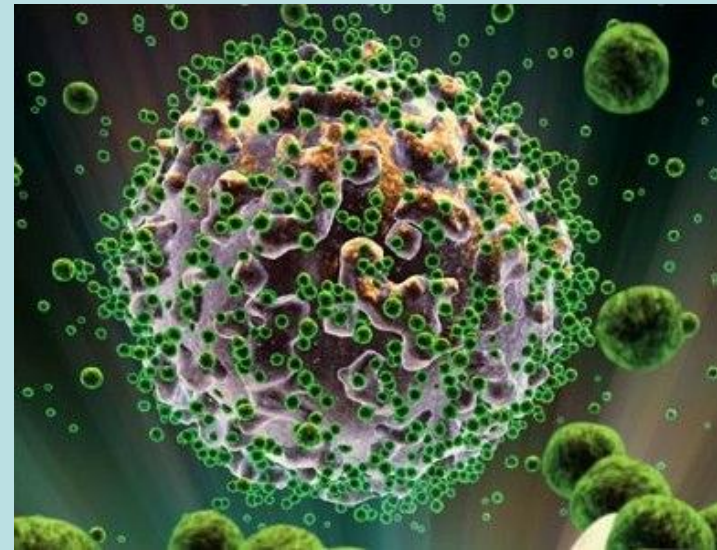
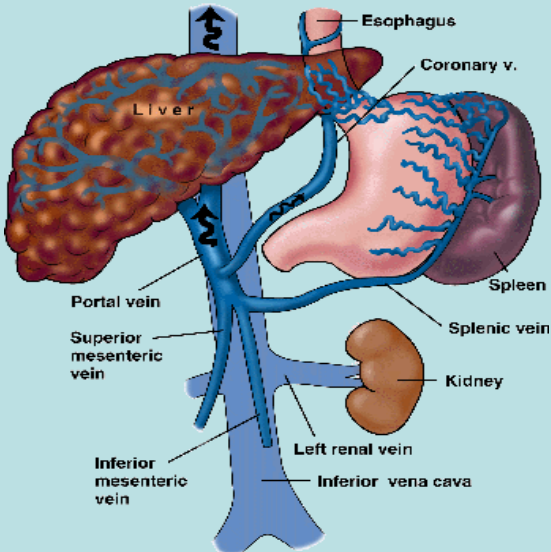


HIV-Pozitif Hastada HCV Koinfeksiyonu: İmmünopatogenezi ve Yönetimi

Atahan Çağatay
İstanbul Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Olgu

58 yaşında

Erkek

HIV-pozitif (4 yıl önce/CD4: 45)

6 ay önce HCV antikoru pozitif

ART başlanmış (EFV/TDF/FTC); viral yük saptanamaz düzeyde ve CD4 sayısı 351/mL

Aynı zamanda hipertansif, tip II DM ve obez

HCV ilk değerlendirildiğinde (6 ay önce): ALT 55 IU/L, HCV RNA 100 000 IU/ml, INR 1.0, trombosit 160 000/ μ l

Olgu

- ✓ Biyopsi yapar mıydınız?
- ✓ Zayıflamasını bekler miydiniz?
- ✓ Tedavi verir miydiniz?
- ✓ Tedavi verirken neleri dikkate alırdınız?

Olgu

58 yaşında

Erkek

HIV-pozitif (4 yıl önce/CD4: 45)

6 ay önce HCV antikoru pozitif

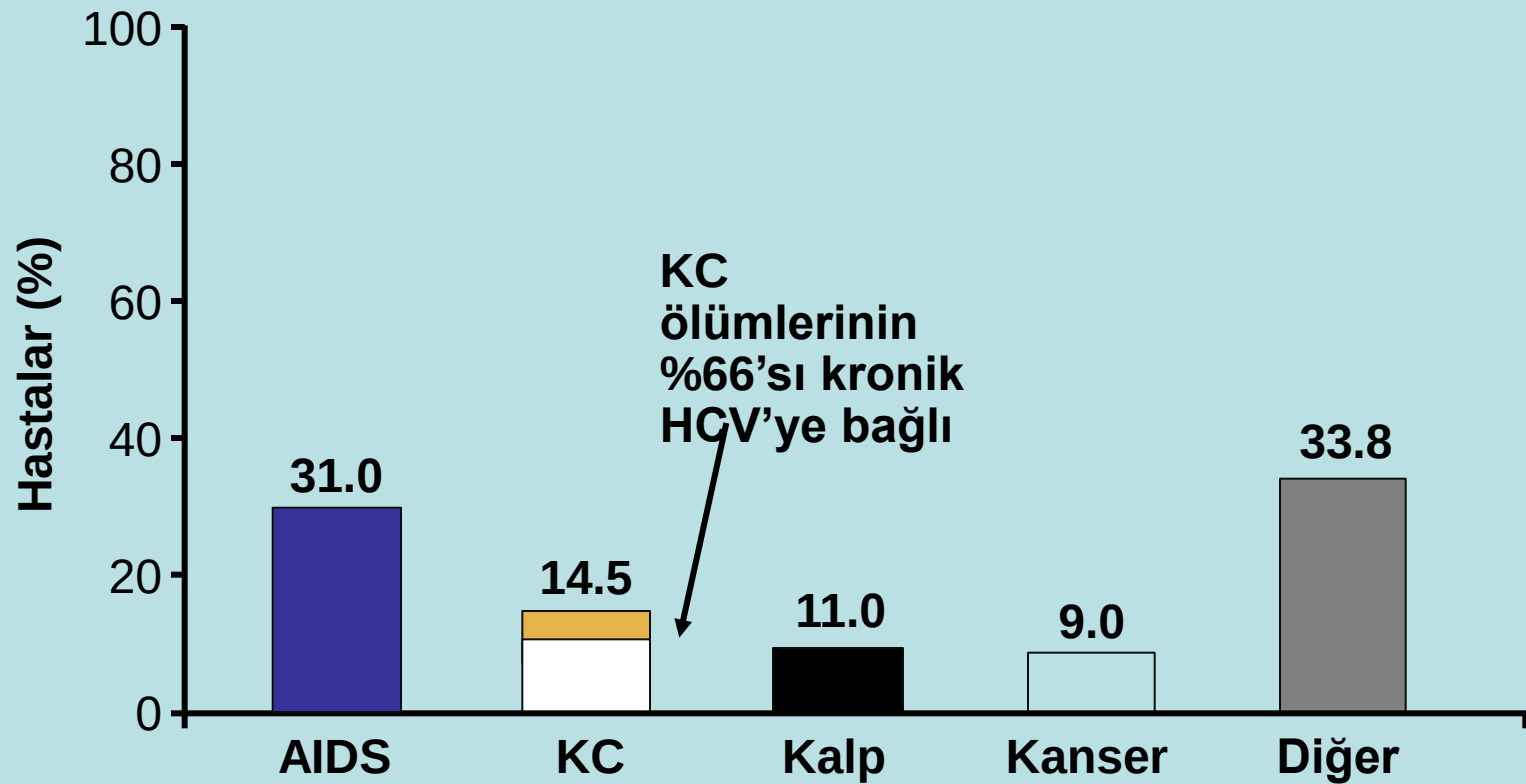
ART başlanmış (EFV/TDF/FTC); viral yük saptanamaz düzeyde ve CD4 sayısı 351/mL

Aynı zamanda hipertansif, tip II DM ve obez

HCV ilk değerlendirildiğinde (6 ay önce): ALT 55 I/L, HCV RNA 100 000 IU/ml, INR 1.0, trombosit 160 000/ μ l

Karaciğer biyopsisinde; minimal portal fibroz

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



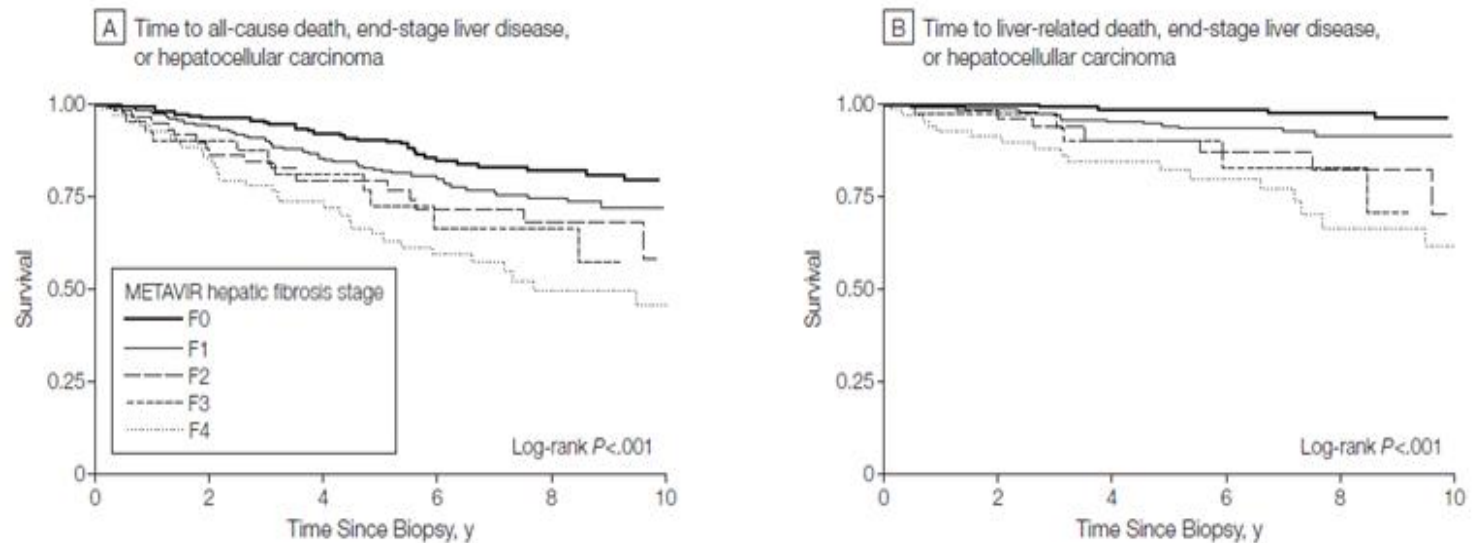
Sulkowski MS. J Hepatol. 2008;48:353-367.

Weber R, et al. Arch Intern Med. 2006;166:1632-1641.

AIDS 2010;24(10):1537

Karaciğer İle İlişkili Hastalıklar

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



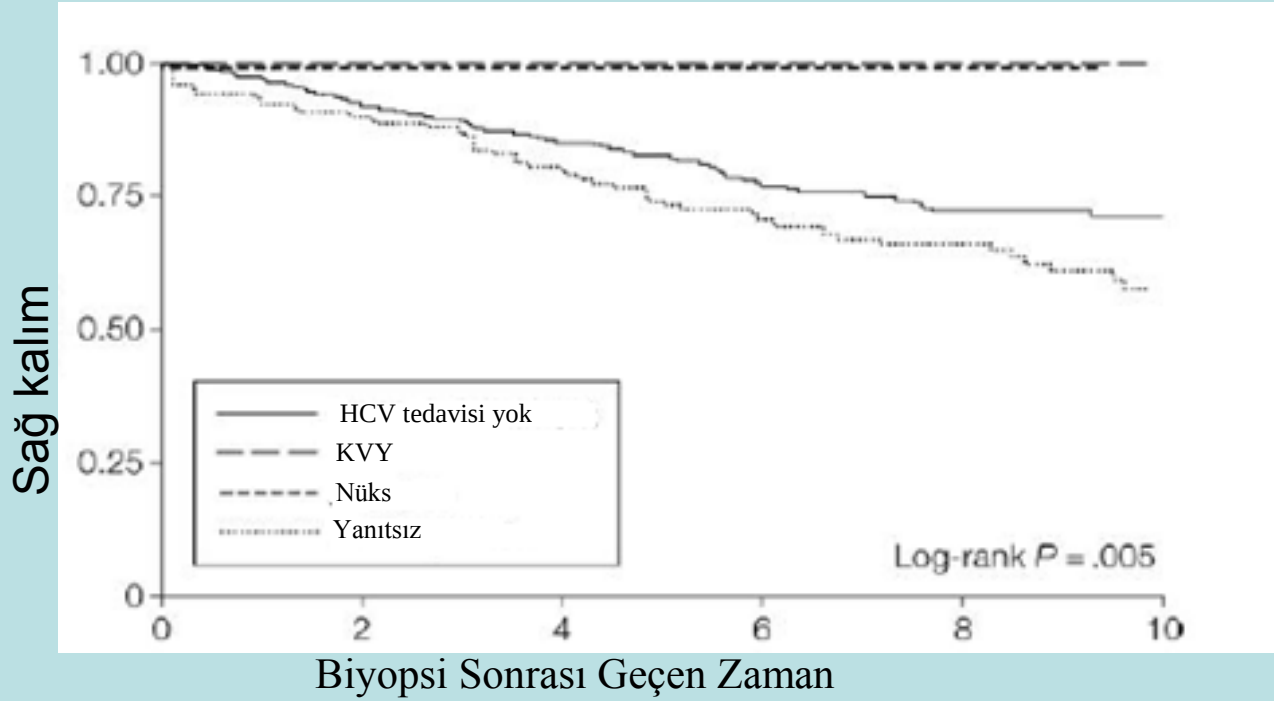
No. at risk												
METAVIR fibrosis stage												
F0	208	186	155	112	84	36	208	186	155	112	84	36
F1	259	222	181	127	75	34	259	222	181	127	75	34
F2	60	50	42	25	12	5	60	50	42	25	12	5
F3	41	32	22	11	9	3	41	32	22	11	9	3
F4	70	58	45	31	17	7	70	58	45	31	17	7

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.

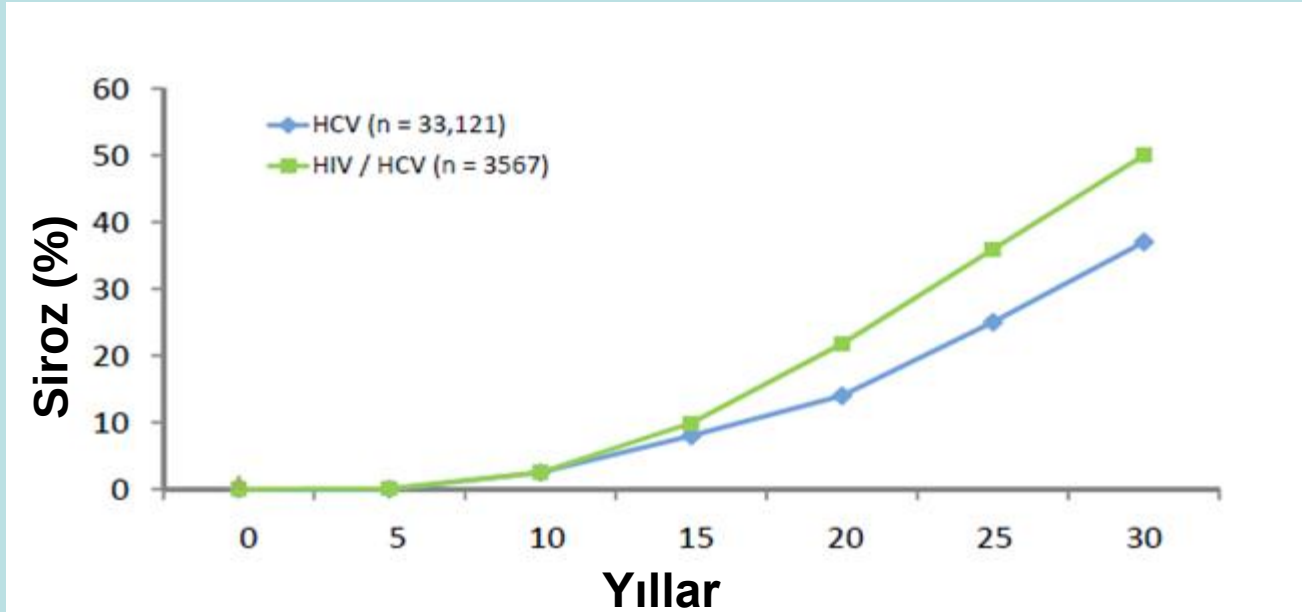
HIV/HCV Koinfeksiyonunda Karaciğer İle İlişkili Hastalıklar

	No. of Events ^b	Person-Years ^b	ESLD, HCC, or All-Cause Mortality, Incidence RR (95% CI)		No. of Events ^b	Person-Years ^b	ESLD, HCC, or Liver-Related Mortality, Incidence RR (95% CI)	
			Crude	Adjusted ^c			Crude	Adjusted ^c
METAVIR fibrosis stage ^d								
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/ μ L ^e								
<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, % ^{e,f}								
≥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 ^g								
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)

HCV Baskılanması (Tedavi Sonrası veya Sırasında Eradikasyon) Sağkalım İle İlişkili

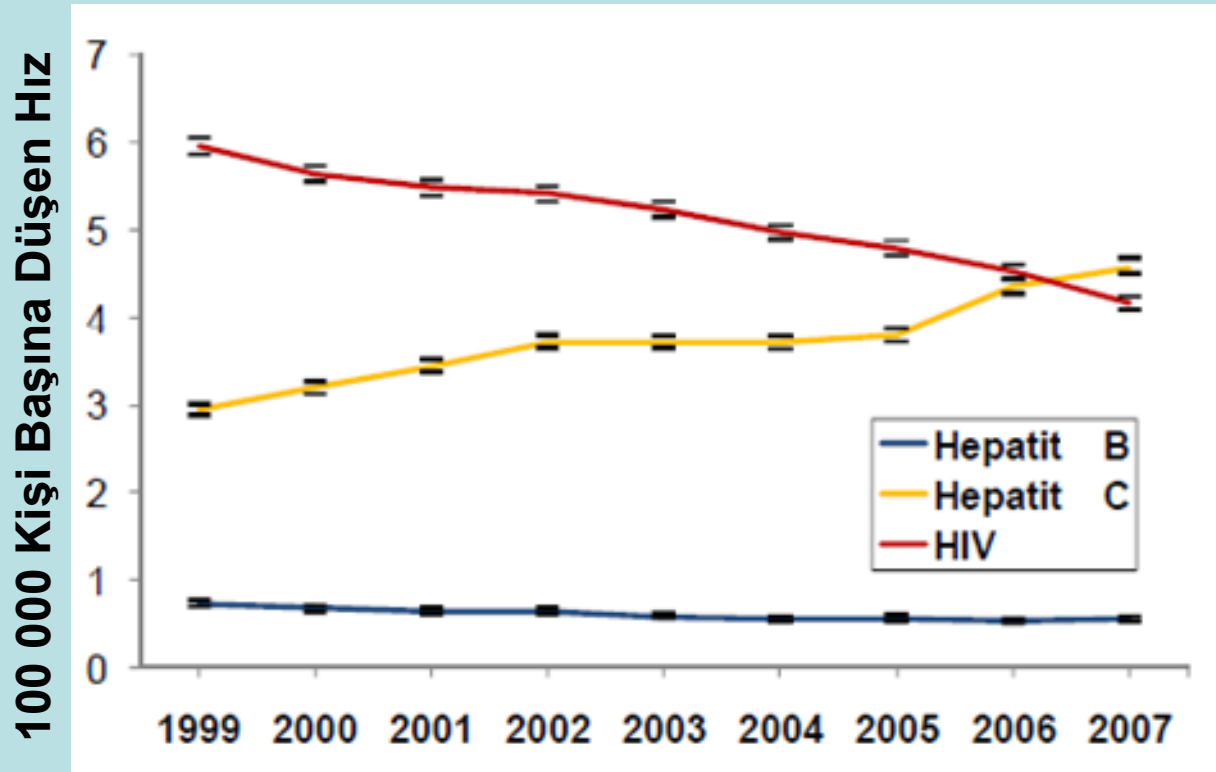


HIV'in HCV ile İlişkili Karaciğer Hastalığının Seyrine Etkisi



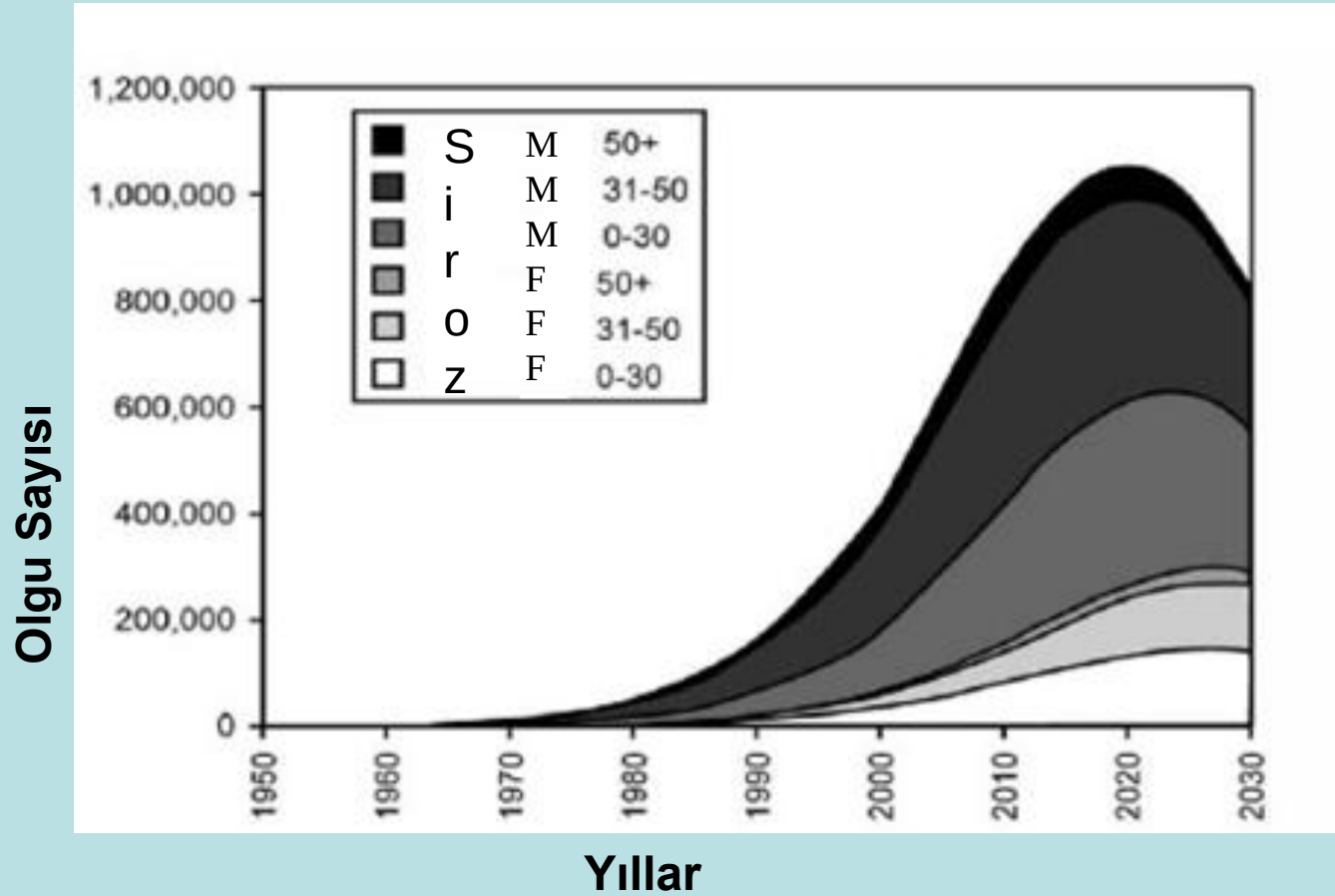
AIDS 2008;22:1979
Hepatology 2008;48:418

Yaşı Göre Ayarlı Hepatit C Mortalitesi HIV'in Üzerindedir: 1999-2007



Lyn Ann, Intern Med 2012

ABD’de HCV’ye Bağlı Siroz’un Artışı İle İlgili Projeksiyonu



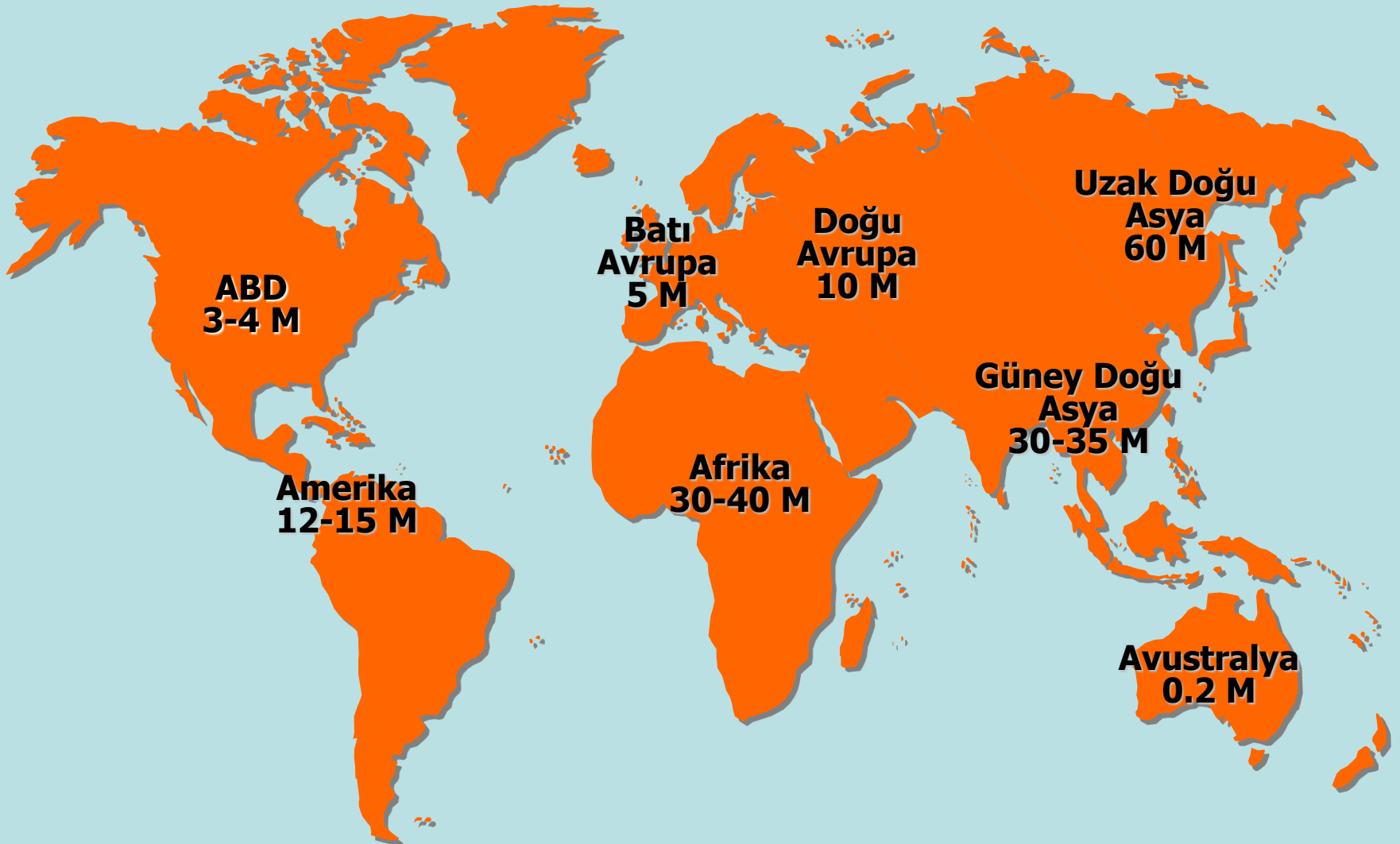
Hepatit C/HIV

- HIV-pozitif hastaların karaciğer hastalıkları daha ağır seyretmektedir;
 - Tedavi düşünülmelidir.
 - HIV tedavisi ile olası etkileşimler ve yan etkiler fazla olması beklenir.

Sıklık (HCV)

Hepatit C: Global Sağlık Sorunu

Tüm Dünyada 170-200 Milyon Taşıyıcı



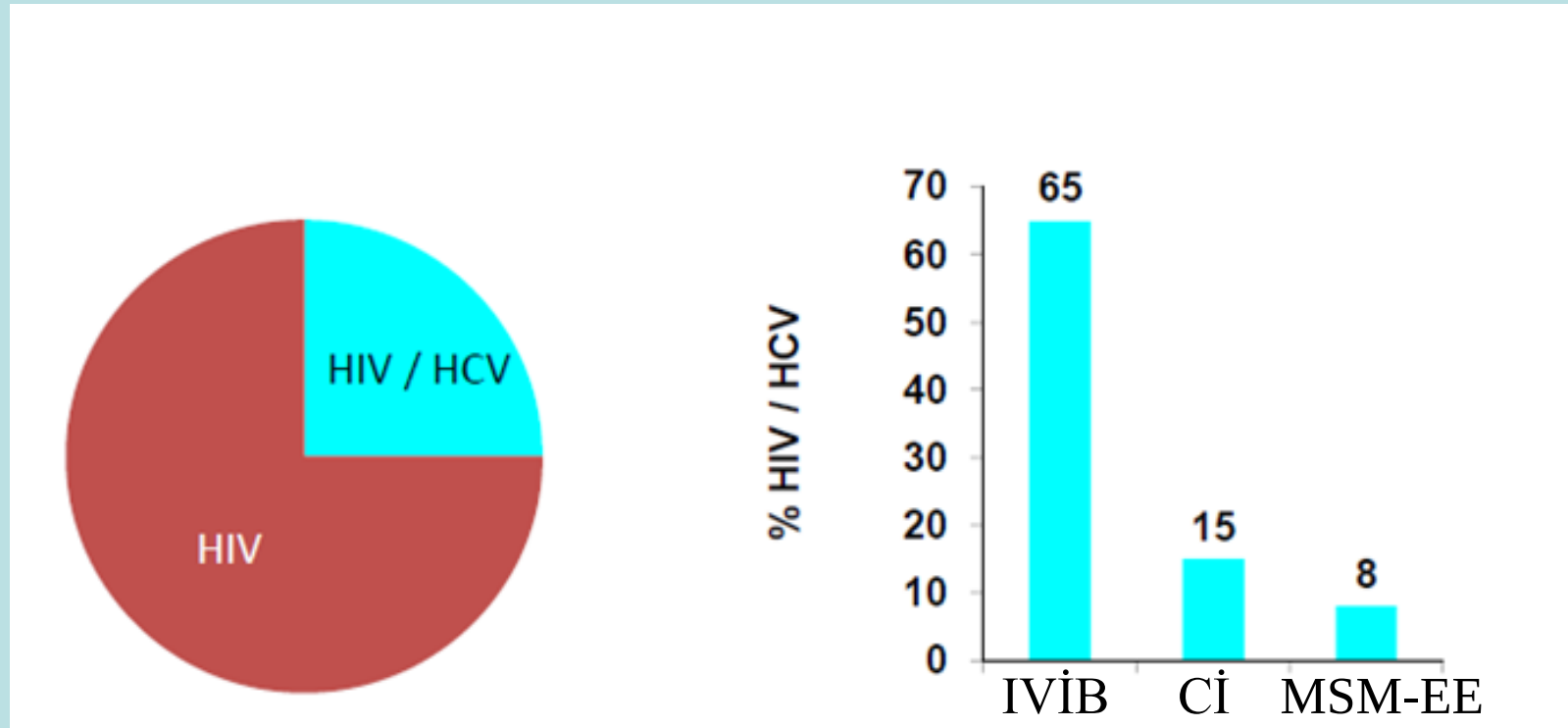
Hepatit C: ABD

- ABD'de 3.7 milyon (%1.8)
- Yılda 25 000-35 000 yeni infeksiyon
 - %60'ı IVMB
- Siroz ve KC kanserinin önde gelen bir nedeni ve ABD'de KC naklinin en sık nedenidir.
- HCV'den yılda yaklaşık 8 000-10 000 ölüm olmaktadır.
- HCV'ye bağlı ölüm ve nakiller önümüzdeki son 10 yılda 3'e katlanacak.

ABD'de Seçilmiş Gruplar Arasında HCV Prevalansı

- **İV ilaç Bağımlısı: %52-90**
- **Hemofili: %60-85**
- HIV infekte hasta: %9-40
- İnfekte hasta ile cinsel ilişki: %20
- **İleri dönem HIV: %50**
- **MSM (Erkek eşcinsel): %4-8**
- Kokain: %5

HIV İnfekte Hastaların %25-30'u HCV pozitifdir.

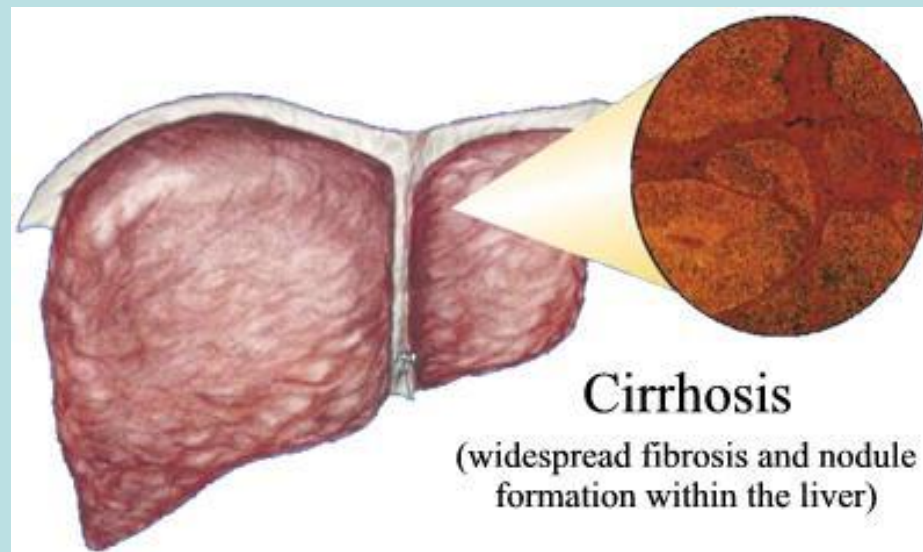


HIV Maruziyeti

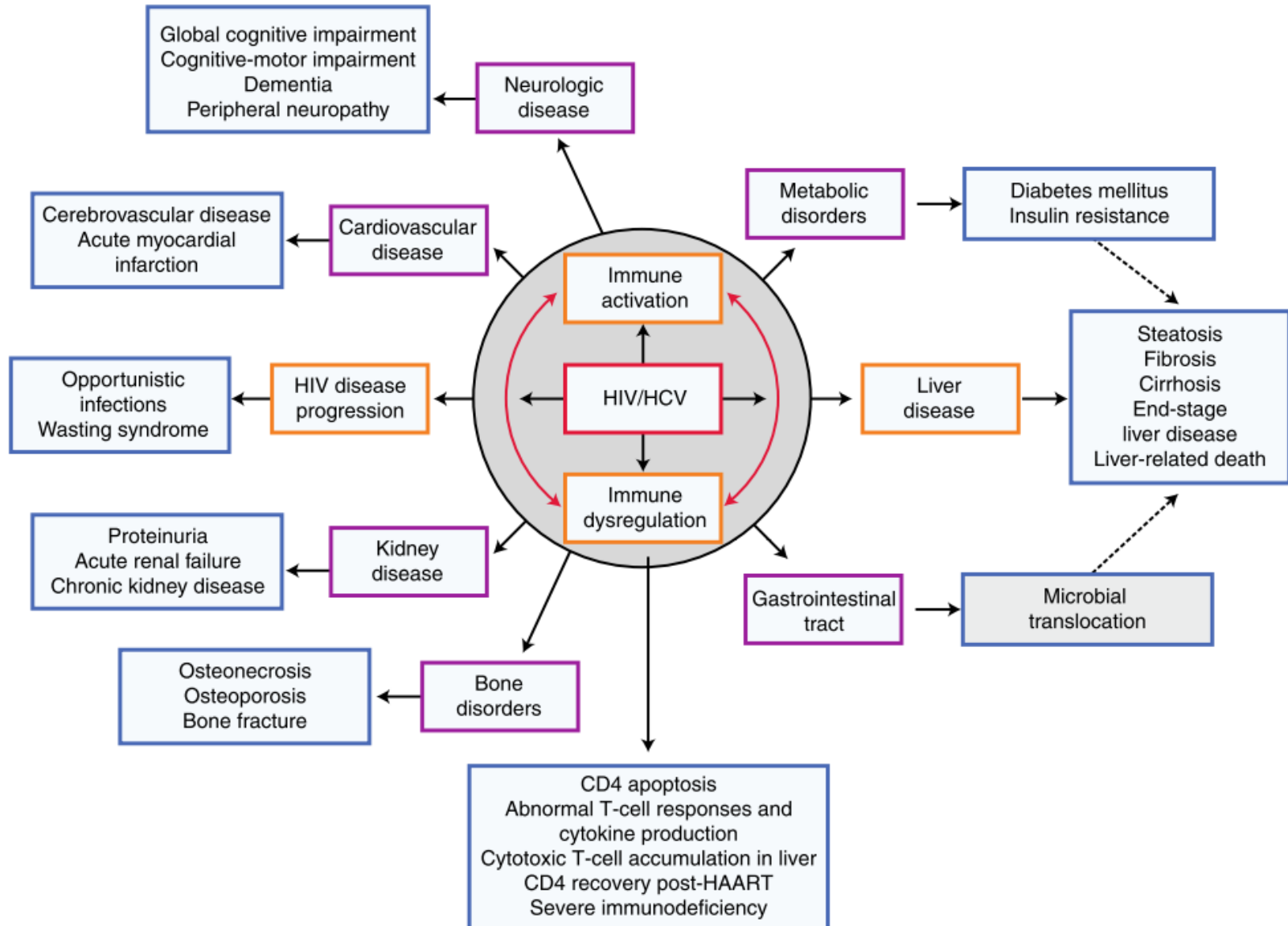
Patogeneze

Hepatit C: Patofizyoloji

- Hepatit C virusu hepatositlerde replike olur.
- İmmün sistem inflamasyona yanıt verir.
- İnflamasyon fibroza ilerler, sonunda bazı olgularda skar ile (siroz) sonuçlanabilir.



HIV/HCV Koinfeksiyonu Patogenezi



HIV/HCV Koinfeksiyonu Patogenezi-2

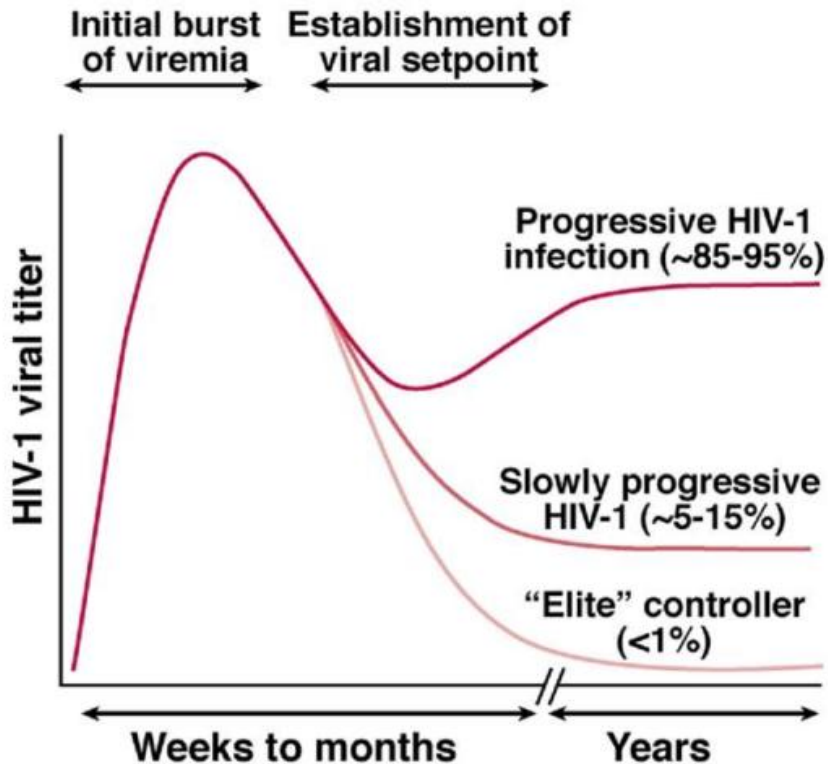
Affected organ/ system	Complication	Proposed mechanism of action
Immune	↑ HIV disease progression	↑ CD4 and CD8 T-cell activation, leading to ↑ immune dysfunction and cytokine production, enhanced HIV and HCV production, and ↓ T-cell counts HCV-induced ↑ CD4 T-cell apoptosis, leading to severe immunodeficiency HCV-induced ↓ CD4 recovery post-HAART
	↑ Cryoglobulinemia	↑ Cryoglobulin production by activated B cells
	↓ CRP production in liver	Unknown
Liver	↑ Steatosis	HIV-related mitochondrial translocation (↑LPS)-induced immune activation
	↑ Fibrosis	↑ Activation of CD4 and CD8 T cells
	↑ Cirrhosis	↑ Levels of cytokines (eg, IL-4, IL-5, IL-13, TGF- β , IFN- γ and TNF- α) and chemokines (eg, IP-10 and IL-8)
	↑ ESLD	HIV-induced ↓ HCV-specific CD4 and CD8 T-cell responses
	↑ HCC	↑ Levels of cytotoxic CD8 T cells in liver ↑ Activation of HSC ↑ Apoptosis of hepatocytes and HSC, mediated by TRAIL ↑ Collagen synthesis by HIV-infected HSC ↑ HSC production of collagen by HIV-infected Kupffer cells
		Insulin resistance–associated hyperinsulinemia and hyperglycemia stimulate HSC to ↑ connective tissue growth factor and extracellular matrix
Liver/metabolic	Diabetes mellitus	Unknown
	Insulin resistance	Unknown

HIV/HCV Koinfeksiyonu Patogenezi-3

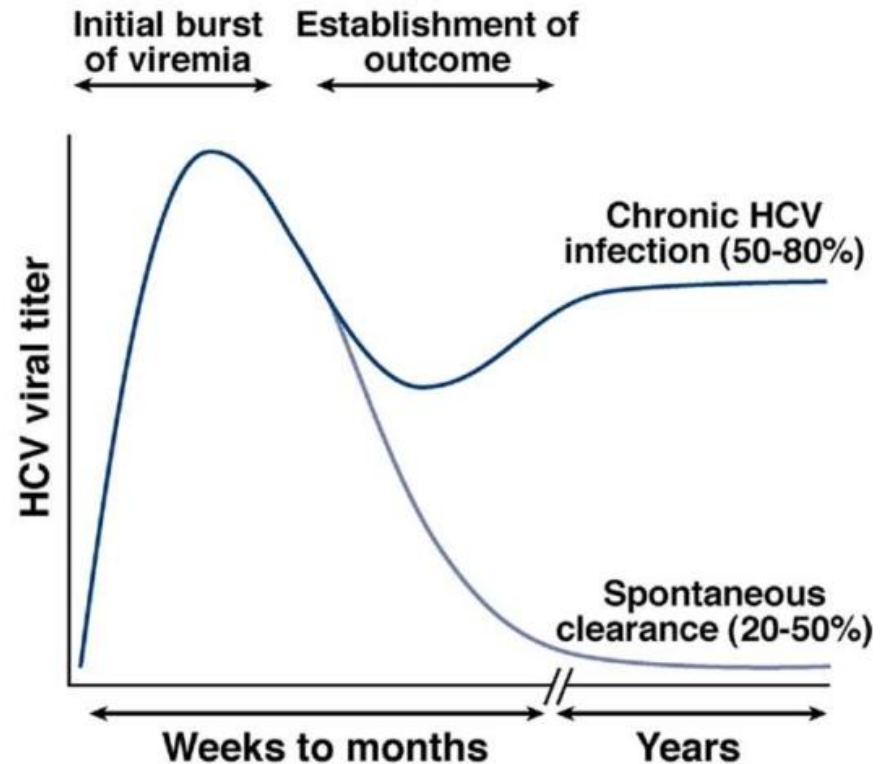
Organ	Komplikasyon	Mekanizma
Cardiovascular		HIV- and HCV-associated chronic inflammation leads to endothelial dysfunction, causing ↑ sCAMS
Hematologic	Thrombocytopenia	Sequestration of platelets in cirrhosis and portal hypertension ↓ Production of thrombopoietin in advanced liver disease
Kidney	Proteinuria	Unknown
	Acute interstitial nephritis	Unknown
	Acute tubular necrosis	
	MPGN	Stimulation of B cells to ↑ cryoglobulin production and deposits in renal vessels
	Acute renal failure	
	Chronic kidney disease	
Gastrointestinal	Mitochondrial translocation	HIV-induced ↑ gut permeability and depletion of CD4 cells from gut-associated lymphoid tissue
Central/peripheral nervous	Neurocognitive syndromes	HIV and HCV replication in brain
	Peripheral neuropathy syndromes	HCV core protein activates glia and ↑ HIV-associated neurotoxicity LPS-induced monocyte activation and ↑ HIV-associated dementia
Bone	Osteoporosis	↓ Bone mass in chronic liver disease
	Osteonecrosis	

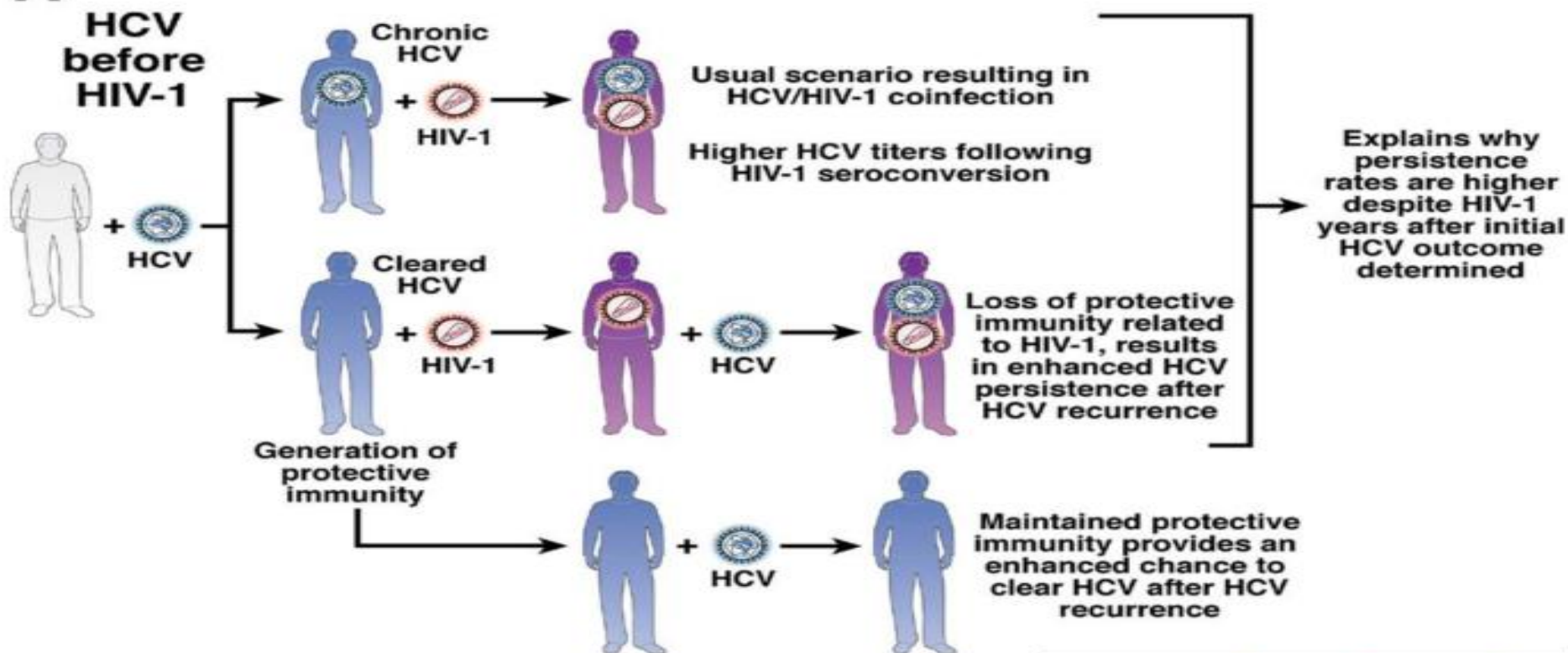
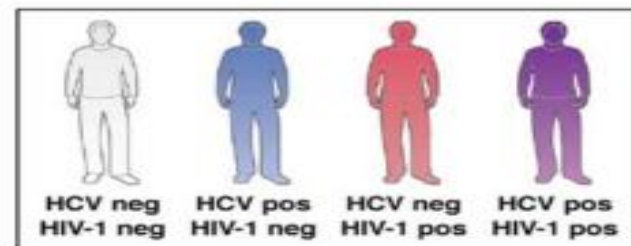
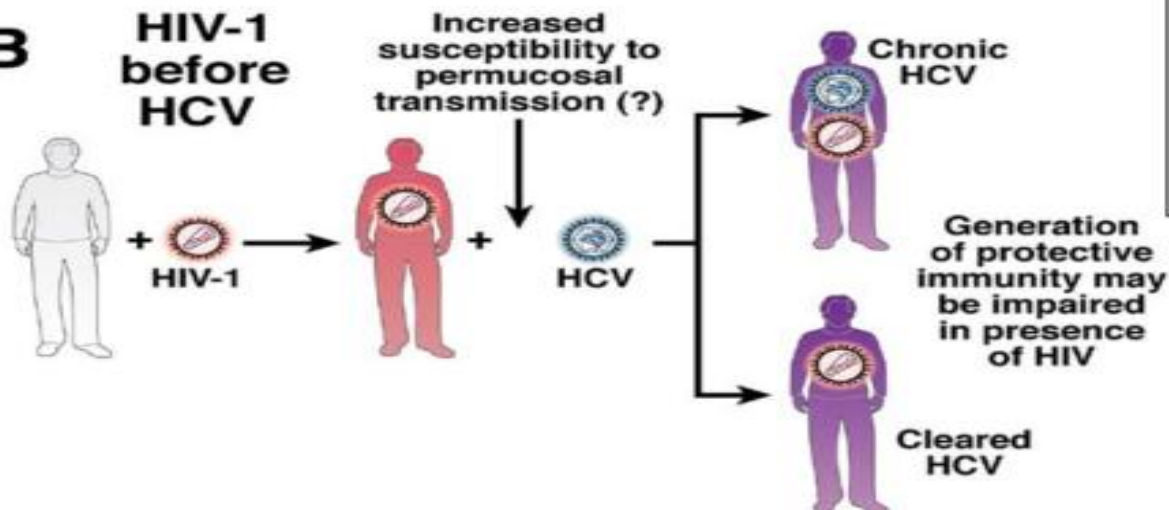
HIV-HCV Koinfeksiyon Patogenezi

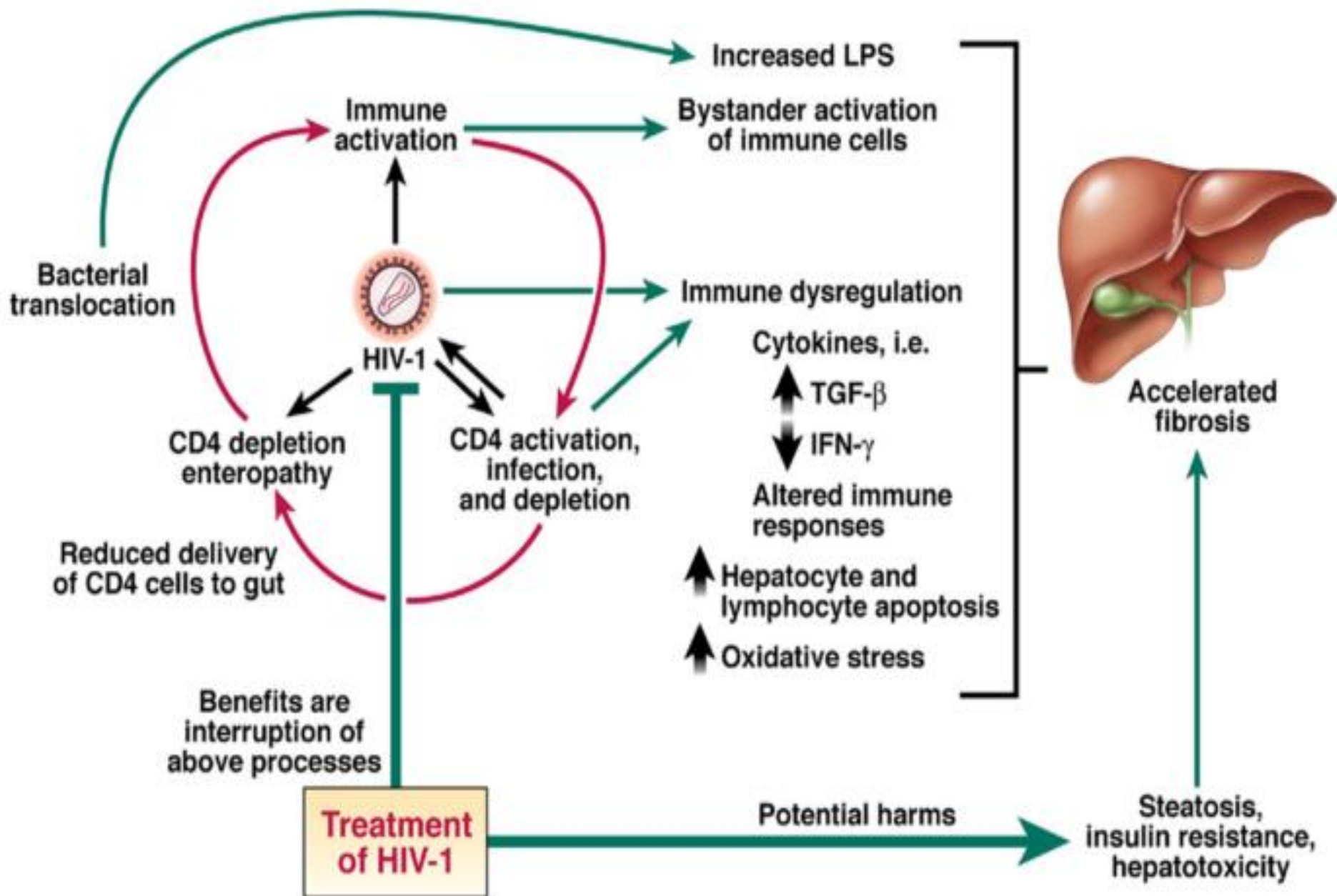
A HIV-1



B HCV



A**HCV
before
HIV-1****B****HIV-1
before
HCV**



Kronik HCV İnfeksiyonunda Hastalığın İlerlemesi Açısından Prediktörler

- 20-40 yaş arası
- Uzun süredir alkol kullanımı
- Sirozu düşündüren laboratuvar bulguları:
Trombosit, albümin düşüklüğü, bilirübin yüksekliği, AST değerlerinin ALT'den yüksek olması

Kronik HCV'si olan HIV pozitif Hastaların Değerlendirilmesi

- ✓ Anamnez
 - Madde bağımlılığı
 - Alkol kullanımı
 - Psikiyatrik hikaye
 - Diğer Geçmiş Tıbbi Hikayesi (TBC?-testler 1 yıldan önce yapılmış ise yeniden yapılmalıdır)
 - İlaçlar
 - Sosyal Durum
 - Gebelik
 - Aile Hikayesi
- ✓ Fizik Muayene
- ✓ Laboratuvar

Tedavi Öncesi Değerlendirme

HCV	
Genotip	1 vs 1 Dışı (KVY için En önemli faktör)
Bazal HCV Viral Yük	HCV viral yük (400 000 IU/mL)
Karaciğer Biyopsisi	Her zaman önerilmez; risk varsa, tedavi kararı net değilse
Invazif Olmayan Biyomarkerler	
ALT	
HIV	
CD4	
ART	ddI kontrindike/AZT/d4T göreceli kontrindike/bir de karaciğere dost bir ajan tercih edilmeli
Lipid Düzeyleri	
Diğer Faktörler	
Alkol Alımı	
İVİB	
Opioid Yerine Koyma Tedavisi	
Sosyal/Davranış Tedavisi	

Laboratuvar

- ✓ HCV RNA (HBV Varlığı?, Hemokramatoz ?, Otoimmün hepatit?, Wilson Hastalığı, Alfa-1 Antitripsin eksikliği)
- ✓ Genotip
- ✓ Aminotransferaz [ALT>AST-Kır HCV!, AST>ALT ise alkol veya siroz (özellikle trombositler düşük, PT uzaması veya albumin düşüklüğü varsa, örümcek anjiomu ve/veya SPM veya noduler yapı)]
- ✓ Bilirubin ve alkalen fosfataz
- ✓ Tam Kan Sayımı
- ✓ Sentez Fonksiyonları: PT ve Albumin
- ✓ Anlık Glukoz
- ✓ Kreatinin
- ✓ Troid Fonksiyon Testleri
- ✓ Tam CD4 sayısı ve CD4 yüzdesi
- ✓ Kadınlarda gebelik testi
- ✓ Lipid profili (Bazen IFN'ler hipertrigliseridemiler yapabilir)

Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Avantajlar:

- Minimal değişiklik ortaya konabilirse tedavi ertelenebilir.
- Hastalığı süreci ve süresi ön görülebilir ve tedavinin ivediliği konusunda fikir verebilir.
- Portal fibrozu olan HIV-pozitif hastalar erken tedavi ile düzelme sürecine girmesi sağlanabilir.
- Sirozun belgelenmesi (her zaman fizik, radyolojik veya laboratuvar olarak gösterilemeyebilir) ART' nin dozlarında ayarlamaya neden olabilir ve HSK açısından seri takiplerin olmasını gerektirebilir.
- HIV pozitif olması nedeniyle bazı nükleozid analoglarının (didanozin ve stavudin!!!) kronik kullanımı sonucunda gelişebilecek mitokondrial toksisiteyi içeren karaciğer hasarı açısından risk taşımaktadır; **mikroveziküler steatoz!**

Karaciğer Biyopsisi

Bilgi sağlar;

İnflamasyon derecesi

Fibroz skar evresi

Siroz varlığı hakkında

Ayrıca

Prognoz

KC hastalığının nedeni

Tedavi gereksinimi konusunda karar verilmesine katkıda bulunur

Histolojik Evreleme

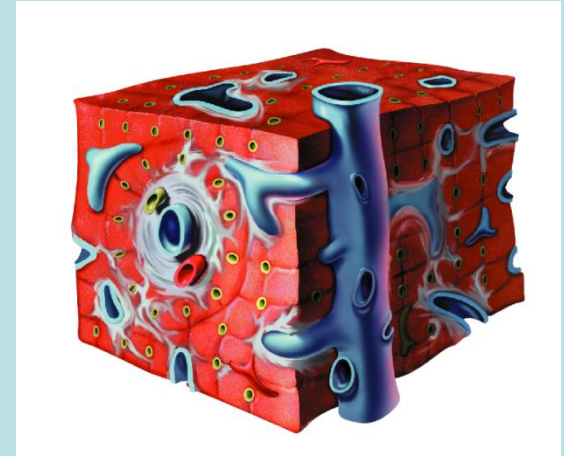
Evre 0



Evre 1



Evre 2



Evre 3



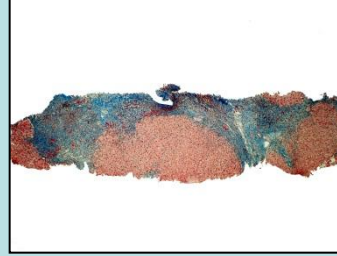
Evre 4



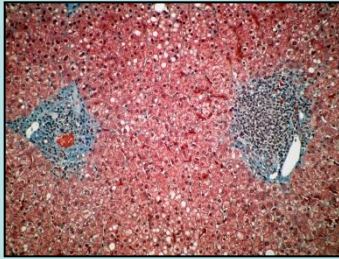
Biyopside Fibrozun İlerlemesi



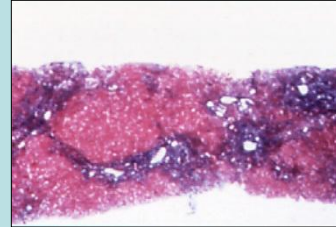
Fibroz yok



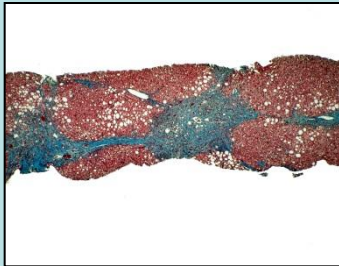
Evre 4: Portal alanda fibroz ile belirgin köprüleşme olması (porto-portal ve porto-santral)



Evre 1: Bazı portal alanlarda fibroz olması



Evre 5,6: Siroz, olası-kesin



Evre 3: Fibrozun yaygınlaşması ve porto-portal köprüleşmesi



Sirotik karaciğer: Kadavra karaciğer anatomisi

Tedavi

Virusa Özgü Tedavi

Ölçütlerinde Kritik Noktalar

- HCV Tedavisi Açısından;
 - IFN ve RBV almamış olmak
 - HCV antikor pozitifliği
 - Sayılabilir oranda HCV RNA olması (Amplicor™ MONITOR)
 - Serum ALT'sinin yüksek olması
 - Karaciğer biyopsisi (≤ 15 ay)-HCV enfeksiyonu ile uyumlu
 - Non-sirotik ya da siroz ise Child-Pugh Evre A olması

Virusa Özgü Tedavi

Ölçütlerinde Kritik Noktalar

- HIV Tedavisi Açısından;
 - HIV antikoru veya sayılabilir HIV RNA olması
 - CD4⁺ hücre sayısı
 - $\geq 200/\mu\text{L}$ veya
 - $\geq 100/\mu\text{L}$ 'den $< 200/\mu\text{L}$ (< 5000 kopya/mL HIV RNA)
 - ART'li-ART'siz stabil HIV hastalığının olması

Ne zaman ART? Dengeler

Şimdi Erken Tedaviden Yana!

- İlaç Toksisitesi
- Sınırlı seçenekleri koruma
- Direnç riski ve direncin yayılması

- Potens, dayanıklılık, basitli, güvenli olmaları
- Direnç sorunu ↓
- Erken tedavi toksisitesinin düşük olması
- Sonraki tedavi seçeneklerinin artması
- Kontrolsüz vireminin riskleri
- CD4 sayısının yüksek olan hastaların hasta olmayan bireyler ile benzer sağ kalım oranına sahip olmaları
- **Bulaşmanın azalması**

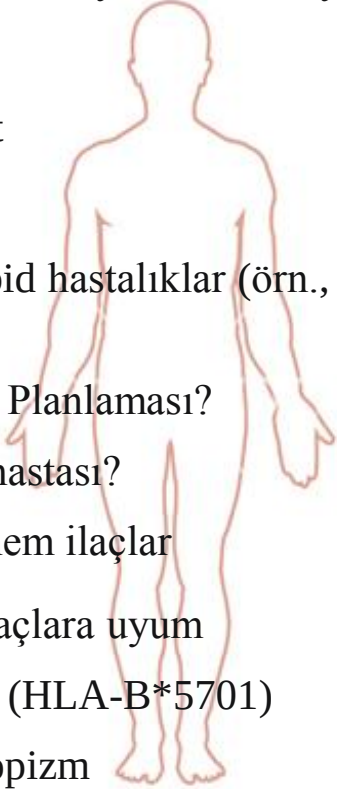
ART'nin Gecikmesi

ART'nin Erken Verilmesi

ART'yi Seçerken Nelere Dikkat Etmeliyiz?

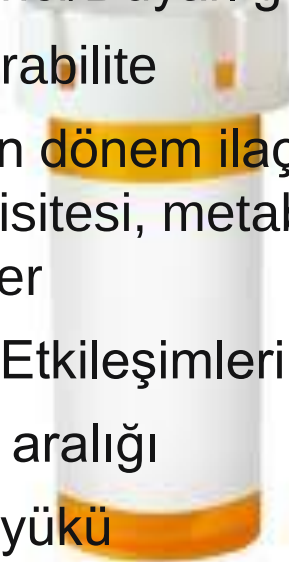
Hasta/Viral Faktörler

- Bazal CD4 sayısı/HIV1 Sayısı
- Yaş
- Cinsiyet
- Meslek
- Komorbid hastalıklar (örn., KVS riskleri)
- Gebelik Planlaması?
- Bakım hastası?
- Son dönem ilaçlar
- Diğer ilaçlara uyum
- Genetik (HLA-B*5701)
- Viral tropizm



Antiretroviral İlaç Faktörleri

- Etkinlik
- Bazal İlaç Direnci/Duyarlılığı
- Tolerabilite
- Uzun dönem ilaç toksisitesi, metabolik etkiler
- İlaç Etkileşimleri
- Doz aralığı
- İlaç yükü
- Farmakokinetik
- Maliyet



HIV/HCV Tedavisi

- APRICOT çalışması (HIV/HCV koinfeksiyonu üzerine) en geniş ve tek uluslararası çalışmadır.
- HCV tedavisinin, HIV kontrolünü negatif olarak etkilemediği gösterilmiştir.
- HIV/HCV koinfeksiyonlarında en yüksek KVV oranı %40 oranında bulunmuştur.

HIV/HCV Tedavisinde Kritik Hedef!

- Kalıcı Virolojik Yanıt elde edilmesinde başarı belirteçleri:
- CD4 sayısı >500
- HIV RNA düzeyi <10 000 kopya/μl
- Alkol tüketiminin olmaması

Araştırma İlaçları

- Proteaz inhibitörleri
- Helikaz inhibitörleri
- Anti-fibrotik ajanlar

DHHS: ART Başlanması İçin Değişen Ölçütler

CD4+ sayısı, cells/mm ³	1998	2001	2006	2008	2009	2012
> 500	Önerilir (Eğer VY > 20.000)	Önerilir (Eğer VY > 55.000)	Düşün (Eğer VY ≥ 100.000)	Düşün bazı gruplarda	Düşün	Tedavi et
350-500	Önerilir (Eğer VY > 20.000)	Düşün (Eğer VY > 55.000)	Düşün (Eğer VY ≥ 100.000)	Düşün bazı gruplarda	Tedavi et	Tedavi et
200-350	Önerilir (Eğer VY > 20.000)	Önerilir fakat tartışmalıdır.	Önerilir ama hasta ile tartıştıktan sonra önerilmesi tavsiye edilir.	Tedavi et	Tedavi et	Tedavi et
< 200 veya semptomatik hastalıklar	Tedavi et	Tedavi et	Tedavi et	Tedavi et	Tedavi et	Tedavi et

ART Başlanması İçin Güncel Kılavuzlar

Kılavuz	Semptomatik/ AIDS	CD4+ Hücre Sayısı < 200	CD4+ Hücre Sayısı 200-350	CD4+ Hücre Sayısı 350- 500	CD4+ Hücre Sayısı > 500
DHHS (2/2012)	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
IAS-USA (7/2012)	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
İngiliz HIV Birliği (9/2012)	Evet	Evet	Evet	*Ertele	Ertele*
Avrupa AIDS Klinik Derneği (11/2012)	Evet	Evet	Evet	Düşün	Ertele
DSÖ (7/2010)	Evet	Evet	Evet	Hayır	-

Ne Zaman ART?: 2012 DHHS Kılavuzu

- Tüm HIV-pozitif hastalara önerilmektedir.
- Özellikler CD4+ hücre sayısı ve öneriler;
 - < 350 hücre/mm³ (AI)
 - 350 - 500 hücre/mm³ (AII)
 - > 500 hücre/mm³ (BIII)
- CD4+ hücre sayısına bakmaksızın ART, eğer;
 - Gebelik (AI)
 - AIDS belirleyici hastalık anamnezi (AII)
 - HIV ile ilişkili nefropati (AII)
 - HBV koinfeksiyon (AII)
- ART, çoğu koinfekte hastada önerilmektedir.



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

Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 5/25/2013

Visit the *AIDSinfo* website to access the most up-to-date guideline.

Register for e-mail notification of guideline updates at <http://aidsinfo.nih.gov/e-news>.

DHHS 2013

Conditions Favoring More Rapid Initiation of Therapy

Several conditions increase the urgency for therapy, including:

- Pregnancy **(AI)** (Clinicians should refer to the *Perinatal Guidelines* for more detailed recommendations

on the management of HIV-infected pregnant women.)¹²⁹

- AIDS-defining conditions, including HIV-associated dementia **(AI)**

Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 5/25/2013

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents
E-11

- Acute opportunistic infections (OIs) (see discussion below)
- Lower CD4 counts (e.g., <200 cells/mm³) **(AI)**
- HIVAN **(AII)**
- Acute/recent infection **(BII)** (see more discussion in the Acute and Recent (Early) Infection section)
- HIV/HBV coinfection **(AII)**
- HIV/HCV coinfection **(BII)**
- **Rapidly declining CD4 counts (e.g., >100 cells/mm³ decrease per year) (AIII)**
- **Higher viral loads (e.g., >100,000 copies/mL) (BII)**

DHHS Kılavuzu, 2012: Ne Başlanmalı?

DHHS Önerdiği Rejimler^[1]

- | | |
|---------------------|--|
| NNRTI temelli | • EFV/TDF/FTC |
| Destekli PI temelli | • ATV/RTV + TDF/FTC
• DRV/RTV + TDF/FTC |
| INSTI temelli | • RAL + TDF/FTC |

DHHS Alternatif Rejimler^[1]

- | | |
|---------------------|--|
| Destekli PI temelli | • EFV + ABC/3TC ^{†‡}
• RPV/TDF/FTC or RPV + ABC/3TC* |
| Destekli PI temelli | • DRV/RTV + ABC/3TC
• FPV/RTV + (TDF/FTC or ABC/3TC]
• LPV/RTV [‡] + (TDF/FTC or ABC/3TC [†]) |
| INSTI temelli | • RAL + ABC/3TC ^{†‡}
• EVG/COBI/TDF/FTC ^{§[2]} |

ZDV/3TC alternatiftir

[†]HLA-B*5701–negatif hastalar HIV-1 RNA temeli 100000 kopya/ml'nin altında olan

[‡]LPV/RTV vey ABC KVS açısından yüksek risk taşıyorsa kullanımından kaçınılmalıdır.

[§]Kreatinin klirensi 70 ml/dak'nın üzerinde olan hastalar

1. DHHS Guidelines for Antiretroviral Therapy in Adults and Adolescents. March 2012-May 2013.
2. DHHS Panel Statement. September 18, 2012.

DHHS ve IAS-USA Kılavuzları, 2012: Ne başlanır?

Bireysel Ajanlardan Çok Rejimler Açısından Öneriler

DHHS Rejim Önerisi ^[1]		IAS-USA Rejim Önerisi ^[2]
NNRTI temelli	• EFV/TDF/FTC	• EFV/TDF/FTC or • EFV + ABC/3TC*†
Destekli PI temelli	• ATV/RTV + TDF/FTC • DRV/RTV + TDF/FTC	• ATV/RTV + (TDF/FTC or ABC/3TC*†) • DRV/RTV + TDF/FTC
INSTI temelli	• RAL + TDF/FTC	• RAL + TDF/FTC

†HLA-B*5701–negatif hastalar HIV-1 RNA temeli 100000 kopya/ml’nin altında olan

‡LPV/RTV veya ABC KVS açısından yüksek risk taşıyorsa kullanımından kaçınılmalıdır.

1. DHHS Guidelines for Antiretroviral Therapy in Adults and Adolescents. March 2012.
2. Thompson MA, et al. JAMA. 2012;308:387-402.

EVG/COBI/TDF/FTC: “Alternatif” İlk Basamak Rejimidir

- EVG/COBI/TDF/FTC; özellikle tedavi almamış kreatinin klirensi >70 ml/dak olan tedavi almamış almamış hastalarda alternatif olarak önerilmektedir (BI)^[1]
- Yararları
 - EFV/TDF/FTC,^[14] ATV/RTV + TDF/FTC^[2] ‘den aşağı değil
 - 1-tablet, günde bir kez
- Sınırlamalar
 - İlaç-ilaç etkileşimi açısından potansiyel riskli
 - Sınırlı güvenlik bilgisi; ilerlemiş aşamadaki hastalığı olan kadınlarda sınırlı bilgi
 - Proksimal renal tübülopati için riski artmıştır.
 - Besin gereksinimi

1. DHHS Panel Statement. September 18, 2012. 14. Sax PE, et al. Lancet. 2012;379:2439-2448.

2. DeJesus E, et al. Lancet. 2010;379:2429-2438.

HIV/HCV Koinfeksiyonunun Yönetimi

- Yüksek CD4+ sayısı olan veya siroz hastaları da dahil olmakla beraber HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastaların çoğunda ART önerilir (BII).
- HIV tedavisi almamış CD4+ > 500 hücre/mm³ olan hastalar HCV tedavisi tamamlanana kadar ART ertelenebilir.
 - Bazı klinisyenler fibrozu olmayan veya minimal hasarı olan hastalarda HCV tedavisini ertelerler.
 - HIV ve HCV'nin her ikisi için, başlangıçta önerilen ART, HCV olmayanlardaki tedavi ile genellikle aynıdır
 - Bununla beraber, bazı etkileşimler yeni HCV tedavi ile ART ajanları arasında gösterilmiştir.

HIV/HCV Koinfekte Hastalarda HCV Tedavisi

Hasta Grubu	HCV Tedavi Önerileri
ART Almayan Hastalar	Ya Boceprevir ya da telaprevir
RAL ve iki NRTI Alan Hastalar	Ya Boceprevir ya da telaprevir
ATV/RTV + 2 NRTI Alan Hastalar	Telaprevir standard dozda kullan. Boceprevir kullanma
EFV + 2 NRTIs Alan Hastalar	Artmış dozda (1125 mg, her 7-9 saatte) telaprevir kullan; Boceprevir kullanma

DHHS 2013:

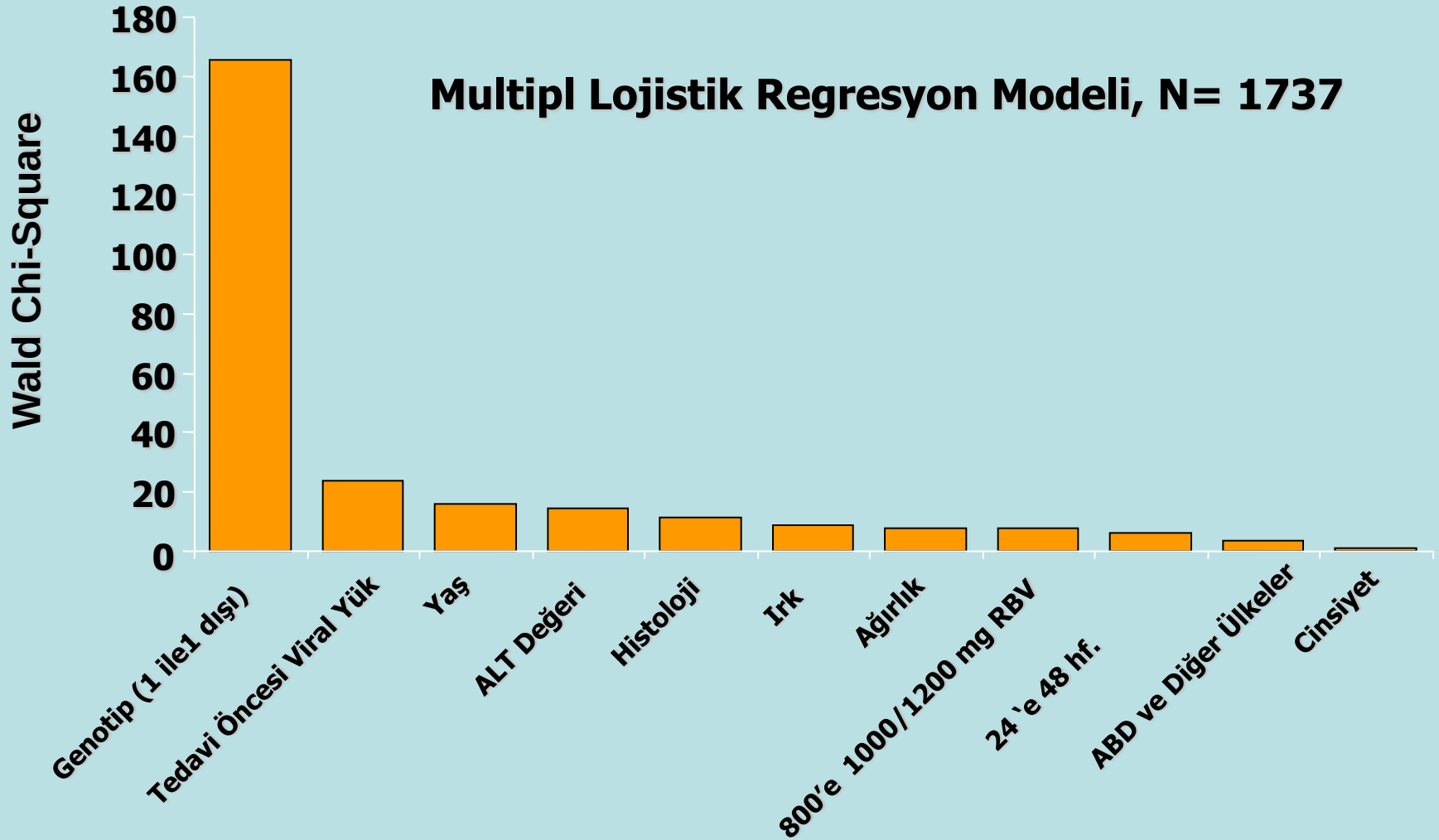
- HCV hafif düzeyli karaciğer hastalığı varsa HCV tedavi yeni HCV ilaçları için bekletilmesi düşünülebilir.
- Eğer iyi prognoz göstergesi varsa (HCV için: IL28B cc veya düşük viral yük) standard PegIFN/RBV kullanılmalı (NS3/4A PI olmaksızın).
- ART hikayesi biliniyorsa ve HCV genotipi biliniyorsa ART ajanları boceprevir veya telaprevir'e uygun şekilde düzenlenmeli
- ART kullanım hikayesi eski olan ve sorun yaşanmış bir hastada ve HIV breakthrough risk olasılığı söz konusu hasta ise kullanım süresinin kısa olması ve breakthrough saptanmamış olan telaprevir bir adım önde tercih edilebilir.

HCV Tedavisinde Araştırma Ajanları

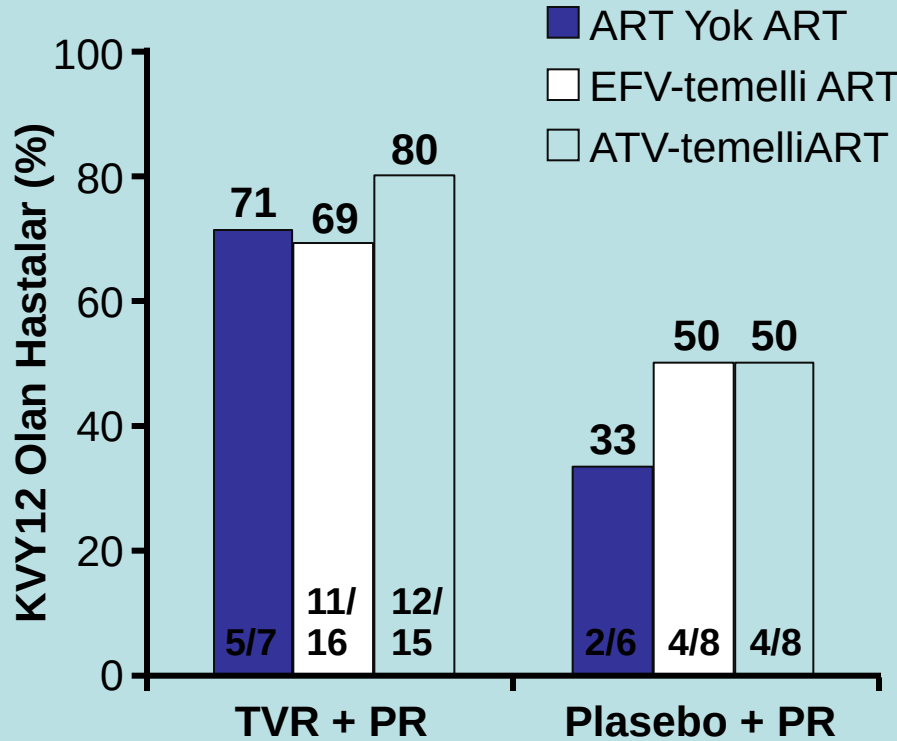
Sınıf	İlaçlar	Doz	Geneotipik Aktivite	Geliřim Evresi
NS5B Nükleotid Analog Polimeraz inhibitör	Sofosbuvir (GS-7977)	QD	Pangenotip ^[1,2]	Faz III
Proteaz inhibitörü	Faldaprevir (BI 201335)	QD	GT 1, 4, 5, 6 ^[3]	Faz III
	Simeprevir (TMC435)	QD	GT 1, 2, 4, 5, 6 ^[4]	Faz III
NS5A inhibitörü	Ledipasvir (GS-5885)	QD	GT 1, 4, 5, 6 ^[5]	Faz III

1. Gane EJ, et al. N Engl J Med. 2013;368:34-44. 2. Herbst DA. Expert Opin Investig Drugs. 2013;22:527-36. 3. White PW, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:4611-4618. 4. Moreno C, et al. J Hepatol. 2012;56:1247-1253. 5. Cheng G, et al. EASL 2012. Abstract 1172.

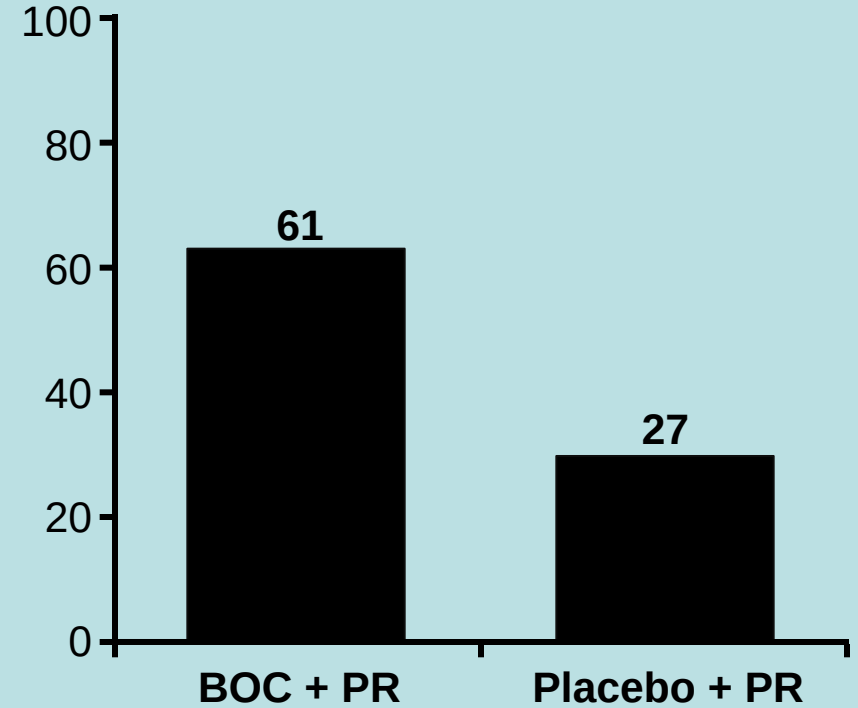
PEG IFN Alfa-2a + RBV ile KVV İçin Bağımsız Tedavi Yanıtı Faktörleri



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



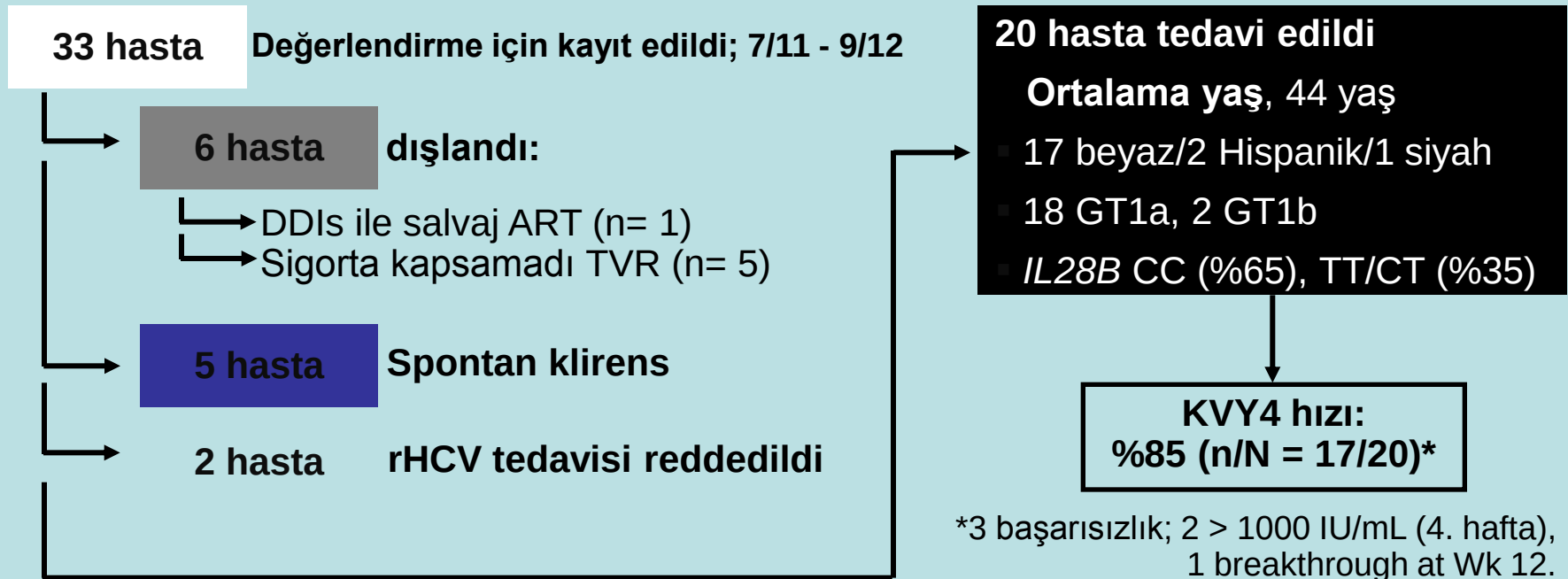
- Hiçbir hastada HIVRNA “rebound”u saptanmadı



- 7 hastada HIVRNA atağı saptandı

HIV-pozitif Erkek Eşcinsellerde Akut GT1 HCV koinfeksiyonu olan hastalarda Telaprevir + PegIFN/RBV Tedavisi

- ALT'si 3 kat artmış ve yeni viremisi veya antikoru olan hastalar pilot çalışmaya alınmış:
 - 12-haftalık üçlü tedavi: TVR 750 mg 8s + pegIFN alfa-2a 180 µg/hf + kilo bazlı RBV



Erkek Eşcinsellerde Akut HCV İnfeksiyonu Artmakta

- EVG/COBI/FTC/TDF'ye ait faz II/III 5 çalışmada 17 yeni olgu (2250 olgu arasında) tanımlanmış ^[1]
- HIV/HCV koinfeksiyonunu olan erkek eşcinsellerdeki HCV reinfeksiyon tablosunu saptamak amacıyla yapılan gözlemsel çalışmada (N= 64)^[2]
 - GT1a HCV: % 62.5 (n= 40) – GT1b HCV: % 6.3 (n= 4)
 - GT3a HCV: % 3.1 (n= 2) – GT4d HCV: % 28.1 (n= 18)
- 33 olguda virus spontan veya tedaviyi takiben hepatik klirens uğradı ^[2]
- 5 yıllık yeni genotip sıklığının kümülasyonu^[2]
 - Eski infeksiyondaki HCV genotipi ile infeksiyon: %6.1 (95% CI: % 0 -14.5)
 - Eskisinden farklı bir genotip ile infeksiyon: %25.5 (95% CI: %10.4- 38.0)
- Sonuçlar klirens gelişimi sonrasında HCV reinfeksiyon riskinin devam ettiğini ortaya koymuştur^[2]

1. Quirk E, et al. CROI 2013. Abstract 705.

2. Thomas X, et al. CROI 2013. Abstract 708.

ART Ajanları ve HCV Proteaz İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı

Telaprevir	Boceprevir
ARV ile kullanılabilir^[1,2]	ARV ile kullanılabilir. ^{3,4}
▪ ATV/RTV ▪ EFV* ▪ TDF/FTC[†] ▪ RAL^[5]	▪ MVC ▪ NRTIs ▪ RAL
ARV kontreindikedir veya önerilmez.	
▪ DRV/RTV ▪ FPV/RTV ▪ LPV/RTV	▪ EFV ▪ RTV-boosted PIs^[6]
ARV kullanımı ile ilgili bilgi henüz yok	
▪ RPV ▪ EVG/COBI	

*dozu artır; TVR dose to 1125 mg q8.

[†]Monitor TDF toksisitesi.

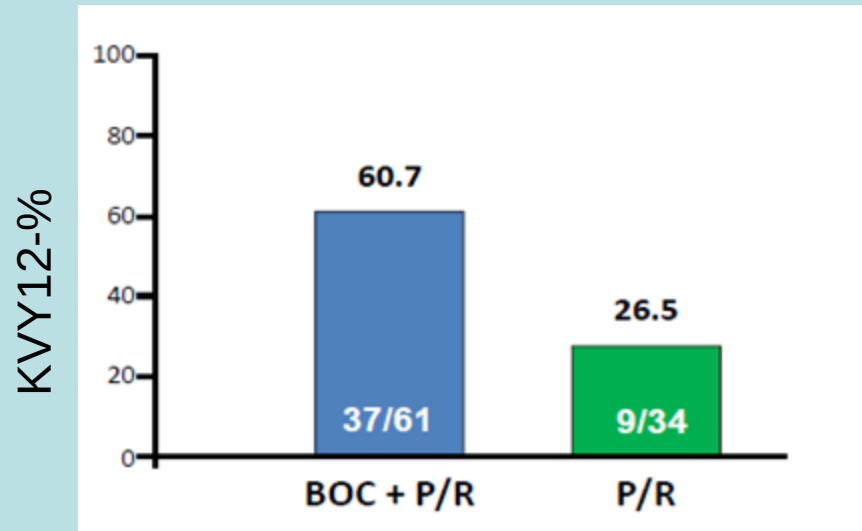
1. Telaprevir [package insert]. 2011.
2. Sulkowski M, et al. CROI 2011. Abstract 146LB.
3. Boceprevir [package insert]. 2011.
4. Sulkowski M, et al. IDSA 2011. Abstract LB-37.
5. Van Heeswijk R, et al. ICAAC 2011. Abstract A-1738a.
6. Dear HCP letter 3 Feb 2012.

ART ve TVR Arasında Farmakokinetik Etkileşimler

ART	ART'ye Etki		TVR'ye Etki		Öneriler
	AUC	Cmin	AUC	Cmin	
EFV	Değişiklik yok		%26↓	%47↓	↑TVR 1.125 mg Q8saat
ATV/r	-	%85↑	%20↓	%15↓	Standard doz kullan
DRV/r	%40↓	%42↓	%35↓	%32↓	Birlikte verme
FPV/r	%47↓	%56↓	%32↓	%30↓	Birlikte verme
LPV/r	%34↓	%43↓	%54↓	%52↓	Birlikte verme
RAL/r	%31↑	-	Değişiklik yok		Standard doz kullan

BCV+PegIFN+RBV: Tedavi Sonrası 12. Haftada KVV Hızı

Etkinliğin Ara Analizi



3 BCV hastası 12. haftada KVV gelişmediği saptanmıştır.

ART ve BCV Arasında Farmakokinetik Etkileşimler

ART	ART'ye Etki		BCV'ye Etki		Öneriler
	AUC	Cmin	AUC	Cmin	
EFV	%20↑	-	%19↓	%44↓	Birlikte verme
ETR, NVP, RPV	FK bilgisi yok, Etkileşim Olası				Birlikte verme
ATV/r	%35↓	%49↓	Değişiklik yok		Birlikte verme
DRV/r	%44↓	%59↓	%29↓	%35↓	Birlikte verme
LPV/r	%34↓	%43↓	%44↓	%35↓	Birlikte verme
RAL/r	Değişiklik yok				Standard doz kullan

BCV+PR: HIV "Breakthroughs"

HIV RNA (kopya/ml)							
Tedavi Ajanı	Bazal	4 hf	12 hf	24 hf	36 hf	Tedavi Sonu	4. ay
ATV/r	<50	<50	-	659	-	53	2990
LPV/r*	<50	<50	<50	55	59	67	68
ATV/r	<50	<50	<50	<50	243	-	7870

Sadece ART değişikliği yapıldı: LPV/r 42. hf ATV/r'ye, ATV 24. hf DRV/r'ye değiştirildi.

Tamamlanmış Faz 3 Çalışmalarında ve DAA Rejimleri

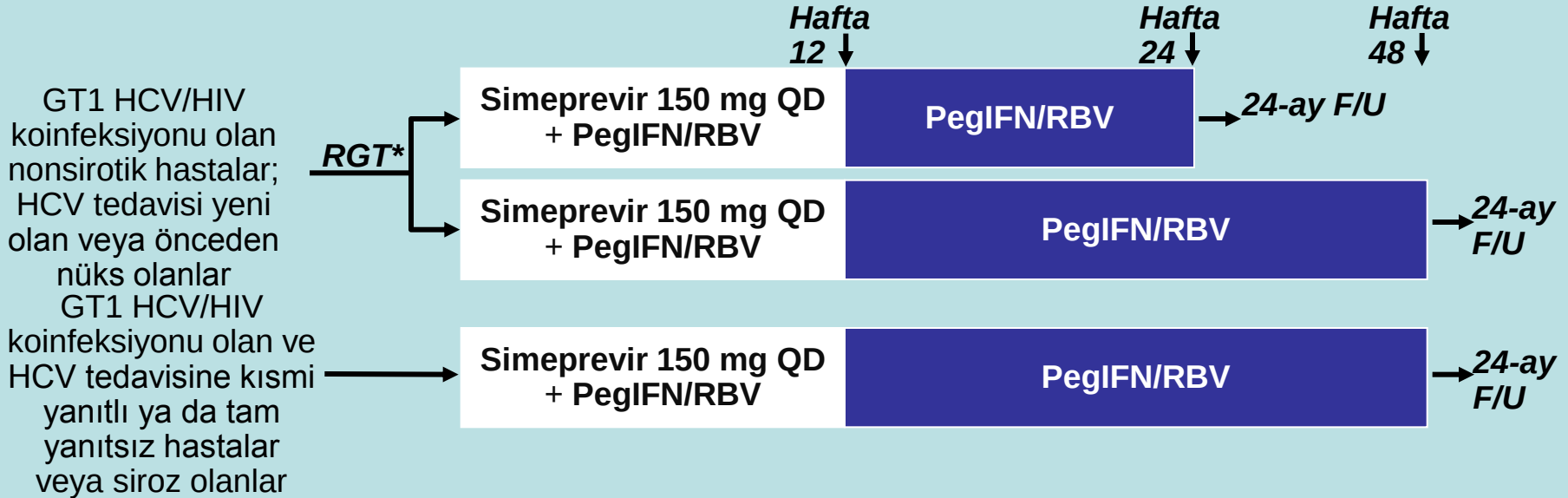
PI	NS5A	NNPolimeraz	Nükleos(t)ide Polimeraz	Ribavirin	PegIFN
			Sofosbuvir	RBV	
	GS5885		Sofosbuvir	+/-RBV	
ABT450/r	ABT267	ABT333		+/-RBV	
Asunaprevir					
Faldaprevir		B17127		RBV	
Simeprevir				RBV	PegIFN alfa
Faldaprevir				RBV	PegIFN alfa
			Sofosbuvir	RBV	PegIFN alfa
	DCV			RBV	PegIFN- lamda

Sadece Genotip 1

Proteaz İnhibitörü İçeren DAA Rejimleri

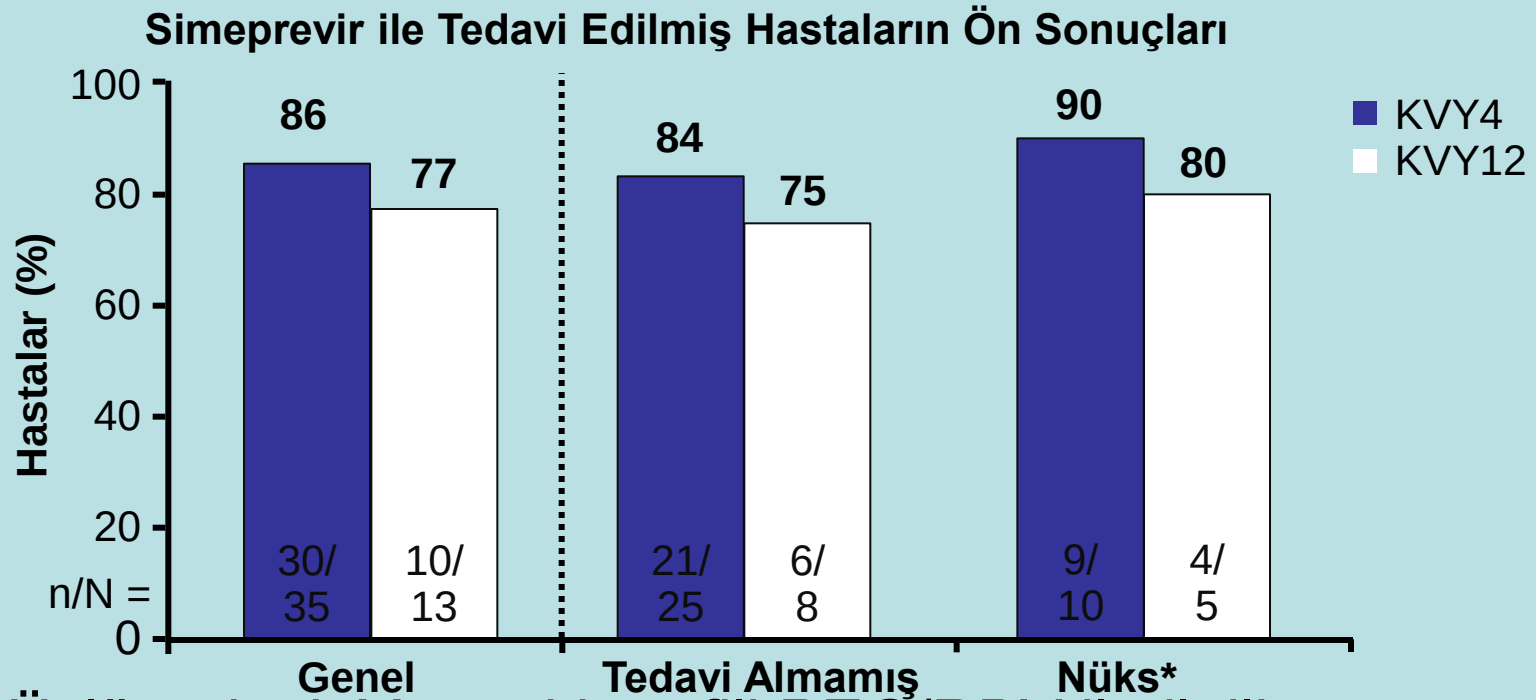
C212: Simeprevir + PegIFN/RBV (GT1 HCV/HIV koinfeksiyonu olan hastalar)

- Faz III TMC435-C212 Çalışmasının Ara Analizi (N= 106)
 - %82'si beyaz; %82 GT1a HCV; %12'si ART almıyor; ART alanların %99'u NRTI (LAM, ABC, FTC, TDF), %87'si RAL, %15'i RPV, %3'ü MCV, %^'ü ENF almakta. Destekli PI ve EFV dışlanmıştır.



*HCV RNA'sı 4. haftasında <25 IU/ml olan (ya saptanabilir ya da saptanamaz olan) hastalar ve 12. haftada saptanamaz HCV RNA'sı olan hastalar 24 hafta tedavi verildi. Diğerleri 48 hafta aldı.

Koinfekte Hastalarda Simeprevir + PegIFN/RBV'in Ön Sonuçları

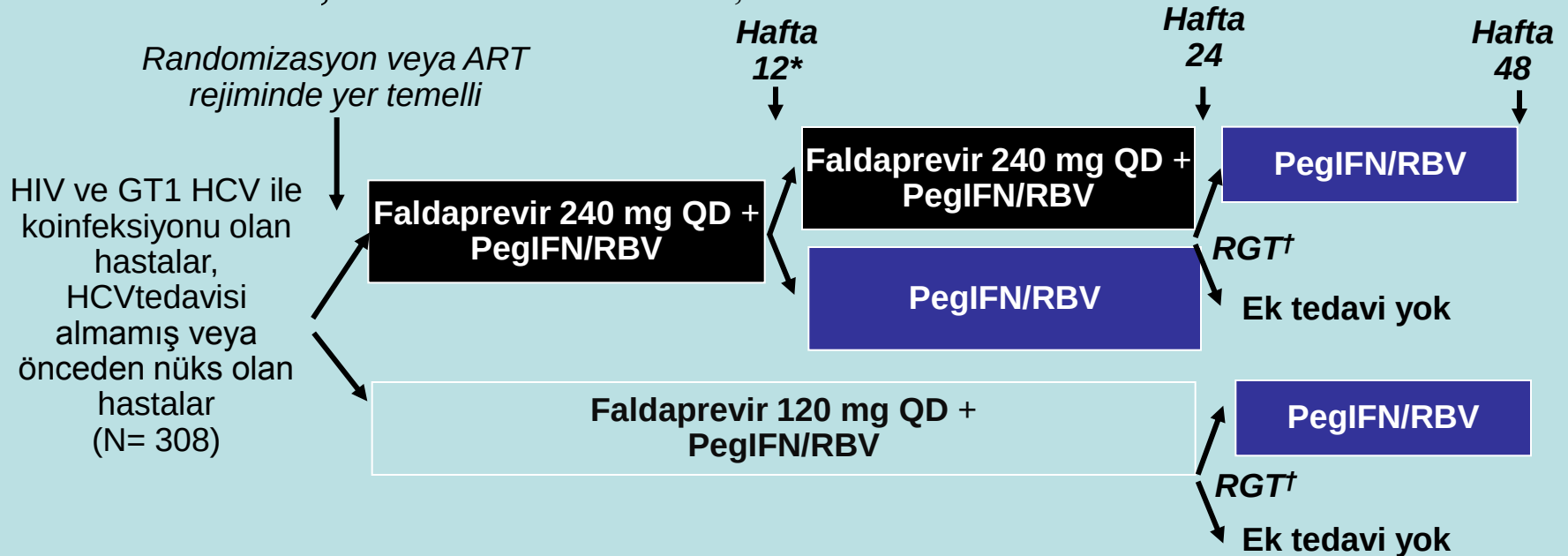


- Üçlü tedavi; Yan etki profili PEG/RBV ile ilgili
 - Simeprevir uygulama döneminde hastaların %5'inde bilirubin artar

*Sadece nonsirotik hastaları içerir.

STARTVerso 4: Faldaprevir + PegIFN/RBV (GT1 HCV/HIV koinfeksiyonu olan hastalar)

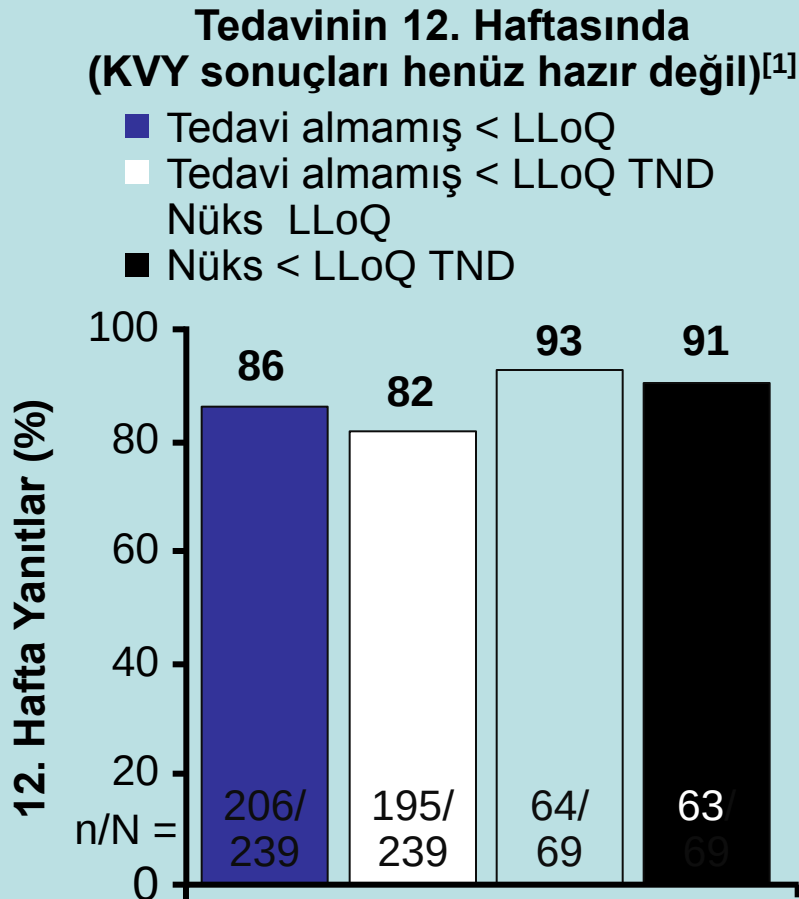
- STARTVerso 4, Faz III Çalışmasının Ara Analizi
- %79'u beyaz, %13'ü siyah, %78'i GT1a HCV, %4'ü ART almıyor, %27'si EFV temelli, %22'si ATV/RTV temelli, %47'si RAL temelli



*12. haftada, 240 mg QD + P/R randomize etti; 1:1'den üçlü tedavi veya 24. haftaya P/R'ye.

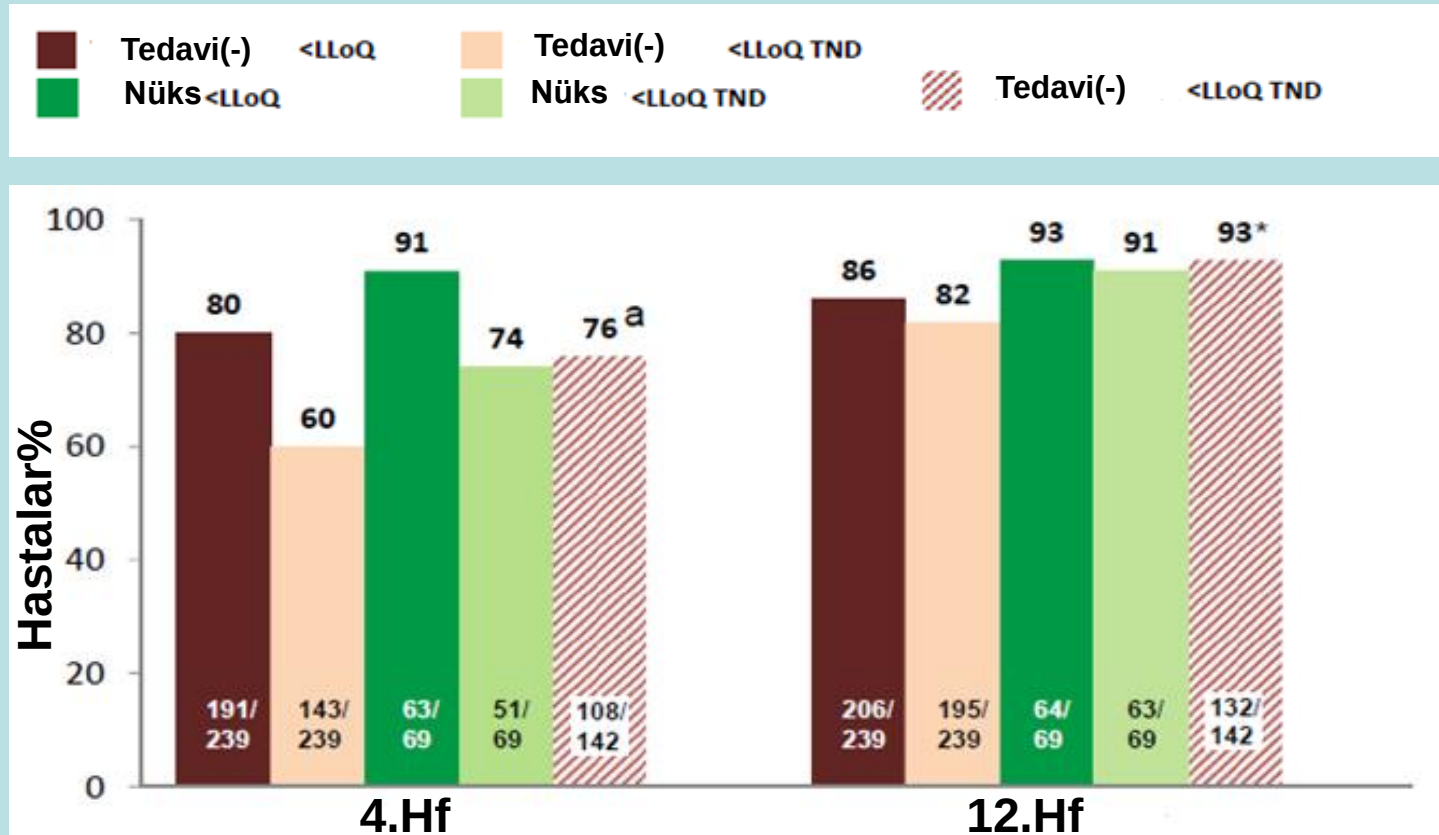
† 24. hatada, ETS'li hastalar P/R'ye randomize edildi

Koinfekte Hastalarda Faldaprevir + PegIFN/RBV'in Ön Sonuçları



- Yan etki profili PEGIFN/RBV ile sabit yan etkiler görülmektedir. ^[1]
- FK Çalışmaları^[2]
 - **FDV'nin ARV Üzerine etkileri: DRV/RTV ve TDF tedavi alanlarda küçük artışlar; klinik ile ilişkili görülmemektedir.**
 - **ARV'nin FDV Üzerine Etkisi:** FDV AUC's, DRV/RTV ile %130 artar, TDF ile %30 düşer ↑ 130% with DRV/RTV, ↓ 22% with TDF, EFV ile %30 azalır.

HIV/HCV Koinfekte Hastalardaki Erken Virolojik Yanıt (HCV Monoenfeksiyonu ile Kıyaslama)



SILEN-C-1 Çalışması: 240 mg FDV+PEGI>FN+RBV (HCV GT1-siroz yok)

Nükleotid Analogu Polimeraz İnhibitörü İçeren DAA Rejimi

ELECTRON: Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV (Genotip I HCV İnfeksiyonunda)

- ELECTRON çalışmasında (Faz II randomize olmayan çalışmanın ara sonuçları) ^[1]

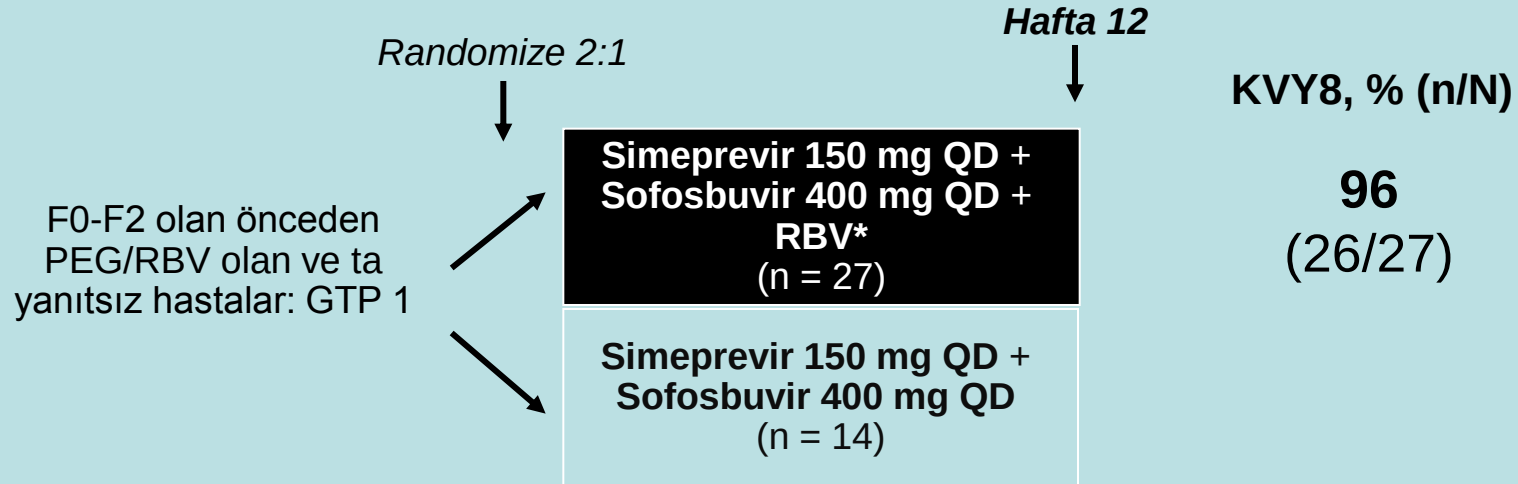
– KVV (12. hafta): sofosbuvir + RBV sonuçları önceden bildirildi^[2]

		↓ <i>Hf</i>	KVV12, % (n/N)
Tedavi almamış (n = 25)	Sofosbuvir + RBV	12	84 (21/25)
Yanıtız (n = 10)	Sofosbuvir + RBV		10 (1/10)
			100
Tedavi almamış (n = 25)	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV		(25/25)
Yanıtız (n = 10)	Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV		100 (9/9)

- İlaçlara bağlı ciddi yan etki yok; RBV toksisitesi ile ilgili etkiler
- Sabit doz sofosbuvir/ledipasvir kombinasyonu geliştirilme aşamasında

COSMOS: Simeprevir + Sofosbuvir ± RBV (GT1 HCV İnfeksiyonu ve Tam Yanıtsız)

- Randomize faz IIa COSMOS çalışmasının ara analizi;
 - 24-haftalık tedavi kolu ve F3-F4 fibrozu olan hasta kohortu devam etmekte
- İkili tedavi kolunda anemi yok (RBV içeren kolda % 11)
- Şiddetli bir yan etki görülmedi ve yan etkiden dolayı tedavi kesilmesi olmadı



*RBV 1000 veya 1200 mg/gün BID.

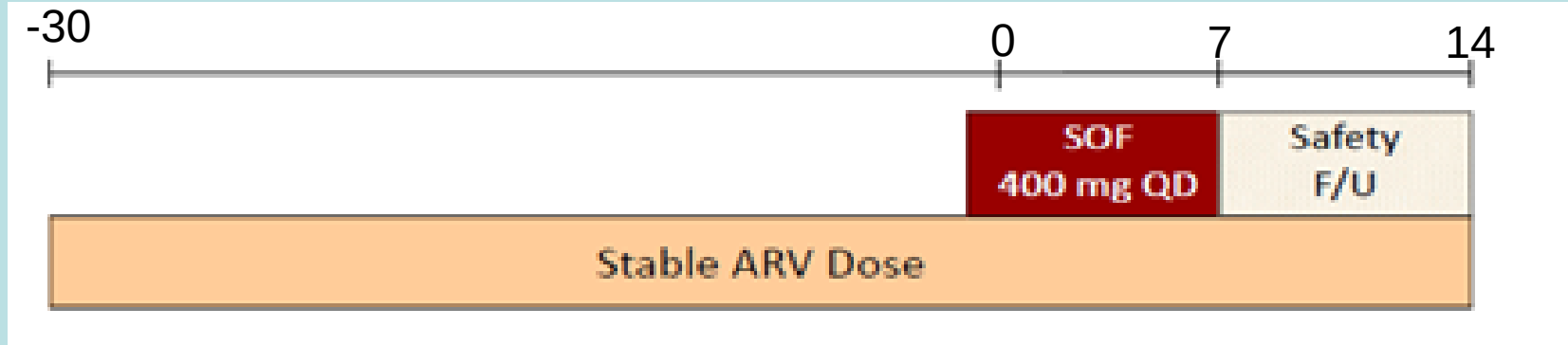
Lawitz E, et al. CROI 2013. Abstract 155LB.

NIH SPARE: Sofosbuvir + RBV (GT1 HCV İnfeksiyonu ve Tedavisi Zor)

- Tedavi almamış; özellikle GT1a (%68), Erkek (%59), Siyah ırk (%85), IL28B CT/TT (%78) ^[1,2]
- Kohort 2 için ilerlemiş karaciğer hastalığı (%26), her grup için BMI ortalaması 26-30 arası olan, ortalama HCV oranı yüksek olan hastalar ^[1,2]
- Her iki rejimde iyi tolere edilmiş.

	Hafta 24 ↓	Viral Yanıt (ITT), %	
		EOT	KVY12
Birinci parça (Evre F0-2 fibroz)^[1]			
Sofosbuvir 400 mg + RBV 1000/1200 mg (n = 10)		90	90
İkinci parça (Fibrozun tüm evreleri)^[2]			
Sofosbuvir 400 mg + RBV 600 mg (n = 25)		88	48
Sofosbuvir 400 mg + RBV 1000/1200 mg (n = 25)		96	68

HIV/HCV Faz Ia: Sofosbuvir (7 günlük Tedavi)



Kronik HCV infeksiyonu

Siroz yok

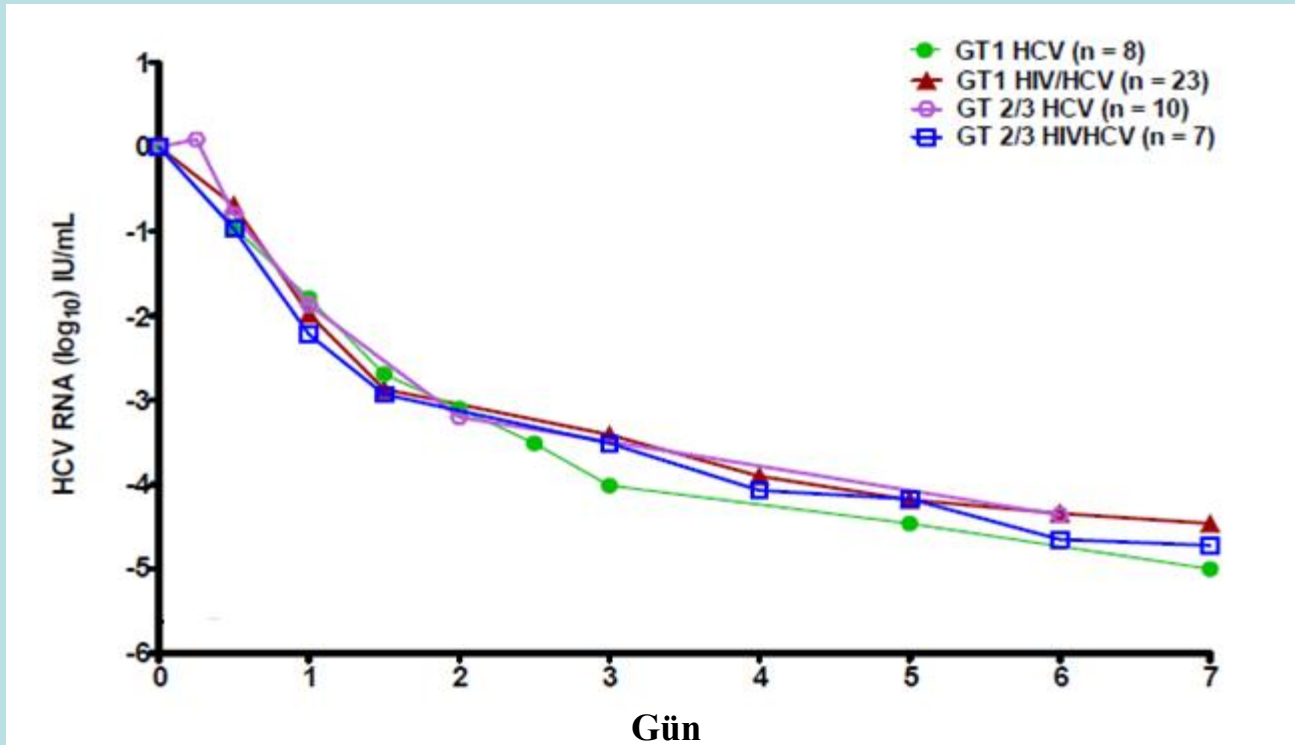
HCV tedavisi alan/almayan

Stabl ART tedavisi ile kontrollü HIV infeksiyonu

CD4 hücre sayısı ≥ 200

6 ay içinde HIV komplikasyonu veya fırsatçı infeksiyonu yok

Sofosbuvir (7 gün): HCV monoinfeksiyonu ve HIV/HCV Koinfeksiyonu (n:30)

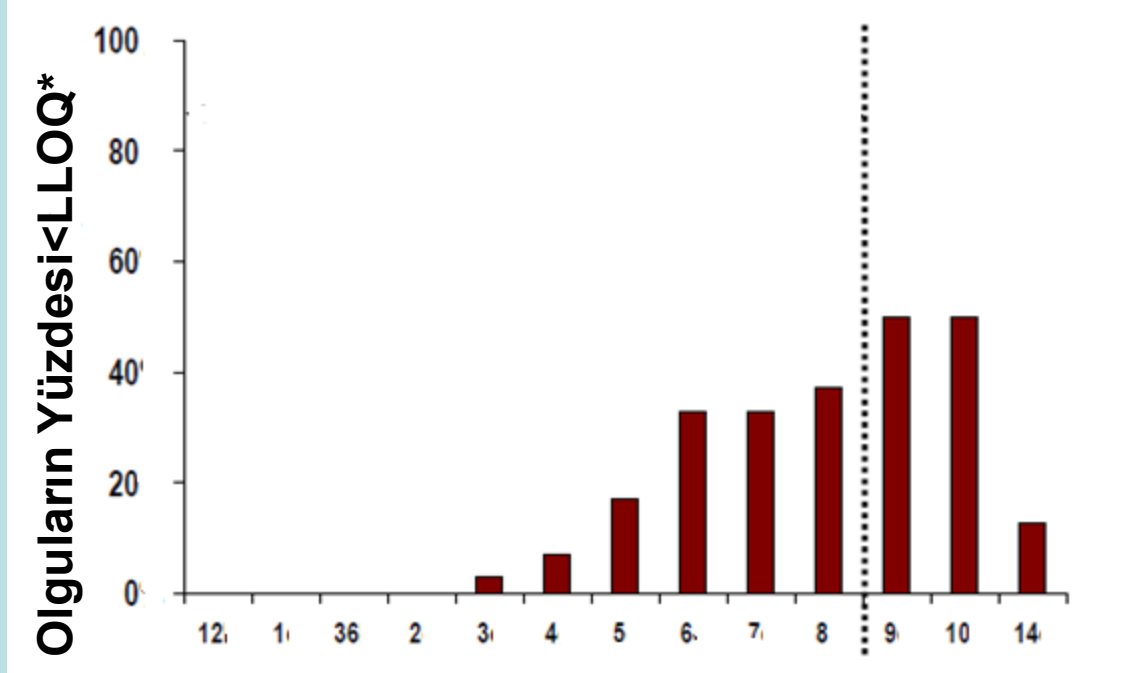


Lawitz E, EASL 2012

Gane E, AASLD 2012

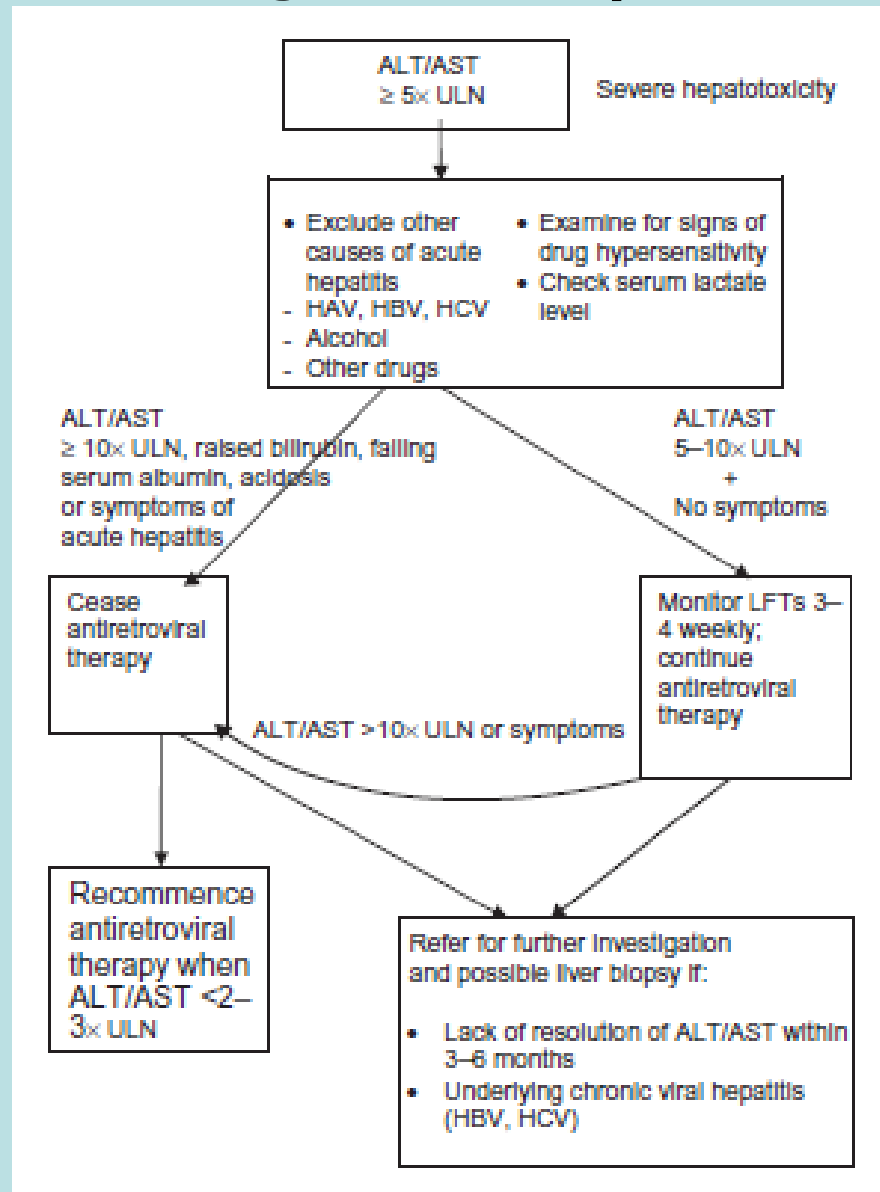
Rodriguez-Torres et al. ICAAC 2012

SOF Alan Olguların %50'sinde Çalışma Süresi İçinde Saptanamaz HCV RNA Düzeyi Elde Edilmiştir



*LLOQ < 25 IU/mL (VOBAS Taqman HCV testi ile)

HAART İlişkili Hepatotoksisite



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'nın yüksek olması ve insulin direnci hızlı virolojik yanıt elde etme oranının düşük olduğu düşünülmüştür.

Özet

- ✓ **Tüm HIV pozitif hastalar özellikle ART öncesi HCV açısından araştırılmalı (HIV pozitif hastaların %10-30'unda HCV pozitif)**
- ✓ **HCV hızı risk faktörlerine bağlı;**
 - ✓ **İV ilaç Bağımlısı: %52-90**
 - ✓ **Hemofili: %60-85**
 - ✓ **HIV infekte hasta: %9-40**
 - ✓ **İnfekte hasta ile cinsel ilişki: %20**
 - ✓ **İleri dönem HIV: %50**
 - ✓ **MSM (Erkek eşcinsel): %4-8**
 - ✓ **Kokain: %5**

Özet

HCV, HAART sonrası immün yenilenmeyi etkileyebilir.

HSK koinfeksiyonlarda daha erken yaşlarda karşımıza gelebilir.

HCV kronik KC hastalığı, HIV-pozitiflerde daha ağır seyreder.

HCV kronik KC hastalığı şimdilerde daha önemli bir hastalık!

- ✓ **HIV'e bağlı ölümler azalıyor**
- ✓ **Karaciğer hastalıklarına bağlı ölümler artıyor**
- ✓ **HCV infeksiyonunun HIV/AIDS infeksiyonu seyrine etkisi tam olarak bilinmiyor.**

Özet

- ✓ HIV pozitif hastalarda gelişen HCV infeksiyonunun sonuçları belirgindir ve karaciğer hastalığına ilerlemesi daha hızlıdır, son dönem karaciğer hastalığının gelişmesi daha yüksek olasıdır ve karaciğer dekompanseasyonu sonrası yaşam beklenti süresi kısalmıştır. **Bu gözlemler ışığında HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastaların tedavi edilmesi düşüncesi daha önem kazanmaktadır.**
- ✓ Tedavide birincil amacın KVV'nin elde edilmesidir. HIV-pozitif hastalardaki tedaviye prediktörleri yalnızca HCV pozitif hastalardaki gibidir.
- ✓ **Sonuçta en önemli belirteçlerden biri genotiptir; genotip 2 veya 3 olan infeksiyonlar genotip 1 veya 4 infeksiyonu olan hastalardan daha yüksek oranda KVV elde edilmektedir.**
- ✓ **Bazal HCV RNA düzeyi (>400 000 IU/mL) yüksek olan hastalarda düşük viremi düzeyi olanlara kıyasla daha düşük oranda KVV elde edilmiştir. Yüksek düzeyli viremini etkisi genotip 1 olan hastalarda daha belirgindir.**
- ✓ **Tüm genom boyunca yapılan çalışmalar, IL28B geni üzerinde çeşitli tek nükleotidi tanımlanmıştır. Benzer sonuçlar HIV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda da saptanmıştır.**
- ✓ Tedavi öncesi CD4+T lenfosit sayısı virolojik sonuçlar açısından bir bağlantısı olduğu henüz ortaya konamamıştır.
- ✓ Yeni tedavi ajanlarının umut vaat ettiği söylenebilir.

Özet

ART, Kr Karaciğer hastalığını yavaşlatabilir; DILI ve ART kullanım dengeleri gözetilmelidir. Bu yüzden CD4 sayısına bakılmaksızın önerilmektedir (BII).

HIV, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığını ilerlemesine neden olur (Siroz olma süresi yarıya indirebilir!!!).

Genellikle CD4 sayısı 500 üzerinde olanlara acilen önerilmekle beraber, bazı uzmanlar HCV tedavisi sonrasına kadar ertelenebilir diye düşünmektedir.

CD4 hücre sayısı 200 altında olanlarda genel durumu düzelene kadar ART başlanıp HCV tedavisinin ertelenmesini önermektedir.

Olgu ile ilgili; 2013 Tedavi Yaklaşımı

HCV genotip 2 ve 3: PegIFN+RBV (400 mg bid); 24
hafta

HCV genotip 4: PegIFN+RBV (kilo bazlı tedavi, bid); 48
hafta

HCV genotip 1:PegIFN+RBV (kilo bazlı tedavi,
bid)+TPV tid veya BCV tid

Tedavi süresi rejim ve viral kinetiklerine bakarak
sürdürülür (yanıta dayalı tedavi)

Yeni tedaviler beklentisi ile ertelenebilir.

Sabrınız için teşekkür ederim...