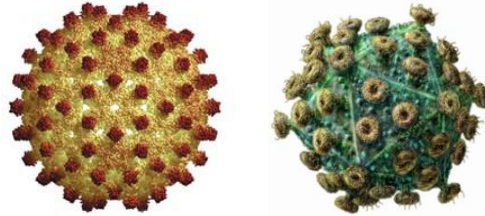




HBV - HIV KOİNFEKSİYONU



Dr. Nebahat DİKİCİ

Bursa Çekirge Devlet Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



EPİDEMİYOLOJİ

- HIV enfeksiyonu olanlarda HBV koinfeksiyonu nadir değildir
- Prevalans endemikite düzeyine göre coğrafik bölgelerde değişmektedir (%6-20).
- Koinfeksiyon prevalansı, homoseksüel (MSM, ESE)lerde (%9-17) en yüksek,
- En az bulaş heteroseksüel ilişki ile
- HIV enfekte bireylerde HBV tarama ve aşılması yapıldığında koinfeksiyon oranı azalmaktadır.

•Sun HY et al. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 28;20(40):14598-614

•Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S138-45.

•Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138-1140.



OLGU



- 30 yaşında, S.Y.
- Erkek
- İstanbul doğumlu
- Bekar
- Fabrikada işçi



OLGU



Yakınma:

- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Boyunda şişlikler

Öykü:

- 3-4 haftadır var

Özgeçmiş:

- Cerrahi girişim, kan transfüzyonu yok.
- Kan bağışında bulunmamış.
- 2 yıl önce diş tedavisi
- Eşlik eden hastalık yok, sigara alkol, madde kullanımı yok

Soygeçmiş:

- Anne DM



OLGU



Fizik Muayene

- Genel durum iyi, şuur açık, koopere
- Ateş: 37.8 °C
- Her iki ön servikal alanda, inguinal ve aksiller bölgede en büyüğü 2x1 cm boyutunda, orta sertlikte, hareketli, ağrısız yaygın lenfadenopatiler
- Farinks hiperemik
- Cilt, anogenital bölge, kardiyovasküler sistem gibi diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu yok.



OLGU



Laboratuvar İncelemeleri

- Lökosit: 4200/ mm³
- Periferik yayma: %61 nötrofil, %33 lenfosit, %4 monosit, %2 eozinofil
- Hb: 12.5 g/dL
- Trombosit: 189000 /mm³
- ESH: 18/saat
- CRP: 1.5 mg/dL
- TİT: Özellik yok
- AST: 120 U/L
- ALT: 108 U/L
- T. Bilirubin: 0.78
- ALP: 86 U/L
- GGT: 42 U/L
- Albumin: 4.2 gr/dl
- BUN: 14 mg/dL
- Kreatinin:0.68 mg/dl
- HDL: 39 mg/dl,
- T. kolesterol: 195 mg/dl



OLGU



Laboratuvar İncelemeleri

- Toxoplasma IgM (-)/IgG (-)
- CMV IgM (-)/IgG (-)
- EBV IgM, IgG, VCA IgM: (-)
- Brusella tüp aglutinasyon testi (-)
- Anti-HIV: (+), Western blot testi (+)



OLGU



- Ayrıntılı hikaye
- Hepatit Markerları
- CD4+ düzeyi
- HIV RNA düzeyi

- İmmun durum göstergesi
- Hastalık evresi
- ART'ye başlama kararı
- Profilaksi kararı
- Prognostik gösterge
- ART yanıtını izleme

- CD4 T hücresi sayısındaki azalmayı öngörmek
- Fırsatçı infeksiyon riskini belirlemek
- ART'ye başlama kararı
- ART başarısını değerlendirme



OLGU



- Ayrıntılı hikaye
 - *Homoseksüel cinsel ilişki (MSM, ESE)*
 - *İnaktif HBV taşıyıcılığı*
- Hepatit Markerları
 - *HbsAg:(+), Anti-HBc IgM:(-), AntiHBc-IgG:(+), HBeAg:(-), Anti-Hbe:(+)*
 - *AntiHAV IGM: (-), total: (+)*
 - *Anti HCV: (-), Anti delta: (-)*
- HIV RNA düzeyi
 - *138 000 kopya/ml*
- CD4+ düzeyi
 - *250 / mm³*

**HBV-HIV
Koinfeksiyonu**



OLGU



- HBV DNA düzeyi
- Ultrasonografi
- Alfa feto protein
- Genotipik HIV direnç testleri
- Koreseptör tropizm testi (Maraviroc kullanılacak ise)
- Karaciğer biyopsisi

- ART'ye başlama kararı ne olursa olsun ilk incelemelerde
- Virolojik başarısızlık durumunda



OLGU



- HBV DNA düzeyi
 - **12.346 IU/ml**
- Alfa fetoprotein
 - **3.2 mcg/L**
- Ultrasonografik inceleme:
 - ***Her iki servikal zincirde en büyüğü sağda 16 mm, solda 13 mm çaplarında selim karakterli birkaç adet lenfadenomegali izlenmektedir. Tiroidde belirgin nodül saptanmadı. Aksiller ve ingüinal bölgelerde en büyüğü 11 mm boyutlarında birkaç adet lenfadenomegali izlendi.***
 - ***Batın USG: Özellik yok.***
- Karaciğer biyopsisi: **HAI: 7, Fibrozis skoru: 2**



» *HIV koinfeksiyonu olmasa bu hastada KHB tedavisi başlar mısınız?*

Evet

Hayır

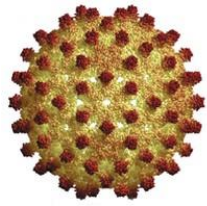




OLGU-HBV, Tedavi Endikasyonları



- HbsAg:(+),
 - AntiHBc-IgG:(+),
 - Anti-Hbe:(+)
 - AST: 120 U/L
 - ALT: 108 U/L
- } >2NÜS
- HBV DNA düzeyi: 12.346 IU/ml
 - Karaciğer biyopsisi: HAI: 7, Fibrozis skoru: 2



HBV, Tedavi Endikasyonları

	HBeAg Negatif	HBeAg Pozitif
EASL HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 1 kat ve üstü KC hastalığının şiddeti Orta-ciddi derecede inflamasyon veya fibrozis		> 2000 IU/ml Normalin 1 kat ve üstü Orta-ciddi derecede inflamasyon veya fibrozis
AASLD HBV-DNA > 20000 IU/ml ALT Normalin 2 kat ve üstü		> 20000 IU/ml Normalin 2 kat ve üstü -Tedavi için 3-6 ay beklenmelidir.
APASL HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 2 kat ve üstü		> 20000 IU/ml Normalin 2 kat ve üstü (en az 1 ay ara ile izlem)
VHSD HBV-DNA > 2000 IU/ml ALT Normalin 1 kat ve üstü KC hastalığının şiddeti HAI>5/Fibrozis>1		> 2000 IU/ml Normalin 1 kat ve üstü HAI>5/Fibrozis>1
	Not (ALT 1-2 kat, DNA 2000-20000 ise biyopsi, orta derecede inflamasyon veya fibrozis olduğunda tedavi düşünülmeli)	(ALT 1-2 kat, >40 yaş ise biyopsisi düşünülür, orta derecede inflamasyon veya fibrozis olduğunda tedavi düşünülmeli)



OLGU-HBV, Tedavi Endikasyonları

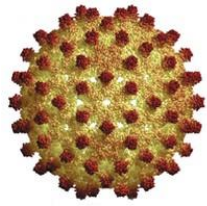


- HbsAg:(+),
 - AntiHBc-IgG:(+),
 - Anti-Hbe:(+)
 - AST: 120 U/L
 - ALT: 108 U/L
- } >2NÜS
- HBV DNA düzeyi: 12.346 IU/ml
 - Karaciğer biyopsisi: HAI: 7, Fibrozis skoru: 2

**Tedavi
endikasyonu
var.**



HBV, Tedavi Endikasyonları



© 2013 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12106
HIV Medicine (2013), 14 (Suppl. 4), 1-71

British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013



NICE Evidence has accredited the process used by the British HIV Association (BHIVA) to produce guidelines. Accreditation is valid for five years from July 2012 and is applicable to guidance produced using the processes described in the British HIV Association (BHIVA) Guideline Development Manual. More information on accreditation can be viewed at www.nice.org.uk/accreditation



KILAVUZ

Sürüm 7.1
Kasım 2014

Türkçe

✓ Karaciğer fibrozu F2-F4 olan bireylere

- HBVDNA <2000 IU/mL

- Karaciğer enzimleri normal

olsa bile KHB tedavisi düşünülmelidir.*

✓ HBVDNA >2000 IU/mL olan bireylerde

- Fibrozis skoru ne olursa olsun

KHB tedavisi düşünülmelidir.**

*EACS, BHIVA

**BHIVA



» *HBV koinfeksiyonu olmasa bu hastada ART başlar mısınız?*

Evet

Hayır





OLGU-HIV, Tedavi Endikasyonları



- Semptomatik hasta
- HIV RNA düzeyi: ***138 000 kopya/ml***
- CD4+ düzeyi: ***250 / mm³***

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents



Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for
Adults and Adolescents – A Working Group of the
Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Hoffmann | Rockstroh

HIV 2012/2013
www.hivbook.com



Medizin Fokus Verlag



KILAVUZ Sürüm 7.1 Kasım 2014

Türkçe



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

HIV / AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ



Kasım 2014



GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

MARCH 2015



© 2013 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12106
HIV Medicine (2013), 14 (Suppl. 4), 1–71

**British HIV Association guidelines for the management of
hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013**



NHS Evidence has accredited the process used by the
British HIV Association (BHIVA) to produce guidelines.
Accreditation is valid for five years from July 2012 and is
applicable to guidance produced using the processes
described in the British HIV Association (BHIVA) Guideline
Development Manual. More information on accreditation
can be viewed at www.nice.org.uk/accreditation



HIV, Tedavi Endikasyonları



- Semptomatik HIV/AIDS hastası ve primer HIV enfeksiyonu
 - ART hemen başlanması genellikle kabul edilmektedir.
- Asemptomatik hastalarda ?
 - CD4 T lenfosit düzeyi <350 hücre/mm³ ise ART başlanması
 - CD4 T lenfosit <500 hücre/mm³ düzeyinde iken başlanması ?



HIV, Tedavi Endikasyonları



KLİNİK KATEGORİ	CD4 T HÜCRESİ SAYISI	ÖNERİLEN
Semptomatik hasta	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalı
Asemtomatik hasta	<350 hücre/mm ³	Tedavi başlanmalı
Asemtomatik hasta	350-500 hücre/mm ³	Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir.
Asemtomatik hasta	>500 hücre/mm ³	Tedavi başlanabilir. Hastanın özel koşulları değerlendirilerek, istekli ve hazırsa tedavi önerilebilir.



ART'nin Erken Başlanması Önerilen Durumlar



- CD4 T hücrelerinin sayısında hızlı azalma (>100 hücre/mm³/yıl)
- Viral yük $>100\ 000$ kopya/ml
- Kronik hepatit B veya hepatit C varlığı
- HIV ile ilişkili böbrek hastalığı
- HIV ile ilişkili nörokognitiv bozukluk
- Yüksek kardiyovasküler risk
- Malignite varlığı
- Otoimmün hastalık
- >50 yaş
- Gebelik



OLGU-HIV, Tedavi Endikasyonları



- Semptomatik hasta
- HIV RNA düzeyi: **138 000 kopya/ml**
- CD4+ düzeyi: **250 / mm³**

**Tedavi
endikasyonu
var.**



» *Koinfeksiyonun yönetimi nasıl olmalı?*





HBV/HIV Koinfeksiyon Tedavi Kararı

HBV Tedavi Endikasyonu	HIV Tedavi Endikasyonu	Karar
-	-	Tedavi verilmez. 6-12 ayda bir izlem
+	+	Her iki virüse de etkili tedavi başlanır.
	+	HBV enfeksiyonunun derecesi göz önüne alınmaksızın her iki virüse de etkili tedavi başlanır.
+	-	Erken dönemde her iki virüse de etkili antiretroviral tedavi önerilir.
+	-	Erken ART almak istemiyorsa HIV'e etkisi olmayan bir ajanla tedavi başlanır.



KHB Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

- İnterferonlar
- Lamivudin
- Entekavir
- Tenofovir
- Adefovir
- Telbivudin



HIV Tedavisi İçin Kullanılan Ajanlar

CCR5 ANTAGONİSTİ
Maraviroc (MVC)

NRTI

Abacavir (ABC)
Didanosine (ddI)
Emtricitabine (FTC)
Lamivudine (3TC)
Stavudine (d4T)
Tenofovir (TDF)
Zidovudine (AZT, ZDV)
Zalcitabin (ddC)

INSTI

Raltegravir (RAL)
Elvitegravir *(EVG)
Dolutegravir* (DTG)

FUSİON İNHİBİTÖR
Enfuvirtide (ENF, T-20)

NNRTI

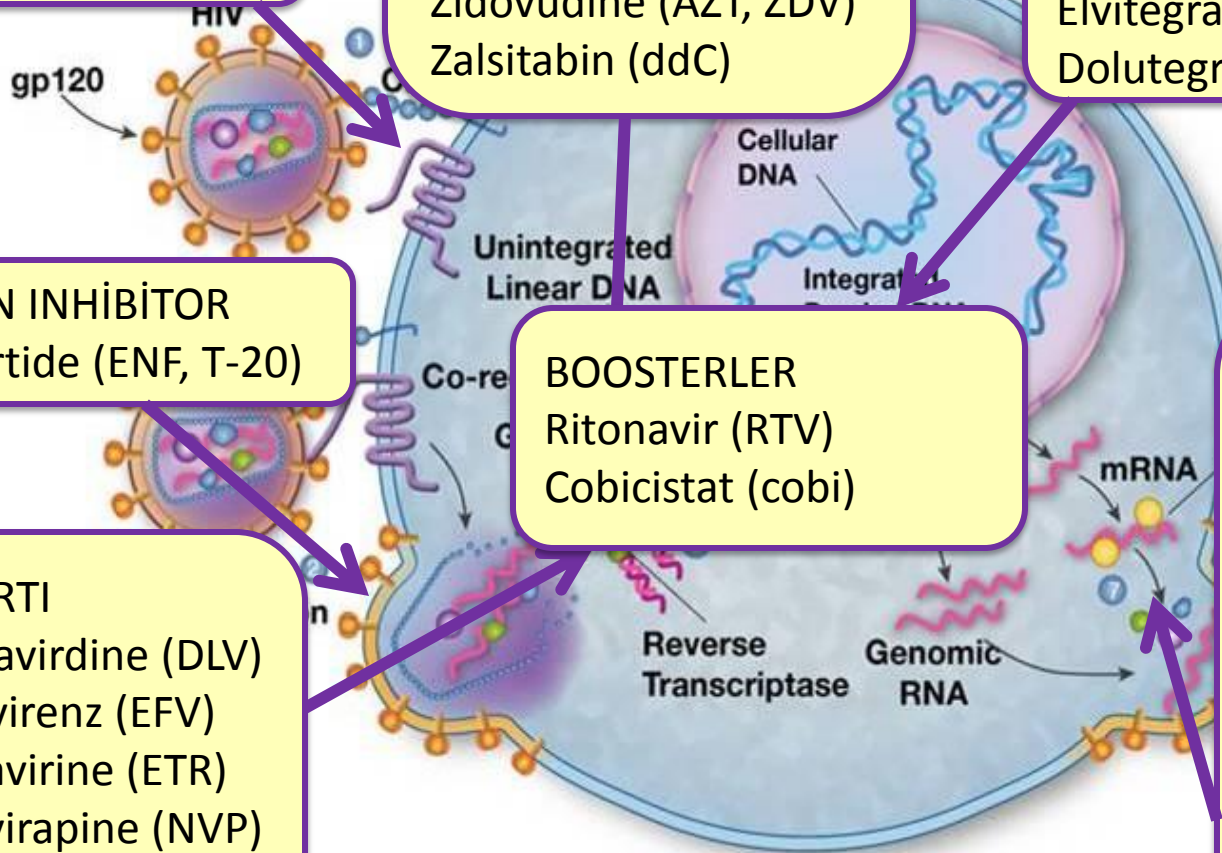
Delavirdine (DLV)
Efavirenz (EFV)
Etravirine (ETR)
Nevirapine (NVP)
Rilpivirine (RPV)

BOOSTERLER

Ritonavir (RTV)
Cobicistat (cobi)

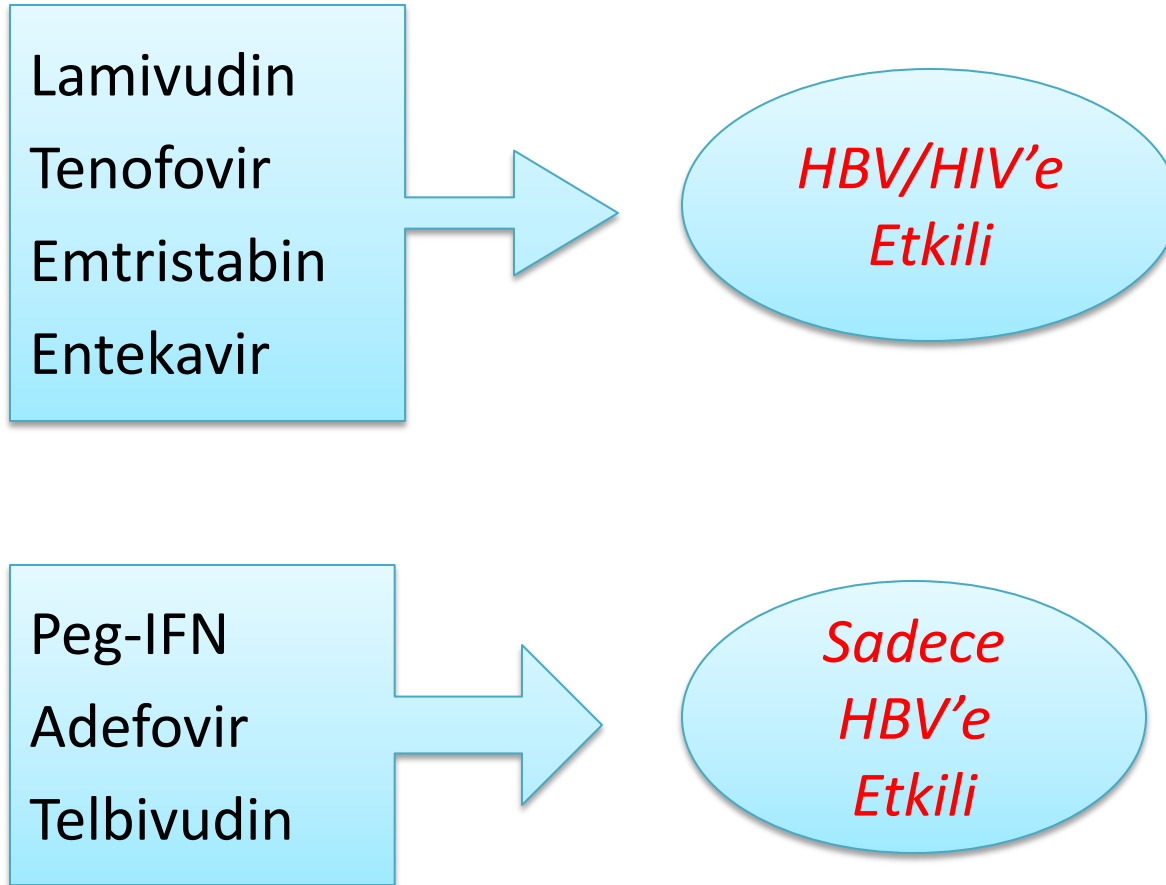
PI

Atazanavir (ATV)
Darunavir (DRV)
Fosamprenavir (FPV)
Indinavir (IDV)
Lopinavir (LPV)
Nelfinavir (NFV)
Ritonavir (RTV)
Saquinavir (SQV)
Tipranavir (TPV)
Amprenavir (APV)



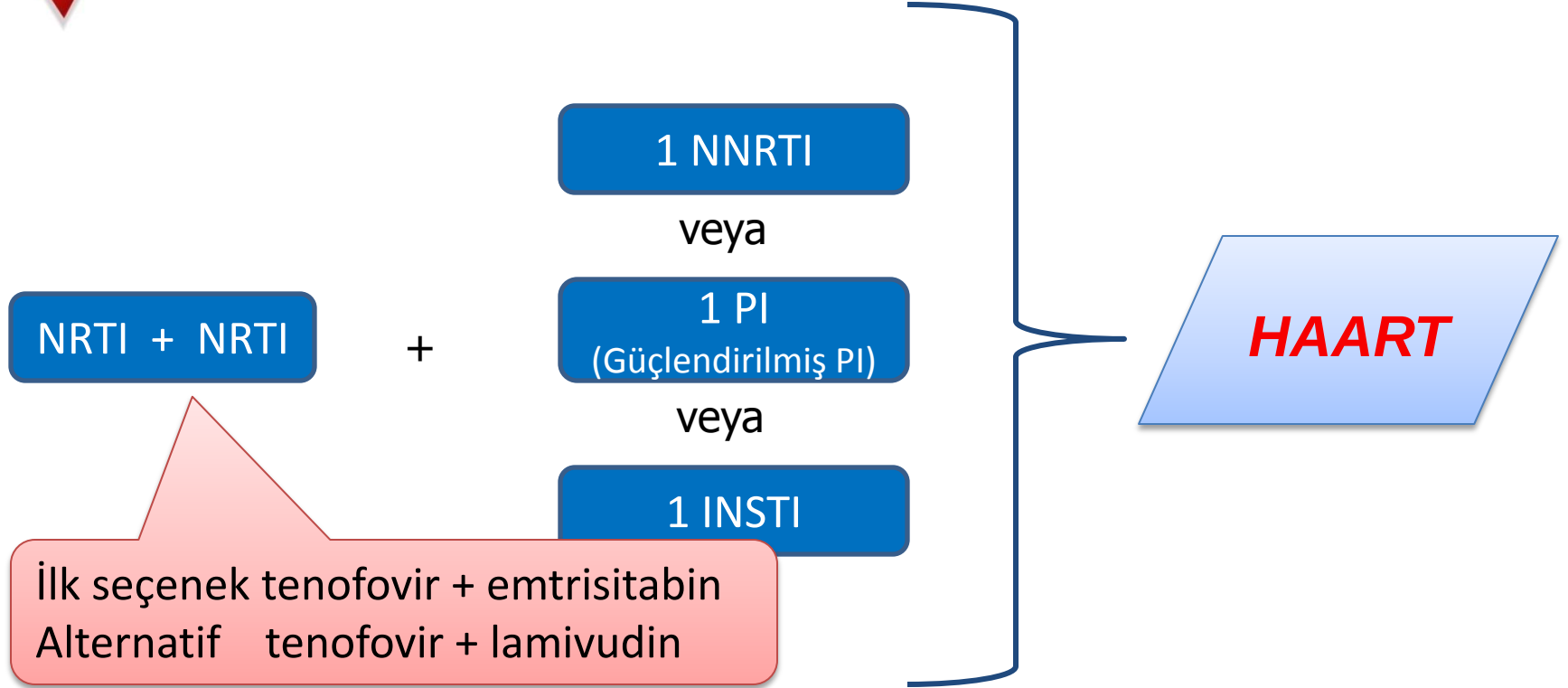


HBV/HIV Koinfeksiyon Tedavi Seçimi





HBV/HIV Koinfeksiyon Tedavi Seçimi



Tenofovir/emtricitabine + Efavirenz



HBV/HIV Koinfeksiyon Tedavi Seçimi

- Tenofovir verilemeyecek / kontrendike ise
 - Alternatif tedaviler hakkında çok az bilgi
 - ART + entekavir
 - ART + Peg-IFN
 - ART + Adefovir + Emtristabin veya Lamivudin veya Telbivudin
- ART değişimi gerekli ve HBV baskılanmış ise
 - HBV tedavisi devam ederken uygun ARV ajanlar eklenir.



» *Siz bu hastaya biyopsi yapar mıydınız?*

Evet

Hayır





Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi

Karaciğer
Biyopsisi

Non-invaziv yöntemler
(TE, FibroScan, Serum markerları)



Karaciğer biyopsisi

- Altın standarttır.
- İnflamasyonun ve fibrozisin derecesini belirler.
- Diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması.

- İnvaziv bir işlem.*
- Ciddi komplikasyon riski*
- Kontrendike olduğu durumlar*
- Örnek hataları veya yetersizliği*
- Değerlendirme farklılıkları*



Non-invaziv testler

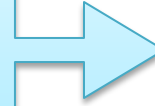
- Artan ilgi
- İlerlemiş fibrozu göstermede iyi (En başarılısı TE, FibroScan)
- Fibrozisin erken evresinde daha az başarılı.

- *Çoğu hastanede çalışılmamakta,*
- *HIV ve HBV infeksiyonlarına ait veriler sınırlı .*
- *Yüksek ALT'li inflamasyonda hatalı sonuç olabilir.*
- *Karaciğer hasarını göstermede yetersiz olabilir.*
- Serum göstergeleri karaciğere özgü değil,



Karaciğer biyopsisi

İmmun toleran hastalarda
İnaktif taşıyıcılarda



**Biyopsi
yapmadan
takip**

Bariz aktif KHB *
(ALT>2NÜS, DNA>20000IU/ml)
Siroz ve saptanabilir DNA



**Biyopsi
yapmadan
tedavi
başlanabilir**



Partner



- 45 yaşında, erkek
- HbsAg:(+), AntiHBc-IgG:(+), Anti-Hbe:(+)
- AST: 86 U/L
- ALT: 97 U/L
- HBV DNA düzeyi: 23470 IU/ml
- Karaciğer biyopsisi: HAI: 7, Fibrozis skoru: 2

Tedavi
endikasyonu
var.

- Anti-HIV: (+)
- Asemptomatik hasta
- HIV RNA düzeyi: 15000 kopya/ml
- CD4+ düzeyi: 550 / mm³

Tedavi
endikasyonu
yok.



» *Ne yapalım?*





Partner



- Antiretroviral tedavi önerildi.
- Hasta ART almak istemedi.



Partner



- HIV enfeksiyonunda etkili olmayan tedavi rejimi

*Pegile IFN
Adefovir
Telbivudin*

- ALT normalden en az 2 kat yüksek
- HBeAg negatif ise HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml
- HBeAg pozitif ise $\leq 10^9$ kopya/ml
- Karaciğer biyopsisi-HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2
- CD4 $> 500 / mm^3$

- Direnç gelişme riski



» *HBV+HIV tedavi izlemi nasıl olmalı?*





HBV-HIV Koinfeksiyonu Tedavi Hedefleri

- Yaşam süresi ve kalitesini artırmak.
- Viral baskılanma
 - HBV DNA negatifleşmesi, HIV RNA<50 kopya/mL
- CD4 hücre sayısında artış sağlamak.
- HBeAg serokonversiyonu
- HBsAg kaybı ve AntiHBs oluşması
- Fırsatçı infeksiyonları önlemek (CD4 >200 hücre /mm³)
- HIV yayılmasını engellemek



Tedavi İzlemi

- Tedaviye yanıtı
- Yan etkiler
- İlaç etkileşimleri
- İlaç değişim ihtiyacı
- Fırsatçı hastalıkların önlenmesi ve tanısı
- Eşlik eden hastalıkların izlenmesi



O

- Klinik durum değişmedikçe
- IFN, kortikosteroid, antineoplastik ilaç başlanmadıkça

1-2 kez/yıl

*3 yılda 50-150 / mm³ artış

- <200 kopya/ml kadar 4-8 haftada bir, daha sonra 3-6 ayda bir
- >2-3 yıl, stabil hastalarda 6 ayda bir
- *4.-6. haftada, en az 1 log düşüş olmalı

	CD4	HIV RNA	HBVDNA	ALT/AST	Diğer
• Tedavinin 3 ve 6. ayında, sonrasında 3-6 ayda 1			12.346	108/120	
• Klinik gereksinim varsa			-	97/102	
3. ay	275	548	329	72/81	
6. ay	-	185	Negatif	42/45	HBsAg (+)
9. ay		Negatif		32/38	
12. ay	317	Negatif	Negatif	30/34	HBsAg (+), AFP: 3.7, Karaciğer USG: N



Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

KHB

- *Primer yanıtızsızlık* :12. hafta, $< 1 \log \text{ IU/ml}$ düşüş
- *Kısmi virolojik yanıt* :24. hafta, $> 1 \log \text{ IU/ml}$ düşüş fakat saptanabilir düzeyde olması
- *Virolojik yanıt*: İnterferon -24. hafta, $< 2.000 \text{ IU/ml}$, NAs-48. hafta, negatifleşme.
- *Serolojik yanıt* : HBeAg serokonversiyonu
Biyokimyasal yanıt: ALT normalleşmesi
- *Histolojik yanıt* : Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın HAI'de en az 2 puan düzelme
- *Tam yanıt*: Biyokimyasal + virolojik yanıt + HBsAg kaybı
- *Tedavi Sonu Yanıt* :
- *Kalıcı Yanıt* :Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra tam yanıtın devam etmesi.

HIV

- *Tam Virolojik Yanıt*
- *Tam Olmayan Virolojik Yanıt*: 6. ayda, HIV RNA $>200 \text{ kopya/mL}$
- *Virolojik Başarısızlık*: HIV RNA $>200 \text{ kopya/mL}$
- *Virolojik Geri Tepme*: TVY sonrası $>200 \text{ kopya/mL}$ olması.
- *Sürekli Düşük Düzeyde Viremi*: $<1000 \text{ kopya/mL}$ seyretmesi.
- *Virolojik Sıçrama*: TVY sonrası RNA düzeyinin kısa bir süre hafifçe yükselip tekrar eski düzeyine dönmesi.
- *İmmunolojik başarısızlık*: Yetersiz CD4 yanıtı



OLGU, Tedavi İzlemi



	CD+4	HIV RNA	HBVDNA	ALT/AST
Ted öncesi	250	138.000	12.346	108/120
1.ay	-	7615	-	97/102
2. ay				255/273



» *ALT yükselmesinin sebebi ne olabilir?*





ALT alevlenmesi nedenleri

- “Immune reconstitution inflammatory sendrom”
 - HAART tedavisinin 4-8. haftası
 - HIV RNA düzeyinde hızlı düşüş
 - CD4 düzeyinde hızlı artış
 - Karaciğer hastalığında kötüleşmeye yol açabilir.
- Kullanılan ilaçlara bağlı toksik hepatit
- KHB alevlenmesi
- HBeAg (+) hastalarda HBeAg serokonversiyonu



TEŞEKKÜRLER