



## Common Opportunistic Infections in AIDS patients : Update on Treatment and Prevention

---

**Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)** 

---



เภสัชกรชาญกิจ พุดิเลพงษ์  
โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## วัตถุประสงค์

---

- ทราบลักษณะอาการทางคลินิก การป้องกัน การรักษา และหยุดยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อย
- ทราบลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิก ที่เป็นผลการตอบสนองต่อระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยดีขึ้นหรือฟื้นตัวขึ้น ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี
- ทราบบทบาทของเภสัชกรในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อย



## บทนำ

---


- 1981-1990: รู้จัก รักษา ป้องกัน OIs
- 1991-2000: HAART, รักษา ป้องกัน OIs
- 2000-ปัจจุบัน: CART, เชื้อดื้อยา, รักษา ป้องกัน และการหยุดการป้องกัน OIs



## บทนำ

---

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากตรวจพบอาการของโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
- ในปัจจุบันอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสลดลงอย่างมาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพ
- โรคติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infections) ยังเป็นสาเหตุของความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก



## Effect of HAART on the Incidence and Management of OIs

---

- ART is key to reducing morbidity associated with HIV infection
- Reduces overall mortality in HIV infection
- ART reduces incidence of OIs and improves survival
- Improvement in immune function can resolve or lessen the severity of certain OIs



## OIs ในยุคของ HAART

---

- พบ OIs ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ ARV
- ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังต้องให้การป้องกันและรักษา OIs
  - \* ยังไม่พร้อมรับยา ARV
  - \* ผู้ที่แพ้ยาหรือเกิด ADR จากยา ARV, ล้มเหลวจาก ARV
  - \* ผู้ที่รับ ARV แล้ว CD4 count ยังคงต่ำ
  - \* เกิดการกำเริบของ OIs หลังได้รับยา ARV (IRIS)

**แนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อฉวยโอกาส**

- พบน้อยลงเมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ ซึ่งถือเป็นการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ได้ผลดีกว่าการใช้ยาป้องกัน
- จะป่วยด้วยโรคใดหรือไม่ ขึ้นกับ CD4 count
- การป้องกันดีกว่าการรักษา
- ต้องการการรักษาอย่างต่อเนื่องและป้องกันแบบทุติยภูมิ
- การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

**Initiation of ART in the Setting of an Acute OI (Treatment-Naive Patients)**

- For patients receiving treatment for acute OI, no randomized controlled trials demonstrate better or worse outcomes from initiating ART
- Studies to determine most appropriate timing for initiation of ART are under way

**Initiation of ART in the Setting of an Acute OI (Treatment-Naive Patients)**

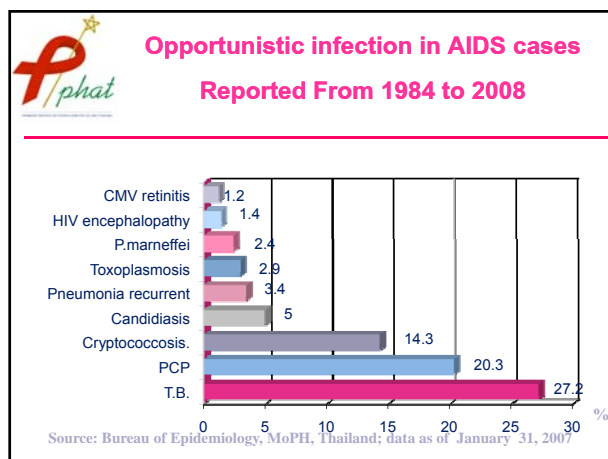
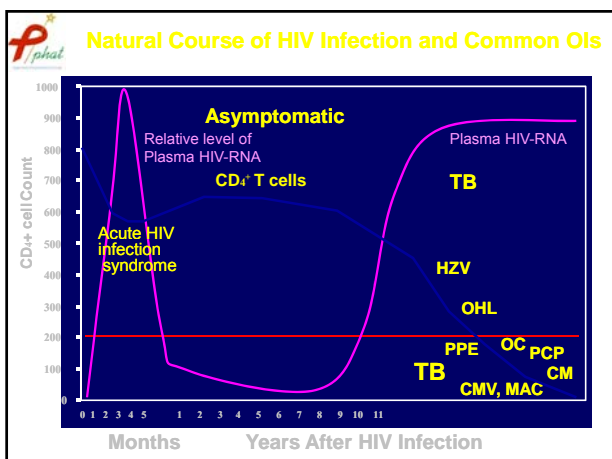
**Potential benefits:**

- Improved immune function may hasten resolution of OI
  - Best recognized for OIs for which therapy has limited effect
- May prevent second OI

**Initiation of ART in the Setting of an Acute OI (Treatment-Naive Patients)**

**Risks:**



- Additive and overlapping drug toxicities
- Drug-drug interactions (especially with TB treatment)
- Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRS)






## การดูแลรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

- การป้องกันการสัมผัสโรค
- การป้องกันปฐมภูมิ (primary prophylaxis)
- การรักษา (Treatment)
- การป้องกันทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)
- การหยุดยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

## Mycobacterium tuberculosis




## MTB: Epidemiology

- Primary TB:
  - Occurs especially in people with advanced HIV infection
  - Comprises about 1/3 of TB cases in HIV patients
- Reactivation of latent TB:
  - More likely in HIV-infected patients
  - 7-10% annual risk in HIV-infected patients with positive tuberculin skin test (TST)
    - In HIV uninfected, 5-10% lifetime risk
- Patients with TB have HIV viral loads and faster progression of HIV

## HIV makes TB worse

- Without T cells get immature response
  - Host response can no longer contain TB organisms that may be present
    - Taken to Lymph Nodes causing adenopathy and dissemination
- May lose innate resistance so have the ability to get re-infected if exposed again
  - Recent infection with post primary TB more common in HIV infected patients as shown in Genotyping studies from NY and SF
- Changes way TB presents-lower lobe, hilar adenopathy, pleural TB, extrapulmonary disseminated disease
- With severe immunosuppression may get no response
  - CT and CXR negative



## MTB: Classification

- Pulmonary TB:
  - Smear positive
    - \* sputum AFB (+) at least 2 times
    - \* sputum AFB (+) 1 times + CXR abnormal (TB)
    - \* sputum AFB (+) 1 times + C/S TB (+)
  - Smear negative
    - \* sputum AFB (-) at least 3 times + clinical manifestations (TB) + CXR abnormal (TB)
    - \* sputum AFB (-) + C/S TB (+)
- Extrapulmonary TB



## MTB: Clinical Manifestations

- อาการของวัณโรคปอดที่พบบ่อย ได้แก่ ไข้ ไอเรื้อรังเกิน 3 สัปดาห์หรือไอเป็นเลือด เมื่ออาหาร อ่อนเพลีย น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ เหงื่อออกตอนกลางคืน เจ็บหน้าอก และหายใจขัด
- ลักษณะทางคลินิกของวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะมีความแตกต่างกันตามระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย
- ในระยะที่ภูมิคุ้มกันยังบกพร่องไม่มาก อาการแสดงของวัณโรคจะเป็นแบบ typical TB และมักพบวัณโรคที่ปอดเป็นส่วนใหญ่ แต่เมื่อภูมิคุ้มกันบกพร่องมาก จะมีอาการแสดงของวัณโรคนอกปอดเพิ่มสูงขึ้น



## MTB: Clinical Manifestations

---

- วัณโรคของต่อมหน้าเหลือง: ต่อมน้ำเหลืองโต ไม่เจ็บ ไม่ร้อน อาจแตกเป็นหนองได้ในที่สุด
- วัณโรคแบบแพร่กระจาย: ลักษณะรอยโรคเป็นจุดเล็กๆ จำนวนมากมายกระจายไปทั่วร่างกาย มักพบในทารกหรือเด็กเล็ก
- วัณโรคของระบบประสาทส่วนกลาง: ส่วนใหญ่มักเป็นแบบเยื่อหุ้มสมองอักเสบ มีไข้ ปวดศีรษะ คอแข็ง มึนงง สับสนและชัก
- วัณโรคของกระดูกและข้อ, วัณโรคในช่องท้อง



## MTB: Diagnosis

---

- ประวัติและลักษณะอาการทางคลินิก
- ภาพถ่ายรังสีทรวงอก
- ตรวจเสมหะ การเพาะเชื้อ การทดสอบความไวของเชื้อ
- ตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ
- วิธีอื่น ๆ เช่น PCR, BACTEC



## MTB: Treatment

---

- จุดมุ่งหมายของการรักษาวัณโรค คือ
  - \* รักษาผู้ป่วยวัณโรคให้หาย
  - \* ป้องกันการตายหรือความพิการจากวัณโรค
  - \* ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ
  - \* ลดการแพร่เชื้อวัณโรคไปสู่บุคคลอื่น
  - \* ป้องกันการเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยที่แพร่เชื้อ



## MTB: Treatment

---


- หลักการเลือกใช้ยา คือ
  - \* เลือกยาที่มีประสิทธิภาพสูงและสะดวกในการใช้ อย่างน้อย 2-3 ชนิดร่วมกัน
  - \* เลือกยาที่มีผลข้างเคียงหรืออาการแพ้ยาน้อย
  - \* เลือกยาที่มีราคาถูกเหมาะสมกับเศรษฐกิจของผู้ป่วย



## MTB: Treatment

---

ระบบยา	สูตรยา	ประเภทผู้ป่วย
1	2HRZE(S)/ 4HR 2HRZE(S)/ 6HE 2HRE/ 7HR	- ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะบวก - ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะลบที่มีรอยโรคมาก - ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดรุนแรงรายใหม่
2	2SHRZE/ 1HRZE/ 5HRE	- ผู้ป่วยล้มเหลว, กลับเป็นซ้ำ, กลับมารักษาหลังขาดยา
3	2HRZ/ 4HR	- ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะลบ หรือผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดรายใหม่ที่มีอาการไม่รุนแรง
4	Second line drugs	- ผู้ป่วยเรื้อรัง



## MTB: First-line drugs


---

ชื่อยา	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยาในระบบให้ยาทุกวัน สำหรับผู้ใหญ่	ขนาดยาในระบบให้ยา สัปดาห์ละ 3 ครั้ง สำหรับผู้ใหญ่ (ช่วงขนาดยา)
Isoniazid (H)	Bactericidal	300 มก./วัน	10 มก./กก. (8-12)
Rifampicin (R)	Bactericidal	≥ 50 กก. ให้ 600 มก./วัน < 50 กก. ให้ 450 มก./วัน	10 มก./กก. (8-12)
Pyrazinamide (Z)	Bactericidal	20-30 มก./กก./วัน	35 มก./กก. (30-40)
Ethambutol (E)	Bacteriostatic	15-25 มก./กก./วัน	30 มก./กก. (25-30)
Streptomycin (S)	Bactericidal	≥ 50 กก. ให้ 1 ก./วัน < 50 กก. ให้ 0.75 ก./วัน	15 มก./กก. (12-18)




## MTB: Second-line drugs

ชื่อยา	ขนาดยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ
Amikacin	15 มก./กก./วัน	หูตึง เสียการทรงตัว
Ciprofloxacin	1,500 มก./วัน	คลื่นไส้ ปวดศีรษะ
Cycloserine	500-1,000 มก./วัน	บวม อารมณ์ผั่นผวน จิตประสาท ซัก
Kanamycin	15 มก./กก./วัน	หูตึง เสียการทรงตัว
Ofloxacin	400-800 มก./วัน	คลื่นไส้ ปวดศีรษะ
Para-aminosalicylic acid (PAS)	8-12 ก./วัน	คลื่นไส้ แน่นท้อง ท้องเสีย ผื่น
Thiacetazone	150 มก./วัน	เบื่ออาหาร ผื่นคัน ตับอักเสบ



## MTB: Management of Drug Resistance


- Multidrug-resistant TB (MDR-TB)
  - High risk of tx failure and relapse; follow closely
  - Consult with specialist
  - Individualize based on resistance pattern, activities of available drugs, extent of disease, comorbid conditions
- Extensively drug-resistant (XDR-TB)
  - Fluoroquinolones + 2<sup>nd</sup> line injectable drugs



## MTB: Monitoring & Adverse Events


Patients with underlying liver disease:

- More frequent clinical and laboratory monitoring
- INH, RIF, and PZA can cause liver toxicity; risk higher in patients taking other hepatotoxic drugs or those with liver disease
- Because of their efficacy, INH, RIF, and PZA still should be used, if possible




## MTB: Monitoring and Adverse Events

- EMB may cause visual disturbances
  - Monthly review of symptoms
  - Monthly visual acuity and color discrimination testing for all patients on dosages that are higher than recommended and all patients on EMB >2 months





## MTB: Antiretroviral Therapy

CD4 counts (cells/mm <sup>3</sup> )	Recommendation Thai Guideline 2006-2007
< 100	Start as soon as possible after patients can tolerate anti-TB treatment
100 - 200	After 2 months of TB treatment
200 – 350	Defer ART and follow CD4 cell count q 3 m
> 350	Defer ART and follow CD4 cell count q 6 m



## MTB: Antiretroviral Therapy


- Receiving non RFP-based anti-TB regimen:
  - Follow as regular HIV guideline
- Receiving RFP-based anti-TB regimen:
  - Efavirenz-based ART: BW < 60 kgs: EFV 600 mg/day and BW ≥ 60 kgs: Efavirenz 800 mg/day
  - Nevirapine 400 mg/day-based ART in patients with BW <60 kgs and no need to start nevirapine 200 mg/day lead-in period
  - Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) 400/400 twice a day
- In case patient can not tolerate EFV, NVP or LPV/RTV and CD4 <100 cells/mm<sup>3</sup>
  - Use non RFP-based ART


---

## Pneumocystis jiroveci Pneumonia


---



## Pneumocystis jiroveci Pneumonia: Epidemiology

---


- Caused by *P jiroveci* (formerly *P carinii*)
- Classified as a fungus
- Ubiquitous in the environment
- PCP may result from reactivation or new exposure
- In immunosuppressed patients, possible airborne spread



## PCP: Clinical Manifestations

---


- Progressive exertional dyspnea, fever, nonproductive cough, chest discomfort
- Subacute onset, worsens over days-weeks
- Chest exam may be normal, or may show bilateral interstitial infiltrates,
- tachypnea, tachycardia (especially with exertion)
- Patients usually have a low oxygen saturation or normal-decreased after exertion



## PCP: Diagnosis

---


- Clinical presentation, blood tests, radiographs suggestive but not diagnostic
  - Organism cannot be cultured
  - Definitive diagnosis should be sought
- Hypoxemia: characteristic, may be mild or severe (PO<sub>2</sub> <70 mm/Hg or A-a gradient ≥ 35 mm/Hg)
- LDH >500 mg/dL is common but nonspecific



## PCP: Diagnosis

---


- CXR: various presentations
  - May be normal in early disease
  - Typical: diffuse bilateral, symmetrical interstitial infiltrates
  - May see atypical presentations, including nodules, asymmetric disease, blebs, cysts, pneumothorax
  - Cavitation or pleural effusion is uncommon (unless caused by a second concurrent process)
- Chest CT, thin-section
  - Patchy ground-glass attenuation
  - May be normal



## PCP: Diagnosis

---


- Definitive diagnosis requires demonstrating organism:
  - Induced sputum (sensitivity <50% to >90%)
  - Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (sensitivity 90-99%)
  - Transbronchial biopsy (sensitivity 95-100%)
  - Open lung biopsy (sensitivity 95-100%)
- Treatment may be initiated before definitive diagnosis is established
  - Organism persists for days-weeks after start of treatment

 **PCP: Diagnosis (histopathology)**




Lung biopsy using silver stain to demonstrate *P jirovecii* organisms in tissue.

Credit: A. Ammann, MD, UCSF Center for HIV Information Image Library

 **PCP: Treatment**


---

- Duration: 21 days for all treatment regimens
- Preferred:
  - Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 15-20 mg/kg/day TMP and 75-100 mg/kg/day SMX IV or PO in divided doses Q 6-8 hours; or TMP-SMX DS 2 tablets TID
    - Adjust dose for renal insufficiency
    - Adverse reactions (seen in 20-85% of patients with AIDS): rash, Stevens-Johnson syndrome, fever, leukopenia, thrombocytopenia, hepatitis, hyperkalemia

 **PCP: Treatment**


---

- Alternative: severe PCP
  - Pentamidine 3-4 mg/kg IV QD
    - Recommended for patients intolerant of TMP-SMX or clinical failure with TMP-SMX; do not combine use
    - Adverse reactions: nephrotoxicity, hypotension, pancreatitis, hypoglycemia, hyperglycemia, leukopenia, fever, electrolyte abnormalities, cardiac arrhythmia

 **PCP: Treatment**


---

- Alternative: mild-to-moderate PCP
  - Primaquine 15-30 mg (base) PO QD + clindamycin 600-900 mg IV Q 6-8 hours or clindamycin 300-450 mg PO Q 6-8 hours
    - Adverse reactions: methemoglobinemia and hemolytic anemia, rash, diarrhea

 **PCP: Treatment**


---

- Alternative: mild-to-moderate PCP
  - Dapsone 100 mg PO QD + TMP 15-20 mg/kg/day PO in divided doses TID
    - Similar efficacy, fewer side effects than TMP-SMX, but more pills
    - Adverse reactions: methemoglobinemia and hemolysis, rash, fever, neutropenia, hyperkalemia

 **PCP: Treatment**

---

- Adjunctive:
  - Corticosteroids (started within 72 hr)
    - For moderate-to-severe disease (room air  $PO_2 < 70$  mm/Hg or A-a gradient  $\geq 35$  mm/Hg)
    - Give as early as possible (within 72 hours)
    - Prednisone 40 mg BID days 1-5, 40 mg QD days 6-10, 20 mg QD days 11-21



## PCP : Primary Prophylaxis

---

**Indication:**


- CD4 < 200 cells/μL, OC, PPE, wasting syndrome
- Unexplained fever for > 2 weeks, AIDS defining illness
- CD4 200-250 cells/μL and cannot to F/U in the next 3 month

**When to consider discontinuation:**

- CD4 > 200 cells/μL on ART > 3 months

**When to restart:**

- CD4 falls to < 200 cells/μL



## PCP: Secondary Prophylaxis

---

**Indication:**


- Completion of PCP acute therapy

**When to consider discontinuation:**

- CD4 >200 cells/μL for >3 months on effective ART

**When to restart:**

- CD4 falls to < 200 cells/μL or
- PCP recurs at CD4 count > 200 cells/μL



## *P jiroveci* Pneumonia: Prophylaxis

---



**Preferred Regimens:**

- TMP-SMX DS 1 tablet PO QD\*
- TMP-SMX SS 1 tablet PO QD


**Alternative Regimens:**

- TMP-SMX DS 1 tablet PO 3 times per week
- Dapsone 100 mg PO QD
- Dapsone 50 mg QD + pyrimethamine 50 mg per week + leucovorin 25 mg per week\*
- Dapsone 200 mg per week + pyrimethamine 75 mg per week + leucovorin 25 mg per week\*

\* Adequate for toxoplasmosis (CD4 <100 cells/μL + positive serology)


## Toxoplasmosis



## *Toxoplasma gondii* Encephalitis: Epidemiology

---

- Caused by the *T gondii*, a protozoan
- Disease usually caused by reactivation of latent tissue cysts
- Primary infection may be associated with acute cerebral or disseminated disease
- Primary infection acquired from tissue cysts in undercooked meat or ingestion of sporulated oocysts (from cat feces) in soil, water, or food
- Occurs primarily in patients with CD4 count <100 cells/μL, especially < 50 cells/μL



## *Toxoplasma gondii* Encephalitis: Clinical Manifestations

---

- Focal encephalitis with headache, confusion, or motor weakness and fever
- Focal neurological abnormalities, may progress to seizures, altered mental status, coma
- Dissemination may occur, with retinochoroiditis, pneumonia, other organ involvement





## Toxoplasma gondii Encephalitis: Treatment

- Preferred:
  - Pyrimethamine 100-200 mg PO first dose, then 50-100 mg PO QD + sulfadiazine 1-2 g PO Q 6 hours, + leucovorin 10 mg PO QD
- Duration: ≥ 6 weeks, longer if extensive disease or incomplete response



## Toxoplasma gondii Encephalitis: Treatment

- Alternative:
  - Pyrimethamine + leucovorin as above + **clindamycin** 600- 1,200 mg IV or 300-450 mg PO Q 6 hours
  - TMP-SMX (10 mg/kg TMP and 50 mg/kg SMX) IV or PO BID
  - Pyrimethamine + leucovorin as above + **azithromycin** 900-1,200 mg PO QD or **clarithromycin** 500 mg PO BID
  - **TMP-SMX** 10-15 mg of TMP IV or PO BID
  - **Clindamycin 600 mg PO TID + Doxycycline 100 mg PO BID or Azithromycin 1,250 mg PO OD**



## Toxoplasma gondii Encephalitis: Treatment

- Adjunctive corticosteroids if indicated for treatment of mass effect; monitor closely and discontinue as soon as possible
- Anticonvulsants if history of seizures; continue at least through period of acute therapy



## Toxoplasmosis: Primary Prophylaxis

### Indication:

- Positive toxoplasma IgG + CD4 <100 cells/μL

### When to consider discontinuation:

- CD4 >200 cells/μL for 3 months on effective ART

### When to restart:

- CD4 falls to <100-200 cells/μL



## Toxoplasmosis: Primary Prophylaxis

### Preferred Regimen:

- TMP-SMX DS 1 tablet PO QD

### Alternative Regimens:

- Dapsone 50 mg PO QD + pyrimethamine 50 mg PO per week + leucovorin 25 mg PO per week
- Dapsone 200 mg per week + pyrimethamine 75 mg per week + leucovorin 25 mg per week



## Toxoplasmosis: Secondary Prophylaxis

### Indication:


- Should be initiated upon completion of acute therapy for toxoplasmosis, unless immune reconstitution occurs with effective ART

### When to consider discontinuation:

- CD4 > 200 cells/μL for 6 months on effective ART + completed acute therapy + asymptomatic

### When to restart:

- CD4 falls to < 200 cells/μL



## Toxoplasmosis: Secondary Prophylaxis



---

**Preferred Regimen:**

- Sulfadiazine 500-1,000 mg QID + pyrimethamine 25-50 mg PO QD + leucovorin 10-25 mg PO QD

**Alternative Regimens:**

- Clindamycin 300-450 mg PO Q 6-8 hours + pyrimethamine 25-50 mg QD + leucovorin 10-25 mg QD
- TMP-SMX 5 mg of TMP IV or PO BID





## Cryptococcal Meningitis

---




---



## Cryptococcosis: Epidemiology

---


- Caused by *Cryptococcus neoformans* 2 varieties, *C. neoformans* var. *neoformans* and var. *gattii*
- Most cases seen in patients with CD4 count < 50-100 cells/ $\mu$ L
- 5-8% prevalence in HIV-infected patients in developed countries before widespread use of effective ART (14.31% in Thailand)
- Incidence much lower with use of ART



## Cryptococcosis: Clinical Manifestations

---


- Subacute meningitis or meningoencephalitis (most common presentation)
  - Fever, malaise, headache
  - Neck stiffness, photophobia, or other classic meningeal signs and symptoms in 25-35% of cases
  - Lethargy, altered mental status, personality changes (rarely)
- Acute illness with nuchal rigidity, seizures, focal neurologic signs observed in developing countries



## Cryptococcosis: Clinical Manifestations

---


- Disseminated disease is common: often pulmonary infection with or without meningeal involvement
  - Cough, dyspnea, abnormal chest X ray
- Skin lesions
  - Papules, nodules, ulcers, infiltrated plaques seen in disseminated disease



## Cryptococcosis: Diagnosis

---


- Detection of cryptococcal antigen (CrAg) in CSF, serum
- India ink stain (lower sensitivity)
- Blood culture (positive in 75% of those with cryptococcal meningitis)
- Patients with positive serum CrAg should have CSF evaluation to exclude CNS disease
- CSF findings
  - Mildly elevated protein, normal or slightly low glucose, few lymphocytes, many organisms
  - Elevated opening pressure



## Cryptococcosis: Treatment

---


- Cryptococcal meningitis is fatal if not treated
- Treatment consists of 2 stages: induction (2 weeks) and consolidation (8 weeks or until CSF cultures are sterile)
- This is followed by chronic maintenance therapy (lifelong, unless immune reconstitution on ART)



## Cryptococcosis: Treatment

---

- Preferred:
  - Induction: **amphotericin B 0.7 mg/kg IV QD** ± flucytosine 25 mg/kg PO QID, or liposomal amphotericin B 4 mg/kg IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID
  - Consolidation: **fluconazole 400 mg PO QD**
  - Chronic maintenance: **fluconazole 200 mg PO QD**



## Cryptococcosis: Treatment

---


- Alternative:
  - Induction: amphotericin B 0.7 mg/kg IV QD, or **fluconazole 400-800 mg PO or IV QD for 2 weeks (for less severe disease)**, or fluconazole 400-800 mg PO or IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID for 4-6 weeks
  - Consolidation: **itraconazole 200 mg PO BID**
  - Chronic maintenance: **itraconazole 200 mg PO QD**



## Cryptococcosis: Treatment

---

- Elevated intracranial pressure (ICP) associated with cerebral edema, clinical deterioration, and higher risk of death
- Opening pressure should always be measured when lumbar puncture (LP) is performed
- Management of elevated ICP:
  - Daily LP with removal of CSF, or CSF shunting if LP is not effective or not tolerated



## Cryptococcosis: Adverse Events


---

### Amphotericin toxicity

- Nephrotoxicity: azotemia, hypokalemia
  - Mitigated by intravenous hydration prior to amphotericin B infusion
- Infusion related: chills, fever, headache, vomiting
  - Mitigated by pretreatment with acetaminophen, diphenhydramine, or corticosteroids
- Rarely: hypotension, arrhythmia, neurotoxicity, hepatic toxicity

### Flucytosine toxicity

- Bone marrow: anemia, leukopenia, thrombocytopenia
- Liver, GI, and renal toxicity



## Cryptococcosis: Primary Prophylaxis

---

### Indication:

- CD4 falls to < 100 cells/ $\mu$ L

### When to Consider Discontinuation:


- CD4 > 100-200 cells/ $\mu$ L for 6 months on effective ARV therapy

### When to Restart:

- CD4 falls to < 100 cells/ $\mu$ L

### Preferred Regimen:

- Fluconazole 400 mg PO weekly



## Cryptococcosis: Chronic Maintenance Therapy

---

**Indication:**


- Upon completion of acute therapy

**When to Consider Discontinuation:**

- Completed initial treatment + asymptomatic + CD4 > 100-200 cells/ $\mu$ L for 6 months on effective ARV therapy

**When to Restart:**

- CD4 falls to < 100-200 cells/ $\mu$ L



## Cryptococcosis: Chronic Maintenance Therapy



---

**Preferred Regimen:**


- Fluconazole 200 mg PO QD

**Alternative Regimen:**

- Itraconazole 200-400 mg PO QD
- Amphotericin B 0.6-1 mg/kg 1-3 times per week


## Penicilliosis



## Penicilliosis

---


- *Penicillium marneffeii* is a dimorphic fungus
- endemic in Southeast Asia (especially Northern Thailand and Southern China)
- Disseminated penicilliosis is the clinical manifestation for 14% of patients with AIDS in northern Thailand
- Most cases seen in patients with low CD4+ T lymphocyte counts, usually < 50 cells/ $\mu$ L



## Penicilliosis: Clinical Manifestations

---


- fever, skin lesions, weight loss, and bone marrow, LN and hepatic involvement.
- Skin lesions consist of a generalized papular rash; some of the papules might have central umbilication resembling molluscum contagiosum, commonly appear on the face, ears, extremities, and occasionally the genitalia.
- Patients with hepatic penicilliosis have fever, abdominal pain, hepatomegaly, and a marked  $\uparrow$  in serum alkaline phosphatase levels.



## Penicilliosis: Treatment

---

- Preferred:
  - Induction: amphotericin B 0.6-0.7 mg/kg IV QD for 2 weeks followed by itraconazole 400 mg/day for a subsequent duration of 10 weeks
- Alternative:
  - Itraconazole 200 mg PO TID x 3 days then 200 mg BID for 10-12 weeks
- Chronic maintenance: itraconazole 200 mg PO QD with meal



## Penicilliosis: Primary Prophylaxis

---

**Indication:**


- CD4 falls to < 100 cells/ $\mu$ L (in endemic areas with high incidence)

**When to Consider Discontinuation:**

- CD4 >100-200 cells/ $\mu$ L for 6 months on effective ARV therapy

**When to Restart:**

- CD4 falls to < 100 cells/ $\mu$ L



## Penicilliosis: Chronic Maintenance Therapy

---

**Indication:**


- Upon completion of acute therapy

**When to Consider Discontinuation:**

- Completed initial treatment + asymptomatic + CD4 > 100-200 cells/ $\mu$ L for 6 months on effective ARV therapy

**When to Restart:**

- CD4 falls to < 100-200 cells/ $\mu$ L



## Penicilliosis: Chronic Maintenance Therapy


---

**Preferred Regimen:**

- Itraconazole 200 mg PO QD with meal

**Alternative Regimen:**

- Amphotericin B 1 mg/kg q weekly




## OIs: Primary prophylaxis

---

CD4 counts (cells/mm <sup>3</sup> )	OI prophylaxis	Drugs
< 200	PCP, Toxoplasmosis	Cotrimoxazole 2 x 1
< 100	+ Cryptococcosis	Fluconazole 400 mg weekly
< 50	+ MAC	Clarithromycin (250) 2 x 2 or Azithromycin 1,000-1,250 mg/wk

\* avoid initiation of co-trimoxazole simultaneously with ARV




## Management of Acute OIs in the Setting of ART

---

**Three scenarios:**

- OI in patient with immunologic and virologic failure on ART
  - Clinical failure of ART
  - Start treatment for OI
  - Modify ART for better virologic control



## Management of Acute OIs in the Setting of ART

---

- OI occurs >12 weeks after initiation of ART in patients with CD4 count >200 cells/ $\mu$ L and suppressed HIV RNA
  - May be difficult to determine whether IRIS or new OI due to incomplete immunity
  - Start treatment for OI
  - Continue ART; consider modifying ART if CD4 response to ART is suboptimal



## Management of Acute OIs in the Setting of ART

3. OI occurs shortly after initiation of ART (within 12 weeks)
  - Subclinical infection unmasked by early immune reconstitution (not failure of ART)
  - Start treatment for the OI
  - Continue ART



## Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

- immune restoration disease (IRD)
- immune restoration syndrome (IRS)
- Immune rebound illness
- immune recovery disease
- immune response reactions
- immune reconstitution disease
- immune reconstitution syndrome
- immunorestitution disease
- paradoxical reactions



## Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

- กลุ่มอาการและอาการแสดงที่ตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ อันเป็นผลจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ฟื้นตัวขึ้นหรือดีขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ARV มีปริมาณไวรัสในเลือดลดลง และระดับ CD4 ที่เพิ่มสูงขึ้น
- OI ที่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างดี หรือ
- OI ชนิดใหม่ที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยมาก่อน หรือมาในรูปแบบที่ไม่ใช่การติดเชื้อ



## ระยะเวลาการเกิด

- มักจะเกิดขึ้นภายใน 1 - 6 เดือนแรกหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี
- ส่วนใหญ่จะเริ่มปรากฏอาการภายหลังจากการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีในช่วงแรก ๆ โดยพบได้บ่อยในช่วง 2 - 12 สัปดาห์แรกของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี



## พยาธิกำเนิด

- ปฏิกริยาตอบสนองระหว่างเชื้อโรคที่มีชีวิตหรือตายแล้วแต่ตรวจไม่พบหรือหลบซ่อนอยู่ในร่างกายกับภาวะภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น
- ปฏิกริยาระหว่างแอนติเจนของเชื้อโรคกับภาวะภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น
- ปริมาณและคุณภาพของระดับภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น แบ่งได้เป็น 2 ระยะ
  - ระยะที่ 1: ช่วง 2 - 3 เดือนแรก หลังเริ่ม ARV ↑ memory cells อย่างเร็ว
  - ระยะที่ 2: หลัง 2 - 3 เดือนหลังเริ่ม ARV ↑ naive cells อย่างช้า
- ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมของผู้ป่วย



## ภาวะ IRIS ในผู้ใหญ่


- กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 ต่ำ ๆ โดยเฉพาะต่ำกว่า 50 เซลล์/ลบ.มม. และไม่เคยได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน
- อุบัติการณ์: ประมาณร้อยละ 10 - 32 ของผู้ป่วยทั้งหมด
- ภาวะ IRIS ที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ ส่วนใหญ่ร้อยละ 60 มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Cryptococcus neoformans*



## ปัจจัยเสี่ยง

---


- เพศชาย
- อายุน้อย
- ระดับ CD4(%CD4), CD4/CD8 ratio ที่ต่ำมากในขณะที่เริ่มยา ARV
- ปริมาณไวรัสในเลือดที่สูงมากในขณะที่เริ่มยา ARV
- VL ↓ หรือ CD4 ↑ อย่างรวดเร็ว หลังจากได้รับ ARVs ในสัปดาห์แรก ๆ หรือเดือนแรก ๆ ของการรักษา



## ปัจจัยเสี่ยง


---

- ได้รับการวินิจฉัย OIs ในขณะที่ยังไม่ได้รับยา ARV
- เริ่มยา ARV ในเวลาที่ใกล้เคียงกับการรักษา OIs
- ได้รับการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีด้วยสาร cytokine เช่น IL-2
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของลักษณะของยีนที่เกี่ยวข้องกับสาร cytokines




## ลักษณะทางคลินิก

สาเหตุ	อาการทางคลินิก
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Paradoxical reaction (Prolong fever มากกว่า 101.5°F), Increasing respiratory symptoms, New or worsening lymphadenopathy (mediastinal or peripheral), CXR worsening, Worsening of pulmonary symptoms and infiltrates, New or increasing pleural effusions Extrapulmonary presentations (Expanding CNS lesions, Skin or visceral abscesses, Bone lesions, Hypercalcemia, Hepatosplenomegaly, Arthritis, Osteomyelitis, Nephritis, Meningitis, Epididymo-orchitis)
Viral hepatitis (B,C)	Worsening hepatitis



## ลักษณะทางคลินิก

สาเหตุ	อาการทางคลินิก
MAC and other atypical mycobacteria	Localized lymphadenitis, High fever, Paravertebral abscesss, Osteomyelitis, Nacrotizing subcutaneous nodules, Bursitis, Myositis, Adrenal insufficiency, Hypercalcemia
CMV	CMV retinitis, vitreitis, uveitis, Encephalitis, pneumonitis, Pseudotumoral colitis
HSV	Erosive herpes simplex, Encephalitis, Recurrent oraanogenital
VZV	Acute retinal necrosis, Increase rate of shingles, Encephalon



## ลักษณะทางคลินิก

สาเหตุ	อาการทางคลินิก
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Recurrence of meningitis increased WBC (primarily lymphocytes) in CSF, Cutaneous cryptococcosis (recurrent abscesses), Pulmonary cryptococcosis, Necrotizing pneumonitis, Necrotizing mediastinal and cervical lymphadenitis, Intracranial cryptococcoma
PCP	Pneumonitis (patchy aveolar or reticulonodular infiltrates), High fever, Severe acute respiratory failure, Worsening pulmonary symptoms, Severe hypoxia
Toxoplasmosis	Encephalitis
Microsporidium spp.	Keratoconjunctivitis



## เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ IRIS

---

- ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วย ARVs และมีอาการทางคลินิกของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหรือมะเร็งที่ผิดปกติ (atypical presentation)
- มีปริมาณ VL ลดลงอย่างน้อย 1 log 10
- มีระดับ CD4 ที่เพิ่มขึ้นภายหลังได้รับยาต้านเอชไอวี
- มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นและจำเพาะเจาะจงต่อเชื้อก่อโรคที่เกี่ยวข้อง
- อาการที่เกิดขึ้นหายเป็นปกติได้เองโดยไม่ต้องได้รับยาต้านจุลชีพหรือยาเคมีบำบัดที่จำเพาะเจาะจง ในขณะที่ผู้ป่วยยังได้รับยาต้านเอชไอวีอย่างต่อเนื่อง




## หลักการรักษาภาวะ IRIS

1. สืบค้นหาสาเหตุหรือเชื้อก่อโรคที่สงสัย
2. ให้การรักษาที่จำเพาะเจาะจงกับ OI นั้น ๆ ในกรณีที่เกิดภาวะ IRIS ที่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงเล็กน้อย อาจไม่จำเป็นต้องให้การรักษาใด ๆ เพิ่มเติม
3. ให้การรักษาด้วยยา ARVs อย่างต่อเนื่อง



## หลักการรักษาภาวะ IRIS

4. กรณีที่มีภาวะ IRIS ที่มีความรุนแรงมาก เช่น Encephalitis, Cerebritis, Cerebral edema, Acute respiratory distress symptoms (ARDS) ให้พิจารณาหยุดยา ARVs ไว้ชั่วคราวก่อน และให้การรักษา OIs นั้น ๆ ให้เรียบร้อยก่อน แล้วจึงค่อยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีอีกครั้ง
5. กรณีที่มีการอักเสบที่รุนแรง พิจารณาให้ยา corticosteroids (prednisolone รับประทานขนาด 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) หรือ NSAIDs ร่วมด้วยในการรักษา



## การป้องกัน


- การซักประวัติ
- ตรวจร่างกายเบื้องต้นโดยละเอียด
- การส่งตรวจตา
- การส่งเลือดเพาะเชื้อ

เพื่อตรวจหาเชื้อ MAC ก่อนเริ่มให้ยา ARVs โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 ต่ำกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม.



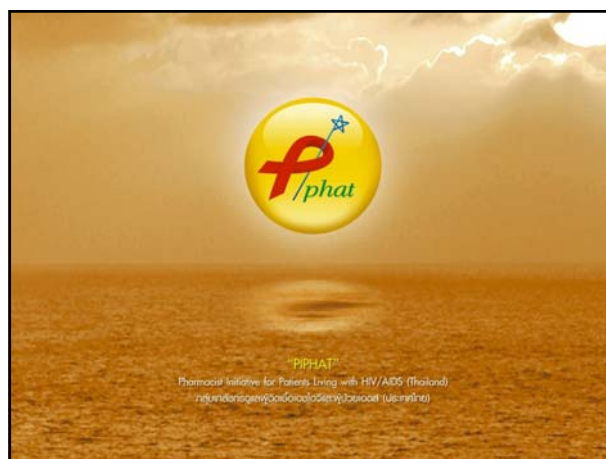
## Drug therapy problems

- Need for additional drug therapy
- Unnecessary drug therapy
- Improper drug selection
- Dosage too low/ Dose too high
- Adverse drug reaction
- Drug Interaction
- Non-adherence
- Medication errors



## บทสรุป

- การรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งที่มีความสำคัญและจำเป็นในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยโรคเอดส์
- เกสัชกรเป็นหนึ่งในทีมสหสาขาวิชาชีพที่มีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้
- เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น





## Case 1

- ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 30 ปี ภูมิลำเนาเดิม จ.พะเยา อาชีพรับจ้าง มาพบแพทย์ด้วยอาการไข้สูง ไอ อ่อนเพลีย ปวดท้อง ท้องเสีย น้ำหนักลด
- PE:  
 GEN: good conscious, cachexia Wt 45 kg Ht 165 cm  
 VS: T 38.6°C BP 110/70 HR 80 RR 25  
 HEENT: Mild pale, oral thrush (+)  
 LUNG: WNL  
 HEART: Normal S1 and S2, no murmur  
 ABD: Soft, non tender with hepatomegaly, splenomegaly  
 EXT: Skin lesion (umbilicated papules)

## Case 1

- Lab: - WBC 5,200, Hb 10.2, Hct 30.6, MCV 78.2, Plt 135,000  
 - LFT: AP 185, SGPT 35, SGOT 35, TB 0.5, DB 0.1  
 - Serum Cryptococcus antigen: negative  
 - Sputum AFB: negative x 3 days  
 - Bone marrow biopsy: basophilic, spherical, oval yeast-like organisms with clear central septation

Med: Co-trimoxazole 2 x 1 OD

คำถาม: ให้ท่านระบุแผนการรักษาสำหรับผู้ป่วยรายนี้

## Case 1

- หลังจากนั้นประมาณ 4 เดือน ผู้ป่วยมารับการรักษาต่อเนื่องตามแพทย์นัด แพทย์สั่งยาให้ 1 เดือน ดังนี้ คือ
- Co-trimoxazole SS 2 x 1 OD
- Itraconazole (200) 2 x 1 OD with meal
- Fluconazole (200) 2 cap weekly

คำถาม: ยาที่ผู้ป่วยได้รับมีความเหมาะสมหรือไม่อย่างไร

## Case 1

- ต่อมาอีก 1 เดือน แพทย์นัดผู้ป่วยมาเข้าโครงการรับยาต้านไวรัสเอดส์ ผลตรวจ CD4+ (% CD4+) = 120(9)
- แพทย์เริ่มยา ARV ด้วยสูตรยา GPO-vir S30 และให้ยาสำหรับป้องกัน OIs เหมือนเดิม แล้วนัดผู้ป่วย 2 สัปดาห์ พร้อมผลตรวจ AST, ALT ก่อนพบแพทย์

คำถาม: ระบุยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยควรได้รับ

พิจารณาปัญหาการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่ผู้ป่วยได้รับ

## Case 2

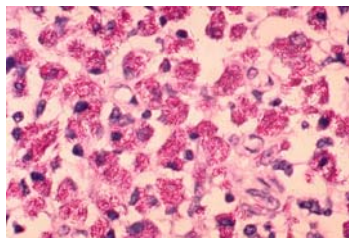
- A 33 year old woman with a CD4 count of 30 cells/mm<sup>3</sup> initiates antiretroviral therapy with a regimen of AZT + 3TC + nevirapine (NVP)
- Initially she feels better, but 3 weeks later she returns complaining of fevers, night sweats, and swollen lymph nodes
- Physical examination is remarkable for:
  - Fever of 38.7 C
  - Bilateral axillary enlarged, tender lymph nodes
  - Weight 120 lbs (unchanged from when she initiated ART)

## What is likely responsible for her symptoms?

- A. She is having a toxic reaction to her ART medications
- B. Her ART regimen is not working, as evidenced by development of a new opportunistic infection
- C. Her ART regimen is working so well that her newly strengthened immune system is reacting against a previously unrecognized infection
- D. I have no idea what is going on with her

## Case continued

- You order diagnostic tests including blood cultures and a biopsy and culture of her enlarged lymph nodes



Gram stain of lymph node:  
acid-fast bacilli  
in macrophages

## Immune Reconstitution Syndrome

- Reflects newly invigorated immune system mounting an inflammatory response against an infection that was previously clinically silent in the face of severe immunodeficiency
- Common among patients with robust rise in CD4 count (e.g., over 100 cells/mm<sup>3</sup>) in the first several weeks following initiation of ART
- Typically managed by continuing ART and administering anti-inflammatory medications to control symptoms, such as NSAIDs and/or steroids
- Occasionally discontinuation of antiretrovirals is necessary

## Clinical Presentation & Course of Common IRS

IRD	Clinical Manifestations	Onset	Typical Course
MAC	Lymphadenitis, high fever, infiltrates on chest x-ray	1 - 12 wk	Resolves with continued ART and anti-MAC therapy, may require corticosteroid therapy
CMV	Retinitis and vitritis	1 - 2 mo	Resolves with continued ART and anti-CMV therapy
	Uveitis	2 mo - 2y	Macular edema, epiretinal membrane formation, cataracts
Herpes zoster	Localized	1 - 4 mo	Resolves with acyclovir therapy
TB	Fever, worsening infiltrates/effusion on chest film, mediastinal and peripheral lymphadenopathy	1 - 6 wk	Resolves with continued ART and antituberculous therapy; may require corticosteroid therapy
Cryptococcal meningitis	New headache, meningismus, increased number of white blood cells in cerebrospinal fluid	1 wk - 8 mo	Resolves with continued ART and antifungal therapy

IRD, immune restoration disease; MAC, Mycobacterium avium complex; CMV, cytomegalovirus.

Qazi NA et al. AIDS Reader 12(10):452-457, 2002.