

Klinik Hepatit Akademisi 2016: Temel Bilgiler
23 Ocak 2016, Hatay

HCV/HIV koinfekte olgu

Doç. Dr. Çiğdem Ataman Hatipoğlu



Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Olgu

- 44 yaşında erkek hasta
- 10 yıl önce başka bir merkezde HIV/HCV koenfeksiyonu tanısı

Tenofovir/emtrisitabin
Efavirenz

- Üç yıl önce kliniğimize başvurdu

Olgu

HIV-RNA	Negatif
CD4 sayısı	746/mm ³

HCV genotipi	1a
HCV-RNA	2x10 ⁶ IU/mL
AST	67 IU/L (N: 13-33 IU/L)
ALT	74 IU/L (N: 6-30 IU/L)
Platelet sayısı	177000/mm ³
Batın USG	Normal

Transient elastografi (FibroScan)
6.1 kPa

<10: fibrozis skoru $\leq$ F2

>10: fibrozis skoru F3-4

APRI (AST'nin platelete oranı
indeksi): 1.1

AST değeri/üst sınır x 100/platelet sayısı
>1.5 ise belirgin hepatik fibroz



Hafif
fibrozis

- IL28B genotipi TT
 - IFN'a iyi yanıt
- HCV enfeksiyonu için **PEG-IFN ve ribavirin** tedavisi başlanması planlandı
 - Antiretroviral tedavisi tekrar gözden geçirildi.
- IFN'a bağlı potansiyel nöropsikiyatrik bozukluktan kaçınmak amacıyla
 - Efavirenz tedavisi raltegravir ile değiştirildi.

PEG-IFN α 2b
100 μ g/hf

Ribavirin
1000 mg/gün

12. haftada
HCV-RNA
 1.3×10^4 IU/mL

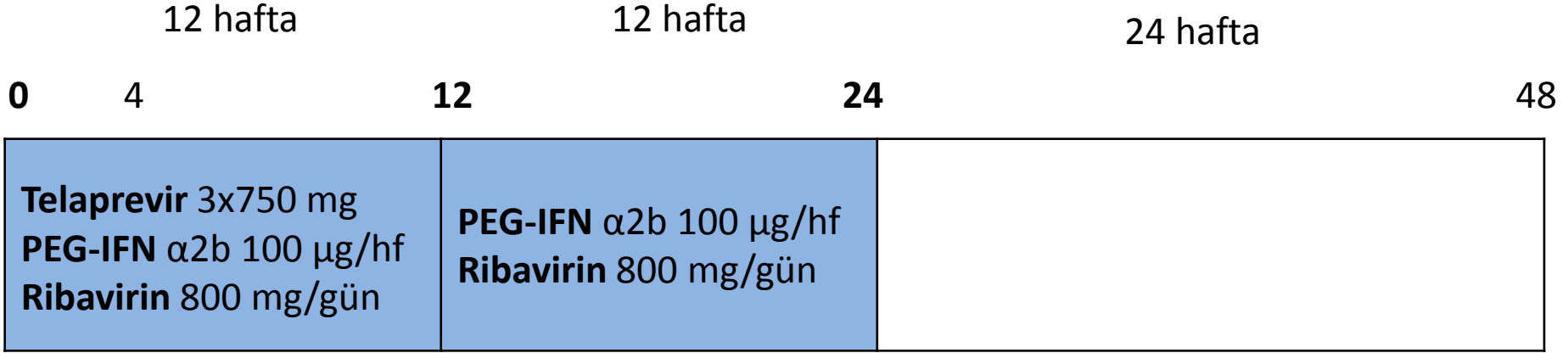
Takip boyunca
HCV-RNA hiç
negatifleşmedi

39. haftada
tedavi kesildi

Parsiyel
yanıt

- Bir yıl önce **telaprevir bazlı üçlü tedavi** ile hastanın tekrar tedavi edilmesine karar verildi.

HCV-RNA	3×10^6 IU/mL
HIV-RNA	Negatif
CD4 sayısı	969/mm ³



3. gün
HCV-RNA
200 IU/mL

4. hafta
HCV-RNA
negatif

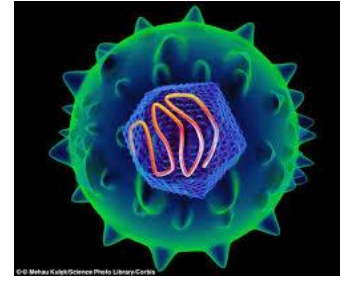


Tedavi bittikten
24 hafta sonra
HCV-RNA negatif

- Fibrozis markırlarında düzelme
 - FibroScan değeri 6.2 kPa  5.1 kPa
 - APRI skoru 1.1  0.27
- Üçlü tedavi sırasında yan etkiler
 - Hafif bir baş ağrısı
 - İkinci haftada anemi
 - Anemi semptomları hafif
 - Telaprevir ve ribavirin doz değişikliği yapılmasına gerek yok
 - Herhangi bir döküntü gelişmedi.
- HCV tedavisi sırasında antiretroviral tedavi ve HIV enfeksiyonunun seyri açısından herhangi bir sorun yaşanmadı.



HIV/HCV koenfeksiyonu



- Tüm dünyada yaklaşık 170 milyon HCV enfeksiyonlu hasta
- Benzer bulaş yolları nedeniyle
 - erkeklerle seks yapan erkeklerin %10-30'unda
 - damar içi madde kullananların ise %89-90'ında HIV/HCV koenfeksiyonu mevcut
- HIV enfeksiyonlu olguların 1/3'ü HCV ile de enfekte

Tarama

- Tüm HIV enfeksiyonlu olguların tanı sırasında ve yılda bir defa HCV yönünden taranması
- ELISA ile anti HCV antikorları taranmalı
 - Pozitif saptanırsa HCV-RNA ve genotipleme testi

•Damar içi madde kullanımı,
•Mukozal travmatik seks
•Korunmasız anal temas
•Cinsel yolla bulaşan hastalık
•Açıklanamayan transaminaz yüksekliği



HCV
antikoru
negatif

HCV-RNA

Recent
enf???

HCV koenfekte sirozlu hastalar

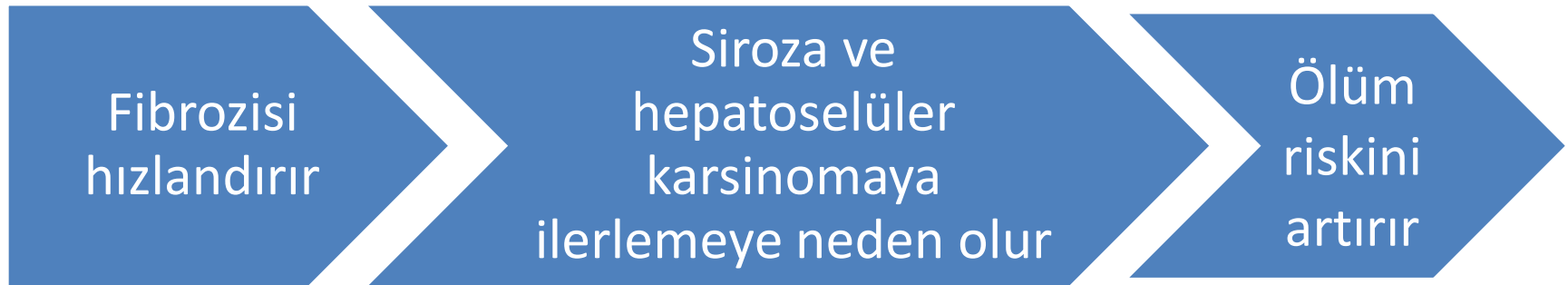
- 6 ayda bir karaciğer USG  HCC ???
 - Nodül saptananlarda tomografi
- Alfafetoprotein testi, değeri tartışmalı
- Endoskopi  Özefagus varisleri ???
 - Varis saptanmazsa 3-4 yıl arayla tarama

- Fibrozisin evresini bilmek ilaç seçimi için önemli
 - Tedavi başlamak için karaciğer biyopsisi zorunlu değil
- Karaciğer hasarının saptanması ve fibrozisin evrelendirilmesi amacıyla karaciğer biyopsisi dışında
 - FibroScan
 - Serum fibrozis markırları
 - APRI, FİB-4, hyaluronik asit, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore

- HCV enfeksiyonunun HIV seyrini etkileyip etkilemediği açık değil
 - Fırsatçı enfeksiyonlar
 - Ölüm

Greub G. Lancet 2000;283:1800-1805

- HIV enfeksiyonu HCV koenfekte hastalarda



- HCV/HIV koenfekte hastalarda siroza ve dekompanse karaciğer hastalığına ilerleme riski HCV monoenfekte hastalara göre 3 kat daha fazla
- HCV'nin progresyon riski CD4 sayısı düşük olan koenfekte hastalarda daha da yüksek

Graham CS. Clin Infect Dis. 2001;33:562-569

DHHS guideline 2015

HIV/HCV
koenfekte
olgularda
ARV ile



İmmün
rekonstitüsyon
sağlanır
Viral yük
baskılanır



Hepatik
fibrozun
ilerlemesi
yavaşlar



Hepatik
dekompanzasyon,
hepatoselüler
karsinoma ve
karaciğer ile ilişkili
ölüm oranlarını
düşürür

- HIV-HCV koenfekte tüm hastalarda HIV tedavisi düşünülmeli
- HCV koenfekte hastalar erken ART'den yarar görür
- CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanması önerilir

EACS guideline 2015

Limketkai BN. JAMA. 2012 ;308:370-378

Mira JA. Clin Infect Dis. 2013;56:1646-1653

HIV enfeksiyonlu
hastalar

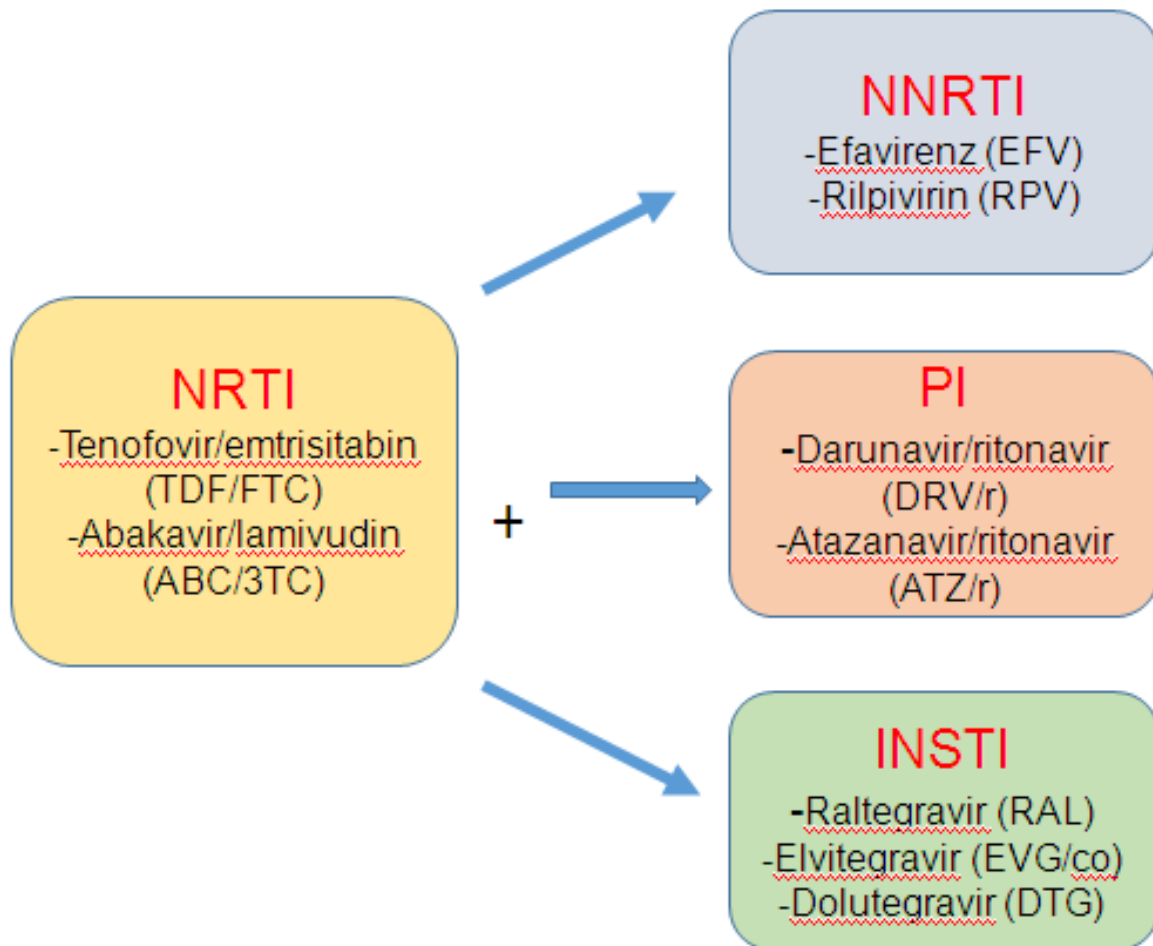
HIV/HCV koenfekte
hastalar

Aynı ARV ilaçlar



HCV ilaçları ve antiretroviraller arasındaki **ilaç-ilaç etkileşimlerine** dikkat

- Sirotik hastalar dikkatle değerlendirilmeli
- Child-Pugh B ve C sınıfındaki karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda ARV doz ayarı



HIV
tedavisi



HCV
tedavisi

ilaç etkileşimleri
ilaç sayısının
artması
Toksisitenin
artması

Koenfekte hastada HCV tedavisi, ne zaman?

- Fibroscan ve/veya serum markırları ve/veya biyopsi ile fibrozis skoru **F0-1** ise HCV tedavisi başlanması düşünülür.
- **F2-4** ise tedavi önerilir.
- Fibrozisten bağımsız olarak tedavi düşünülmesi gereken hastalar
 - CD4 sayısı <200 olan,
 - HIV replikasyonu sürekli olan,
 - HBV koenfeksiyonu olan,
 - Ekstrahepatik tutulumları olan hastalar
 - HCV bulaş riski yüksek olan hastalar
 - Damar içi madde kullananlar,
 - Tutuklular,
 - Riskli davranışları olan erkeklerle seks yapan erkekler,
 - Gebelik isteyen kadınlar

Koenfekte hastada HCV tedavisi, ne zaman?

- CD4 sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan ve henüz ART başlanmamış olan koenfekte hastalarda HCV tedavisi başlama endikasyonu varsa ($\geq$ F2 fibrozis),
 - ilaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için önce HCV tedavisi başlanıp,
 - HCV tedavisi bittikten sonra HIV tedavisi başlanabilir.

CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan hastalarda

- ART hızla başlanmalı,
- HCV tedavisi hasta HIV açısından stabil olana kadar ertelenmelidir

DHHS Guidelines 2015

Soriano V. AIDS. 2007;21:1073-1089

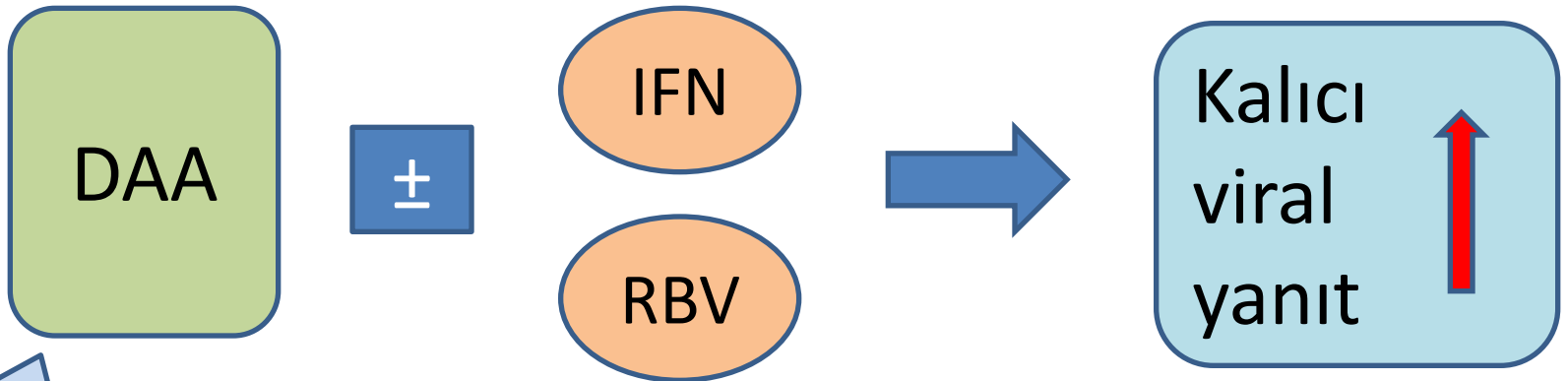
Tien PC. Am J Gastroenterol. 2005;100:2338-2354

Koenfekte hastada HCV tedavisi, ne zaman?

- Biyopsi veya Fibroscan yapılmış ve fibrozis saptanmamış veya minimal saptanmış (F0-1)
 - Direkt etkili antiviral ilaçlar yoksa ya da bir süre sonra elde edilebilecekse
 - HCV tedavisi ertelenebilir
 - Yılda bir fibrozis progresyonu izlenmelidir

HCV tedavisi

- HCV enfeksiyonunun standart tedavisi PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu
 - HIV/HCV koenfekte hastalarda kalıcı yanıt oranı düşük



HCV'nin replikasyon siklusunu hedef alan direkt etkili antiviral ilaçlar

- PEG-IFN ve ribavirinle kombine olarak kullanımı onaylanan ilk DAA ilaçlar
 - Telaprevir ve boseprevir adlı proteaz inhibitörleri
- Her ikisinin de PEG-IFN ve ribavirinle kombine kullanımı sonucu elde edilen kalıcı viral yanıt oranı, PEG-IFN ve ribavirine göre daha yüksek

Poordad F. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206

Jacobson IM. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.

- ARV ve DAA ilaçların birlikte kullanımı
 - ilaç ve doz sayısının artışı
 - yan etkiler

- **Yeni DAA**'ların RBV ile beraber veya RBV'siz kullanımı ile daha yüksek oranda kalıcı yanıt
 - İlaç sayısı, doz sayısı ve yan etkiler az
 - Tedavi süresi kısa

Afdhal N. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898

Sulkowski MS. N Engl J Med. 2014;370:211-221

- Hem daha önce HCV tedavisi almış hem de almamış HIV-HCV koenfekte hastalarda DAA bazlı tedaviler ile kalıcı viral yanıt oranı yüksek
- İleri sirozu olan hastalarda IFN içermeyen DAA kombinasyonları önerilmekte

- Sofosbuvir HCV NS5B nükleotid polimeraz inhibitörü
- Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olmadığı için ARV ilaçların çoğu ile kombine olarak kullanılabilir
- ARV'lerle ilaç-ilac etkileşimi saptanmamış

DHHS guideline 2015

Summary of DDIs Between HCV DAAs and Selected HIV ARVs

ARV	Simeprevir ^[1]	Sofosbuvir ^[2]	Ledipasvir ^[3-6]	Daclatasvir ^[7-9]	OBV/PTV/RTV + DSV ^[10-13]
ATV/r	No data	No data	LDV ↑; ATV ↑*	DCV ↑ [†]	PTV ↑; ATV ↑
DRV/r	SIM ↑; DRV ↔	SOF ↔; DRV ↔	LDV ↑, DRV ↔*	DCV ↑	PTV ↓/↑; DRV ↓
LPV/r	No data	No data	No data*	DCV ↑	PTV ↑; LPV ↔
EFV	SIM ↓; EFV ↔	SOF ↔; EFV ↔	LDV ↓; EFV ↓*	DCV ↓ [†]	No PK data [‡]
RPV	SIM ↔; RPV ↔	SOF ↔; RPV ↔	LDV ↔; RPV ↔	No data	PTV ↑; RPV ↑
RAL	SIM ↔; RAL ↔	SOF ↔; RAL ↔	LDV ↔; RAL ↔	No data	O/P/R + D ↔; RAL ↑
EVG/c	No data	SOF ↑; COBI ↑*	LDV ↑; COBI ↑*	No data	No data
DTG	No data	No data	LDV ↔; DTG ↔*	DCV ↔; DTG ↑	PTV ↓; DTG ↑
TDF	SIM ↔; TFV ↔	SOF ↔; TFV ↔	LDV ↔; TFV ↑	DCV ↔; TFV ↔	O/P/R + D ↔; TFV ↔

*When administered with TDF, TFV levels increased. [†]Decrease DCV dose to 30 mg QD with ATV, increase DCV dose to 90 mg QD with EFV. [‡]OBV/PTV/RTV + DSV + EFV led to premature study d/c due to toxicities.

1. Ouwerkerk-Mahadeven S, et al. IDWeek 2012. Abstract 1618. 2. Kirby B, et al. AASLD 2012. Abstract 1877. 3. LDV/SOF package insert. 4. German P, et al. Pharmacology Workshop 2014. Abstract O_06. 5. German P, et al. CROI 2015. Abstract 82. 6. Garrison K. Pharmacology Workshop 2015. Abstract 71. 7. Bifano M, et al. Antivir Ther. 2013;18:931-940. 8. Eley T, et al. HIV DART 2014. Abstract 63. 9. Song I, et al. Pharmacology Workshop 2015. Abstract 79. 10. Khatr A, et al. ICAAC 2014. Abstract V-483. 11. Khatr A, et al. ICAAC 2014. Abstract V-484. 12. OBV/PTV/RTV + DSV package insert. 13. Khatr Pharmacology Workshop 2015.

Tablo 1. HCV/HIV koenfekte hastalarda IFN içermeyen HCV tedavi seçenekleri

HCV genotipi	Tedavi rejimi	Tedavi süresi ve RBV kullanımı		
		Siroz yok	Kompanse siroz	Dekompanse siroz
1 ve 4	SOF + SMP + RBV	RBV'siz 12 hf	RBV ile 12 hf veya RBV'siz 24 hf	Önerilmez
	SOF/LDV + RBV	RBV'siz 12 hf	RBV ile 12 hf veya sirozda ve transplanasyon öncesi ve sonrasında RBV'siz 24 hf	
	SOF + DCV + RBV	RBV'siz 12 hf	RBV ile 12 hf veya sirozda ve transplanasyon öncesi ve sonrasında RBV'siz 24 hf	
	OBV/PTV/r + DSV	G1b'de 12 hf	Önerilmez	
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	G1a'da 12 hf	G4'te 12 hf G1a'da 24 hf	Önerilmez
	OBV/PTV/r + RBV	G4'te 12 hf	G4'te 24 hf	Önerilmez
2	SOF + DCV + RBV	RBV'siz 12 hf	RBV'siz 12 hf	RBV ile 12 hf
	SOF + RBV	12 hf	16-20 hf	
3	SOF + PEG-IFN/RBV	Önerilmez	PEG-IFN verilebilecek hastalara 12 hf	Önerilmez
	SOF + RBV	24 hf	Önerilmez	
	SOF +DCV + RBV	RBV'siz 12 hf	RBV ile 24 hf	
5	SOF/LDV	RBV'siz 12 hf	RBV'siz 12 hf	
6	Genotip 1 ve 4'e benzer şekilde tedavi edilir			

Tablo 2. HCV/HIV koenfekte hastalarda IFN içeren HCV tedavi seçenekleri

HCV <u>genotip</u>	Tedavi rejimi	Süre
1,4	SOF + PEG-INF/RBV SMP + PEG-INF/RBV DCV + PEG-INF/RBV	12 <u>hf</u> , sirozda 24 <u>hf</u> 24 <u>hf</u> , sirozda ve tedavi deneyimli hastalarda 48 <u>hf</u> RVR varsa 24 <u>hf</u> , RVR yoksa 48 <u>hf</u>
2	PEG-INF/RBV	RVR varsa 24 <u>hf</u> , RVR yoksa 48 <u>hf</u>
3	SOF + PEG-INF/RBV	12 <u>hf</u> , sirozda 24 <u>hf</u>
5,6	<u>Genotip 1,4</u> gibi tedavi edilir.	

- Tedaviye RBV eklenmesi relaps oranının azaltır
 - Bazı DAA kombinasyonlarında tedavi süresini kısaltır



Telaprevir ve boseprevirin PEG-IFN ve ribavirin ile birlikte kullanımı toksisitelerinin yüksek olması nedeniyle artık önerilmemekte

EACS 2015

DHHS 2015

- Tedaviye başlamadan önce mutlaka ilaç-ilaç etkileşimlerine bakılmalı
- İlaç-ilaç etkileşimini önlemek için ARV ilaç rejimini değiştirmek gerekebilir
- ARV tedavisini değiştirdikten 4-8 hafta sonra yeni rejimin etkinliği HIV-RNA ile araştırılmalı
- HCV tedavisi bittikten sonra yeni ARV rejimine en az 2 hafta daha devam etmek gerekir
 - HCV tedavisi bittikten sonra önceki ARV tedaviye hemen geçilirse, bazı HCV ilaçlarının uzun yarı ömürleri nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimleri yaşanma riski var

Sonuç olarak

- HIV enfekte hastalar HCV yönünden taramalı
- Koenfekte saptananlar HCV yönünden de tedavi edilmeli
- İlaç ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli
- Yeni direkt etkili antivirallerle kombine tedavi günümüzde önerilen altın standart



Teşekkürler...