

HIV Pozitif Hastada HBV Koinfeksiyonu Epidemiyolojisi ve Doğal Seyir Olasılıkları



Dr. Orhan YILDIZ

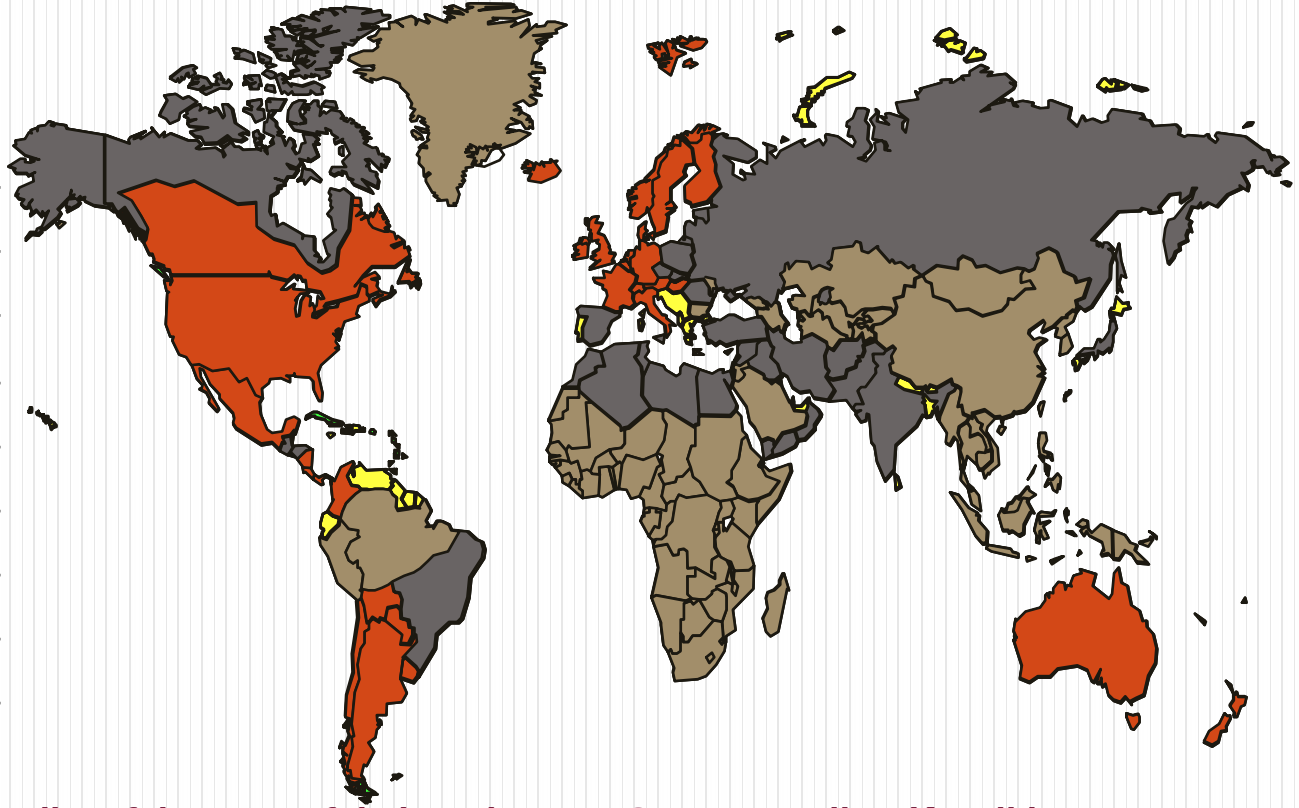
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları AD

HBV Epidemiyolojisi

- Kronik hepatit B en sık görülen enfeksiyonlardan biridir
- HSK veya KC-S nedeniyle erken ölüm riski %15-25
- DSÖ'ye göre
 - ~ 2 milyar kişi HBV ile infekte
 - ~350 milyon KHB
 - ~ 4 milyon/yıl akut olgu
 - ~ 600.000 kişi/yıl HBV'ye bağlı nedenlerle ölmekte

350 milyon KHB taşıyıcısının coğrafik dağılımı

ÜLKE	HBsAg + (%)
Çin	5.3-12
Güney Kore	2.6-5.1
Hindistan	2.4-4.7
Tayvan	10-13.8
Vietnam	5.7-10
Japonya	4.4-13
Afrika	5-19
Rusya	1.4-8
ABD-Avrupa	0.3-12



Kronik enfek. prevalansı

- ≥ % 8 – Yüksek
- %2–7– Orta
- < % 2 – Düşük

Enfeksiyonda baskın yaş

- Perinatal/ erken çocuk.
- Erken çocukluk
- Yetişkin

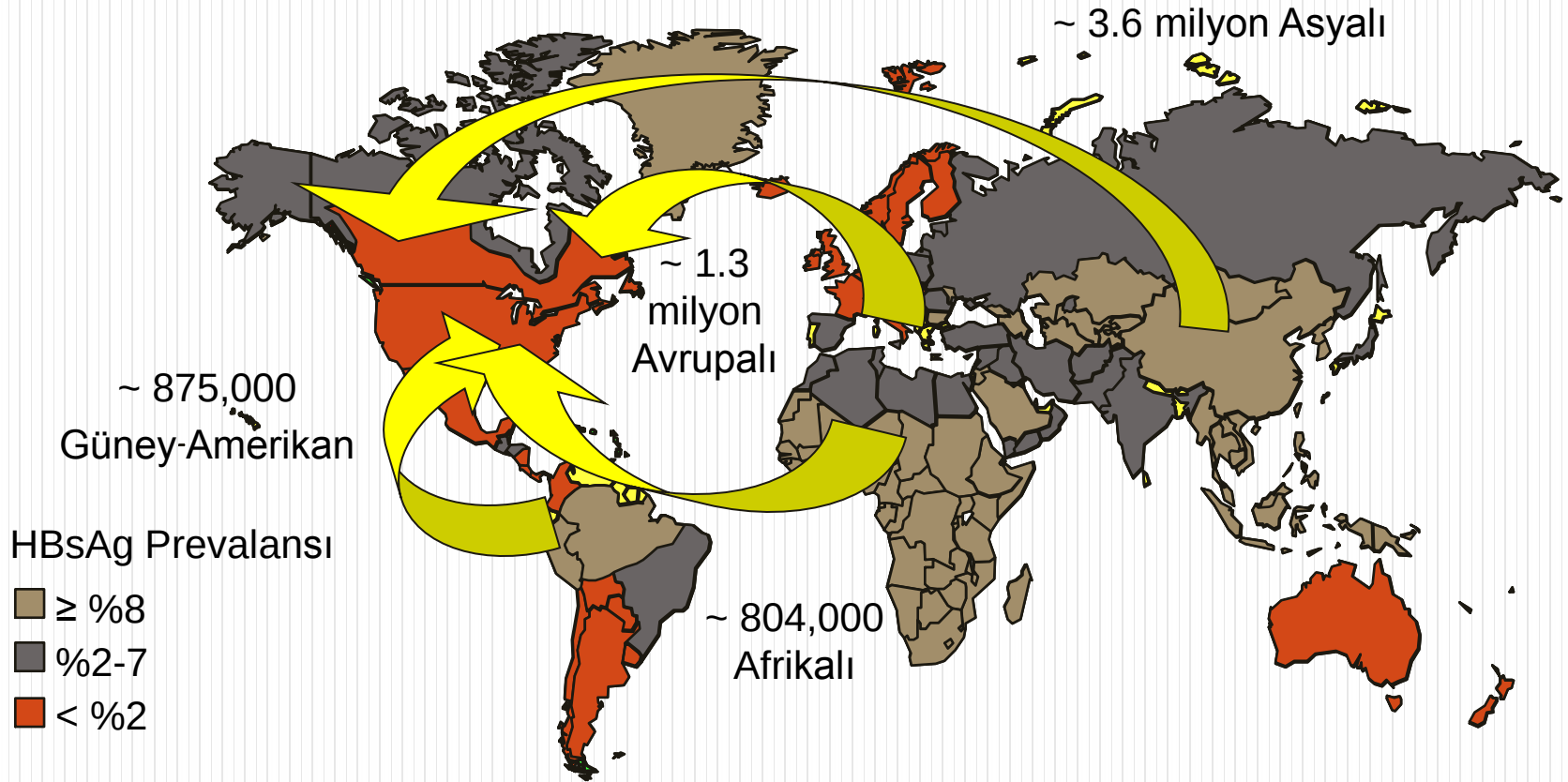
Semptomatik enfeksiyon

- Çok az
- az
- %30-50

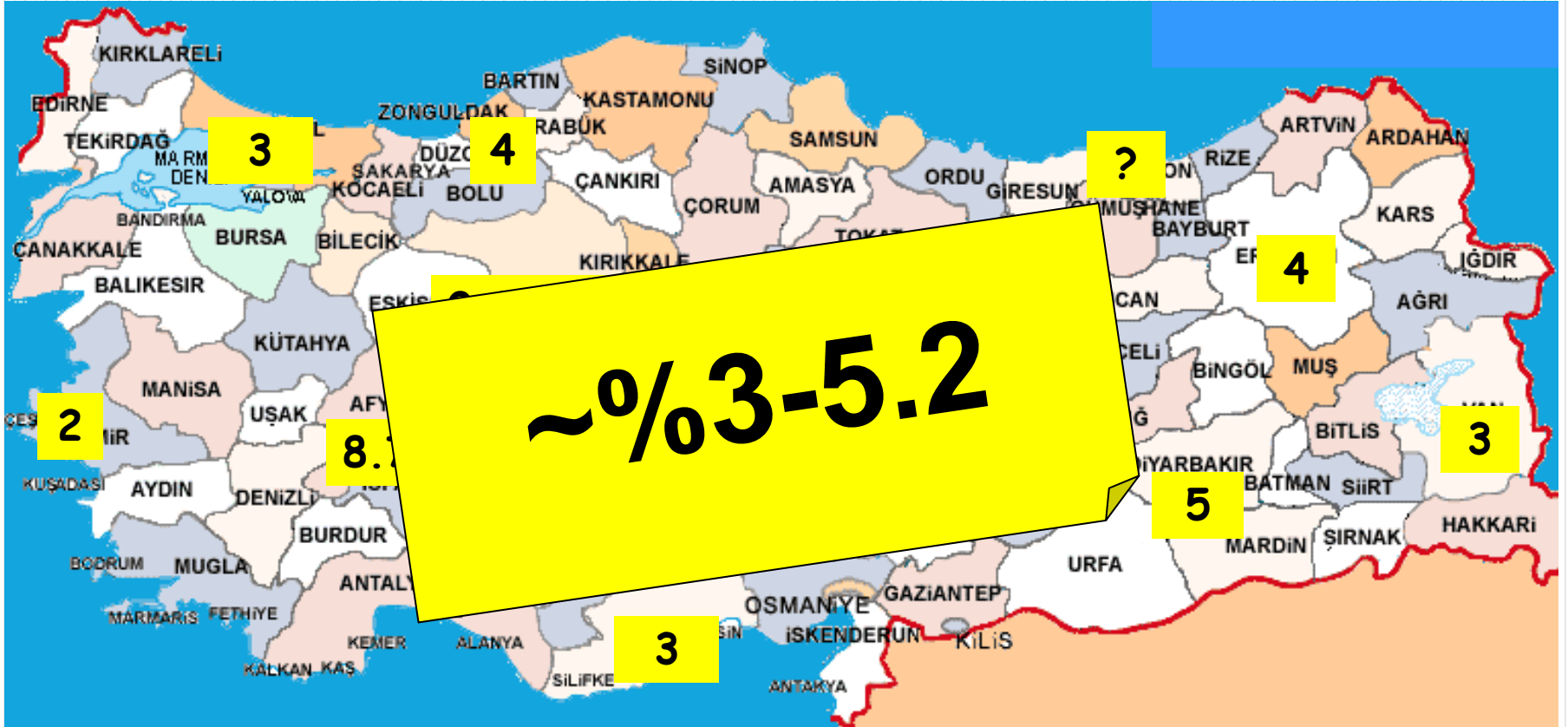
Kronikleşme

- Çok yüksek
- Düşük
- Çok düşük

Kıtalar Arası Göçler (2000-2009)



Türkiye’de HBV epidemiyolojisi



Ülkemizde **~3.5 milyon** kişi taşıyıcı

Ülkemizde yaklaşık **yılda 4000 kişi** HSK nedeniyle kaybedilmektedir

Bulaş Yolları ve Endemisite

- Yüksek endemik bölgelerde primer HBV enfeksiyonu infantlarda veya erken çocuklukta
 - Vertikal geçiş (perinatal temas) veya horizontal geçişle
 - Kronikleşme oranı yüksek
- Düşük endemik bölgelerde primer HBV enfeksiyonu adolosan veya genç erişkinlikte
 - Geçiş yolu: cinsel yol veya İV ilaç kullanımı
- 2000 yılında tüm dünyada güvenli olmayan enjeksiyonlara bağlı ~ 21 milyon HBV enfeksiyonu

Yaş ve İmmun Duruma Göre HBV'nin Kronikleşme Oranları

Yaş	HBsAg Pozitifliği (%)
Yenidoğan	90–100
Çocukluk	20–40
HIV Pozitif olgu	21*
erişkin	>5

* Hadler SC, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 1991;163:454-459.

HBV Bulaş yolları ve risk grupları-1

1. Parenteral bulaş

- Çoğul transfüzyon yapılanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- İV ilaç bağımlıları
- Dövme yaptıranlar
- Sağlık çalışanları
 - Cerrahlar
 - Diş hekimleri
 - Hemşireler
 - Hastabakıcılar
 - Laboratuvar teknisyenleri
 - İlk yardım çalışanları

HBV Bulaş yolları ve risk grupları-2

2. Cinsel temas ile bulaş

- Erkek eşcinseller
- Hayat kadınları
- Çok partnerli heteroseksüeller
- HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri

3. Perinatal bulaş

- HBV taşıyıcı annelerin bebekleri

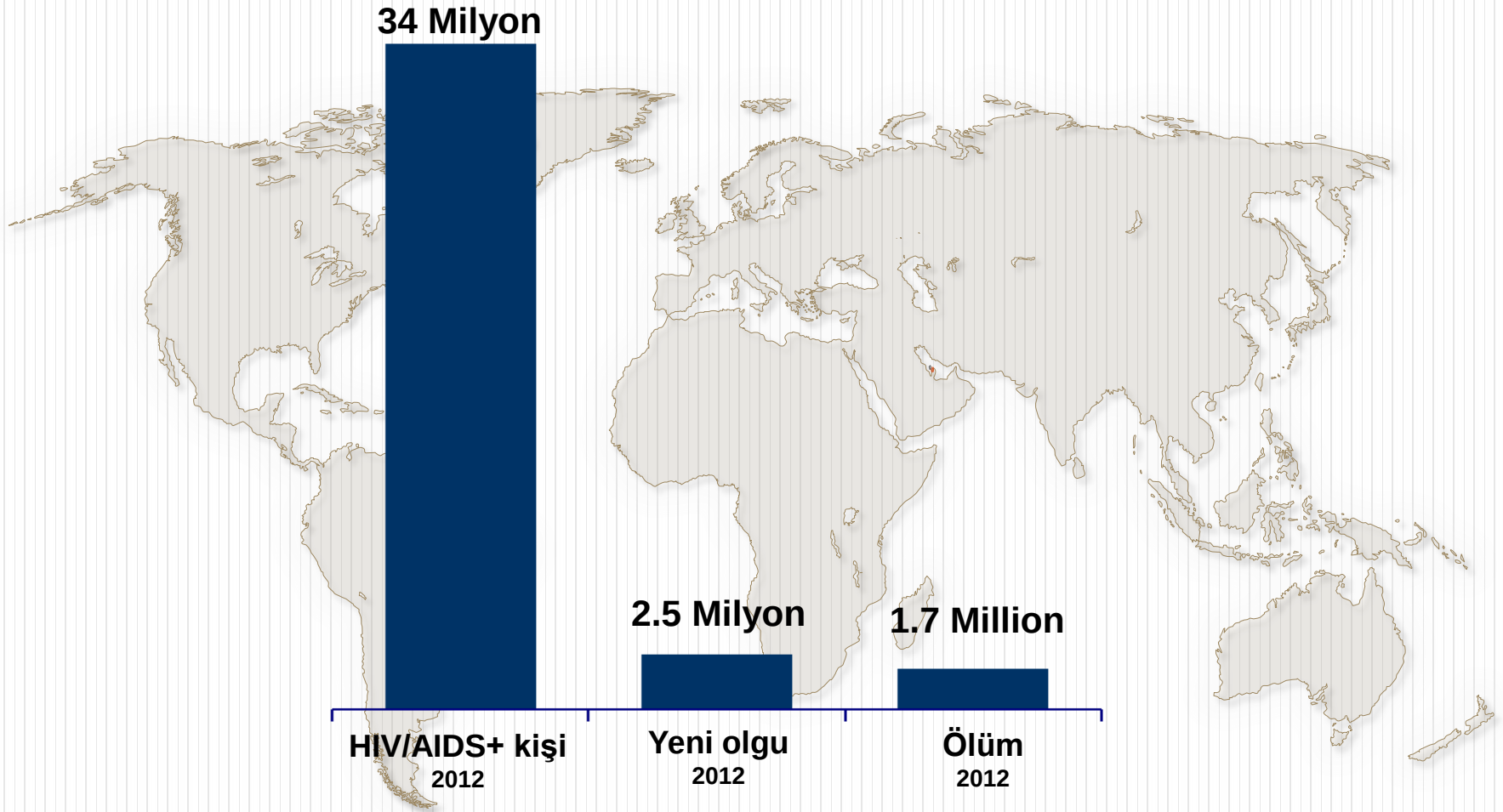
4. Horizontal bulaş

- Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durumda yaşayan kalabalık topluluklar
- Mental özürlüler

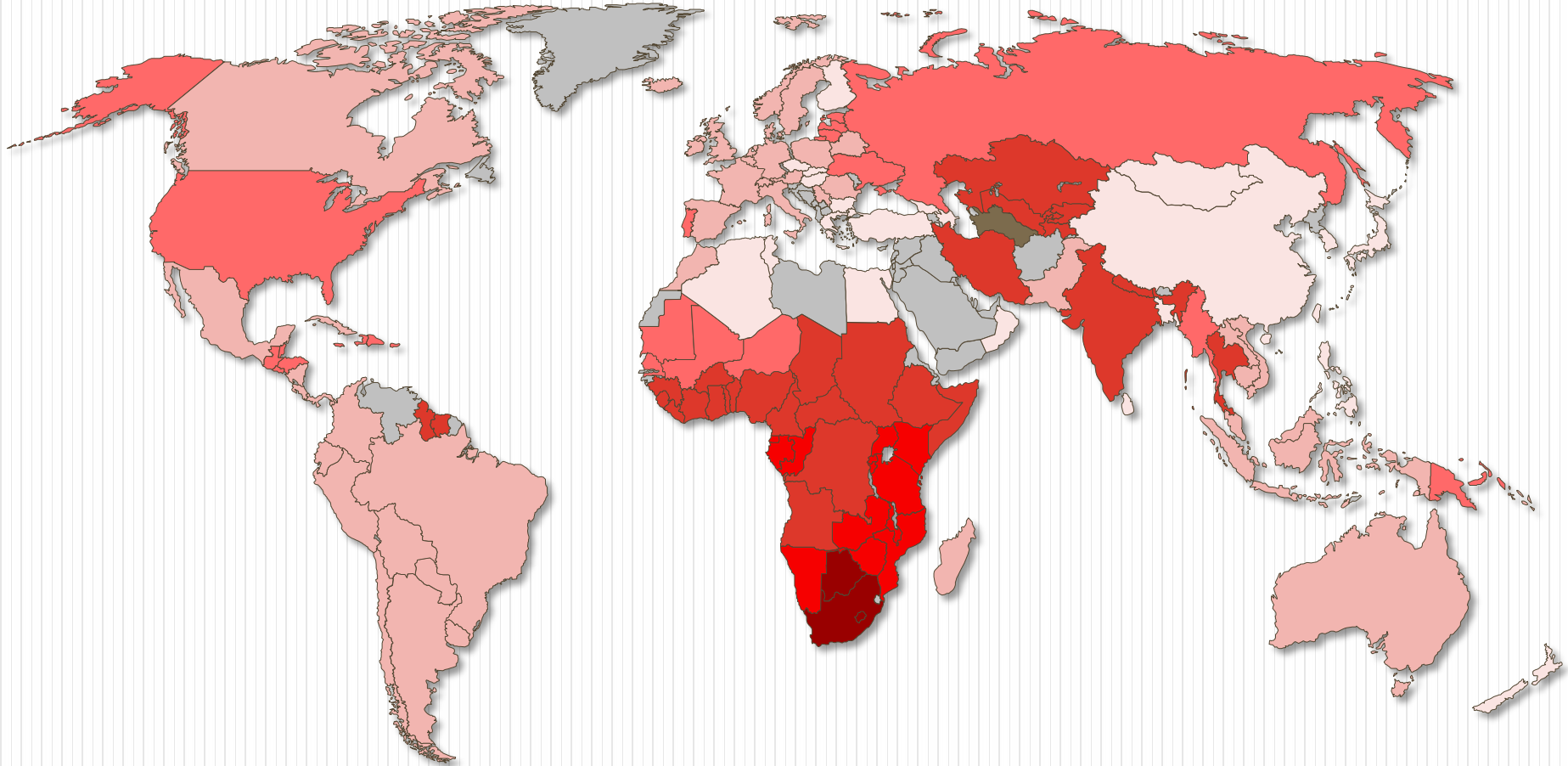
HIV Epidemiyolojisi-1

- DSÖ Aralık 2012 verilerine göre;
- Dünyada 34 milyon HIV infekte kişi yaşamakta
 - 16 milyon kadın
 - 3.4 milyon çocuk (<15 yaş)
- 37.9 milyon kişinin hayatını kaybettiği tahmin ediliyor
- Olguların >%95 gelişmekte olan ülkelerde,
- %84'ü Sahra-altı Afrika, Güney ve Güney-doğu Asya'da
 - 1995 yılından sonra Batı ülkelerinde yeni olgu sayısında artış yok
 - Hindistan, Afrika, Tayland, Doğu Avrupa'da hızlı artış var
- Günümüzde HIV/AIDS hastalığı Sahra-altı Afrika'da birinci, dünyada ise dördüncü ölüm nedeni

HIV Epidemiyolojisi-2



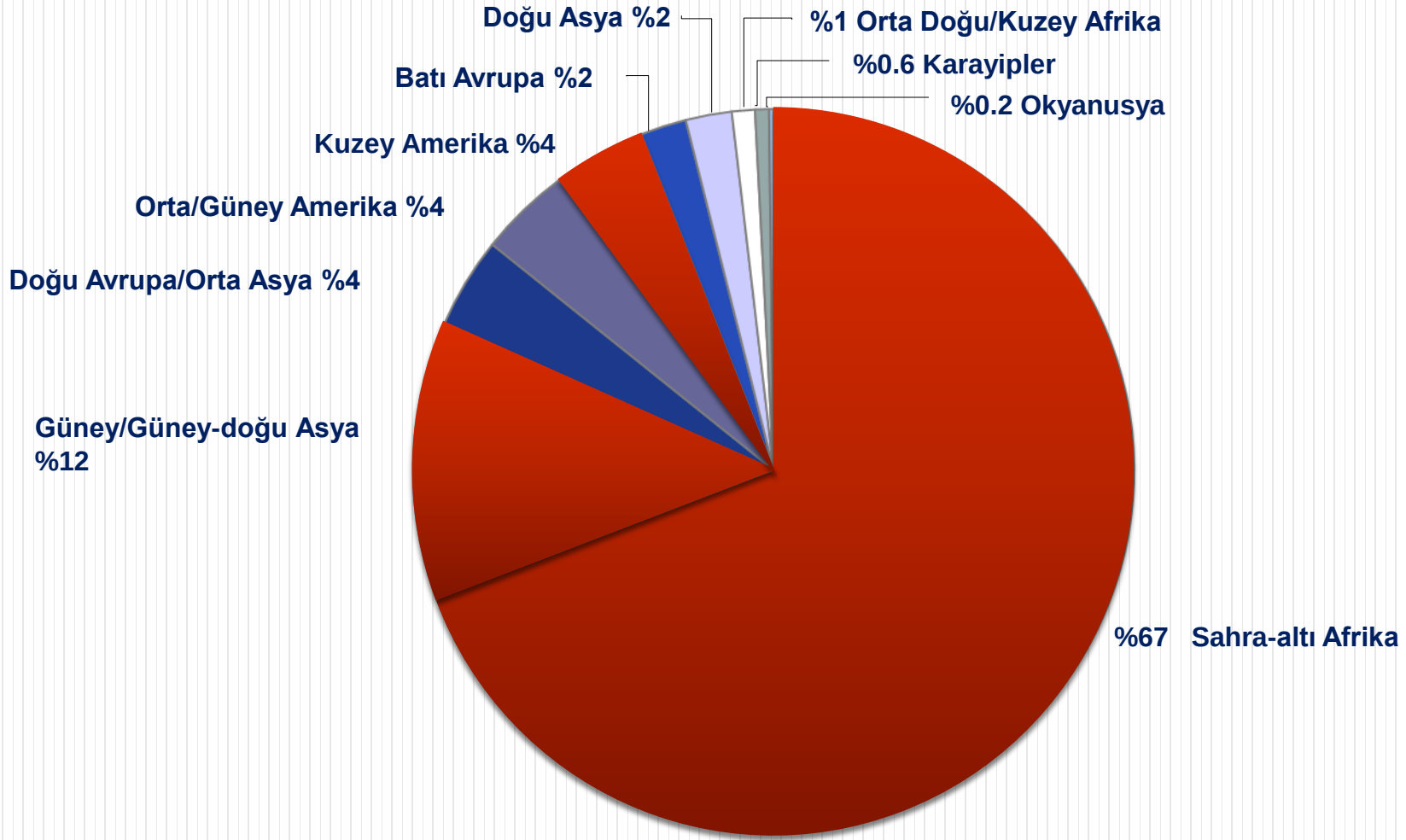
Global HIV Prevalans oranları-2010



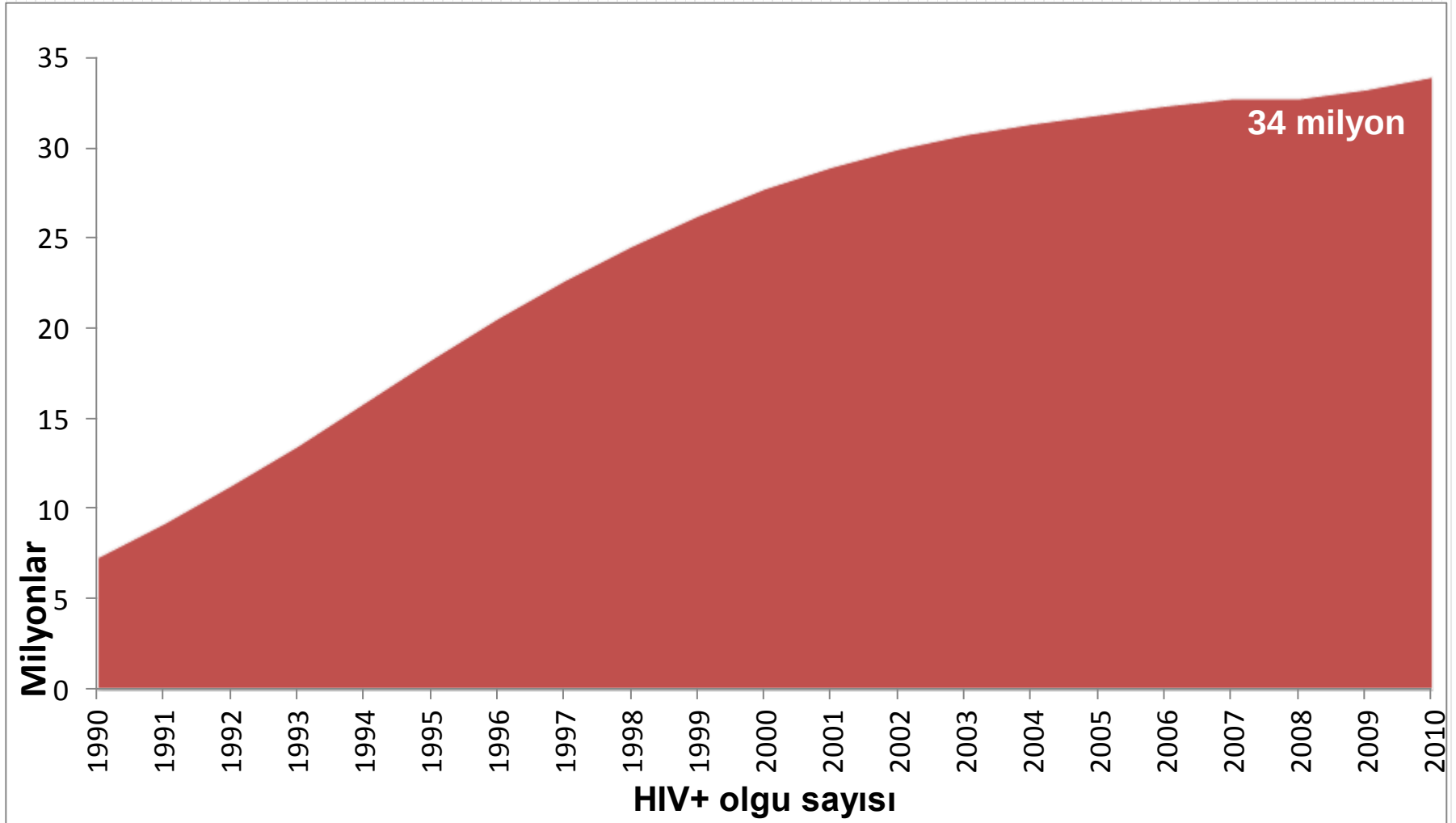
Veri yok < %0.1 %0.1-0.5 %0.5 - 1 %1-5 %5-15 %15-28

Yetişkinlerde global prevalans: %0.8

Bölgelere Göre HIV/AIDS ile Yaşayan insan Sayısı-2010

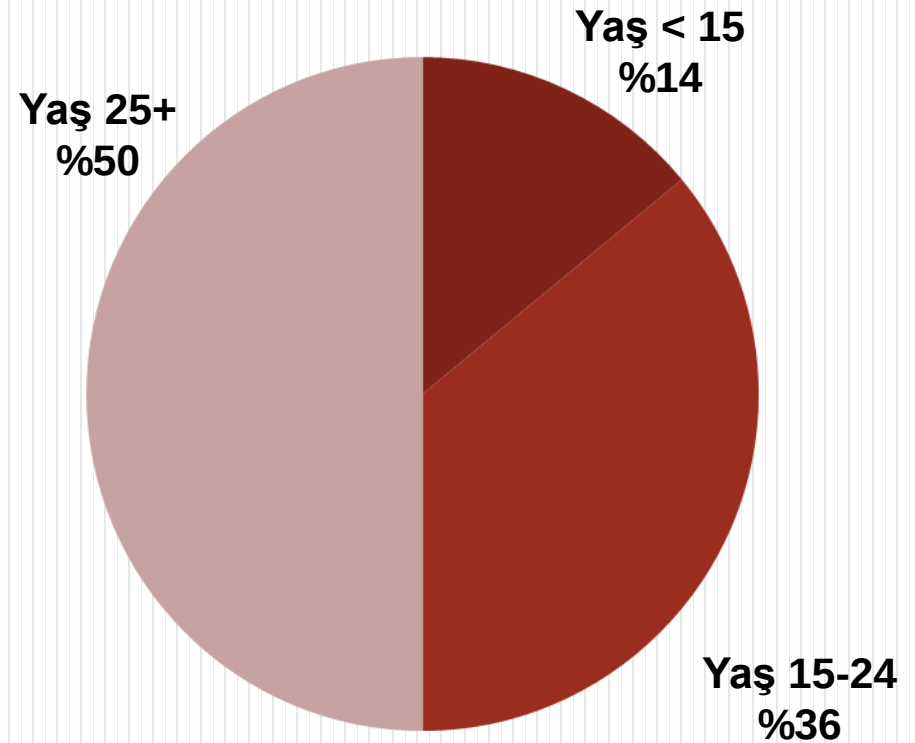


HIV Epidemiyolojisi-3



Çocuk ve Gençlerde HIV Epidemiyolojisi

- Yeni HIV infeksiyonlarının yarısı 25 yaş altında
- Çocukların %90'dan fazlasında bulaş perinatal (gebelik, doğum, emzirme)



Yeni HIV infeksiyonu= 2.7 milyon

HIV/AIDS VAKALARININ YILLARA GÖRE DAĞILIMI: T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI VERİLERİ

YILLAR	HIV (+)	AIDS	TOPLAM	YILLAR	HIV (+)	AIDS	TOPLAM
1985	0	3	3	2000	111	46	157
1986	1	1	2	2001	138	45	183
1987	32	8	40	2002	137	41	178
1988	21	11	32	2003	137	47	184
1989	22	11	33	2004	175	58	233
1990	23	13	36	2005	249	46	295
1991	26	24	50	2006	253	44	297
1992	36	29	65	2007	346	24	370
1993	47	33	80	2008	392	53	445
1994	49	35	84	2009	436	67	503
1995	59	28	87	2010	516	72	588
1996	92	35	127	2011	637	81	718
1997	95	38	133	2012	936	88	1024
1998	82	42	124	TOPLAM	5137	1051	6188
1999	89	28	117				

YAŞ VE CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

OCAK - ARALIK 2012

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM
0	3	2	5
1-4	1	4	5
5-9	3		3
10-14		2	2
15-19	9	7	16
20-24	84	19	103
25-29	121	48	169
30-34	148	53	201
35-39	112	32	144
40-49	177	49	226
50-59	84	17	101
60 ve üstü	40	5	45
TOPLAM	782	242*	1024

} %3

*Kadın/erkek oranı ~ 1/4

OLASI BULAŞMA YOLUNA GÖRE DAĞILIMI

OCAK - ARALIK 2012

OLASI BULAŞMA YOLU	TOPLAM OLGU	YÜZDE
Heteroseksüel cinsel ilişki	368	35.9
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	136	13.3
Damar içi madde bağımlılığı	6	0.6
Enfekte kan transfüzyonu	3	0.3
Anneden bebeğe geçiş	11	1.1
Bilinmeyen	500	48.8
TOPLAM	1024	100.0

HIV Epidemiyolojisi-3

- HIV pozitif kişilerin çoğu durumdan habersiz
- Tedavideki gelişmeler nedeniyle HIV pozitif hastalar uzun süre yaşamaktalar
- Her yıl milyonlarca insan infekte olmaya devam ediyor; Pek çok insan HIV bulaşı açısından riskli bir yaşam sürüyor; korunma ve tedaviyle ilgili olanakları kısıtlı
- HIV/AIDS tüm toplumları, ülkeleri ve bölgeleri aynı yolla etkilemeyen bir çoklu epidemidir
 - Gelişmiş ülkelerde homoseksüeller, seks işçileri, İV ilaç bağımlıları
 - Fakir toplumlarda kadınlar, gençler ve HIV pozitif anneden doğan bebekler yüksek risk altında

HIV Bulaş Yolları

- Cinsel yol
- Perinatal
- İV ilaç kullanımı
- Kan ve ürünlerinin transfüzyonu
- Sağlık çalışanları
- Çevresel

Cinsel yolla bulaş

- Cinsel ilişki artan sıklıkta bulaşmaya neden olmakta
- ABD’de sıklığı;
 - **1985 → <%5**
 - **1998 → %21**
 - **günümüzde → %70-80**
 - **ABD’de 2000 yılı öncesi homoseksüel ilişki ve damar içi ilaç bağımlılığı ile ilgili bulaş oranı → %50**
- Perinatal bulaşma ve İV ilaç bağımlılığı %5-10

Cinsel yolla bulaş-2

- En etkin bulaşma yolu
- Risk korunmasız anal ilişki ile en fazla
- İleri evre hastalıkta risk artmakta
- Anal ilişki: HIV+ E → E/K bulaş riski 1/20-1/300
- Vajinal ilişki: HIV+ E → K bulaş riski 1/200-1/2000
- Vajinal ilişki: HIV+ K → E bulaş riski 1/700-1/3000
- Cinsel yolla bulaşta: HBV>HIV>HCV

Perinatal (Vertikal) bulaş

- Anneden bebeğe plasenta yoluyla, doğum sırasında ve doğum sonrası (emzirme) bulaşma olabilir
 - **İnsidans ~%30 (Avrupa'da %14, ABD'de %20-30, Afrika'da %45)**
 - **İleri evre hastalık ile risk artar**
 - **Sıklıkla (%65-80) doğum sırasında**
 - **Sezeryan ile risk azalır (~%50)**
 - **Sezeryan+Zidovudin kullanımı ile risk %85↓**

İV ilaç kullanımıyla Bulaş

- Enjektörlerin paylaşımına bağlı
- Kan yoluyla geçen diğer etkenlerinde geçişine neden olabilir (HBV, HCV)

Kan ve ürünlerinin transfüzyonu ile bulaş

- Günümüzde çok nadir
- HIV + kan transfüzyonu ile bulaşma : %90
- Test ile yanlış negatiflik : 26 / 1.000.000

Sağlık çalışanlarında bulaş

- Perkütan yaralanmalarla risk : % 0.3
- Mukozal ve sağlam olmayan deriden bulaşma ile risk : % 0.09
- Sağlam deriden bulaşma riski : % 0
- Perkütan Bulaş Riski: 'Üç' Kuralı
 - HBV kontamine iğne ile:
 - eAg+ → %30
 - eAg- → %10
 - HCV kontamine iğne ile → %3
 - HIV kontamine iğne ile → %0.3

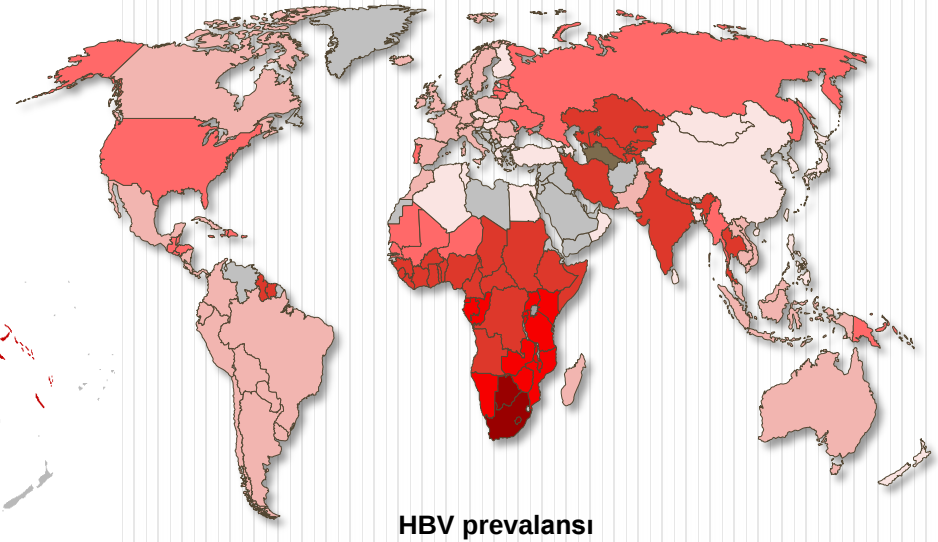
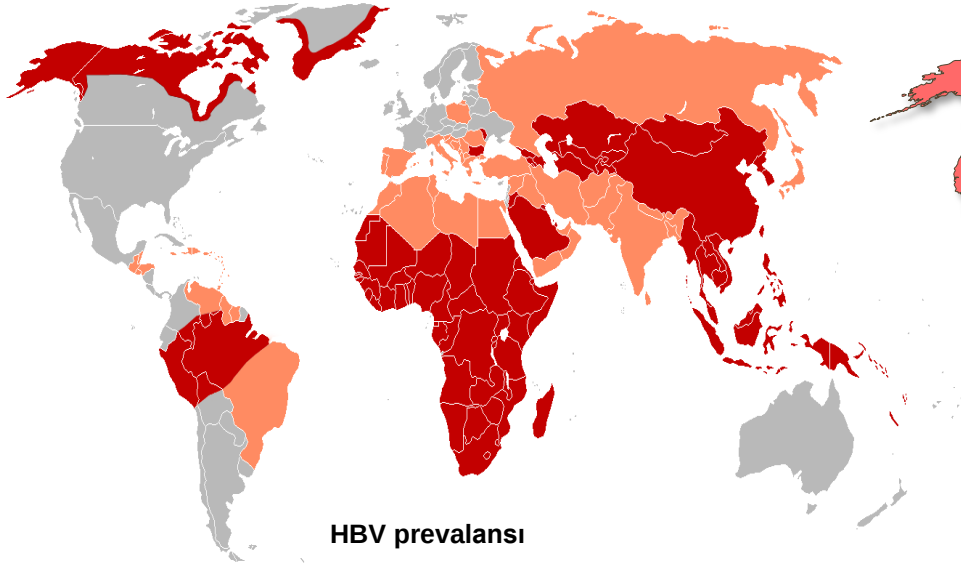
HIV ve Hepatit B koinfeksiyonu

Güncel durum

- Çalışma sayısı yetersiz
- Çoğu non-randomize
 - HAART öncesi döneme ait
 - Tedavi odaklı

HIV/HBV Koinfeksiyonunun epidemiyolojisi-1

- HIV + hastaların %90'ında HBV serolojisi pozitif
- %5-15 KHB



HIV/HBV Koinfeksiyonunun epidemiolojisi-2

HIV+ olgularda HBV koinfeksiyonu prevalansı HBV epidemisine bağlı:

- Düşük HBV prevalanslı ülkelerde → %5-7
- Yüksek HBV prevalanslı ülkelerde → %10-20
- ART tedavisine rağmen KC ilişkili ölüm artmakta
- Koinfeksiyonlu olgularda HBV'nin doğal seyri farklı

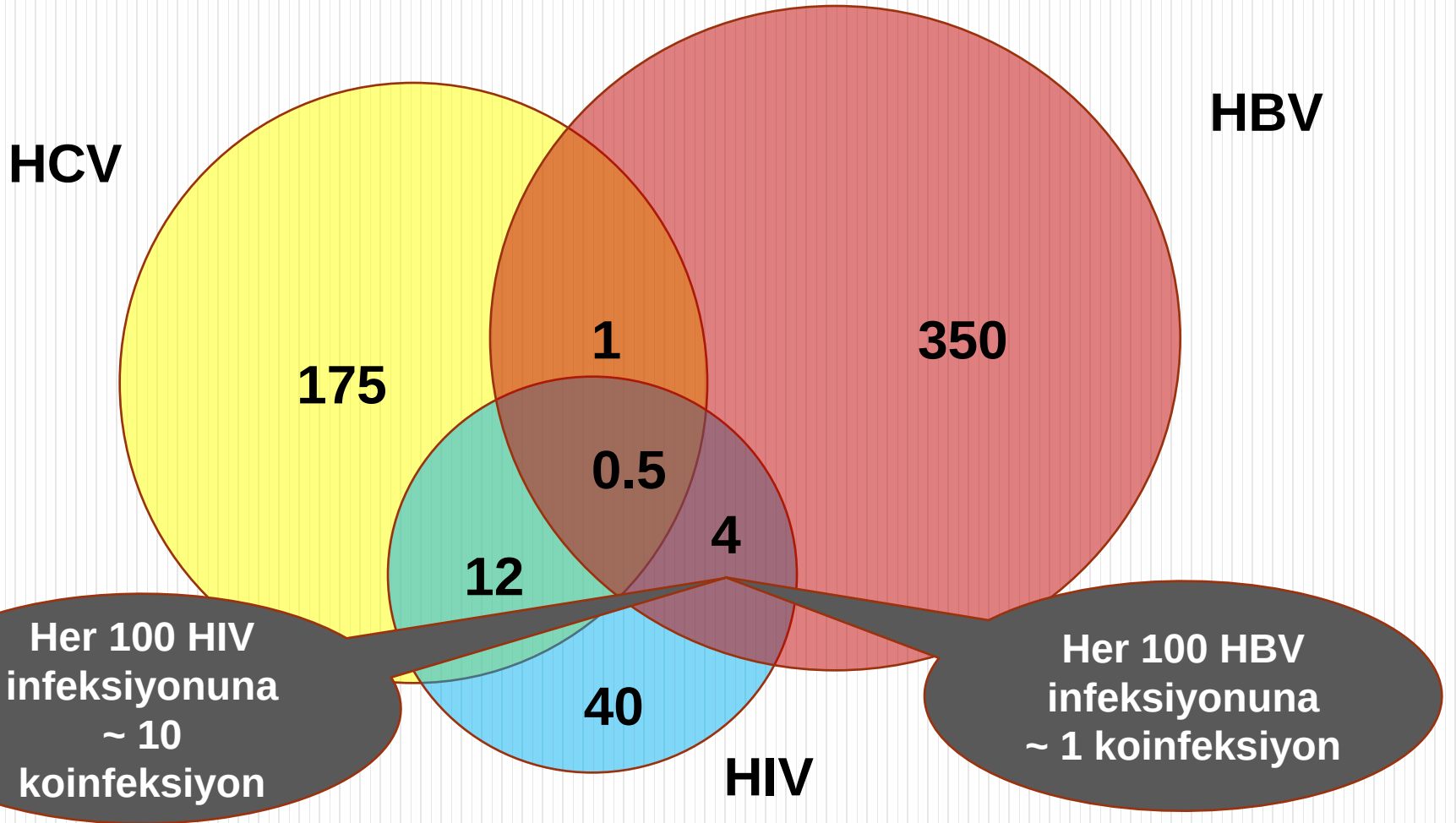
HIV/HBV Koinfeksiyonunun epidemiyolojisi-3

- HBV ve HIV koinfeksiyonu yaygındır
 - ABD'de HIV + kişilerin %70-90'ı HBV ile temaslı
 - % 6-10 KHB
- ABD'de homoseksuellerde ve İV ilaç bağımlılarında fazla
- homoseksuellerde HIV ve HBV koinfeksiyon oranı %10
- İV ilaç bağımlılarında biraz daha düşük

HIV/HBV Koinfeksiyonunun epidemiyolojisi-4

- HIV+ olgularda KHB prevalansı HIV infeksiyonunun yaşı ve bulaş yoluna bağlı
 - Batı ülkelerinde HBV sıklıkla yetişkinlerde → cinsel ilişki ya da enjeksiyonla
 - Asya ve Sahra altı Afrika'da perinatal veya erken çocukluk döneminde → vertikal ve horizontal yolla bulaş olmaktadır
 - HIV+ olgular arasında prevalans %20-30'dur
 - Afrika'da çocuklara uygulanan hacamat ritüelleri

Tüm Dünyada HIV, HBV ve HCV ile İnfekte Olgu Sayısı (Milyon)

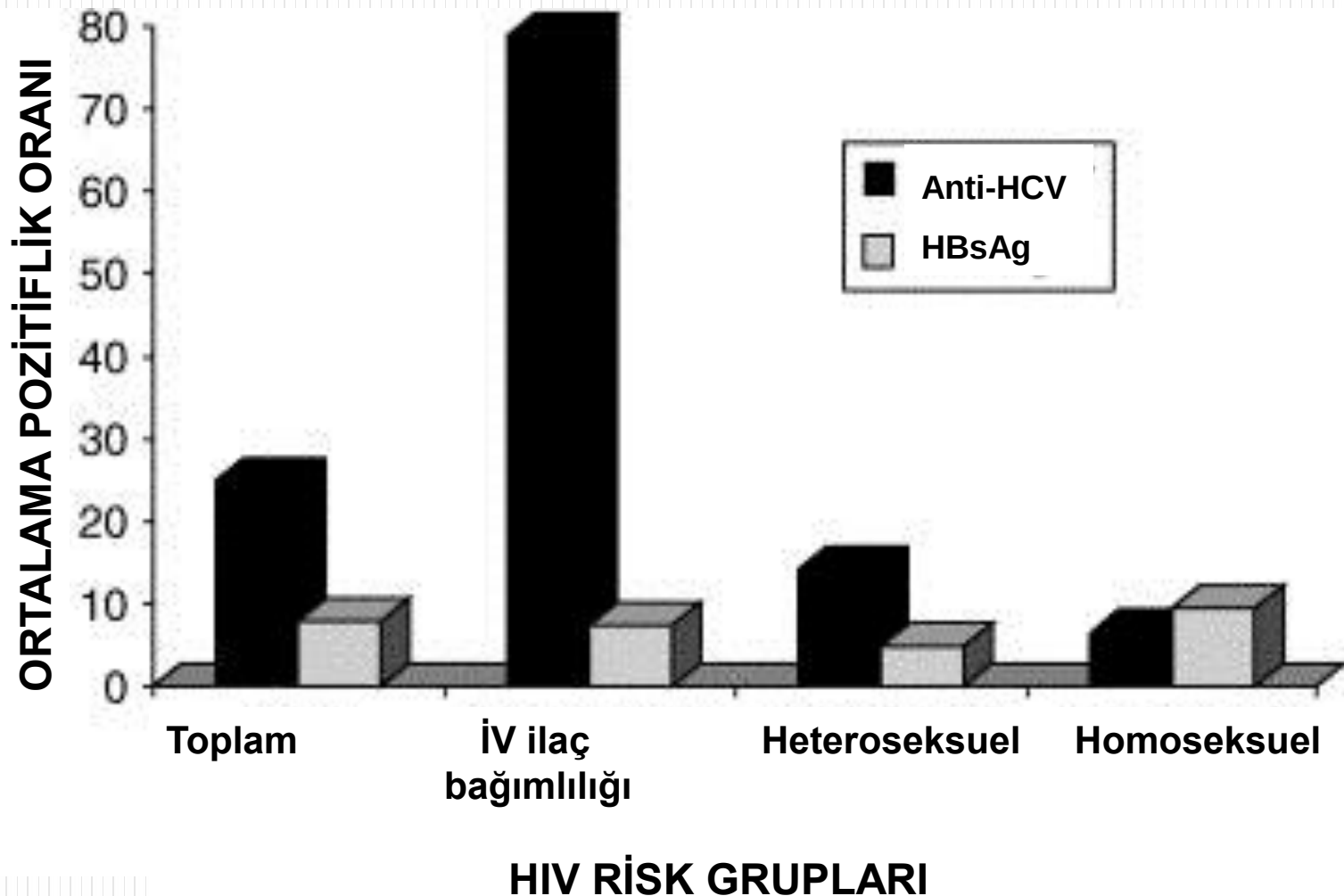


HIV/HBV Koinfeksiyonu ve Bulaş Yolu

- En yaygın üç bulaş yolu

HBV	HIV
• Heteroseksuel/ Homoseksuel temas • İV ilaç bağımlılığı • Perinatal	• Heteroseksuel/ Homoseksuel temas • İV ilaç bağımlılığı • Perinatal

HIV + Olgularda Risk Gruplarına Göre HBV ve HCV Prevalansı

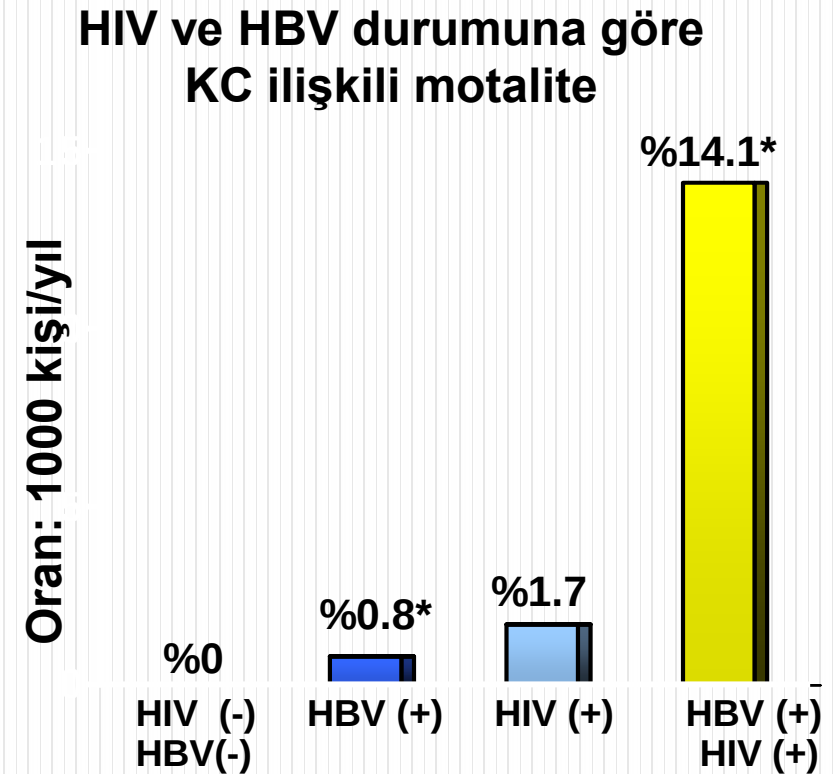


Dünyada En Sık Ölüme Neden Olan 10 İnfeksiyon Hastalığı

Hastalık	Yıllık ölüm sayısı
Alt solunum yolu enfeksiyonu	~ 3.5 milyon
HIV/AIDS	~ 3.0 milyon
Diyareli hastalıklar	~ 2.2 milyon
Tüberküloz	~ 2.0 milyon
Sıtma	~ 1-3 milyon
Kızamık	~ 888.000
Hepatit B	~ 500.000-750.000
Boğmaca	~ 355.000
Neonatal tetanoz	~ 300.000
Hepatit C	~ 250.000

HBV'ye Bağlı Siroz ve HIV koinfeksiyonu

- Çok merkezli Kohort çalışma (homoseksüel erkekler)
 - 4967 HBsAg negatif
 - HIV: %47 (n=2346)
 - 326 HBsAg pozitif
 - HIV: %65 (n=213)
- HIV/HBV koinfeksiyonu
 - KC ilişkili ölüm HBV monoinfeksiyonuna göre 19- kat fazla
 - Alkol tüketimi
 - Çok düşük CD4 sayısı
 - ART bu riski artırıyor



* $P < 0.0001$.

HIV/HBV Koinfeksiyonunun epidemiyolojisi: ABD ordu kohortu

- 2769 HIV+ denek;
 - **%39'unda HBV infeksiyonu, → %11'inde KHB**
- Toplam HBV infeksiyonu prevalansı ↓
 - **1995→ %49**
 - **2008→ %36**
- HIV tanısı sırasında toplam HBV ↓
 - **1989→ %34**
 - **2008→ %9**
- Kronik Hepatit B prevalansı ↓
 - **1995→ %7**
 - **2008→ %4**

HIV/HBV Koinfeksiyonunun epidemiyolojisi: ABD ordu kohortu-2

- HIV tanısı aldıktan sonra yeni HBV infeksiyonu insidansı
 - **HAART öncesi → %4/yıl iken,**
 - **HAART sonrası → %1.1/yıl**
- Multivariyete analizde koinfeksiyon risk faktörleri:
 - **İleri yaş- erkek cins- CYBİ öyküsü- düşük CD4 sayısı- HBV'ye etkisiz ART kullanımı ve yetersiz HBV aşısı**
- HAART ile mortalite dramatik olarak ↓
 - **HIV monoinfeksiyonunda: %27→%1**
 - **Koinfeksiyonda: %29→%4**

New York AIDS Merkezinde HIV/HBV Koinfeksiyonlu Olguların Beş Yıllık Sonuçları

- Retrospektif, 2005-2009 yılları,
- 4721 HIV + olgu
- HIV/HBV koinfeksiyonlu 218 olgu (%4.6)
 - Toplam 19 olgu (%8.7) bu dönemde kaybedilmiş
 - %63 HBeAg + (yaşayan hastalarda oran $\rightarrow$ %37, $p=0.047$)
 - 13 olgu AIDS $\rightarrow$ ikisi KC yetmezliği
 - KC-S oranı ölen hastalarda yaşayanlardan daha yüksek ($p=0.002$)
- HIV/HBV koinfeksiyonu genel mortaliteyi artırır

HIV/HBV Koinfeksiyonlu ve HBV'ye Etkili ART Başlanan Olgularda Hepatik Alevlenme-Tayland

- 36 hasta, erken hepatik alevlenme* → %22
 - %70 asemptomatik ve HAART devam edilince düzeldi
 - Ancak bir olgu hızlı hepatik dekompanseasyonla kaybedildi
- HBeAg kaybı alevlenme olanlarda → %75
olmayanlarda → %22

*Tedavinin ilk 12 haftasında ALT > 5 × ULN

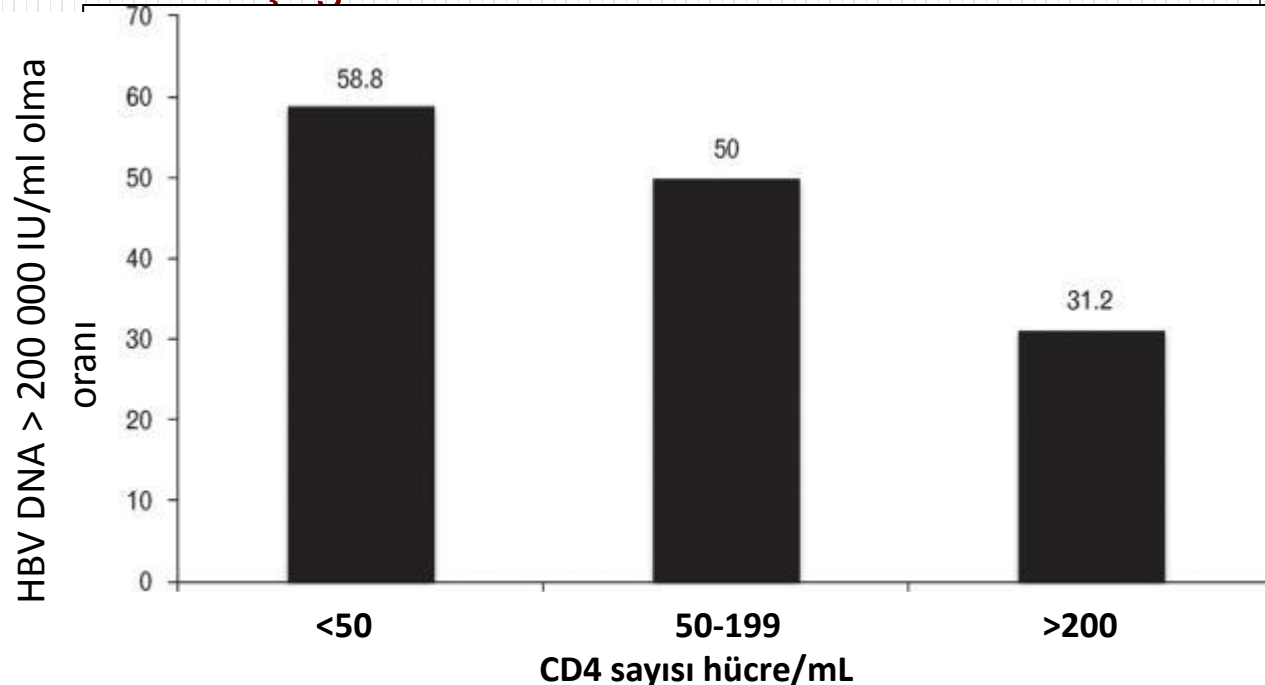
Nijerya'da HBV İnfeksiyonunun HIV + olgularda ART Yanıtına Etkisi

- HIV ile infekte ve ART başlanan 1564 olgu
- HIV/HBV koinfeksiyon oranı %16.7
 - Koinfeksiyonlarda → CD4 sayısı 107 hücre/mL
 - Monoinfeksiyonlarda → CD4 sayısı 130 hücre/mL
- HIV RNA her iki grupta benzer
 - Yüksek HBV DNA ve HBeAg + ile düşük CD4 sayısı ilişkili
 - HBV DNA ile HIV RNA arasında ilişki yok
- HBeAg negatif olgularda HIV replikasyonu daha hızlı baskılanmakta
 - ART yanıtı üzerine etkisi yok

(p= .001)

HIV/HBV Koinfeksiyonunun Özellikleri: Uluslararası HIV Kohortu

- 11 ülke, 2105 HIV + olgu
- 115 HIV/HBV koinfekte (%5.5)
 - HIV monoinfekte hastalara göre yüksek ALT,AST, düşük CD4
 - HBeAg negatifliği %49.6 → çoğunda HBV DNA < 2000 IU/ml
 - HDV + → %13



HIV/HBV Koinfeksiyonunun Özellikleri:

Uluslararası HIV Kohortu-2

Ülke	HIV mono- infekte	HIV/HBV koinfekte	Tahmini Prevalans (%)
Afrika			6.7
Botsvana	86	4	4.4
Kenya	137	3	2.2
Malavi	265	24	8.3
Güney Afrika	314	17	5.1
Zimbabve	203	24	11
Güney Amerika			5.1
Brezilya	231	0*	
Haiti	94	6	6
Peru	128	6	4.5
ABD	200	10	4.8
Asya			5.9
Hndistan	242	13	5.1
Tayland	92	8	8

*Koinfekte hastalar çalışmaya alınmamış

HIV/HBV Koinfeksiyonunun Doğal Seyri

- Genel olarak HIV + hastalarda
 - HBV daha agresif bir seyir gösterir
 - HBV taşıyıcılık oranı ve viremi daha yüksek
 - Daha hızlı KHB'ye dönüşür
 - Siroza ilerleme daha hızlı
 - HSK daha sık, erken başlangıçlı ve daha agresif
 - HIV/HBV Koinfeksiyonunda KC ilişkili ölüm
 - HBV monoinfeksiyonuna göre 19 kat
 - HIV monoinfeksiyonuna göre 2-7 kat artmakta (%14 vs%6)

HIV'in HBV'ye Etkileri

- Akut HBV'de ikterik hepatit ve spontan klirens oranı düşük
 - kronikleşme → %21
- KHB gelişme oranı 3-6 kat daha fazla
- Uzamış ve ılımlı ALT yüksekliği, ancak
 - ART'ye bağlı 'IRIS*'
 - Ağır immunosupresyon

Hepatik reaktivasyon !!!!!

*immune reconstitution inflammatory syndrome

HIV'in HBV'ye Etkileri-2

- Spontan HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu düşük
- Yüksek HBV DNA seviyeleri (HIV RNA ile paralel)
- Ilımlı hepatik nekroinflamasyon
 - Ancak yüksek HBV replikasyonu fibrozis şiddetini ve siroz riskini (4.2 kat) artırır
 - Özellikle CD4 sayısı düşük hastalarda KC ilişkili ölüm yüksek
- Siroz ve HSK riski artar
- İFN ve antivirallere yanıt azalır
 - Lamivudine direnç mutasyonları artar

HBV'in HIV'e Etkileri

- Pek çok çalışma var ancak HIV hastalık progresyonuna etkisi ?
 - **HBsAg pozitifliği HBV'nin etkilerini temsil etmez**
 - **ART hepatoksisitesi**
 - **ART'ye bağlı hepatik alevlenme**
- HIV replikasyonunu artırır ve CD4 sayısı daha hızlı ↓
- AIDS'li koinfekte hastalarda mortalite monoinfekte hastalara oranla daha yüksek
- Ancak son çalışmalar HBV'nin HIV progresyonuna etkisinin ve HIV ilişkili mortaliteye katkısının olmadığını göstermektedir

HIV İnfeksiyonunda Yaklaşım

- HIV ve HBV benzer bulaş yollarına sahip olduğu için HIV + olgular HBV koinfeksiyonu açısından araştırılmalıdır.
- Anamnez ve fizik muayene
- Biyokimyasal testler
 - KcFT, CBC, INR
 - AFP
- HBsAg, Anti-HBc total, Anti-HBs
- Anti-HAV IgG → negatifse aşı
- Batın USG

HIV İnfeksiyonunda Yaklaşım-2

- HBsAg pozitif olgular
 - HBeAg, anti-HBe, HBV DNA , HDV → Kc biyopsisi → tedavi
- HBsAg negatif olgular
 - Anti-HBs ve anti-HBc ile taranmalıdır
- HBV serolojisi negatif olgulara HBV'ye karşı aşısı
 - $CD4 < 500/\mu l \rightarrow \%33$ aşı cevabı
 - $CD4 > 500/\mu l \rightarrow \%87$ aşı cevabı
- İzole anti HBc + olgular → immunsupresse olurlarsa reaktivasyon riski
 - Yetersiz anti-HBs yanıtı: immunsupresse olgularda Ab yanıtı azalır ve anamnestic aşı yanıtı da düşüktür (%7-16)
 - $>\%45$ 'Occult HBV' ve düşük HBV viremisi → KC-S riski artar



Dez 1953