskim vrijednostima CD4+ limfocita T [44–46]. Obzirom na to, u bolesnika s vrijednostima CD4+ limfocita T nižima od 100 stanica/μL preporuča se svakodnevno davanje rifampicina tijekom prva dva mjeseca li-

ječenja, a potom nastaviti svakodnevno davanje ili tri puta tjedno tijekom kontinuirane faze [38].

Kombinacije antiretrovirusnih lijekova koje sadrže efavirenz su terapija izbora u bolesnika koji primaju rifamicine u sklopu liječenja tuberkuloze [47]. Obzirom da istovremeno davanje rifamicina snižava serumske koncentracije efavirena [48], postavlja se pitanje je li potrebno povisiti dozu efavirena na 800 mg, posebice u bolesnika težih od 50 kg. Nekoliko opservacijskih studija pokazalo je povoljan virusološki i klinički odgovor među bolesnicima koji su primali dnevnu dozu od 600 mg efavirena u kombinaciji s tuberkulostaticima, ali podaci se poglavito odnose na pripadnike crne rase te na bolesnike iz Azije [49, 50].

Prisutnost rifampicina u liječenju utječe i na snižavanje serumske koncentracije nevirapina [51–54]. Davanje nevirapina povezano je s reakcijom preosjetljivosti kod istovremenog liječenja tuberkuloze [55]. Uvijek kada je moguće, prednost treba dati efavirenu u odnosu na nevirapin.

Rifampin uvelike snižava serumske koncentracije IP te se ne može sa sigurnošću primjenjivati kada se PI-kombinacije daju u standardnoj dozi [56–58]. Kod liječenja tuberkuloze u bolesnika koji primaju PI-kombinaciju, prednost treba dati rifabutinu u odnosu na rifampin ili davati rifampin uz više doze ritonavira. Poznato je da rifabutin dovodi do porasta serumskih koncentracija IP, a IP snižavaju koncentracije rifabutina. Ova spoznaja dovela je do preporuke da se snizi doza rifabutina. Prema američkim smjericama iz 2013. godine, preporuča se davanje rifabutina u dozi od 150 mg dnevno ili 300 mg svaki drugi dan [47]. Treba napomenuti da kod prekida davanja kombinacija PI, dnevnu dozu rifabutina treba povisiti na 300 mg.

U slučaju kada rifabutin nije dostupan, dvostruke doze inhibitora proteaze ili ritonavira mogu ponovno uspostaviti terapijske plazmatske koncentracije IP [56, 59], ali je ovaj pristup povezan s češćim gastrointestinalnim nuspojavama i hepatotoksičnošću.

U bolesnika koji su liječeni kombinacijama s analogima nukleozida, nema interakcije u metabolizmu s rifamicinom te nije potrebna prilagodba doze antiretrovirusnih lijekova. Iznojiazid, kao i analogi nukleozida, mogu dovesti do razvoja periferne neuropatije. Istovremeno davanje, osobito sa stavudinom, treba izbjegavati kad god je moguće [60]. Piridoksin treba davati svim bolesnicima da se izbjegne razvoj neuropatije povezane s izonijazidom.

Rifampin snižava serumske vrijednosti inhibitora integracije raltegravira [61]. Još nije poznato je li potrebno povećavati dozu raltegravira. Preliminarni rezultati istraživanja u kojem se davao raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno odnosno 800 mg dva puta dnevno u bolesnika kod kojih se tuberkuloza liječila rifampinom, pokazalo je podjednaku virusološku supresiju među dvije promatrane

skupine. Rezultati su bili slični kao i u bolesnika liječenih efavirenom [62]. Kako su navedeni rezultati preliminarni, a farmakokinetiska ispitivanja sugeriraju povećanje doze raltegravira, treba biti oprezan prilikom istovremenog davanja raltegravira i rifampina. Ako se pak razmišlja o davanju raltegravira zajedno s rifampinom, preporuča ga se dati u dozi od 800 mg dva puta dnevno.

Koncentracija elvitegravira može biti snižena u prisutnosti rifampina u plazmi, te se njihovo istovremeno davanje ne preporuča. Koncentracija dolutegravira je također snižena kod istovremenog liječenja rifampinom. Udvostručavanje doze dolutegravira dovodi do vrijednosti plazmatskih koncentracija kakve bi bile bez prisustva rifampina [63].

Serumske koncentracije antagonista kemokinskog receptora CCR5 maraviroka su snižene kod istovremenog davanja rifampina. Njihovo istovremeno davanje se ne preporuča, ali u slučajevima kada nema drugog izbora može se pokušati davati maravirok u dozi od 600 mg dva puta dnevno [64]. Serumske koncentracije inhibitora fuzije enfuvirtida ne ovise o istovremenom davanju rifamicina.

Osim što rifampicin djeluje na serumske koncentracije više antiretrovirusnih lijekova, on utječe i na koncentracije antifungika koji se često primjenjuju u bolesnika koinficiranih HIV-om [65]. Tako se primjerice ne smije istovremeno davati rifampin i ketokonazol, a kod istovremenog davanja rifampina i flukonazola dozu antifungika treba povisiti.

## **ZAPOČINJANJE ANTIRETROVIRUSNOG LIJEČENJA KOD KOINFICIRANIH BOLESNIKA**

U osoba koinficiranih tuberkulozom i HIV-om, antiretrovirusno liječenje treba započeti (ili nastaviti) tijekom liječenja tuberkuloze, bez obzira na broj CD4+ limfocita T. Istraživanje SAPIT koje je provedeno među bolesnicima s vrijednostima CD4+ limfocita T nižima od 500 stanica/ $\mu$ L pokazalo je relativno smanjenje stope smrtnosti za 56 % među bolesnicima kod kojih je antiretrovirusno liječenje započeto unutar 6 mjeseci od početka liječenja tuberkuloze u odnosu na bolesnike kod kojih je antiretrovirusno liječenje započeto nakon izlječenja tuberkuloze. Smanjenje stope smrtnosti je viđeno u bolesnika s uznapredovalim stadijem HIV-bolesti, kao i kod onih s višim vrijednostima CD4+ limfocita T [66]. Rezultati kliničkih pokusa pokazali su da antiretrovirusno liječenje treba započeti ubrzo nakon započinjanja liječenja tuberkuloze u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolesti [50, 66, 67]. U bolesnika s višim vrijednostima CD4+ limfocita T, započinjanje ARL se može dogoditi za 2–8 tjedana, ali svakako se ne smije čekati završetak liječenja tuberkuloze.



Optimalno vrijeme za započinjanje ARL u bolesnika s tuberkulozom SŽS-a nije poznato. Stopa smrtnosti u ovih bolesnika je visoka i najčešće se događa unutar mjesec dana od početka bolesti [68].

U bolesnika koji već primaju antiretrovirusne lijekove, ono treba nastaviti uz pojačano praćenje kako bi se na vrijeme uočile interakcija pojedinih lijekova ili razvoj rezistencije, te kako bi se liječenje pravovremeno moglo modificirati.

Osim što postoje interakcije između antiretrovirusnih lijekova i antituberkulotika, postoje i preklapajuća toksičnosti. Tako se primjerice nuspojave od strane gastrointestinalnog trakta i osip mogu javiti kod liječenja lijekovima iz obje navedene skupine. Sindrom sličan gripi opisan je kod liječenja rifampinom, ali i kao jedna od reakcija preosjetljivosti na abakavir. Pojava periferne neuropatije poznata je kod primjene izonijazida, ali i kod primjene stavudina i didanozina. Povišenje vrijednosti jetrenih enzima nađeno je kod većine antituberkulotika, kao i kod većine antiretrovirusnih lijekova.

## IMUNOREKONSTRUKTIVNI INFLAMATORNI SINDROM POVEZAN S TUBERKULOZOM

Imunorekonstruktivni sindrom (IRIS, od engl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*) je pogoršanje kliničkog statusa bolesnika povezano s oporavkom imunološkog sustava nakon imunosupresije [69]. IRIS povezan s tuberkulozom pojavljuje se u dva oblika. Paradoksalni IRIS je kliničko pogoršanje tuberkuloze koje nastaje u bolesnika koji se već liječe antituberkuloticima i/ili antiretrovirusnim lijekovima. Razotkrivajući oblik IRIS-a je kada u času započinjanja antiretrovirusnog liječenja nema tuberkuloze, ali se ona pojavi tijekom liječenja s ARL. Paradoksalni IRIS se klinički očituje pogoršanjem postojećeg kliničkog sindroma [70]. Kao što je prije navedeno, radiološki uzorci u bolesnika s plućnom tuberkulozom uključuju konsolidacije, nodularne uzorke, milijarni uzorak, hilarnu i mediastinalnu limfadenopatiju kao i pleuralne izljeve [69]. Kod IRIS-a, u usporedbi s ranijim snimkama torakalnih organa, nalazimo pogoršanje prethodno opisanih uzoraka [71]. Slično se događa i u drugim organima tako da može doći do pogoršanja limfadenitisa ili tuberkuloze SŽS-a. Razotkrivajući oblik se može pojaviti u bilo kojem organskom sustavu: plućima, limfnim čvorovima, SŽS-u, koštano-zglobnom sustavu. IRIS nastaje češće kada se antiretrovirusno liječenje započinje kod niskih vrijednosti CD4+ limfocita T, visoke viremije i u slučajevima kada je razdoblje između započinjanja liječenja tuberkuloze i uvođenja ARL kratko. Najčešće nastaje unutar prva tri mjeseca od započinjanja antiretrovirusnog liječenja [72]. Paradoksalni IRIS može se pojaviti nakon započi-

njanja liječenja antituberkuloticima i bez popratne primjene antiretrovirusnih lijekova [73]. Ne postoji dijagnostički test kojim se može dokazati IRIS povezan s tuberkulozom. Liječenje je obično simptomatsko. U težim slučajevima primjenjuje se kortikosteroidi [74]. Iako uzrokuje značajan morbiditet, IRIS, osim kod zahvaćanja SŽS-a, ima dobru prognozu.

## Literatura

- [1] Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220–6.
- [2] Global Tuberculosis Report 2012. Geneva WHO, 2013.
- [3] Puljiz I, Begovac J. Tuberculosis in HIV-infected patients in Croatia between 1986 and 2005. *Coll Antropol* 2006; 30 Suppl 2: 53–8.
- [4] Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 3: S201–7.
- [5] Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, i sur. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545–50.
- [6] Whalen CC, Zalwango S, Chiunda A, i sur. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One* 2011; 6: e16137.
- [7] Moore D, Liechty C, Ekwari P, i sur. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS* 2007; 21: 713–9.
- [8] Van Rie A, Westreich D, Sanne I. Tuberculosis in patients receiving antiretroviral treatment: incidence, risk factors, and prevention strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56: 349–55.
- [9] Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker LG, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One* 2012; 7: e34156.
- [10] Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 225–32.
- [11] Lopez-Gatell H, Cole SR, Hessel NA, i sur. Effect of tuberculosis on the survival of women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1134–42.
- [12] Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292–7.
- [13] Padyana M, Bhat RV, Dinesha M, Nawaz A. HIV-Tuberculosis: A Study of Chest X-Ray Patterns in Relation to CD4 Count. *N Am J Med Sci* 2012; 4: 221–5.
- [14] Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 834–44.
- [15] Busi Rizzi E, Schinina V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Cavitary pulmonary tuberculosis HIV-related. *Eur J Radiol* 2004; 52: 170–4.

- [16] Busi Rizzi E, Schinina V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients. *Clin Radiol* 2003; 58: 469–73.
- [17] de Albuquerque YM, Lima AL, Brandao e Silva AC, de Albuquerque Filho ES, Falbo AR, Magalhaes V. Chest radiographic findings in patients with HIV/AIDS and pulmonary tuberculosis. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 951–6.
- [18] Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193: 115–9.
- [19] Kisémbó HN, Boon SD, Davis JL, i sur. Chest radiographic findings of pulmonary tuberculosis in severely immunocompromised patients with the human immunodeficiency virus. *Br J Radiol* 2012; 85: e130–9.
- [20] Visković K, Puljiz I, Begovac J. Pulmonary complications in HIV infection. In: Peros-Golubčić, T: *Lung in Non-Pulmonary and Systemic Disease* 2013; Medicinska naklada: 147–65.
- [21] Garcia GF, Moura AS, Ferreira CS, Rocha MO. Clinical and radiographic features of HIV-related pulmonary tuberculosis according to the level of immunosuppression. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40: 622–6.
- [22] Padmapriyadarsini C, Tripathy S, Sekar L, i sur. Evaluation of a diagnostic algorithm for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: 331–8.
- [23] Ray S, Talukdar A, Kundu S, Khanra D, Sonthalia N. Diagnosis and management of miliary tuberculosis: current state and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 9–26.
- [24] Abi-Fadel F, Gupta K. Acute respiratory distress syndrome with miliary tuberculosis: a fatal combination. *J Thorac Dis* 2013; 5: E1–4.
- [25] Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, i sur. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 2010; 362: 707–16.
- [26] Lewis JJ, Charalambous S, Day JH, i sur. HIV infection does not affect active case finding of tuberculosis in South African gold miners. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1271–8.
- [27] Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, i sur. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993; 96: 1–11.
- [28] Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, i sur. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 903–8.
- [29] Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 601–5.
- [30] Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 384–97.
- [31] Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, i sur. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005–15.
- [32] Dinnes J, Deeks J, Kunst H, i sur. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1–196.
- [33] Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 7–10.
- [34] Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 123–34.
- [35] Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, i sur. HIV coinfection in multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 80–6.
- [36] Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2013 Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed (01/03/2014) [F1].
- [37] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, i sur. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1–207; quiz CE1–4.
- [38] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, i sur. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603–62.
- [39] Marks DJ, Dheda K, Dawson R, Ainslie G, Miller RF. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 339–45.
- [40] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472–7.
- [41] Khan FA, Minion J, Pai M, i sur. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1288–99.
- [42] O'Donnel MM, Souza Carvalho S, Gadelha AJ, i sur. Poor response to tuberculosis treatment with regimens without rifampicin in immunosuppressed AIDS patients. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 272–5.
- [43] Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1244–51.
- [44] Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, i sur. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4473–5.
- [45] Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, i sur. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 280–3.
- [46] Perlman DC, Segal Y, Rosenkranz S, i sur. The clinical pharmacokinetics of rifampin and ethambutol in HIV-infected persons with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1638–47.
- [47] Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents February 12, 2013. <http://AIDSinfo.nih.gov>

- [48] Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, i sur. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 681–90.
- [49] Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1299–302.
- [50] Havlir DV, Kendall MA, Ive P, i sur. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482–91.
- [51] Ribera E, Pou L, Lopez RM, i sur. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 450–3.
- [52] Oliva J, Moreno S, Sanz J, i sur. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003; 17: 637–8.
- [53] Autar RS, Wit FW, Sankote J, i sur. Nevirapine plasma concentrations and concomitant use of rifampin in patients coinfecting with HIV-1 and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005; 10: 937–43.
- [54] Cohen K, van Cutsem G, Boule A, i sur. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 389–93.
- [55] Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, i sur. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther* 2008; 13: 529–36.
- [56] la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, i sur. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1553–60.
- [57] Acosta EP, Kendall MA, Gerber JG, i sur. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3104–10.
- [58] Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, i sur. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 690–7.
- [59] Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D, i sur. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 469–79.
- [60] Breen RA, Lipman MC, Johnson MA. Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals. *AIDS* 2000; 14: 615.
- [61] Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, i sur. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2852–6.
- [62] Grinsztejn B, DeCastro N, Arnold V, et al. Efficacy and Safety of Raltegravir vs Efavirenz for the Treatment of HIV/TB patients: 48-week Results of the ANSR 12 180 TB Trial. Paper presented at: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); March 3–6, 2013; Atlanta USA. Abstract No. 853.
- [63] Dooley KE, Sayre P, Borland J, i sur. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: 21–7.
- [64] Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65 Suppl 1: 38–46.
- [65] Borchering SM, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin drug interactions. II. *Arch Intern Med* 1992; 152: 711–6.
- [66] Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, i sur. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697–706.
- [67] Blanc FX, Sok T, Laureillard D, i sur. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471–81.
- [68] Torok ME, Yen NT, Chau TT, i sur. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1374–83.
- [69] Crothers K, Huang L. Pulmonary complications of immune reconstitution inflammatory syndromes in HIV-infected patients. *Respirology* 2009; 14: 486–94.
- [70] Meintjes G, Lawn SD, Scano F, i sur. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516–23.
- [71] Viskovic K, Begovac J. Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases and the Literature Overview. *Case Rep Infect Dis* 2013; 2013: 323208.
- [72] Meintjes G, Rabie H, Wilkinson RJ, Cotton MF. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. *Clin Chest Med* 2009; 30: 797–810, x.
- [73] Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, i sur. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59: 704–7.
- [74] Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, i sur. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381–90.