

HBV-HIV ve HCV-HIV KOENFEKSİYON TEDAVİSİ

Uz.Dr.Funda Şimşek
SB Okmeydanı EAH Enfeksiyon
Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji
KLİMİK Kongresi-Mart 2013

HIV/HBV KOENFEKSİYONU

- HIV ile enfekte bireylerin üçte ikisi hepatit B virusu ile karşılaşmış olup, yaklaşık %10-15'inde kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmaktadır.

Alter M, Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepato 2006;44:6-9

Konopnicki et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005;19:593-601

HIV/HBV KOENFEKSİYONU

- Ülkemizde yapılan bir çalışmada HIV ile enfekte bireylerin %40'ının HBV ile karşılaştığı ,
- %4'ünde kronik HBV enfeksiyonu olduğu saptanmış.

HIV'in HBV Enfeksiyonunun Seyrine etkisi

- HIV hepatit B enfeksiyonunun progresyonunu hızlandırmakta ve siroz riskini artırmaktadır.
- HIV/HBV koenfekte kişilerde yüksek HBV replikasyonu sonucu hızlı progresyon ve siroz riski 4.2 kat artmaktadır.
- Hücresel immünitinin bozulmasına bağlı olarak HBV DNA çok yüksek iken karaciğer enzimleri genellikle orta seviyelerde seyretmektedir.
- İnflamatuvar aktivitenin düşük olmasına karşın ileri fibroz ve siroz sıktır.

Colin JF et al. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10

HIV'in HBV Enfeksiyonunun Seyrine etkisi;

- CD4 lenfosit sayısı düşük saptanan HIV/HBV koenfekte bireylerde karaciğer ilişkili mortalite riski daha fazladır.
- Viral replikasyonun kontrolü ile immunsupresyon derecesi arasında korelasyon bulunmaktadır
- Anti HBs oluşmuş HIV ile enfekte kişilerde hepatit B reaktivasyonu gelişebilir.

Weber R et al. Liver -related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Archives of internal medicine 2006;166:1632-41

Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. J Hepatol 2006;44:44-8,20.

HBV'nin HIV Enfeksiyonu Seyri Üzerine Etkisi

- HBV'nin HIV enfeksiyonunun progresyonuna olumsuz katkısı olmamaktadır.
- ART altındaki HIV/HBV koenfekte kişilerde hepatoksisite riski artar.

- Hoffman CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:402-9
- Hoffman CJ et al. Hepatitis B virus infection and response to antiretroviral therapy in a South Africa ART Program. *Clin Infect Dis* 2008;47:1479-85
- Crane M et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus coinfecting individuals after the initiation of HBV active antiretroviral therapy. *J of Infect Diseases* 2009;199:974-81

HIV / HBV Koenfeksiyonu Tanısı

- Tüm HIV ile enfekte bireylerde Hepatit B testleri yapılmalı,
- HBsAg-Anti HBcIgG-Anti HBs istenmeli,
- HBsAg pozitif ise;
- HBV DNA,Anti Delta antikoru,HBeAg-AntiHBe,ALT,AST,proteinler,bilirubinler,kan sayımı,AFP,PTZ,USG,
- İzole Anti HBc pozitif ise okült enfeksiyon araştırılmalı.

TEDAVİ

- HIV/HBV koenfeksiyonunda tedaviye erken başlanmalı
- Tedavi hedefleri;
 - Viral replikasyonu baskılamak
 - HbeAg serokonversiyonu
 - ALT düzeyinin normale dönmesi
 - Karaciğer inflamasyonu, siroz, hepatosellüler karsinom gelişme riskini azaltmak
- Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. J Hepatol 2006;44:44-8
- Srtrader DB et al. American Association for the study of Liver Diseases. diagnosis, management and treatment hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-71

HBV tedavisinde kullanılan ilaçlar ve HIV'e etkileri

İlaç	Doz	HIV'e etki
Adefovir	10 mg/gün	yok
FTC(Emptricitabin)	200mg/gün	var
Entekavir	0.5 mg/gün	var
3TC(Lamivudin)	100 mg/gün	var
Telbivudin	600 mg/gün	yok
Tenofovir	300 mg/gün	var
Peg-INFalfa2a	180mcg haftada1	var
Peg-INFalfa2b	1.5 m/kg haftada 1	var

TEDAVİ

- Tedavi kararı verirken;
- İlk basamak Hepatit B için tedavi endike mi?
- İkinci basamak HIV enfeksiyonunun durumuna göre uygun tedavi seçimi
- HIV/HBV koenfeksiyonunda kime ne zaman hangi tedavi başlanması gerektiğine hasta bazında karar verilmelidir.

TEDAVİ

- Kronik HBV/HIV koenfeksiyonu olan kişilerde hepatit B tedavi endikasyonu, HIV enfeksiyonu olmayan kronik HBV enfeksiyonu olan kişiler ile aynıdır.
- HBV ve HIV enfeksiyonu için tedavi endikasyonu bulunmayan hastalara tedavi verilmez.

HIV enfeksiyonu için tedavi başlanması gereken hastalar

- HBsAg pozitif hastada HIV enfeksiyonu için tedavi endikasyonu varsa; HBV enfeksiyonunun derecesi gözönüne alınmaksızın her iki virusa da etkili tedavi başlanır.
- 1. seçenek; TDF+FTC ile NNRTI veya PI kombinasyonudur.
- Alternatif olarak; TDF+3TC ile NNRTI veya PI kombinasyonudur.

Erken ART almak istemeyen ve HBV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda;

- HBV enfeksiyonu tedavisi ALT düzeyi normalin iki kat üzerinde , HBV DNA düzeyi 10 000 000 kopya/ml nin altında ise, PegIF ile yapılabilir.
- Alternatif olarak Adefovir veya Telbivudin de kullanılabilir.
- HIV enfeksiyonunda etkili olabilecek hiçbir ilaç koenfeksiyonlu hastada HBV enfeksiyonu için tek başına verilmez.

Tedavi Rehberleri

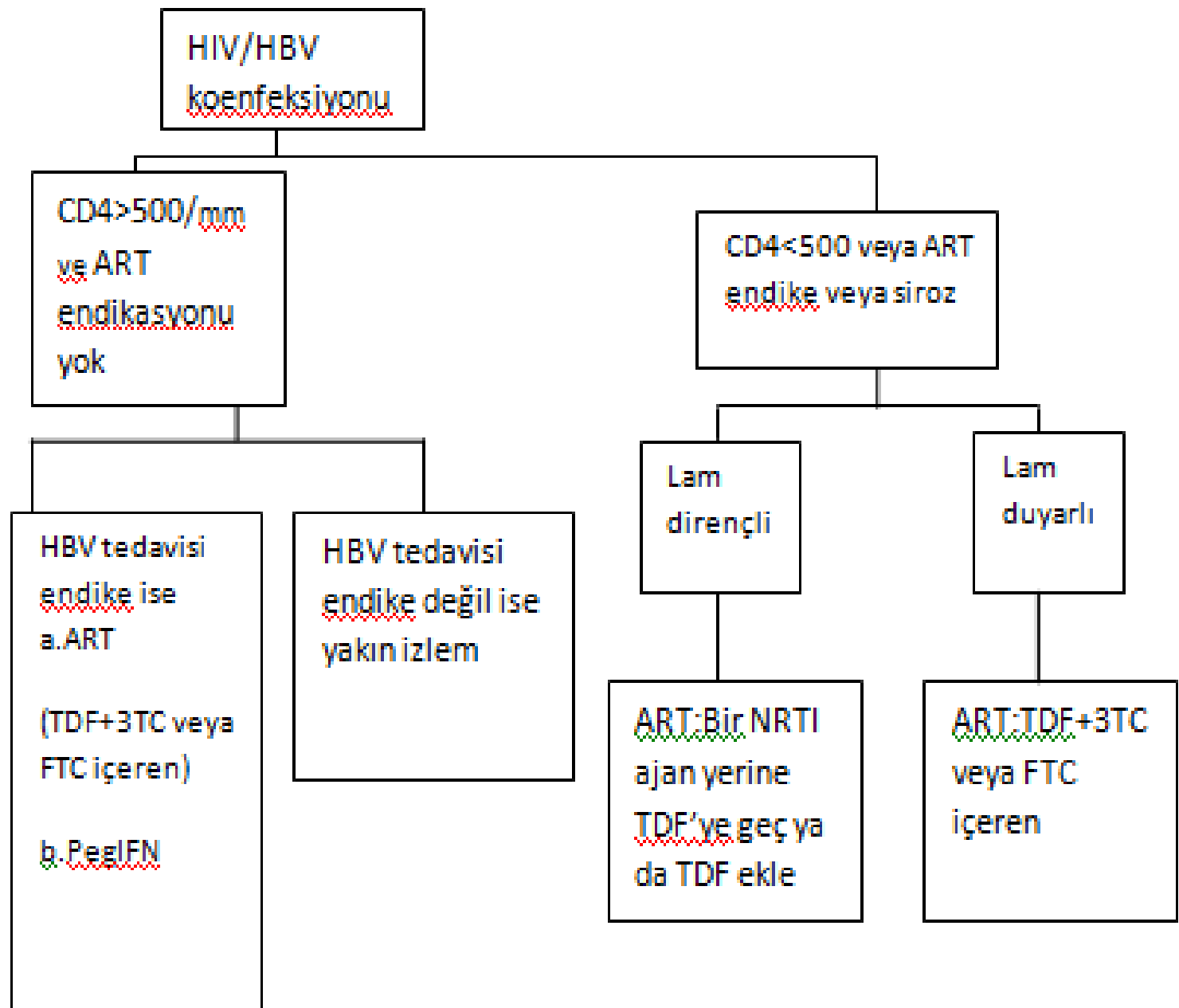
- EACS 2012(Avrupa Antiretroviral tedavi Rehberi) HIV/HBV Koenfeksiyon önerileri
- DHHS 2012(Amerika HIV-1 Antiretroviral Tedavi Rehberi) HIV/HBV Koenfeksiyon Önerileri

Avrupa Antiretroviral Tedavi Rehberi(EACS 2012) HBV/HIV Koenfeksiyon Tedavi Önerileri

- 1-Siroz veya ileri fibroz
- 2- HBV DNA >2000 IU/ml
- 3- ALT sürekli normalin iki katından yüksek ise tedavi önerilir.
- Karaciğer biyopsisi çoğu hastada önerilmemektedir.

DHHS 2012(Amerika HIV-1 Antiretroviral Tedavi Rehberi) HIV/HBV Koenfeksiyon Önerileri

- HIV/HBV Koenfeksiyonunda endikasyon varsa ;
TDF+FTC veya TDF+3TC içeren antiretroviral rejimi başlanması,
TDF tedavisi güvenli değilse entekavirin supresif ARV rejimi ile birlikte kullanılması,
ART değişimi gerekli ise ve hastada HBV supresyonu varsa HBV tedavisi devam ederken HIV supresyonu için uygun ARV ajanların tedaviye eklenmesi önerilmektedir.



Şekil 1. HIV/HBV koenfeksiyonunda tedavi önerileri (EACS Rehberi 2012)

Korunma

- Hepatit B serolojisi negatif olan tüm HIV pozitif kişiler hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır.
- İmmunsupresyonun derecesine bağlı olarak aşının etkinliği azalabilir.
- CD4 lenfosit sayısı $< 200/\text{mm}^3$ altında olanlarda önce ART başlanmalı, HBV aşılması daha sonra planlanmalıdır.

Veiga AP et al. Humoral response to hepatitis b vaccination and its relationship with T CD45RA+ and CD45RO+ subsets in Hiv-1-infected subjects. Vaccine 2006;24:7124-8

Korunma

- 3 kez aşılama sonrası anti HBs seviyesi 10 IU/l koruyucu kabul edilmektedir.
 - Yetersiz aşı yanıtı olursa tekrar aşılama önerilir.
(0-1-6 ve/veya 12.ayda çift doz)
 - HIV pozitif kişilerde koruyucu immünite kaybı nedeni ile Anti HBs tetkiki her yıl tekrar edilmeli
-
- Veiga AP et al. Humoral response to hepatitis b vaccination and its relationship with T CD45RA+ and CD45RO+ subsets in Hiv-1-infected subjects. Vaccine 2006;24:7124-8
 - Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? J of Infect Dis 2009;179:489-92
 - Fonseca MO et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to adult dose. Vaccine 2005;23:290-8

HCV/HIV KOENFEKSİYONU

- Bulaşma yollarının benzer olması nedeni ile HIV ve HCV koenfeksiyonu sıktır.
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada koenfeksiyon oranı %6 bulunmuş.

- Karaosmanoglu HK, Aydın OA, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS hastalarında HBV ve HCV prevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2009;14:53-6

HIV'in HCV enfeksiyonunun klinik seyrine etkisi

- Koenfeksiyonunda klinik seyir HIV'e bağlı gelişen immunsupresyonla ilişkili,
- İmmunsupresyon ne kadar belirgin ise hepatit C enfeksiyonu da o kadar hızlı ilerlemektedir.
- HCV monoinfekte olgularda karaciğer yetmezliği veya hepatosellüler karsinoma gelişimi arasında 30-40 yıllık bir zaman varken, HIV ile koenfekte olgularda bu süre 10-20 yıldır.
- Soto B et al.HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis.J Hepatol 1997;26(1):1-5).

HCV'nin HIV'in klinikseyrine etkisi

- HCV 'nin koenfeksiyonda HIV enfeksiyonunun klinik seyrine belirgin etkisi yoktur.

HIV/HCV koenfekte olguların tanı-takibi

- Anti HCV+, HCV RNA +
- Karaciğer durumunun değerlendirilmesi
 - Fibrozis
 - Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi
 - Siroz tanısı

Tedavi öncesi

- HCV RNA, genotip
- IL28B, otoantikörler, tiroid fonksiyonları

Tedavi sırasında

- karaciğer enzimleri, Cd4, HCV RNA, TSH

HIV/HCV Koenfeksiyonunda Tedavi

- CD4 sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan tüm olgulara ART başlanması önerilir.
- CD4 sayısı $<350/\text{mm}^3$ olan hastalarda önce ART başlanmalı ve HCV enfeksiyonu tedavisinden önce CD4 sayısının yükseltilmesi hedeflenir.
- CD4 sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan hastalarda önce HCV enfeksiyonu tedavisi önerilmektedir.
- European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults 2012. Version 6.1-november 2012

HCV/HIV koenfeksiyon tedavisi

- Koenfekte olgularda ART başladıktan sonra transaminazlarda yükselme olabilir,
 - ART ile iyileşen immun sistemin hepatit c enfeksiyonuna geliştirdiği inflamatuvar yanıtı bağlı,
 - Uzun dönemde ART'nin HCV'nin klinik seyrini iyileştirdiği gösterilmiş.
-
- Shafran SD et al. Early initiation of antiretroviral therapy:the current best way to reduce liver-related deaths in HIV/Hepatitis C virus co-infected patients.J Acquir Immun Defic Syndr 2007 15;44(5):551-6

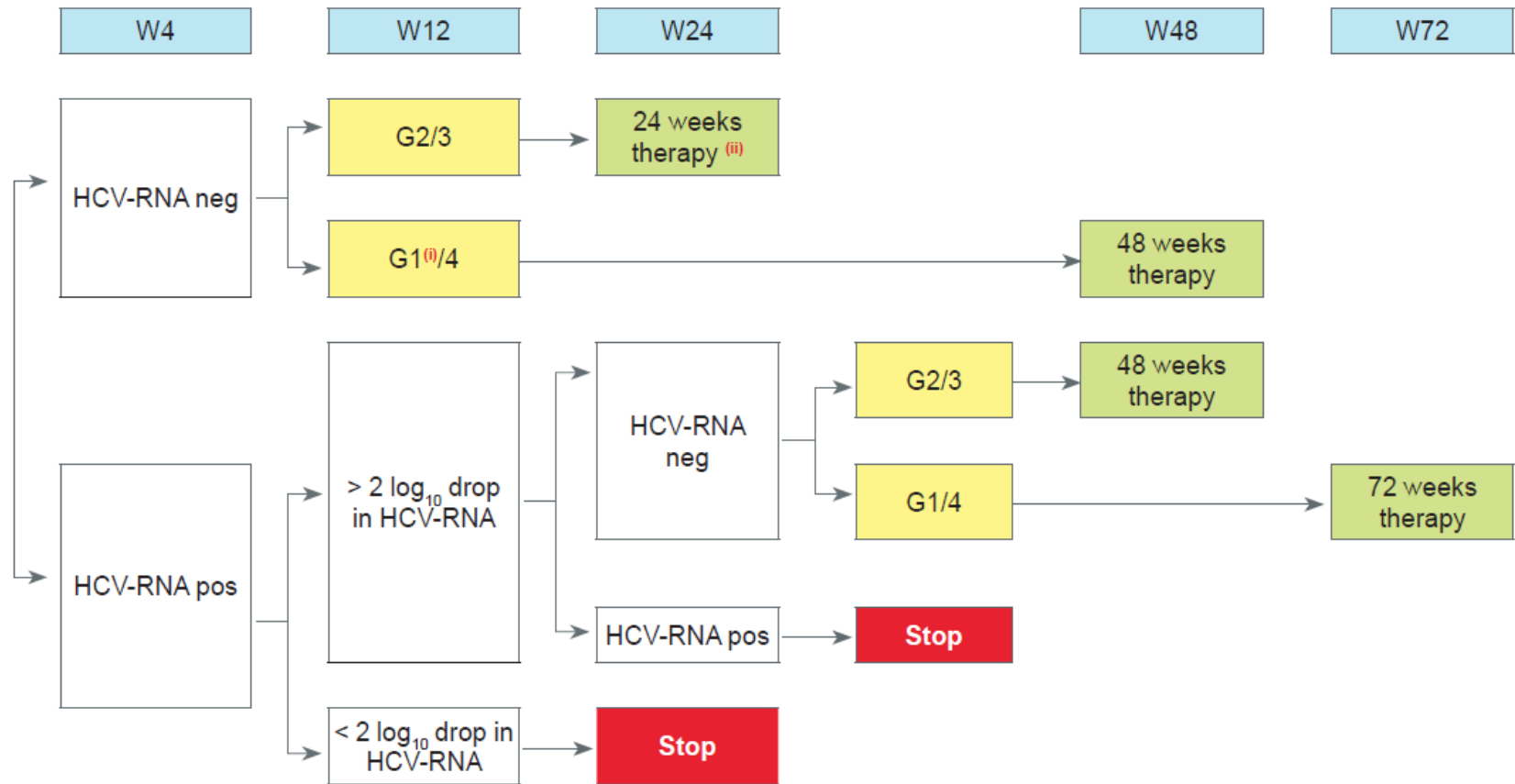
HIV-enfekte olgularda Akut HCV Enfeksiyonu Tedavisi

- Akut hepatit C tanısı aldıktan 4 hafta sonra HCV RNA düzeyinde $< 2\log_{10}$ dan az düşüş varsa tedavi başlanmalıdır.
- $>2\log_{10}$ azalma varsa yakın takip
- Tüm genotipler pegile IF+Ribavirin ile tedavi edilmeli,
- 4. haftada viral yük saptanmıyorsa 24 haftalık tedavi yeterli, yoksa 48 hafta tedavi,
- Tedavinin 12.haftasında viral yükte $2\log_{10}$ dan fazla azalma olmadıysa tedavi sonlandırılabilir.

HIV-enfekte olgularda kronik HCV Enfeksiyonu Tedavisi

- Tedavi HCV monoenfekte hastalardaki gibidir.
- Pegile IF+Ribavirin standart tedavinin temelini oluşturur.
- Interferon tedavisinin HIV enfeksiyonuna negatif bir etkisi gösterilmemiştir.
- İnterferonun lökopeni yan etkisi nedeni ile mutlak CD4sayısında düşüş olabilir.

HCV/HIV koenfekte hastalarda HCV enfeksiyonu için önerilen PegIF+Rbv tedavisi



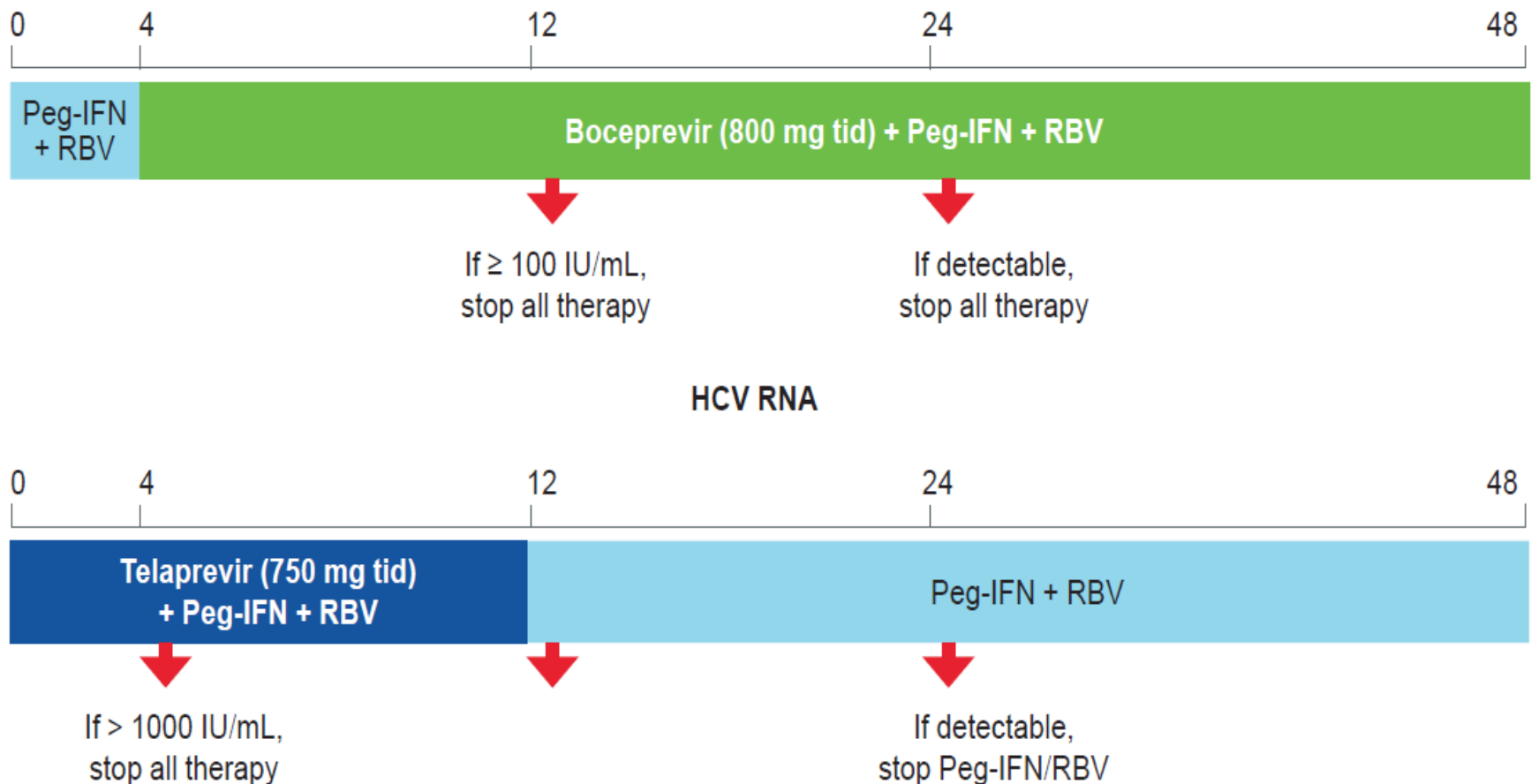
HCV/HIV koenfeksiyon tedavisi

- HIV/HCV Genotip 1 ile koenfekte hastalarda PegileIF+ribavirin tedavisine Boseprevir veya Telaprevir eklenen kombinasyon yeni standart tedavi olarak tanımlanmaktadır.
- Boseprevir veya Telaprevir'in HCV genotip 1 monoenfekte hastalardaki gibi kullanılması öneriliyor.
- European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults 2012.Version 6.1-november 2012

HIV/HCV koenfeksiyonunda Boceprevir ve Telaprevir

- Veriler kısıtlı olmakla birlikte,
- antiretroviral tedavi ile PegIF+Ribavirin kullanan hastalar,
- Bu kombinasyona Boceprevir veya Telaprevir eklenen hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda ikinci grupta cevap oranları daha yüksek bulunmuş.

HBV/HIV koenfeksiyonunda Boceprevir-Telaprevir



ilaç etkileşimleri

- Boseprevir ve telaprevir sitokrom P 3A4/5 inhibitörü,
- Boseprevir aldo-keto-redüktaz ile metabolize olur,
- Bu nedenle aynı yolla metabolize olan antiretroviral ilaçlarla etkileşimleri önemlidir.
- www.hep-druginteractions.com

HCV/HIV koenfeksiyon tedavisi

- PegIF+Ribavirin+ HCV NS3/4A PI kombinasyonu başlanacaksa; ART düzenlenmeli,
- Ribavirin ve ddI birlikte verilmemeli(laktik asidoz, pankreatit, hepatosteatoz,
- Zidovudin-Ribavirin anemiye artırır, zidovudin kombinasyonda tercih edilmemelidir.

- HCV genotip 1 ile koenfekte olgularda;
- ART başlanmamış ise Boseprevir veya Telaprevir kullanılabilir,
- 2NRTI+RAL kullanılıyorsa Boseprevir veya Telaprevir kullanılabilir,
- 2NRTI+ATV/r kullanılıyorsa Boseprevir kullanılmaz, Telaprevir kullanılabilir,
- 2NRTI+EFV kullanılıyorsa Boseprevir kullanılmaz, Telaprevir dozu arttırılır.

- ART deneyimli, ya da birkaç grup ilaca direnç geliştirmiş olgularda deneyimli kişilerden görüş alınmalıdır.

