

- HIV Pozitif Hastada HCV Koinfeksiyonu Epidemiyolojisi ve Doğal Seyir Olasılıkları

Uz.Dr.Funda Şimşek

SB Okmeydanı EAH

Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji

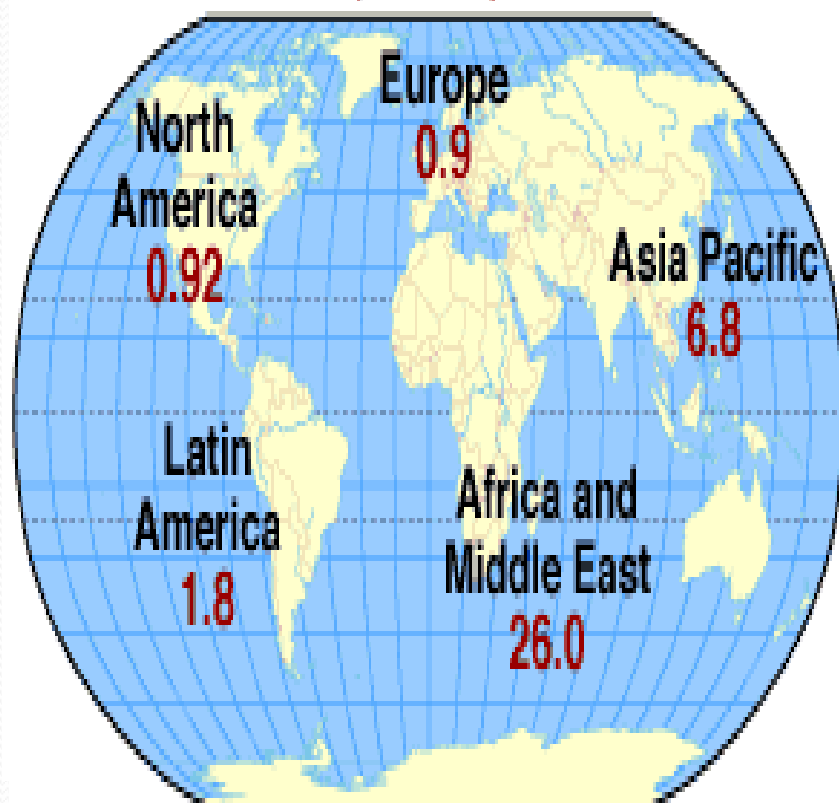
UVHS-3, Kıbrıs ,Mayıs 2013

- HCV infeksiyonu dünya nüfusunun yaklaşık %2'sini etkilemektedir.
- KC ilişkili mortalite ve morbiditeye yol açar.
- HIV ise önemli bir global halk sağlığı problemi olarak 36 milyon kişiyi etkilemektedir .
- Koenfeksiyonların ise 4-5 milyon kişiyi etkilediği tahmin ediliyor.

- **Alter, M. J.** 2006. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J. Hepatol. 44:S6-9.
- **Perz, J. F., L. A. Farrington, C. Pecoraro, Y. J. Hutin, and G. L. Armstrong.** 2004. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection, abstr. 957, p. 213. Annu. Meet. Infect. Dis. Soc. Am., Boston, MA.

Global HIV Infection

(Millions)



Estimated Total HIV Infections Worldwide:

> 36 MILLION

4th UK-CAAB - Hepatitis
coinfection

Global Chronic Hepatitis C Infection

(Millions)



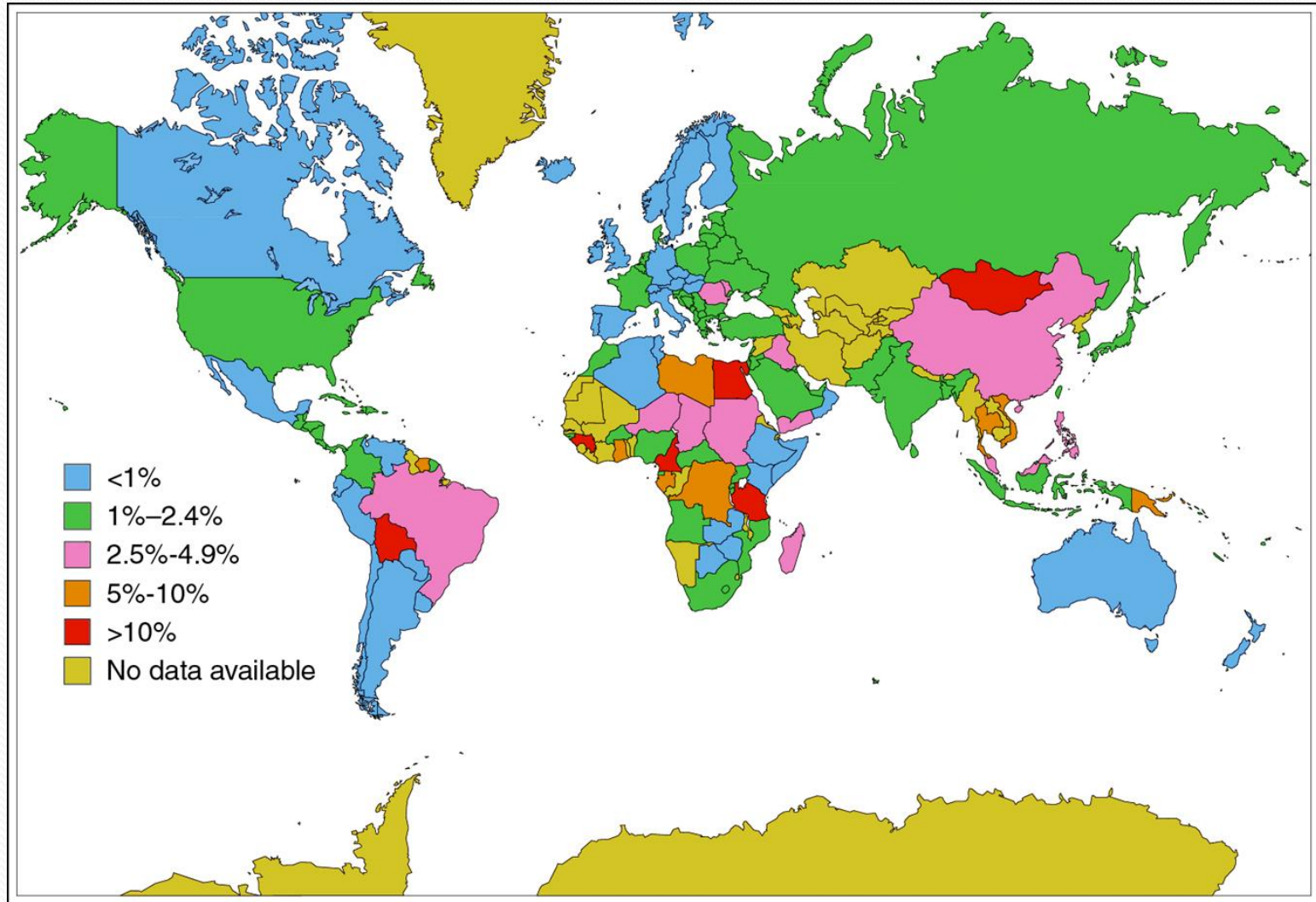
Estimated Total Chronic HCV Infections Worldwide:

170 MILLION

Source: World Health Organization hepatitis C prevalence,
2000 and United Nations global population

Prevalans

Hepatit C Virus Enfeksiyonu



Reprinted from Cohen J. *Science*. 1999;285:26.

HCV EPİDEMİYOLOJİ

- Dünyada 170 milyon kişi HCV ile infekte (%3)
- Yılda 3-4 milyon yeni vaka
- Yılda 10-12 bin ölüm
- Ülkemizdeki anti-HCV seropozitifliği %0.5 ile %1.8
- Tahmini vaka 700 bin-1 milyon

HIV/HCV Koenfeksiyonu

- Bulaşma yollarının benzer olması nedeni ile HIV/HCV koenfeksiyonu sıktır.
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada koenfeksiyon oranı %6 bulunmuş,
- Bir diğer çalışmada, HIV ile infekte olgularda HCV seroprevalansı % 19 olarak saptanmış ve HCV koenfekte olguların % 60' ında intravenöz ilaç kullanımı ve kan tranfüzyonu bulaş yolu olarak belirlenmiştir

Karaosmanoğlu HK, Aydın OA, İnce ER, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS hastalarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2009;14(2):53-6.

- 6. Kutlu SS, Çelikbaş AK, Eren S, Kutlu M, Motor VK, Dokuzoğuz B. HIV infekte olguların hepatit B ve/veya hepatit C ile birlikteliği (internet). Ankara: Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi
<http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/hatam031.shtml>

HIV/HCV

- Avrupa HIV hastalarının %30'u HCV ile koenfekte
- Almanya 40,000 HIV pozitif hastanın %15-20'si,
• İspanya 130,000 HIV pozitif hastanın %45'i,
- ABD 800,000 HIV pozitif hastanın %30'u,
- Rusya iv ilaç kullanımına bağlı olarak koenfeksiyon oranı %80 (940 000 kişi)

Intravenöz ilaç kullanımı en büyük risk
İlaç kullanım yılı ile korele

HCV/HIV Koenfeksiyon Epidemiyoloji

- Koenfeksiyonları etkileyen başlıca faktörler;
- Bulaştan sorumlu temas şekli,
(Parenteral, seksüel, vertikal)
- Enfeksiyon için yüksek risk taşıyan kişilerin prevalansı,
- Coğrafi farklılıklar

Parenteral geçiş

- HCV HIV'e göre kan yolu ile bulařmada 10 kat daha enfeksiyöz,
- HCV ile kontamine iğne yaralanmaları sonucu HCV geçiş riski < %2,
- HIV ile kontamine iğne yaralanmaları sonucu HIV geçiş riski %0 3.

Parenteral geçiş

- IV ilaç kullanımı ve sık transfüzyon yapılan hastalara parenteral geçiş koenfeksiyon için en önemli risk faktörü olarak belirlenmiş.
- Tedaldi, E. M., K. H. Hullsiek, C. D. Malvestutto, R. C. Arduino, E. J. Fisher, P. J. Gaglio, E. R. Jenny-Avital, J. P. McGowan, and G. Perez. 2003. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus coinfection in a human immunodeficiency virus clinical trials group: the Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Clin. Infect. Dis. 36:1313-1317.

Seksüel geçiş

- Heteroseksüel cinsel temasla HCV bulaş riski %1-3
- Homoseksüel HIV enfekte olguların %4-8'i HCV ile koenfekte,
- Bu farklılık, homoseksüel grupta sifiliz,LGV gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve mukozal hasara bağlanmış.

Seksüel geçiş

- Koenfekte hastalarda servikovaginal sekresyon ve semende HCV RNA yüksek oranda gösterilmesine rağmen , HCV'nin seksüel geçiş oranı düşüktür.
- Briat, A., E. Dulioust, J. Galimand, H. Fontaine, M. L. Chaix, H. Letur-Konirsch, S. Pol, P. Jouannet, C. Rouzioux, and M. Leruez-Ville. 2005. Hepatitis C virus in the semen of men coinfectd with HIV-1: prevalence and origin. AIDS 191827-1835
- Nowicki, M. J., T. Laskus, G. Nikolopoulou, M. Radkowski, J. Wilkinson, W. B. Du, J. Rakela, and A. Kovacs. 2005. Presence of hepatitis C virus (HCV) RNA in the genital tracts of HCV/HIV-1-coinfectd women. J. Infect. Dis. 1921557-1565.

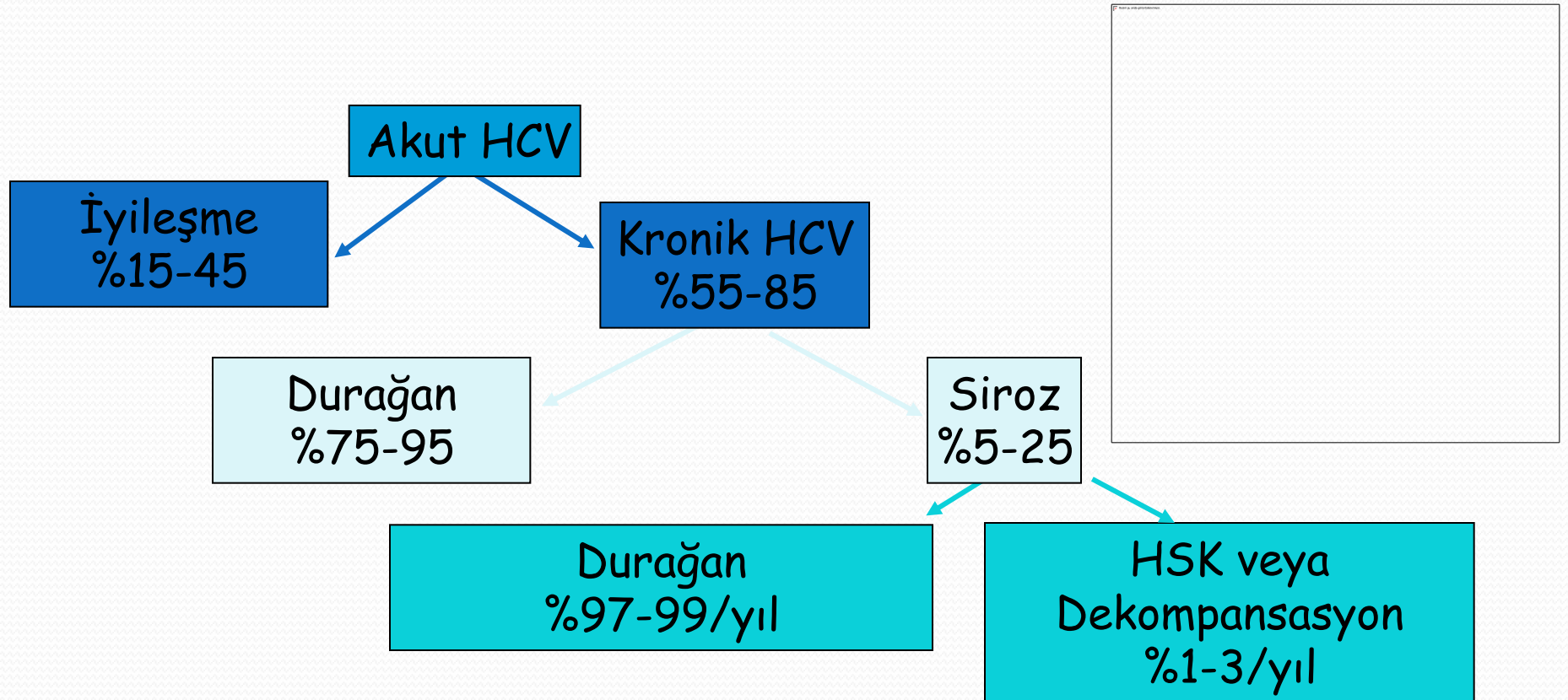
Vertikal geçiş

- HCV'nin immunkompetan annede perinatal bulaş riski <%1,
- HIV enfekte annelerde artan immunsupresyonla %20'ye kadar çıkabilir.
- Etkili ART alan annelerde HCV'nin maternofetal bulaş riski sezaryen ile doğumda < %3.

Anneden Çocuğa Geçişte HCV/HIV Koenfeksiyonunun rolü

- HIV koenfeksiyonu HCV geçişini artırır.
 - HCV mono → 5% (3 - 8%)
 - HCV/HIV → 17% (7 - 36%)
 - Mekanizma - yüksek HCV viremisi
- HCV koenfeksiyonu HIV geçişini artırabilir.
 - HIV mono → 16.3%
 - HIV/HCV → 26.1% (OR 1.82)

HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



Hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen faktörler

- Aşırı kilo
- Karaciğer yağlanması
- Günde 50g üzerinde alkol tüketimi

- HIV koinfeksiyonu
- HBV koinfeksiyonu
- Cinsiyet
- Irk
- Diabet varlığı
- Enfeksiyonun süresi
- Enfeksiyonun edinilme yaşı

HIV'in HCV enfeksiyonunun klinik seyrine etkisi

- HIV enfeksiyonu HCV enfeksiyonunun gidişini kötü yönde etkiler.
- Viral yükün yükselmesi,
- Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK a gidişte hızlanmaya neden olur.
- Kronik karaciğer hastalığına bağlı ölümler genel popülasyona göre 16.7k ez ve kansere bağlı ölüm 5.6 kez daha fazla görülür.

- Benhanou et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group..Hepatology 1999
- Thoma DL. Hepatitis C and HIV infection. Hepatology 2002

HIV'in HCV enfeksiyonunun klinik seyrine etkisi

- Koenfeksiyonunda klinik seyir HIV'e bağılı 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).

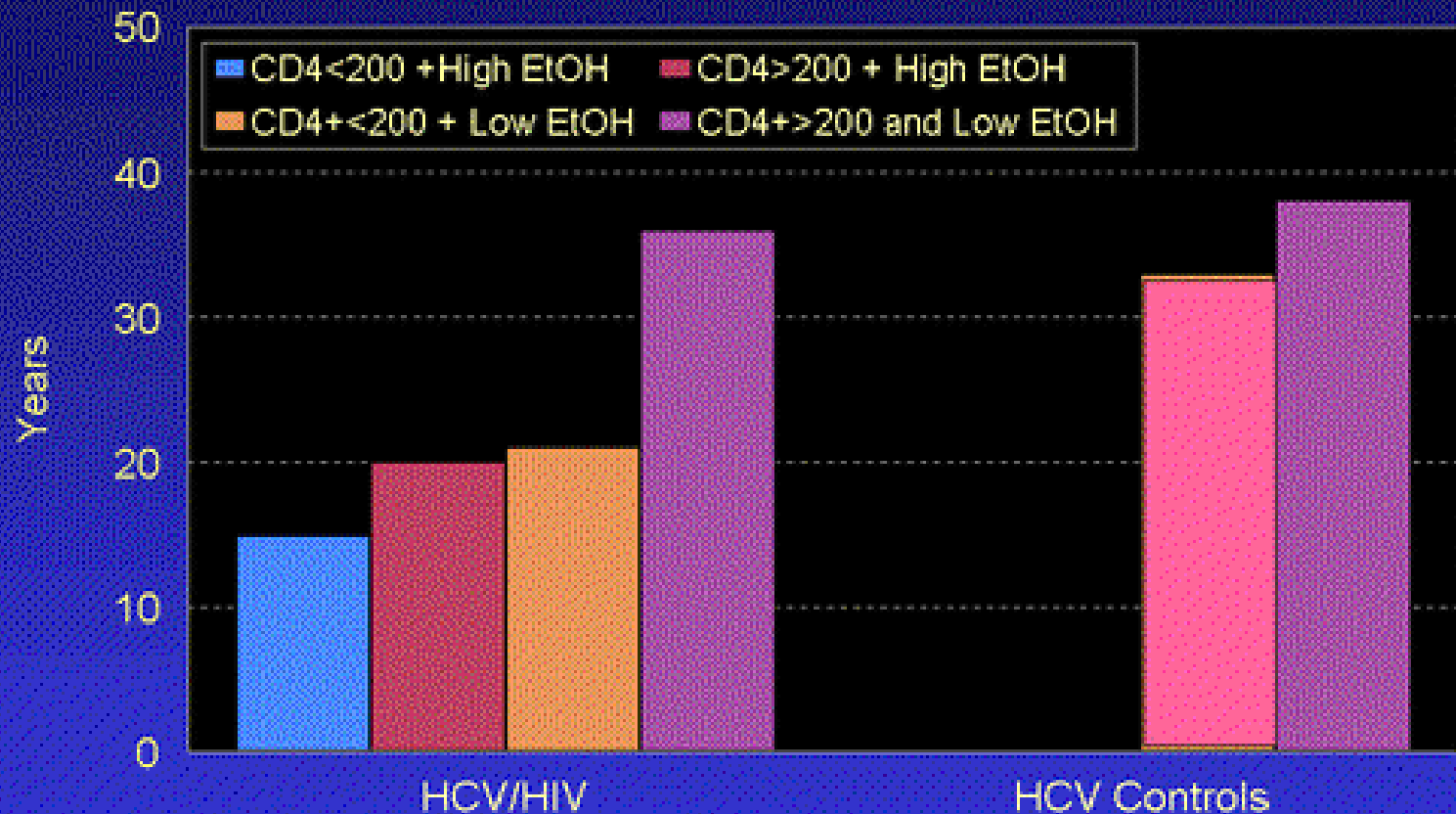
- Yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi kullanıma girmeden önce yapılan bir çalışmada ;
- HIV/HCV koenfeksiyonunda ortalama 7 yılda,
- HCV monoenfeksiyonda 23 yılda siroz geliştiği gözlenmiş.

- 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 2007;26(1):1-5).

- Koenfeksiyonda;
siroz durumunda prognoz hepatik
dekompanseasyona göre rölâtif olarak daha iyi.

HCV/HIV COINFECTION

Median Time to Cirrhosis



Benhamou et. al., HEPATOLOGY, 1999

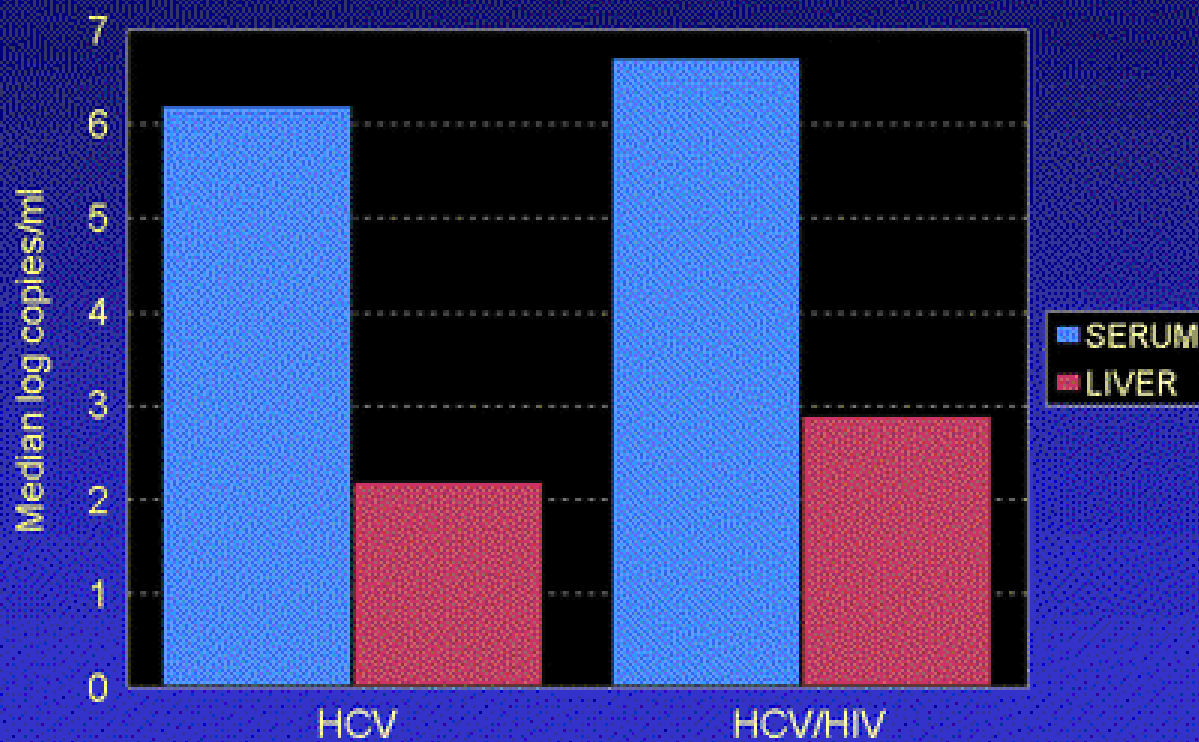
Koenfeksiyon ve Viral yük

- HIV/HCV koenfekte hastalarda HCV RNA seviyesi HCV monoenfekte olgulardan yaklaşık 1 log daha fazla,
- ART kullanırken immunrekonstitüsyona bağlı HCV enfeksiyonunun kliniğinde alevlenme olabilir.
- ART başlangıcında HCV RNA düzeyinin takibi önerilir.

Koenfeksiyon ve Viral yük

- Retrospektif, hemofili hastaları, iv ilaç kullanımı,
- Koenfeksiyonda serumda ve karaciğerde HCV RNA seviyesinde anlamlı artış,
- Immun yetmezlik veya viruslar arası etkileşime bağlı olabilir.
- İn vitro doku kültüründe HIV'in HCV replikasyonunu artırdığı gösterilmiş.
- Eyster, M. E., M. W. Fried, A. M. Di Bisceglie, and J. J. Goedert. 1994. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Blood 84:1020-1023

HCV VIRAL LOAD



Bonacini M, et. al., 1999, J VIRAL HEPATITIS

Koenfeksiyon ve Viral yük

- HCV RNA viral yük seviyesinden tedaviye cevabı tahmin etmek mümkün,
- HCV viral yük < 400.000 IU/ml ise tedavi başarısı anlamlı derecede yüksek,
- Tüm genotiplerle koenfeksiyon olabilir.

HCV'nin HIV'in klinikseyrine etkisi

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

- JAMA 2002;288:199

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 Koenfeksiyonunun HCV Tanısına Etkisi

HIV enfekte hastalarda anti HCV testinin duyarlılığı düşük olabilir.

- Anti HCV negatifliği HIV pozitif hastalarda HCV enfeksiyonu olmadığını göstermez.
- HCV RNA ile doğrulama yapılmalıdır.
- CD 4 sayısı <100 ise yalancı negatif seroloji

- Dieterich DT et al. *Semin Liver Dis.* 1999;19(suppl 1):88.
- Thio CL et al. *J Clin Microbiol.* 2000;38:575-577.

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

HIV/HCV Koenfeksiyonunda Tedavi

- ART ile HCV'nin olumsuz klinik seyri ve karaciğer yetmezliği gelişimi ertelenebilir.
- Bu nedenle HIV/HCV koenfekte olgularda erken dönemde ART tedavi başlanması önerilir.
- ART HCV'ye bağlı hepatik fibroz oranını azalttığı bir çok çalışma ile desteklenmektedir.

J of Hepatol 2006;44:47, CID 2006 ;42:262; Antivir Ther 2006;11:839;Lancet 2003;362:1708

- Shafran SD.Early initiation of antiviral therapy. The current best way to reduce liver-related deaths in HIV/HCV-coinfected patients.J Acq Immune Defic Syndr 2007 15;44(5):551-6

HIV/HCV Koenfeksiyonunda Tedavi

- HCV enfeksiyonu ART ye bağı hepatotoksisiteyi artırabilir.
- HIV/HCV koenfekte olgularda ARTye bağı hepatotoksisite ilaç etkileşimi ve hızlı progresyon nedeni ile HIV monoenfekte olgulardan daha fazladır.

HCV/HIV koenfeksiyon tedavisi

- Koenfekte olgularda ART başladıktan sonra transaminazlarda yükselme olabilir,
 - ART ile iyileşen immun sistemin hepatit C virus 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/HCV Koenfeksiyonunda Tedavi

- Koenfekte olgularda ART başladıktan sonra gelişen transaminaz yüksekliği kendini sınırlayabilir.
- 5272 HCV- HBV /HIV koenfeksiyonlu hasta
- ART alan/almayan
- Transaminaz yüksekliklerinde fark bulunmamış
- Kullanılan ilaç ile tedaviye devam etmeme

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.

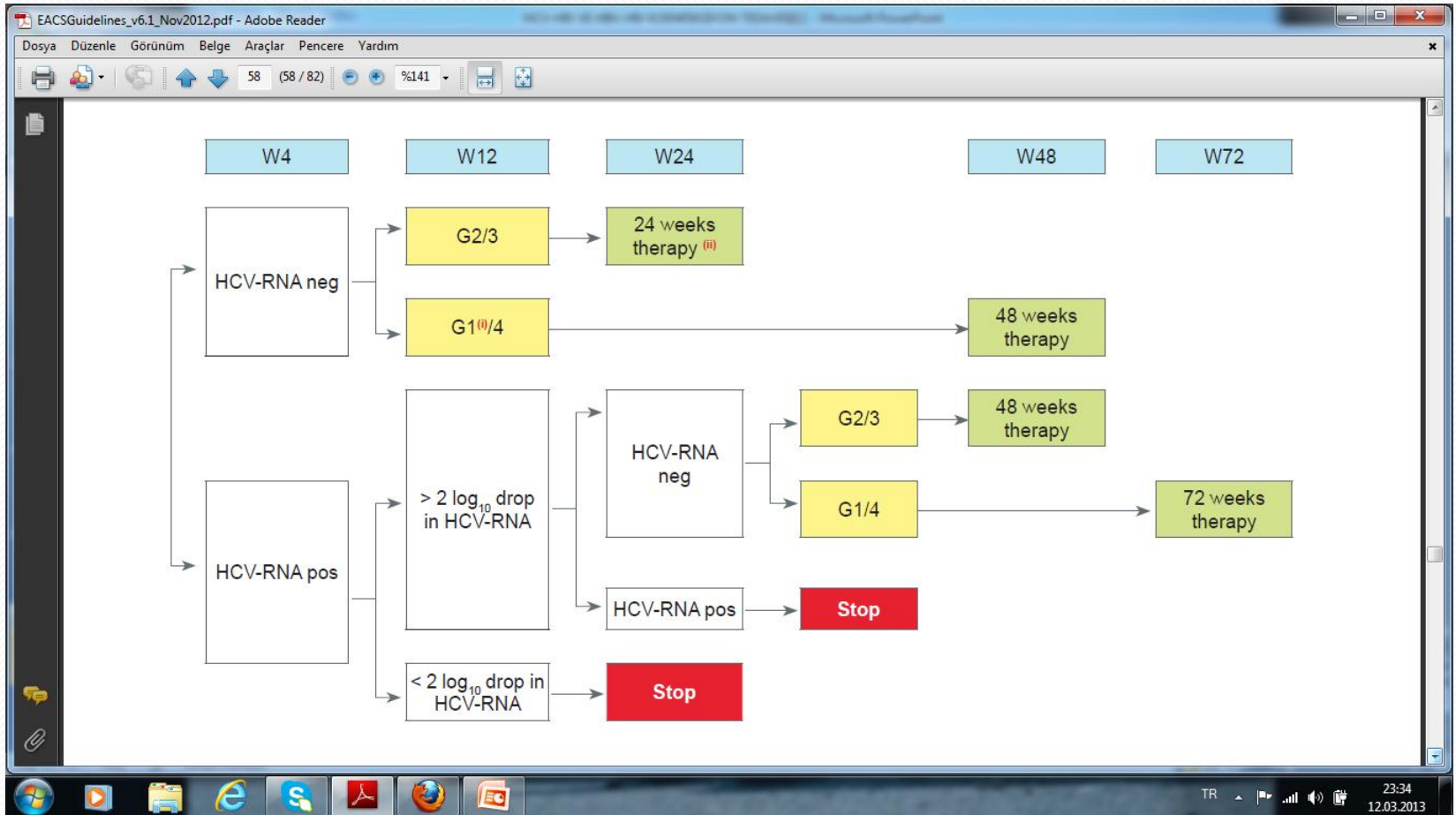
HIV-enfekte olgularda kronik HCV Enfeksiyonu Tedavisi

- 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.

Koenfeksiyonda Tedavi

- Koenfeksiyonda spontan iyileşme HCV monoenfeksiyona göre daha düşük (%40- %20)
- Kadın cinsiyet, IL28B CC genotipi, bulaşın seksüel yolla olması, semptomatik gidiş spontan iyileşme ile ilişkili,
- Erken tedavi ile %70 iyileşme

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



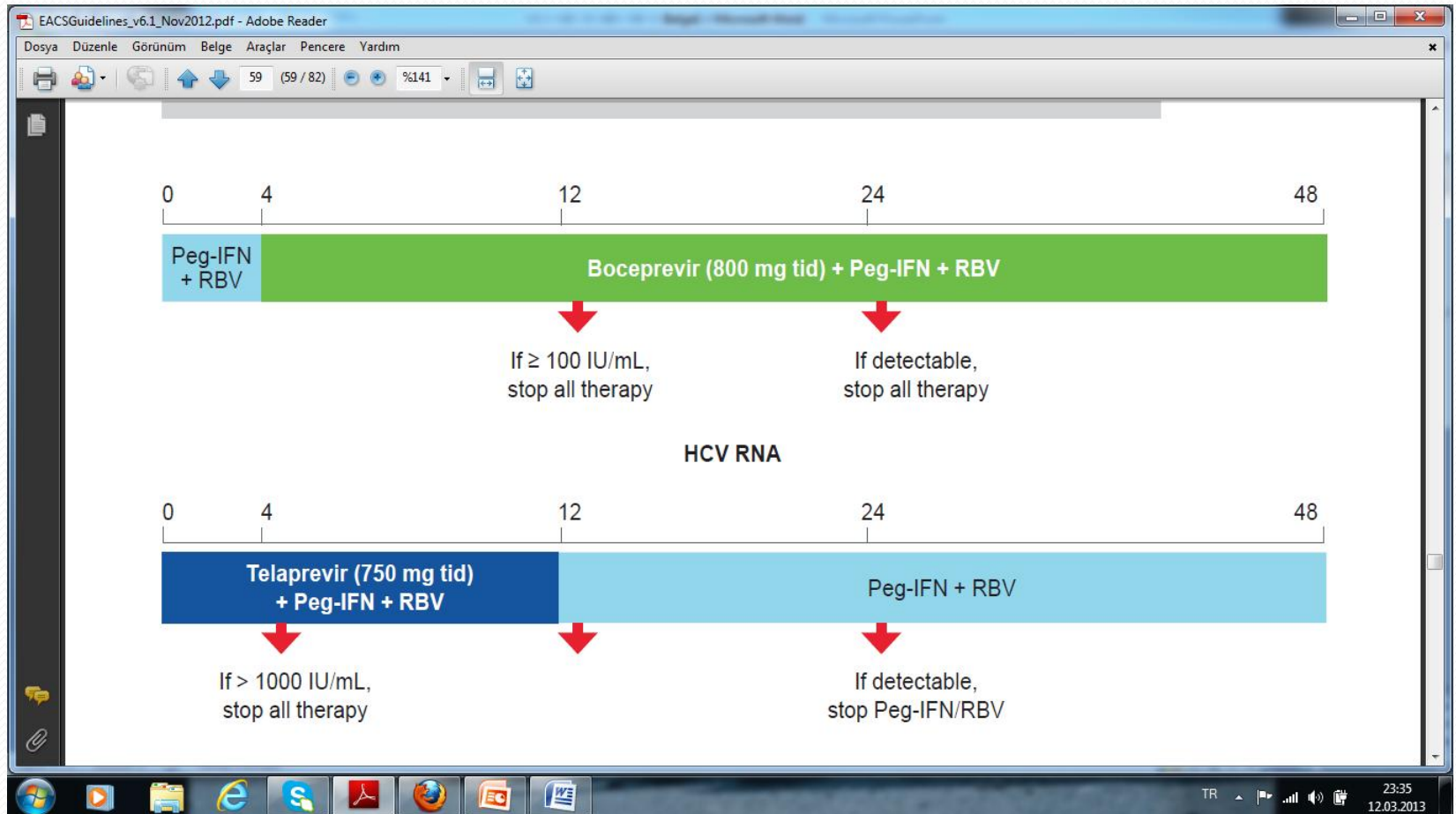
HCV/HIV koenfeksiyon tedavisi

- 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



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.

Sonuç

HCV/HIV koenfeksiyonunda ,
geçiş yolları,
klinik seyri,
tedavi başlama zamanı -tedavi seçimi,
yan etki yönetimi

- Koenfeksiyonlarda, tedavi kararı verirken hasta bazında değerlendirme yapılmalıdır.

