

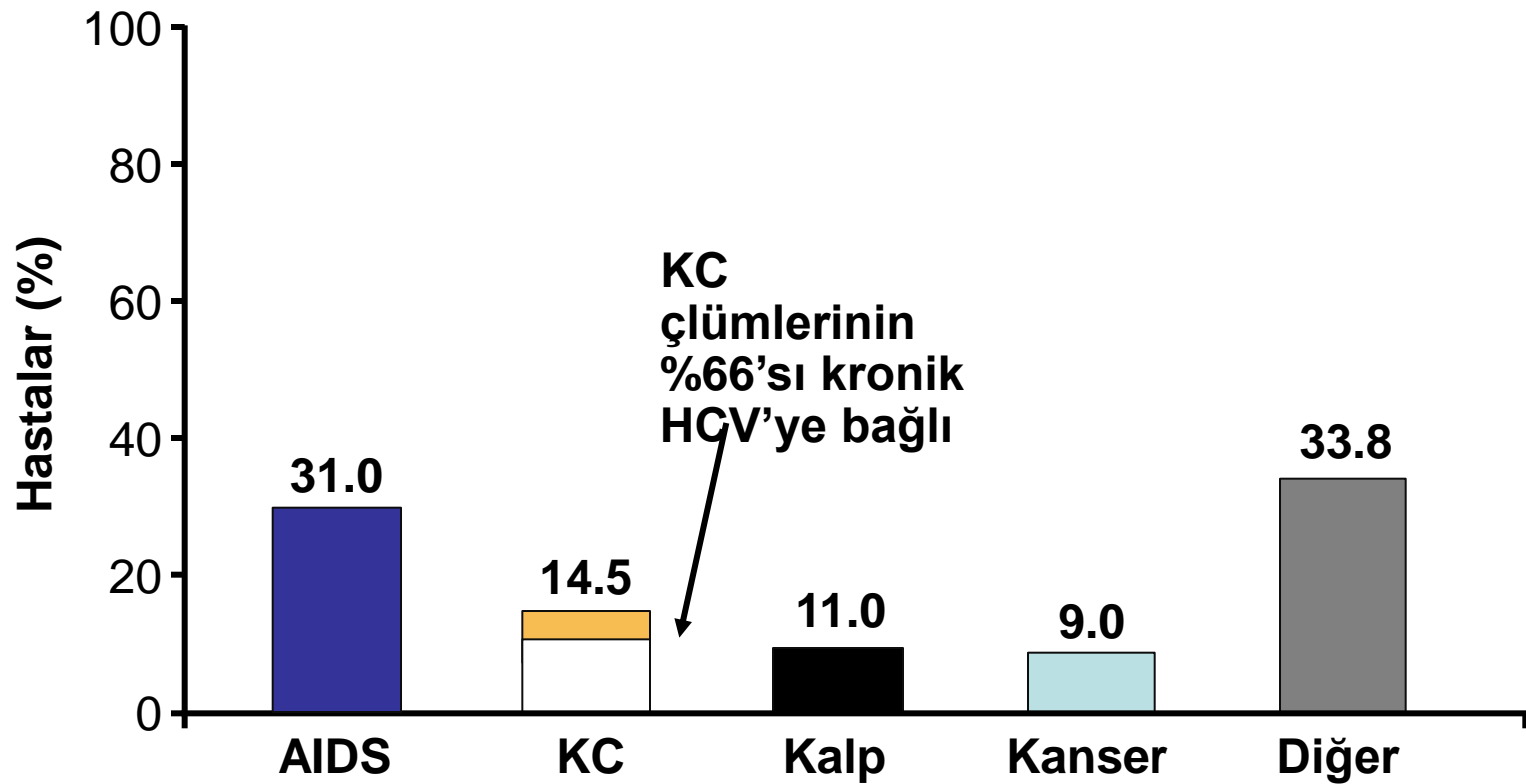
# **HCV ve HIV Koinfeksiyonu Tedavisi**

Atahan Çaęatay  
İstanbul Tıp Fakóltesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

# İçerik;

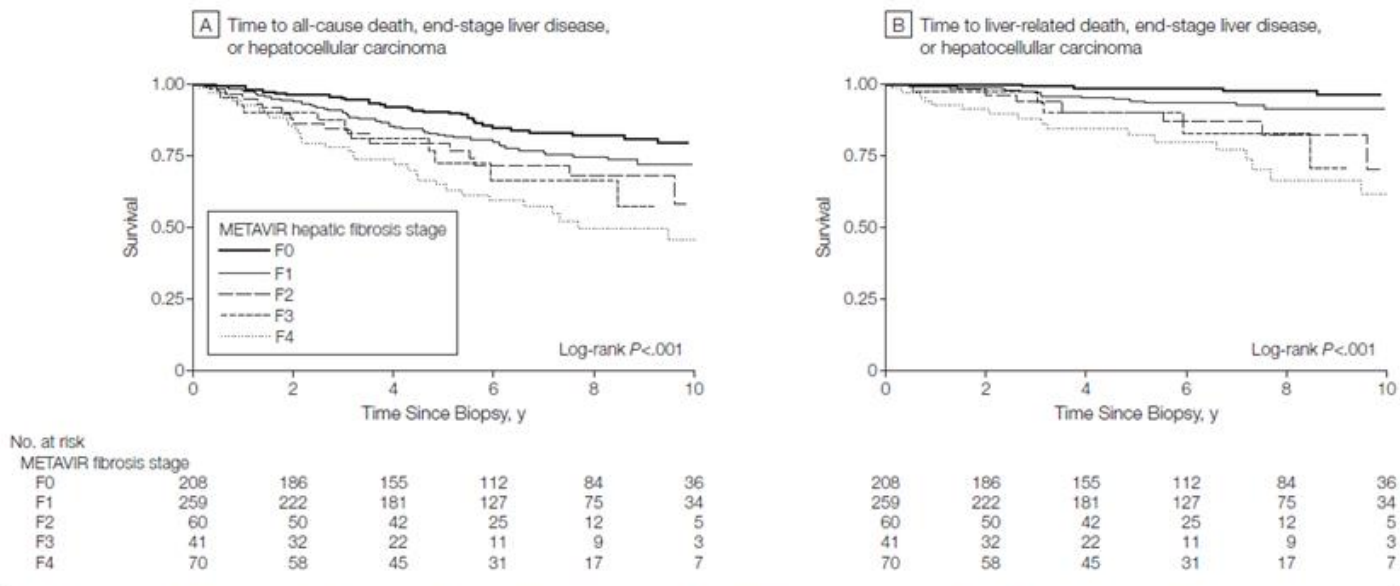
- HIV/HCV Koinfeksiyonu tanısı
- HIV'in HCV seyrine etkisi
- HCV'nin HIV seyrine etkisi
- HAART'in etkisi
- Tedavi Öncesi Değerlendirme
- Kılavuzlar
- Tedavide güncel bilgiler

“D:A:D”(Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) Çalışmasında İzlenen 1246 HIV-pozitif Hastanın Ölüm Nedenleri  
(N = 23441)



# HIV/HCV Koinfeksiyonunda Karaciğer İle İlişkili Hastalıklar

**Figure 1.** Cumulative Survival Free of End-Stage Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, or Death From Baseline



METAVIR hepatic fibrosis stages: F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis without septa; F2, portal fibrosis with few septa; F3, numerous septa without cirrhosis; F4, cirrhosis.

# HIV/HCV Koinfeksiyonunda Karaciğer İle İlişkili Hastalıklar

	No. of Events <sup>b</sup>	Person-Years <sup>b</sup>	ESLD, HCC, or All-Cause Mortality, Incidence RR (95% CI)		No. of Events <sup>b</sup>	Person-Years <sup>b</sup>	ESLD, HCC, or Liver-Related Mortality, Incidence RR (95% CI)	
			Crude	Adjusted <sup>c</sup>			Crude	Adjusted <sup>c</sup>
METAVIR fibrosis stage <sup>d</sup>								
F0	33	1363	1 [Reference]	1 [Reference]	4	1363	1 [Reference]	1 [Reference]
F1	57	1511	1.53 (0.97-2.41)	1.59 (0.99-2.55)	16	1511	3.86 (1.21-12.24)	3.53 (1.08-11.48)
F2	18	330	2.25 (1.22-4.16)	2.31 (1.23-4.34)	9	330	9.60 (2.72-33.90)	9.34 (2.60-33.58)
F3	11	194	2.50 (1.21-5.19)	3.18 (1.47-6.88)	5	194	10.03 (2.46-40.84)	11.15 (2.63-47.35)
F4	31	388	3.19 (1.88-5.40)	3.57 (2.06-6.19)	17	388	16.02 (5.01-51.25)	16.82 (5.13-55.16)
Race								
Black	124	3098	1 [Reference]	1 [Reference]	39	3098	1 [Reference]	1 [Reference]
White	26	687	1.01 (0.64-1.58)	1.01 (0.62-1.65)	12	687	1.51 (0.74-3.06)	1.38 (0.62-3.06)
Sex								
Men	100	2531	1 [Reference]	1 [Reference]	34	2531	1 [Reference]	1 [Reference]
Women	50	1254	0.99 (0.69-1.43)	0.86 (0.59-1.27)	17	1254	1.00 (0.53-1.87)	0.75 (0.38-1.46)
Age, y								
≤50	112	3064	1 [Reference]	1 [Reference]	35	3064	1 [Reference]	1 [Reference]
>50	38	721	1.46 (0.98-2.17)	1.71 (1.13-2.60)	16	721	1.95 (1.02-3.75)	2.05 (1.02-4.10)
Injection drug use								
No	18	956	1 [Reference]	1 [Reference]	10	956	1 [Reference]	1 [Reference]
Yes	131	2829	2.54 (1.52-4.24)	2.41 (1.41-4.12)	40	2829	1.46 (0.69-3.07)	1.66 (0.76-3.63)
CD4 cell count/ $\mu$ L <sup>e</sup>								
<200	67	594	1 [Reference]	1 [Reference]	14	594	1 [Reference]	1 [Reference]
200-350	28	824	0.29 (0.18-0.46)	0.27 (0.16-0.44)	11	824	0.57 (0.24-1.35)	0.54 (0.22-1.31)
>350	55	2364	0.22 (0.15-0.32)	0.21 (0.14-0.31)	26	2364	0.53 (0.26-1.08)	0.52 (0.25-1.09)
HIV-1 RNA measures <400 copies/mL, % <sup>e,f</sup>								
≥75	45	1891	1 [Reference]		20	1891	1 [Reference]	
26-75	43	981	1.87 (1.20-2.90)		12	981	1.16 (0.54-2.48)	
0-25	62	908	3.00 (1.98-4.54)		19	908	2.13 (1.07-4.25)	
ART exposure <sup>g</sup>								
No	74	929	1 [Reference]	1 [Reference]	22	929	1 [Reference]	1 [Reference]
Yes	76	2856	0.27 (0.19-0.39)	0.27 (0.19-0.38)	29	2856	0.36 (0.19-0.66)	0.34 (0.18-0.66)

## Diagnosis of hepatitis C virus

The approach toward HCV diagnosis is unchanged in the presence of HIV infection. The third-generation US Food and Drug Administration (FDA)-approved enzyme immunoassay (EIA) has a high sensitivity and specificity (greater than 99% and 99% respectively) and is suitable for screening at-risk populations [12]. Additionally, 60% to 90% of HIV

HCV tanısına yaklaşım, HIV infeksiyonun olması durumunda değişmez.

ELISA testi ile %4 oranında yalancı HCV antikor pozitifliği vardır. Bu yüzden PZR ile tanı oluşturulmalıdır.

---

## **HIV Replication Is Associated With Increased Severity of Liver Biopsy Changes in HIV-HBV and HIV-HCV Co-Infection**

---

**Jennifer Audsley,<sup>1,2</sup> Philipp du Cros,<sup>1</sup> Zachary Goodman,<sup>3</sup> Catriona McLean,<sup>1,2</sup>  
Anne Mijch,<sup>1,2</sup> Sharon R. Lewin,<sup>1,2,4</sup> and Joe Sasadeusz<sup>1,5\*</sup>**

<sup>1</sup>*The Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia*

<sup>2</sup>*Monash University, Melbourne, Victoria, Australia*

<sup>3</sup>*Armed Forces Institute of Pathology, Washington, District of Columbia*

<sup>4</sup>*Burnet Institute, Melbourne, Victoria, Australia*

<sup>5</sup>*Victorian Infectious Diseases Service, Melbourne, Victoria, Australia*

# Demografik Bilgiler

Characteristic	Number (%)
Age at time of biopsy, median (IQR), years	39.8 (36.7–45.7)
Sex, M/F, n (%)	44/2 (95.7/4.3)
Ethnicity, n (%)	
Caucasian	42 (91.3)
Asian	3 (6.5)
African	1 (2.2)
HIV risk factor, n (%)	
IDU	10 (21.7)
Receipt of blood products	3 (6.5)
MSM <sup>a</sup>	16 (34.8)
MSM + IDU	8 (17.4)
Heterosexual	4 (8.7)
Unknown	5 (10.9)
HBV and HCV co-infection	1/46 (2.2%)
HBV co-infection	15/46 (32.6%)
HCV co-infection	30/46 (65.2%)
HCV genotype 1	17/30 (56.7%)
HCV genotype 3	10/30 (33.3%)
HCV genotype 4	2/30 (6.1%)
HCV genotype not tested	1/30 (3.3%)
HCV with evidence of resolved HBV infection <sup>b</sup>	13/30 (43.3%)
CD4 nadir, median (IQR), n = 43	197 (100–343)
CD4 at biopsy, median (IQR), n = 44	363 (190.8–568.8)
HIV RNA at biopsy (log <sub>10</sub> copies/ml), median (IQR)	3.6 (2.6–4.7)
AIDS defining illness (yes/no)	11/46 (23.9%)
Continuous (3 m) HAART prior to biopsy	23/46 (50.0%)
Median duration current HAART regimen, years (IQR)	1.8 (1.0–2.8)
Ever treated with PEG-interferon/ribavirin, (n = 37)	3 (8.1%)
Current alcohol intake (n = 39)	
>50 g/day	5 (12.8%)
10–50 g/day	11 (28.2%)
<10 g/day	23 (58.9%)
Past alcohol intake (n = 40)	
>50 g/day	14 (35.0%)
10–50 g/day	10 (25.0%)
<10 g/day	16 (40.0%)
ALT, median (IQR), n = 45	79 (62–132)

<sup>a</sup>MSM: Men who have sex with men.

<sup>b</sup>Absence of HBsAg with presence of HBV cAb +/- sAb.



# Karaciğer Histopatolojisi

All biopsies (n = 46)    HIV/HBV co-infection (n = 15)    HIV/HCV co-infection (n = 30)

---

Grade (0–18)	8.5 (6–10)	8 (6–11)	8.5 (6.8–10)
Interface hepatitis (0–4)	3 (2–4)	2 (1–4)	3 (2–4)
Focal necrosis (0–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)
Portal inflammation (0–4)	2 (2–2)	2 (1–3)	2 (2–2)
Confluent necrosis (0–6)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Stage (0–6)	2 (1.8–4)	3 (2–4)	2 (1–3)
Steatosis (0–4)	1 (0–2)	1 (0–1)	1.5 (0.8–2)
Steatohepatitis (0–4)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Perivenular fibrosis (present/absent)	30 (65.2%)	10 (67%)	19 (63.3%)
Mallory bodies (0–3)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Granulomas (present/absent)	2 (4.3%)	1 (7%)	1 (3.3%)

# Biyopsi Bulguları ile Çoklu Analiz

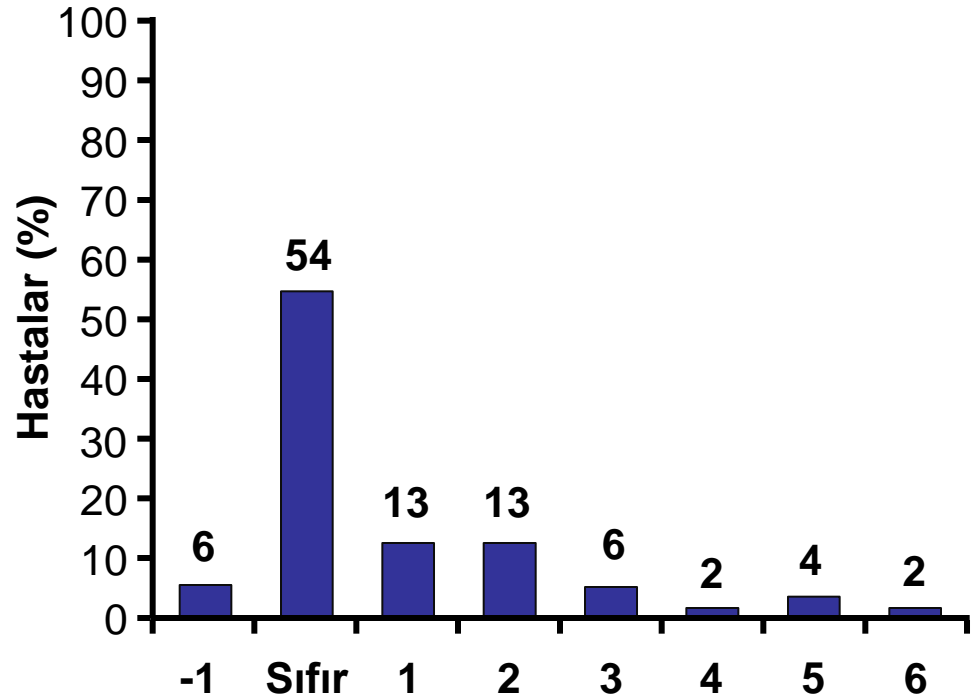
Outcome	Variable	OR	CI	P-value	
Higher Stage (Stage 3 +)	CD4 nadir	0.997	0.993–1.00	0.153	
	ever ddI or D4T	4.41	0.92–21.23	0.064	
Higher Grade (Gr10 +)	Model 1	log <sub>10</sub> HIV RNA	1.72	0.94–3.16	0.081
		ever ARVs	0.68	0.16–2.95	0.60
	Model 2	log <sub>10</sub> HIV RNA	2.11	1.11–3.99	<b>0.022</b>
		ever ddI or D4T	2.69	0.52–13.98	0.238
	Model 3	log <sub>10</sub> HIV RNA	1.66	0.91–3.05	0.102
		Duration of HAART	0.99	0.97–1.01	0.399
	Model 4	ever ddI or D4T	2.05	0.44–9.63	0.364
		Duration of HAART	0.98	0.96–1.00	0.055

- ✓ HIV replikasyonunun fazla olması, gerek HIV/HBV gerek HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda karaciğer biyopsi üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır.
- ✓ HAART döneminde, HIV ve hepatiti olan hastalarda hafif düzeyli karaciğer histopatolojisi saptanmaktadır. HIV RNA düzeyi ile ilişkili olarak Grade 10 nekroinflamatuvar hasar saptanmıştır. Bu yüzden HAART'nin erken başlanması bu koinfeksiyonlarda kuvvetle önerilmektedir.

# HIV/HCV Koinfeksiyonu Olan Hastalarda Karaciğer Hastalığının Hızlı Seyri

- 61 koinfeksiyonu olan hastaların fibroz gelişimini gösterke amacıyla prospektif çalışmada;
- 2 biyopside; biyopsiler arası ortalama zaman: 2.84 yıl
- İlk biyopside hafif fibroz hastaların > %25^de fibroz skoru evre 2 ve üzerinde idi.

İlk biyopside hafif fibroz ( $\leq$  F1) olan hastalarda birinciden ikinciye Ishak skorunda değişiklik



## Liver Fibrosis Progression After Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-Positive Individuals

Martin Vogel,<sup>1</sup> Emma Page,<sup>2</sup> Christoph Boesecke,<sup>1</sup> Thomas Reiberger,<sup>3</sup> Carolynne Schwarze-Zander,<sup>1</sup> Stefan Mauss,<sup>4</sup> Axel Baumgarten,<sup>5</sup> J-C Wasmuth,<sup>1</sup> Mark Nelson,<sup>2</sup> Jürgen K. Rockstroh,<sup>1</sup> and the European AIDS Treatment Network (NEAT) Study Group

liver fibrosis in the setting of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in both human immunodeficiency virus (HIV)-negative and HIV-positive populations [4]. In the present study, we used TE to investigate the effect of AHC on hepatic fibrosis progression in men who have sex with men with HIV coinfection.

# HIV Pozitif Hastalarda Akut HCV İnfeksiyonu ve Fibroz Gelişimi?

- ✓ HIV pozitif hastalarda akut HCV hepatiti gelişmesinin karaciğer fibroz gelişimine katkısı olduğu gösterilememiştir. Karaciğerde gelişen değişiklikler HIV/HCV koinfeksiyonu olan ve kronik HCV infeksiyonu olan hastalarla benzer bulunmuştur.
- ✓ Ancak bir başka çalışmada\* Akut HCV infeksiyon sonrası, **kronikleşme**, **siroza ilerleme** yalnız HCV infeksiyonu olana kıyasla HIV/HCV koinfeksiyonunda daha yüksek olasılıkla görülmektedir.

\*Lancet 2002;359:1478-83.

# HIV/HCV Koinfeksiyonu Olan Hepatitin Doğal Seyrini ve Hastalık Progresyonunu Nasıl Etkiler?

## HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression

Maria D. Hernandez and Kenneth E. Sherman

Division of Digestive Diseases, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA

Correspondence to Kenneth E. Sherman, MD, PhD, Gould Professor of Medicine, Director, Division of Digestive Diseases, University of Cincinnati College of Medicine, 231 Albert Sabin Way, Cincinnati, OH 45267, USA  
Tel: +1 513 558 3918;  
e-mail: Kenneth.sherman@uc.edu

**Current Opinion in HIV and AIDS** 2011, 6:478–482

### **Purpose of review**

Up to one-third of HIV-infected patients is infected with hepatitis C virus (HCV). It is now widely accepted that HIV accelerates the course of HCV-related chronic liver disease. The improved survival of HIV patients after successful antiretroviral therapy (ART) has led to a significant decline in HIV-related morbidity, and liver disease caused by HCV infection has emerged as a major threat to the survival of HIV patients. HIV/HCV coinfecting patients have a more rapid progression to cirrhosis and its complications than HCV mono-infected patients. Even though the effect of HCV on HIV infection and disease progression is less clear, most advocate early anti-HCV treatment to reduce the risk of chronic liver disease.

# HIV/HCV Koinfeksiyonu Olan Hepatitin Doğal Seyrini ve Hastalık Progresyonunu Nasıl Etkiler?

- ✓ Karaciğer hastalığının seyri, özellikle HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda yalnızca HCV hepatiti olan hastalara kıyasla olumsuz olabilmektedir.
- ✓ HIV infeksiyonunun erken tedavisi **karaciğer hastalığının seyrini yavaşlatmaktadır.**
- ✓ Karaciğer hastalığını etkileyen koşullar **multifaktöryeldir** ve immün aktivasyon ile, HIV ile etkileşimi, stellat, hepatosit ve karaciğerdeki bağışıklık hücreleri arasında etkileşim sonucunda hepatit hasarının daha fazla olmasına neden olabilmektedir.



# HIV/HCV Koinfeksiyonu Olan Hepatitin Doğal Seyrini ve Hastalık Progresyonunu Nasıl Etkiler?

- ✓ Karaciğer hastalığı, HIV-pozitif hastaların daha sık görüldüğü ülkelerde ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır, hatta özellikle CD4+ T lenfosit sayısı  $>200/\text{mm}^3$  olan hastalarda.
- ✓ Bu hastalarda özellikle siroz gelişen hastalarda HSK gelişme riski, yalnızca HCV infeksiyonu olan hastalara kıyasla daha kısa sürede görülebildiği, tanı yaşının daha genç olduğu (4. dekat) ve daha agresif seyrettiği bildirilmiştir.

# HIV/HCV Koinfeksiyonunda HAART'ın Etkisi

## **HIV and hepatitis C co-infection: the role of HAART in HIV/hepatitis C virus management**

Michelle Jones and Marina Núñez

Department of Internal Medicine, Section on Infectious Diseases, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston Salem, North Carolina, USA

Correspondence to Marina Núñez, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Section on Infectious Diseases, Wake Forest University Baptist Medical Center, Medical Center Boulevard, Winston Salem, NC 27157, USA  
Tel: +1 336 7164512; e-mail: mnunez@wfubmc.edu

**Current Opinion in HIV and AIDS** 2011, 6:546–552

### **Purpose of review**

Highly active antiretroviral therapy (HAART)-related hepatotoxicity, a relevant side effect in HIV/hepatitis C virus (HCV) co-infected patients, has evolved over time.

Antiretroviral therapy might have a positive effect on the liver of HIV/HCV co-infected patients, but data are conflicting.

### **Recent findings**

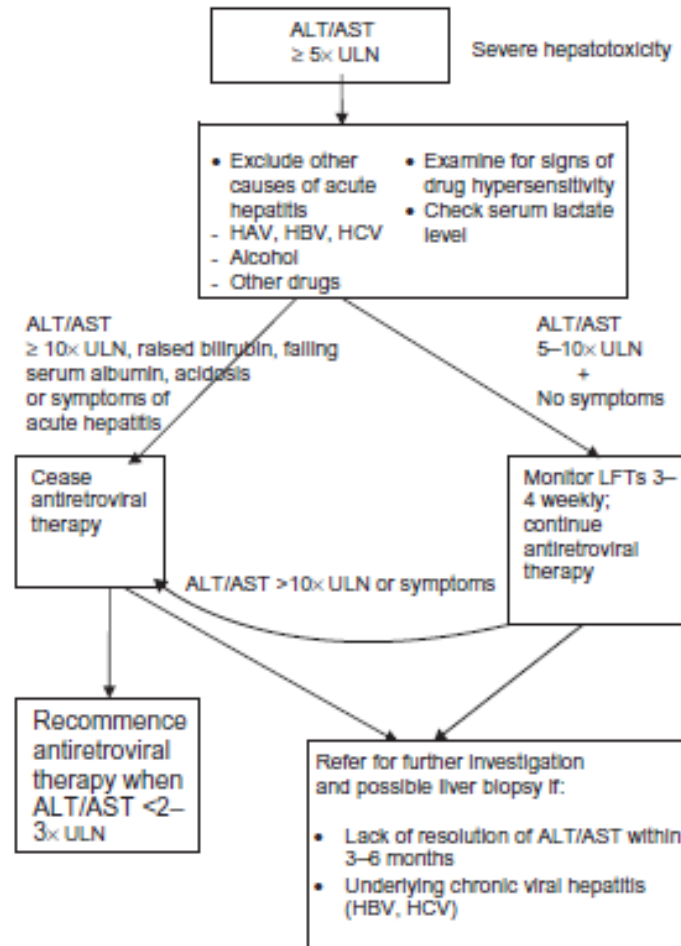
HIV treatments have evolved and we have currently a drug armamentarium with a good liver safety profile. Most of the current first-line HAART regimens recommended by guidelines fit well to HIV/HCV co-infected patients. There are now multiple

HIV viremisi ve immün yetmezlik karaciğer hastalığının seyrini olumsuz etkilemektedir.

# HIV/HCV Koinfeksiyonu ve ART

Didanozin+Stavudin	Kullanılmaz
Didanozin	Kullanılmamalı
Stavudin	Kullanılmamalı
Nevirapin	Bireysel düşünölmelidir
Efavirenz	Bireysel düşünölmelidir
Ritonavir destekli PI	Ritonavir dozu 200mg/gün altında olmalı

# HAART İlişkili Hepatotoksisite



# **HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda karaciğer toksisitesi yan etkisine sahip ART ajanlarının kullanılması sakıncalı mıdır?**

- ✓ EFC, NVP veya PI/r tedavileri HIV/HCV koinfeksiyonu olan ve tedavi almamış hastalarda güvenli olabileceği bildirilmiştir.

# HIV Viral Yük ve Karaciğer Hasarı

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS

JVH

*Journal of Viral Hepatitis*, 2012, 19, e202–e211

doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01529.x

## The association of HIV viral load with indirect markers of liver injury

J. E. Forrester,<sup>1</sup> M. S. Rhee,<sup>2</sup> B. H. McGovern,<sup>3</sup> R. K. Sterling,<sup>4</sup> T. A. Knox<sup>1</sup> and N. Terrin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health and Community Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Gilead Sciences, Foster City, CA, USA;

<sup>3</sup>Lemuel Shattuck Hospital, Division of Infectious Diseases, Jamaica Plain, MA, USA; <sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Virginia Commonwealth University Health System, Richmond, VA, USA; and <sup>5</sup>Tufts Medical Center, Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Boston, MA, USA

Received March 2011; accepted for publication July 2011

# HIV Viral Yük ve Karaciğer Hasarı

- ✓ HIV viral yükü karaciğer hasarına direkt etki edebilir.

# HCV'nin HIV enfeksiyonu Üzerine Etkisi

- ✓ Çalışmaların çoğunda HIV ve HCV enfeksiyonları arasında hastalığın seyri açısından olumsuzluk bildirilmemiştir.
- ✓ Yalnızca HCV'nin immünosüpresyona HIV–pozitif hastalarda belirginleştığı bildirilmiştir.



# Kılavuzlar ve Öneriler

## Society and guidelines

## Statements made

---

2011 DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents [2•]

2010 Recommendations of the IAS–USA panel [4]

EACS (original 2008, guidelines regularly updated)  
Guidelines for treatment of HIV-infected adults [5]

Guidelines for HIV-infected with chronic hepatitis [6]

2008 BHIVA [7]

Recommendations as rest of HIV population

'ART should generally be initiated first in all patients with HCV co-infection regardless of CD4 cell count to slow liver disease progression, except possibly in patients with HCV genotype 2 or 3 infection and a high CD4 cell count, for whom current HCV therapy has a higher probability of a sustained virologic response'

CD4 cell count 350–500 cells/ $\mu$ l: 'treatment recommended if hepatitis C co-infection'

CD4 cell count >500 cells/ $\mu$ l: 'treatment can be offered if hepatitis C co-infection'

'If chronic hepatitis C is detected early in the course of HIV infection (before the initiation of HAART is necessary), treatment for chronic HCV is advised.'

CD4 cell count 350–500 cells/ $\mu$ l: 'ART recommended with HCV co-infection if HCV treatment is deferred'

# Genel yaklaşım, ilk olarak HIV enfeksiyonunu tedavi et, fakat kılavuzlar farklılık gösterebilir.

- ✓ AASLD kılavuzu, 2009<sup>[1]</sup>
  - ✓ HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalar ve HIV tedavisi için tedavi koşullarının oluşmadığı durumlarda ART'nin KVV oluşturma olasılığını artırıp artırmayacağı veya HCV'ye ilerleme açısından sürecin gecikmesine katkısı tartışmalıdır.
- ✓ USPHS OI kılavuzu 2009<sup>[2]</sup>
  - ✓ ART başlanması önerilir ve CD4 lenfosit sayısı < 200/ml olan HIV pozitif hastalarda HIV replikasyonu HCV tedavisi başlanmadan önce kontrol altına alınması önerilir.
- ✓ DHHS 2011<sup>[3]</sup> ve EACS 2011<sup>[4]</sup>
  - ✓ HIV-monoinfeksiyonu olan hastalarda benzer ölçütler kullanarak HCV/HIV koinfeksiyonu olan hastalarda ART başla
  - ✓ HCV tedavi sonuçları, HIV replikasyonu eğer kontrol edilirse veya CD4 lenfosit sayıları artıyorsa gelişebilir.

# Tedavi Öncesi Değerlendirme

## HCV

Genotype	1 vs non-1 (2, 3, and 4) Most important predictor of SVR
Baseline HCV viral load	HCV viral load (greater or less than 400,000 IU/mL) Predicts SVR, particularly in genotype 1
Liver biopsy	Not required in all cases Recommended if risk/benefit of treatment unclear
Noninvasive markers (biochemical or radiological)	Role in assessment of liver fibrosis still unclear Not routinely available in many countries
ALT	Normal ALT does not preclude significant fibrosis, and does not constitute a contraindication for treatment

## HIV

CD4	Consider HIV treatment first if CD4 < 350 cells/mL
Antiretroviral therapy	Should be stable Avoid DDI—absolute contraindication AZT/D4T—relative contraindications If initiating HAART choose 'liver-friendly' regimen
Lipids	Insulin resistance may be associated with poor treatment response

## Other factors

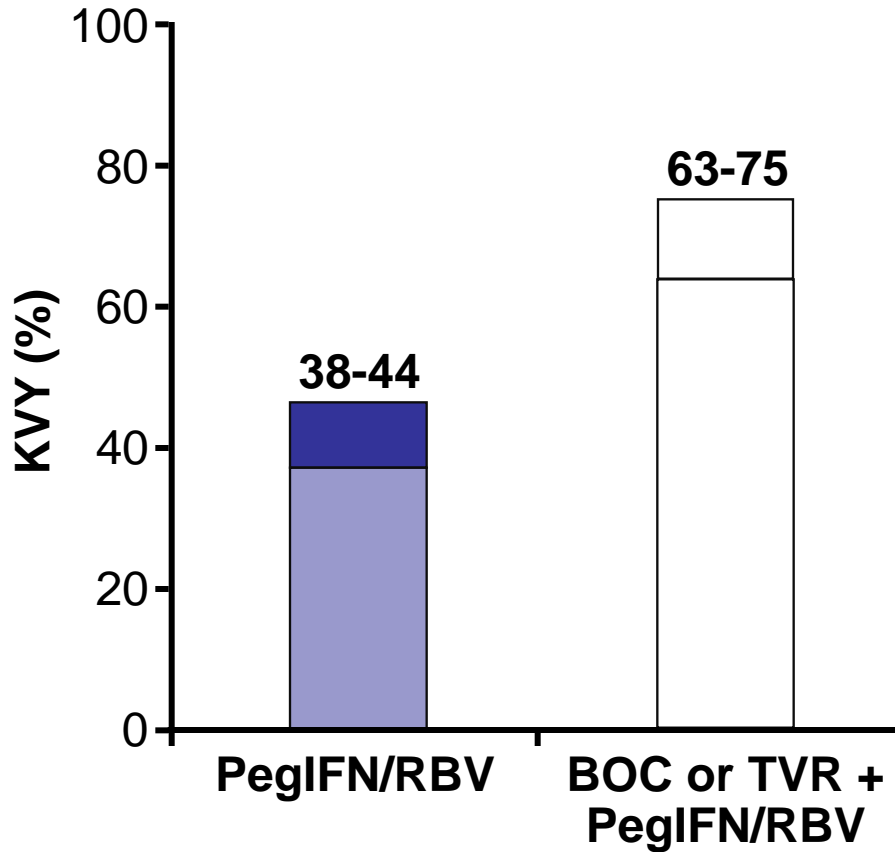
Alcohol intake	Advise abstinence from alcohol during therapy to maximise treatment response
Recreational drugs	Not a contraindication to therapy providing drug use stable
Injecting behaviour Opioid substitution therapy	Advise regarding potential for reinfection Not a contraindication to therapy
Social/psychological Social support/networks	Important for patient support through treatment
Psychiatric history	History of severe or current depression may be a contraindication to treatment Consider role of prophylactic antidepressant in selected patients

# Genotip 1 HCV Tedavisi İçin Direkt etkili Ajanlar

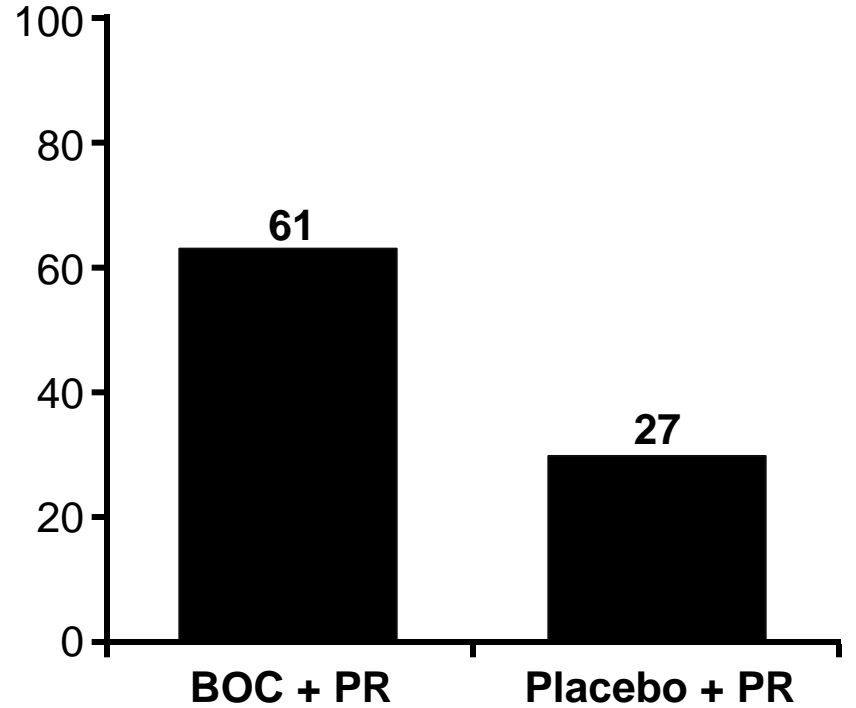
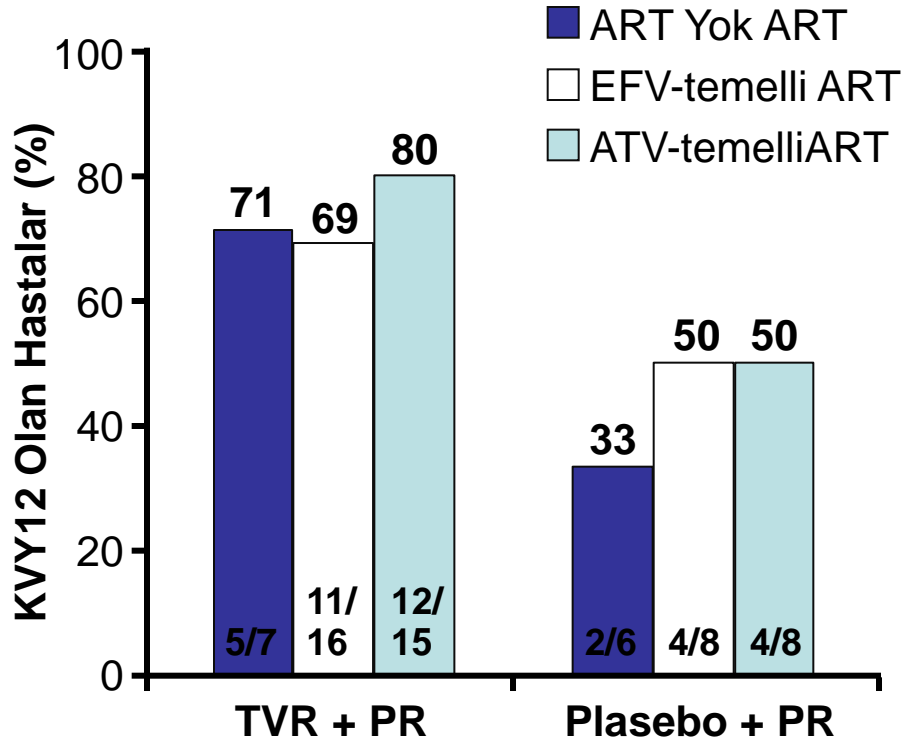
## ✓ AASLD

- Genotip 1 HCV olan hastaların yeni standard tedavisi PegIFN+RBV tedavisine boceprevir veya telaprevir eklenmesi;
- KVV hızını artırır.
- Birçok hasta için daha kısa tedavi süreleri olanaklı hala getirmektedir.

# Genotip 1 HCV ile Monoinfeksiyon Gelişmiş Tedavi Almamış Hastada PegIFN/RBV/BOC-TEL Tedavisi İle KVV Hızları



# HIV/HCV Koinfeksiyonunda TVR veya BOC + PR Karşı PR Tedavisinin KVV12 Hızları



- Hiçbir hastada HIVRNA “rebound”u saptanmadı

- 7 hastada HIVRNA atağı saptandı

# ART Ajanları ve HCV Proteaz İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı

Telaprevir	Boceprevir
<b>ARV ile kullanılabilir<sup>[1,2]</sup></b>	<b>ARV ile kullanılabilir. <sup>3,4</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ ATV/RTV</li><li>▪ EFV*</li><li>▪ TDF/FTC<sup>†</sup></li><li>▪ RAL<sup>[5]</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ MVC</li><li>▪ NRTIs</li><li>▪ RAL</li></ul>
<b>ARV kontreindikedir veya önerilmez.</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ DRV/RTV</li><li>▪ FPV/RTV</li><li>▪ LPV/RTV</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ EFV</li><li>▪ RTV-boosted PIs<sup>[6]</sup></li></ul>
<b>ARV kullanımı ile ilgili bilgi henüz yok</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ RPV</li><li>▪ EVG/COBI</li></ul>	

\*dozu artır; TVR dose to 1125 mg q8.

†Monitor TDF toksisitesi.

1. Telaprevir [package insert]. 2011. 2. Sulkowski M, et al. CROI 2011. Abstract 146LB.
3. Boceprevir [package insert]. 2011.4. Sulkowski M, et al. IDSA 2011. Abstract LB-37.
5. Van Heeswijk R, et al. ICAAC 2011. Abstract A-1738a. 6. Dear HCP letter 3 Feb 2012.

✓ Tedavideki birinci amaç kalıcı virolojik yanıtın sağlanması (tedavi bitimini takiben 6 ay sonra HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde olması)'dır. Viral eradikasyon, karaciğer hastalığına ikincil morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. HIV-pozitif hastalardaki tedaviye yanıt göstergeleri yalnız kronik HCV hastalarında olduğu gibidir. Öncelikle tedavi öncesi belirteçler, HCV genotipi, bazal viral yük ve konak genetik faktörlerdir. Tedavi sırasında tedaviye yanıtı öngören ölçüt ise HCV RNA düzeyinde hızlı düşüş olmasıdır.



✓ **Genotip: klinik yanıt alma konusunda en önemli faktörlerden biri genotiptir. Genotip 2 veya 3 infeksiyonu olan hastaların genotip 1 veya 4 infeksiyonu olan hastalara kıyasla daha yüksek oranda kalıcı virolojik yanıt oranı bulunmaktadır (%75-80 ile %42-46).**

✓ **Bu gözlem HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda da geçerlidir.**

**Bazal Viral Yük:** tedaviye yanıtın diğer önemli göstergesi bazal HCV RNA'dır. Bilinmelidir ki; HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda yalnızca HCV ile infekte olan hastalardan daha yüksek düzeyde HCV RNA saptanmıştır. Dolayısıyla virus klirensi daha yavaş olarak gerçekleşir. Ayrıca çok ratlanıldığı şekilde yüksek düzeyli viremi ve HIV/HCV koinfekte hastalardaki yavaş klirens yüksek olası olarak tedavi sırasında viral kinetik üzerine belirgin etkisi olabilmektedir.

Yüksek virus yükünün etkisi genotip I hastalarında en belirgin şekilde görülmektedir. **APRICOT** alışmasında bazal virus yükü <400 000 IU/ml olan genotip hastalarda KVV %71 saptanmışken tezat bir şekilde >400 000 IU/ml olan hastalarda KVV %20 saptanmıştır. Daha az farklı olarak sonular genotip 1 dışı genotiplerde de görülmektedir (%74'e karşı %59).

✓ Tedaviye Viral Yük Yanıtı  
Değişik noktalarda tedavinin başlamasından sonra  
viral yük ölçümleri hastaların tedaviye olası yanıtı  
hakkında farklı türlerde prognostik bilgi  
vermektedir.

## 12. Haftada HCV RNA Yanıtı

- ✓ 12. haftada erken virolojik yanıt ya viral süpresyon (Tam EVY) ya da virus yükünde 2 logaritmik düşüş olması şeklinde tanımlanmıştır.

Yalnız HCV'li hastalarda gösterildiği gibi, EVY olmaması HIV-pozitif hastalarda KVV için oldukça güçlü bir negatif belirteçdir. Bu durum, RIBAVIC çalışmasında oldukça net bir şekilde gösterilmiştir; 412 HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda sadece hastaların %1'i ya HCV RNA düzeyinde 2 logaritmik düşüş olmamış ya da tedaviden 3 ay sonra saptanamaz virus yükü elde edilememiş hastalardı. Benzer sonuçlar APRICOT çalışmasında da bildirilmiştir.

- ✓ 278 HIV/HCV koinfeksiyonu olan bir başka çalışmada, nüks riski tam viral süpresyon sağlanan hastalara kıyasla HIV RNA düzeyinde sadece 2 logaritmik düşüş sağlanan gruptan 11 kat yüksek olduğu gösterilmiştir.
- ✓ Bu bilgiler ışığında hastanın tedavisinin sonlandırma kararı konusunda karar verilebilir. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinde 2 logaritmik düşüklük sağlanamazsa “tedaviyi sonlandırma” kararı verilmelidir. Kısmi EVY alınmış hastalarda karaciğer hasarı ve tedavi ile ilgili o ana kadar gelişen yan etkiler dikkate alınarak karar verilmelidir. Hafif dereceli karaciğer hasarı gelişmiş hastalarda eğer aşırı yan etki gelişmiş ise tedavi kesilebilir. Buna karşın ileri düzeyde karaciğer hasarı gelişmiş ise ve hasta tedaviyi tolere edebiliyorsa tedavi, aylık virolojik durumun takibi ile devam edilebilir.

## 4. Haftada HCV RNA Yanıtı

4. haftada saptanamaz HCV RNA'nın elde edilmesi HCV ile infekte olan hastalarda KVV'nin en güçlü pozitif belirteçidir. Aynı şekilde HIV/HCV koinfeksiyonunda 4. haftada HCV RNA yanıtı ile ilgili çalışmalar;

Genotip 1 ile infekte 289 hasta arasında (APRICOT çalışması), 22 (%13) hızlı VV alındı; 22 hastanın 18'inde (%85'i) KVV elde edilmiştir.

323 HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalar arasında (RIBAVIC çalışması) en az bir doz tedavi almış ve 4. haftada saptanamaz HCV RNA saptanan hastalarda KVV %98 ve pozitif prediktif değeri vardır.

Bu bilgiler 4. haftada viral baskılanmasının HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda güçlü bir belirteç olmasına rağmen büyük çoğunluk bu ölçütü tercih etmemektedir.

# GENETİK FAKTÖRLER

- ✓ Genom boyutu ile ilişkili çalışmalarda, birkaç tek nükleotid polimorfizmi (IL28B geni; IFN-lambda 3'ü kodlayan) saptanmıştır ve ayrıca tedavinin tetiklediği HIV-seronegatif hastalarda genotip 1'in viral klirensi ile kuvvetli şekilde ilişkili bulunmuştur. Benzer saptamalar HIV/HCV koinfeksiyonunda da gösterilmiştir.
- ✓ Ancak IL28B genotip testinin klinikte kullanımına ait, tedavi girişimi konusunda bilgiler henüz netleşmemiştir.

# İNSÜLİN DİRENCİ

- ✓ Tek başına HCV infeksiyonu olann hastalarda tedaviye yanıt açısından bir diğer negatif prediktör **bazal insülin direncidir**.
- ✓ HCV infeksiyonunun kendisi insülin direncini tetikler, başta TNF-alfa üretimini ve beraberinde süpresör sitokinlerin üretimini aracılığıyla olmaktadır. Her iki olay “**aşağı yönde uyarı sinyali**” ile etkileşmektedir. İnsülin direncine katkıda bulunan konak faktörleri arasında **obesite** de sayılmalıdır.
- ✓ Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, hem HCV ve hem HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda insülin direnci/diyabet ve HCV infeksiyonu arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bazı çalışmalarda insülin direnci düşük KVY hızı ile ve HCV/HIV koinfeksiyonu olan hastalarda yavaş virus klirensi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.
- ✓ 74 tedavi almamış hastanın gözlemsel çalışmasında, genotip 1 ve 4 infeksiyonlar, HCV RNA'nin yüksek olması ve insulin direnci hızlı virolojik yanıt elde etme oranının düşük olduğu düşünülmüştür.



# İMMÜNOSÜPRESYON

- ✓ Hastaların tedavi öncesi CD4 T lenfosit sayıları ile virolojik sonuç arasında direkt bir ilişkili bilgiler sınırlı olmasına rağmen bulunmamıştır.
- ✓ Pegile IFN-alfa-2a ve ribavirin ile (APRICOT çalışması) tedavi edilmiş CD4 T lenfosit sayıları 200 hücre/ml'nin altında olan 51 hastanın alt grup analizinde, genel KVY %47 idi, genel çalışma grubunda ise bu oran %40 idi.
- ✓ RIBAVIC, ACTG 5071 ve APRICOT çalışmasında; bazal CD4 T lenfosit sayılarının KVY için bir prediktif özelliği olmadığı bildirilmiştir.
- ✓ İspanya'dan bir başka çalışmada, KVY hızı belirgin immünosüpresyon olsun olmasın bu hastalarda oran kıyaslanabilir bulunmuştu; CD4+T lenfosit sayısı düşük olan 39 hastanın 2'sinde takipler sırasında fırsatçı infeksiyon gelişmiştir.
- ✓ CD4 hücre sayısı ile ilgili bilgiler KVY açısından bir belirteç olup olmadığı konusunda az iken HCV tedavisi CD4 hücre sayısının tamamen düşük olması durumunda sonlandırılmaması gerektiğidir.

# Baskılayıcı Sitokin Sinyal (SOCS3)

- ✓ IFN temelli tedavilere zayıf yanıtın moleküler mekanizması, IFN sinyali ile etkileşime giren “baskılayıcı sitokin sinyal 3 (SOCS3)” aynı zamanda ortaya konmuştur. HCV monoinfeksiyonu olan 49 hasta, HIV/HCV koinfeksiyonu olan 22 hastanın alındığı bir karaciğer biyopsi örnekleri ile ilgili çalışmada, tedavi öncesi SOCS3’ün (baskılayıcı sitokin sinyal 3) karaciğer protein ekspresyonunun yüksek olması antiviral tedaviye belirgin şekilde yanıtız olduğu ile ilişkilendirilmiştir.

# Diğer Faktörler

- ✓ Yalnızca HCV ile infekte olan hastalardaki çalışmalarda bildirildiği üzere, vücut kitle indeksinin artmış olması, fibrozun artması gibi faktörler HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda aynı zamanda tedaviye yanıtın negatif prediktörüdür.
- ✓ Yalnızca HCV ile infekte olan hastalardaki diğer çalışmalarda bildirildiği üzere, Afrikan-Amerikan kökenli popülasyonda HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda beyaz ırk ile kıyaslandığında HCV RNA klirensi daha düşüktür.

✓ Teşekkürler....