



İlk Adımda Hasta Yönetimi Kursu “Zor Olgulara Yaklaşım”

26 Aralık 2015

Doç. Dr. Çiğdem Ataman Hatipoğlu



Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



- 47 y, E
- 15 gündür karın ağrısı ve karında şişkinlik
 - Epigastrik bölgede yemek yemekle artan batma tarzında ağrı
- KCFT yükseklik
- HBV ve HIV pozitifliği
- Polikliniğimize yönlendirilmiş

FM



- Genel durum orta, bilinç açık, koopere
 - A: 36.6 °C
 - Nabız: 88/dk, ritmik
 - TA: 130/80 mmHg
- Epigastrik bölgede palpasyonla hassasiyet
- Traube kapalı
- Batında asit
- Bilateral +/- pretibial ödem

Özgeçmiş



- HBsAg pozitifliği, 1992'den beri biliyor, kontrole gitmiyor
- 2008'de cinsel bölgede veziküler lezyonlar nedeniyle tedavi
- Sigara (35-40 yıl/1 paket)
- Alkol yok
- Tekrarlayan riskli cinsel temas öyküsü

Tetkikler	Sonuçlar
Lökosit	3400/mm ³
Hemoglobin	13.2 g/dL
Trombosit	81000/mm ³
Kreatinin	0.5 mg/dL
Total protein	7.6 g/dL
Albumin	1.7 g/dL
Total bilirubin	1.11 mg/dL
Direkt bilirubin	0.47 mg/dL
AST	146 IU/L
ALT	99 IU/L
ALP	139 IU/L
GGT	95 IU/L
PT	16 sn
aPTT	31 sn
INR	1.43





- HIV-HBV koenfeksiyonu öntanısı ile yatış



Tetkikler	Sonuçlar
HBsAg	Pozitif
Anti HBc IgM	Negatif
Anti HBc IgG	Pozitif
HBeAg	Pozitif
Anti Hbe	Negatif
Anti HBs	Negatif
Delta	Negatif
Anti HAV IgM	Negatif
Anti HAV IgG	Pozitif
Anti HCV	Negatif
AFP	22 ng/mL



Batın USG	• Hepatomegali (175 mm). • Karaciğer konturları düzensiz, uçları künt, parankim ekosu granüler paternde. • Batında tüm reseslerde yaygın serbest mayii
Endoskopi	Pangastrit, bulbit

Gastroenteroloji konsültasyonu



- Dekompanse siroz
 - Spironolakton 1x50 mg/gün
 - Lansoprazol 1x30 mg/gün
 - K vitamini
 - Albumin replasmanı

- KC dinamik MR istendi.



- KC dinamik MR
 - KC boyutları artmış (17-18 cm), kenar açıları künt, karaciğer parankimi homojen görüntülenmiştir. Portal ve hepatik venler doğal görünümündedir.
 - Periportal alanda en büyüğü 24x16 mm boyuta ulaşan büyümüş lenf nodları mevcuttur.
 - Dalak boyutları artmış olup kranokaudal uzunluğu 13 cm 'ye ulaşmaktadır. Parankimi homojen görüntülenmiştir. Splenik ven doğal görünümündedir.
- Parasentez yapılarak asit sıvısı boşaltıldı
 - Transuda özelliğinde idi



Tetkikler	Sonuçlar
HIV-RNA	898.551 kopya/ml
CD4 sayısı	110 /mm ³
HBV-DNA	2,5 x 10 ⁸ kopya/ml

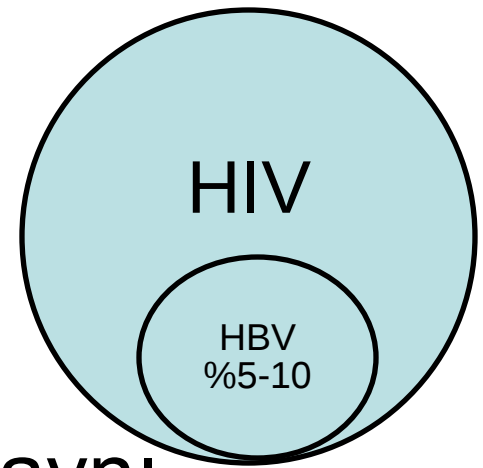


HIV
enfeksiyonu

+

Kronik hepatit B
Dekompanse
siroz





- HIV enfekte kişilerin %5-10'unda aynı zamanda kronik hepatit B de bulunuyor
 - ESE ve iv madde kullananlarda daha sık

Spradling PR. J Viral Hepat 2010.

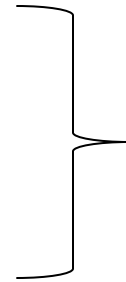
- ABD'de hastaların %70-90'ında aktif veya geçirilmiş HBV enfeksiyonun kanıtları var

Rodríguez-Méndez ML. Am J Gastroenterol. 2000;95:1316-22.



- Sadece kor antikoru pozitif olan koenfekte hastalar

- İmmünsüpresyon
- Uzamış steroid kullanımı
- Kemoterapi



Reaktivasyon



HIV'in HBV üzerine
etkisi



HBV'nin HIV üzerine
etkisi

HIV'in HBV'ye etkisi



- HIV/HBV koenfekte hastalarda kronik hepatit B'nin
 - siroza,
 - son dönem KC hastalığına ve
 - hepatoselüler karsinomaya ilerlemesi,sadece HBV ile enfekte kişilere göre daha hızlı

Thio CL. Lancet 2002;360:1921-6.

HIV'in HBV üzerine etkisi



- HIV/kronik HBV enfeksiyonu
 - HBV-DNA seviyeleri yüksek
 - HBeAg klirens oranı düşük

Thio CL. Semin Liver Dis. 2003;23:125-36.

Piroth L. AIDS. 2007 19;21:1323-31.

HIV'in HBV üzerine etkisi



- Koenfekte hastalarda transaminazlarda dalgalanma daha sık
 - IRIS
 - HIV/HBV tedavisinin kesilmesi
 - İlaçlara direnç gelişimi
 - Spontan olarak

HIV'in HBV üzerine etkisi



- KC ile ilişkili mortalite riski koenfekte hastalarda HIV ile monoenfekte hastalara göre 2-3 kat yüksektir (%14/%6)

Bonacini M. AIDS. 2004;18:2039-45.

Weber R. Arch Intern Med. 2006;166:1632-41.

- Özellikle CD4 sayısı düşük olanlarda KC ile ilişkili ölüm riski artmıştır

Thio CL. Lancet 2002;360(9349):1921-6.

HBV'nin HIV'e etkisi



- Kronik hepatit B enfeksiyonu HIV enfeksiyonunun progresyonunu deęiřtirmez,
- ART'ye bağlı viral yükün süpresyonunu ve CD4 yanıtını da etkilemez,
- AIDS tanımlayıcı hastalıkların gelişimi ve HIV ile ilişkili ölüm üzerine de etkisi yok

Konopnicki D, AIDS. 2005;19:593-601
Hoffmann CJ, AIDS. 2009;23:1881-1889
Law WP. AIDS. 2004 May 21;18:1169-77

HBV'nin HIV'e etkisi



- KC ile ilgili bazı komplikasyonlar (HBV alevlenmesi, ART'nin kesilmesi veya toksisite) HIV tedavisini etkileyebilir.

Bellini C. HIV Med. 2009;10:12-18.

Law WP. AIDS. 2003;17:2191-2199.

Wit FW. J Infect Dis. 2002;186:23-31.

HBV tedavisinin hedefi



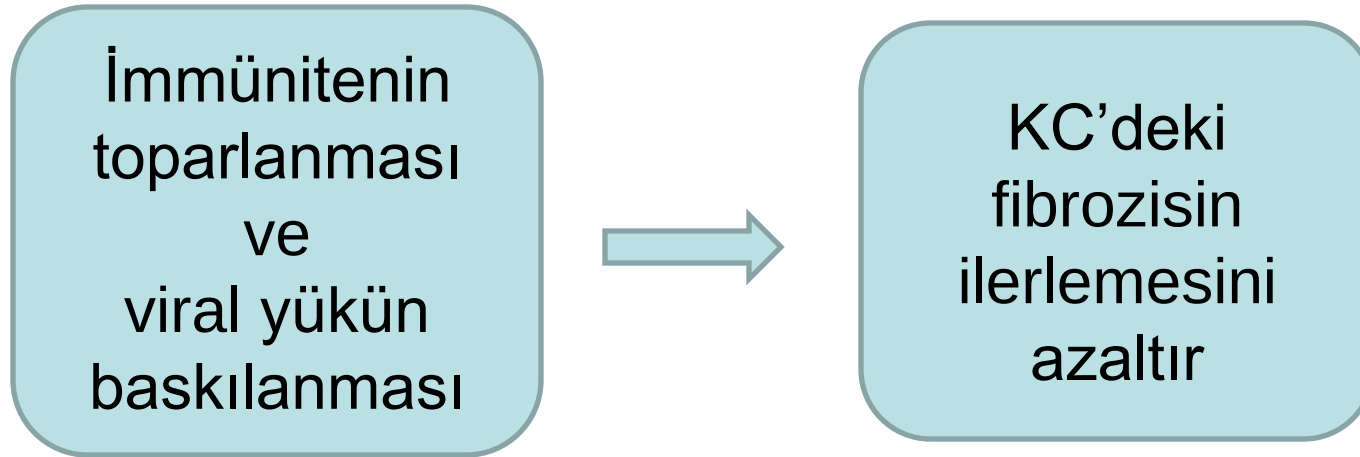
- HBV replikasyonunu en düşük düzeyde tutarak KC hastalığı komplikasyonlarını önlemek

HBsAg kaybı ve antikor oluşumu çok sık değil

HBV-DNA baskılansa bile HBsAg ve HBeAg yıllarca pozitif kalabilir



★ HIV/HBV koenfekte hastalar erken ART'den yarar görürler



★ CD4 sayısından bağımsız olarak tüm HBV koenfekte hastalara TDF bazlı ART başlanması önerilir

HBV tedavisi, kime???



- ALT yüksekliği veya HBV-DNA >2000 IU/ml olan her koenfekte hastaya HBV tedavisi önerilir
 - Çoğu yazar **HBV replikasyonu olan her hastaya**
- HBV-DNA <2000 IU/ml ve ALT normal olanlara biyopsi
 - Fibrozis yok veya düşük ise HBV tedavisi gerekmez
- ALT normal olanlarda ciddi fibrozis olabilir



Considerations for Antiretroviral Use in Patients with Coinfections

HIV/Hepatitis B Virus (HBV) Coinfection (Last updated January 10, 2011; last reviewed January 10, 2011)

DHHS 2015

Panel's Recommendations

- Prior to initiation of antiretroviral therapy (ART), all patients who test positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) should be tested for hepatitis B virus (HBV) DNA using a quantitative assay to determine the level of HBV replication (**AIII**).
- Because emtricitabine (FTC), lamivudine (3TC), and tenofovir (TDF) have activity against both HIV and HBV, if HBV or HIV treatment is needed, ART should be initiated with the combination of TDF + FTC or TDF + 3TC as the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone of a fully suppressive antiretroviral (ARV) regimen (**AI**).
- If HBV treatment is needed and TDF cannot safely be used, the alternative recommended HBV therapy is entecavir in addition to a fully suppressive ARV regimen (**BI**). Other HBV treatment regimens include peginterferon alfa monotherapy or adefovir in combination with 3TC or FTC or telbivudine in addition to a fully suppressive ARV regimen (**BII**).
- Entecavir has activity against HIV; its use for HBV treatment without ART in patients with dual infection may result in the selection of the M184V mutation that confers HIV resistance to 3TC and FTC. Therefore, entecavir must be used in addition to a fully suppressive ARV regimen when used in HIV/HBV-coinfected patients (**AII**).
- Discontinuation of agents with anti-HBV activity may cause serious hepatocellular damage resulting from reactivation of HBV; patients should be advised against self-discontinuation and carefully monitored during interruptions in HBV treatment (**AII**).
- If ART needs to be modified due to HIV virologic failure and the patient has adequate HBV suppression, the ARV drugs active against HBV should be continued for HBV treatment in combination with other suitable ARV agents to achieve HIV suppression (**AIII**).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

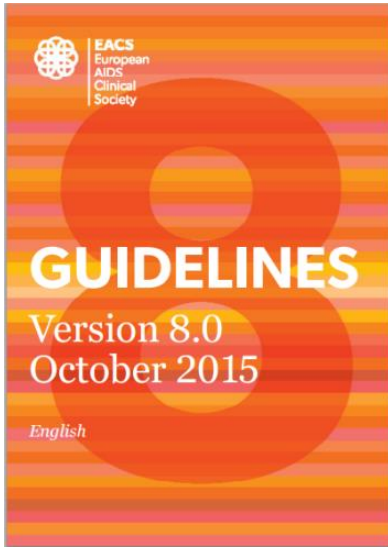
Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion



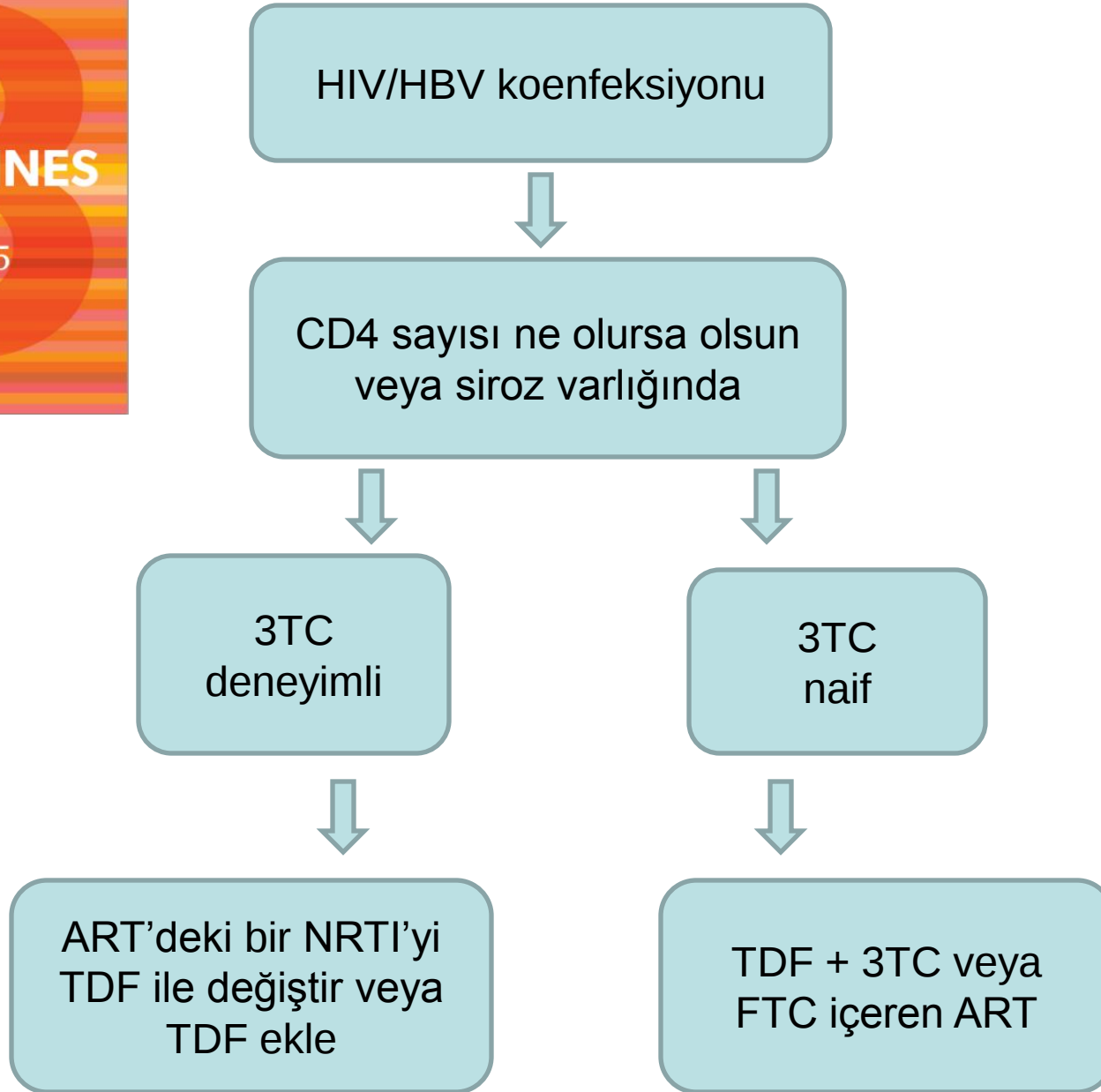
- Tenofovir (TDF),
• Emtrisitabin (FTC) hem HIV hem de HBV'ye etkili
• Lamivudin (3TC)
- Etkili ART için backbone TDF+FTC veya TDF+3TC içermeli
- TDF kullanılamıyorsa alternatif olarak
 - etkili bir ART rejimi + entekavir
veya
 - etkili bir ART rejimi + peginterferon alfa monoterapisi
veya
 - etkili bir ART rejimi + 3TC veya FTC veya telbivudin ile
adefovir kombinasyonu

Lamivudin
dirençli ise
doz 1 mg/gün,
3 ayda bir
HBV-DNA

Sirotik
hastada
kullanılmamalı



EACS 2015



**TDF
FTC
3TC**

HBV'ye karşı antiviral etkisi de olan
ARV ilaçlar



Koenfekte hastada bu ilaçlar kesilirse

HBV reaktivasyonu ile
sonuçlanan ciddi
hepatoselüler hasar

Dekompanseasyon riski



- Koenfekte hastalarda HBV'ye de etkili olan ARV ilaçları kesmekten kaçınmak gerek
- Optimal tedavi süresi bilinmiyor, ömür boyu

Dore GJ. AIDS. 2010;24:857-865.
EACS 2015

3TC, FTC



- Koenfekte hastalarda 3TC HBV'ye etkili tek ilaç olarak kullanılırsa
 - 2 yıl içinde %40,
 - 4 yıl içinde %90 oranında direnç gelişir
- 3TC ve FTC mutlaka HBV'ye etkili diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmalı

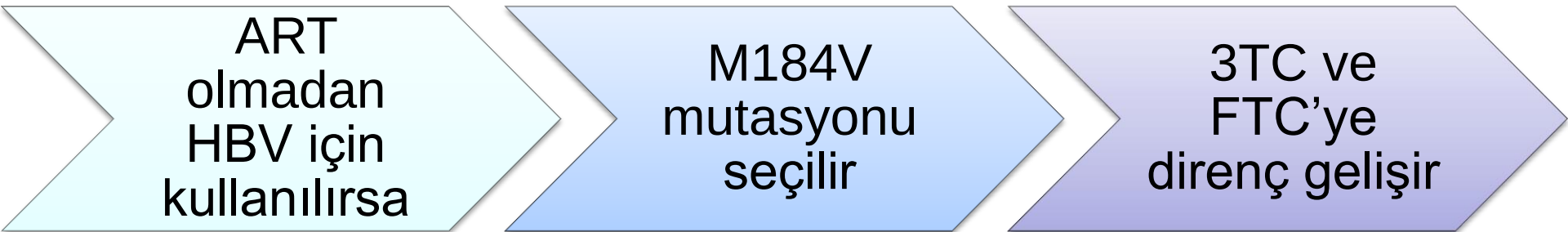


Benhamou Y, Hepatology. 1999;30:1302-1306.

Entekavir



- Entekavirin düşük de olsa HIV'e etkisi var
- Koenfekte hastalarda entekavir



- Bu nedenle koenfekte hastalarda etkin bir ART rejimine ilaveten kullanılmalı

McMahon MA. N Engl J Med. 2007;356:2614-2621.

Entekavir



- Tenofovir kontrendike ise
 - Entekavir + adefovir denenebilir, adefovirin renal toksisitesine dikkat
 - 3TC daha önce kullanmamış olan hastalarda entekavir tek başına kullanılabilir

•

Telbivudin



- HIV aktivitesi olabilir, tam baskılayıcı ART ile birlikte kullanmak gerek
- 3TC ve FTC ile başarısızlık olan hastalarda kullanılmamalı, çünkü YMDD mutasyonlarını seçer ve lamivudin ile çapraz direnç yol açar.

İnterferon



- IFN, düşük viremi ve yüksek transaminazları olan HBV hastalarında etkin
- HIV/HBV koenfekte hastalarda etkinliği düşük, tedavi başarısı az
- Koenfekte hastalarda IFN tedavisi ile toksisite riski daha yüksek

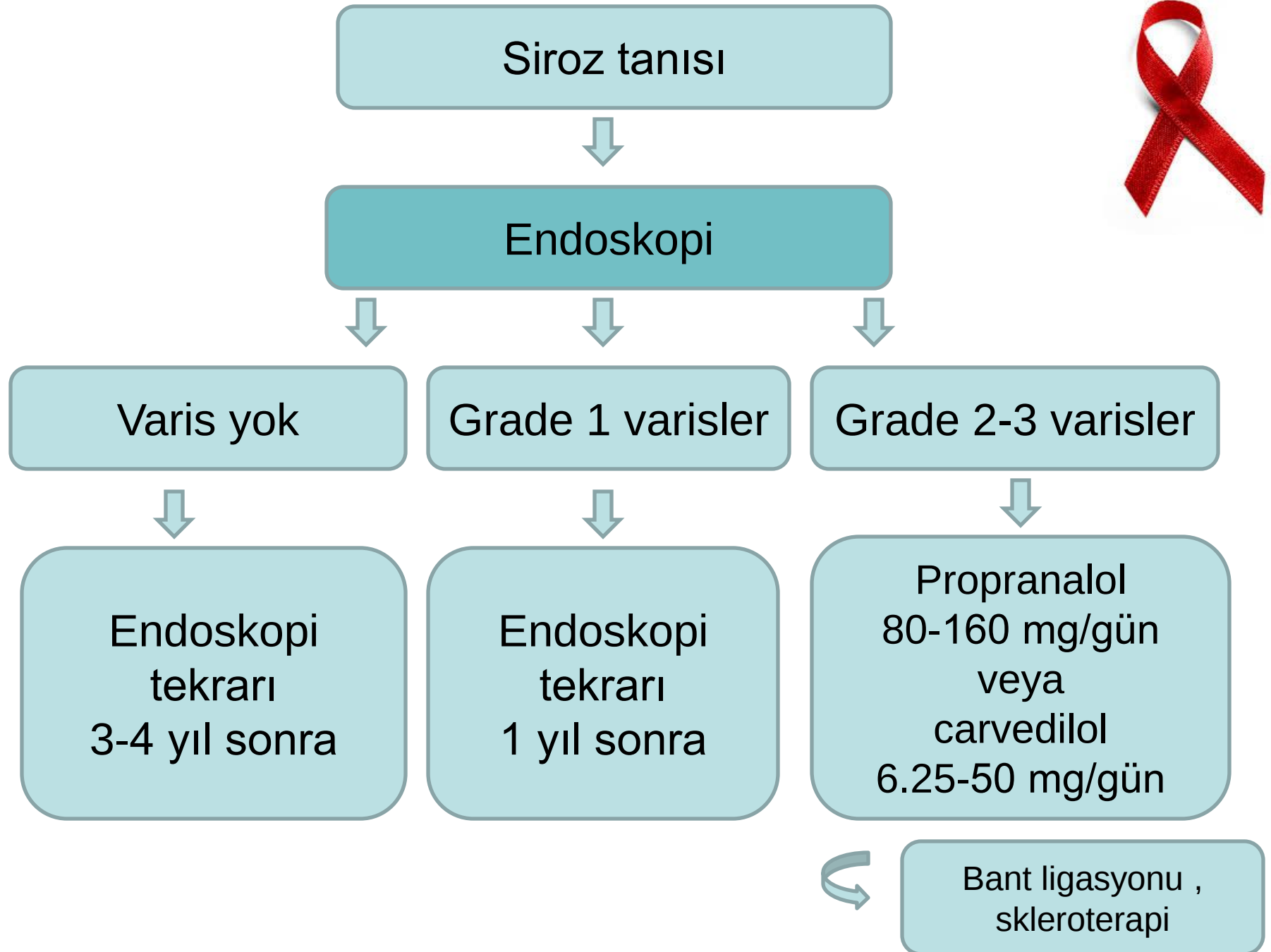
Di Martino V, Gastroenterology. 2002 Dec;123:1812-22.

- Dekompanse sirozlu hastalarda kullanımı önerilmiyor
 - Uzun süreli tedavi yan etkiler ve intolerans sorunları nedeniyle zor
- Koenfekte hastalarda pegile IFN kullanımı ile ilgili yeterli veri yok

Sirotik hastalar



- Koenfekte hastalarda özefageal varis, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati veya asit varsa HIV negatif hastalardaki gibi tedavi edilir
- Sirotik hastalarda ART başlanması önemli
 - Surviyi artırdığı için güçlü şekilde önerilir





Child-Pugh classification of the severity of cirrhosis

	Point ⁽¹⁾		
	1	2	3
Total bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Serum albumin, g/L ($\mu\text{mol/L}$)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	< 1.7	1.7-2.20	> 2.20
Ascites	None	Mild/Moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medicine)	Grade III-IV (or refractory)

- 5-6 points: Class A
- 7-9 points: Class B
- 10-15 points: Class C

Hepatoselüler karsinoma için tarama



- 6 ayda bir USG
- AFP değeri suboptimal, sensitivite ve spesifite düşük
- USG'de şüpheli lezyonlar varsa CT veya dinamik MR
- CT veya MR ile kesin sonuç alınamıyorsa ince iğne aspirasyonu veya biyopsi

Asiti olan hastanın yönetimi

Genel öneriler	• NSAID kaçın (GİS kanama riski) • Norfloksasin profilaksisi -Asit sıvısında protein seviyesi <1.5 mg/dL -Renal fonksiyonlarda bozulma (kreatinin >1.2 mg/dL, BUN >25 mg/dL) -Serum Na <130 mEq/L -Ağır KC yetmezliği (Child Pugh >9 puan ve serum bil >3 mg/dL)
Spesifik öneriler	• Tuz kısıtlaması: 1-2 g/gün. • Parasentez (asit çok yoğun ise) • İv albumin
Takip ve hedefler	• 4-7 günde bir diüretik dozunu ayarla • Haftada bir kilosunu ölç • 1-2 haftada bir, BUN, serum kreatinin ve elektrolitlerine bak • Haftada 2'den daha az kilo kaybı varsa ve BUN, kreatinin ve elektrolitler stabil ise diüretik dozunu çift ver • Günde 0.5 kg veya daha fazla kilo kaybı varsa ve BUN, kreatinin ve elektrolitler anormal ise diüretik dozunu düşür veya kes • Max diüretik dozları -Spironolakton: 400 mg/günde bir -Furosemid 160 mg/günde bir



- HCC veya MELD skoru >15 olan CD4 sayısı >100 olan hastalarda KC transplantasyonu için değerlendirilmeli
 - Sonuçlar umut verici

EACS 2015

MELD skoru: $10 (0.957 \text{ Ln (serum kreatinin (mg/dL))} + 0.378 \text{ Ln (total bilirubin (mg/dL))} + 1.12 \text{ Ln (INR)} + 0.643)$

Hepatocellular Carcinoma Developing in HIV/HBV Co-Infection: Case Presentation

Hepatoselüler Karsinom Gelişen HIV/HBV Koenfeksiyonu*

Ayşe İNCİ¹, Muzaffer FİNCANCI²

¹Artvin State Hospital, For Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Artvin, Turkey

²Istanbul Education and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Following antiretroviral treatment, the mortality rates associated with human deficiency virus (HIV) infection decreased, and HIV infection became a chronic disease. The hepatitis-associated liver injury in HIV-infected cases has been one of the important reasons for mortality and morbidity in these patients. The co-morbidity of HIV and hepatitis infections is common due to the fact that their routes of transmission are similar. HIV infection affects the course of hepatitis B virus infection negatively. In this study, a 68-years old case with hepatocellular carcinoma, co-infected with HIV/HBV was presented. (*Viral Hepatitis Journal* 2014; 20(1): 40-42)

Key words: CHIV, HBV, co-infection

ÖZET

Antiretroviral tedavi sonrası insan immünyetmezlik virüsü [human deficiency virus (HIV)] enfeksiyonu ile ilişkili ölüm oranları azalmış, HIV enfeksiyonu, kronik bir hastalık hâline gelmiştir. HIV enfekte olgularda hepatite bağlı karaciğer hasarı önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olmuştur. Bulaş yollarının benzer olması nedeni ile HIV ve hepatit enfeksiyonlarının birlikteliğine sık rastlanmaktadır. HIV enfeksiyonu hepatit B virüsü enfeksiyonunun seyrini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çalışmada, hepatoselüler karsinom gelişmiş olan HIV/HBV koenfeksiyonlu 68 yaşındaki bir olgu sunulmuştur. (*Viral Hepatit Dergisi* 2014; 20(1): 40-42)

Anahtar Kelimeler: HIV, HBV, koenfeksiyon



HIV
enfeksiyonu

+

Kronik hepatit B
Dekompanse
siroz





Tenofovir/emtricitabin + efavirenz

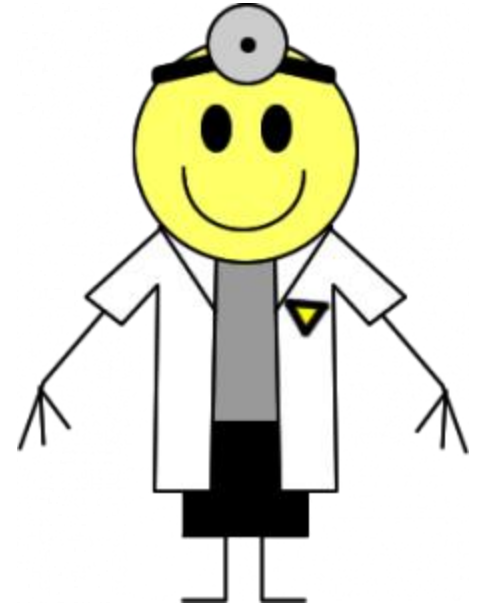
TMP-SXT fort tb 1x1

Dose Adjustment of ARVs for Impaired Hepatic Function

NRTIs	
ABC	Child-Pugh Class A: 200 mg bid (use oral solution) Child-Pugh Class B or C: Contraindicated
ddl	Contraindicated If used no dosage adjustment
d4T	Contraindicated If used no dosage adjustment
FTC	No dosage adjustment
3TC	No dosage adjustment
TDF	No dosage adjustment
TDF/FTC	No dosage adjustment
ZDV	Reduce dose by 50% or double the interval between doses if Child-Pugh Class C
NNRTIs	
EFV	No dosage adjustment; use with caution in persons with hepatic impairment
TDF/FTC/EFV	No dosage adjustment; use with caution in persons with hepatic impairment
ETV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
NVP	Child-Pugh Class B or C: contraindicated
RPV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data

PIs	
ATV	Child-Pugh Class B: 300 mg qd Child-Pugh Class C: not recommended RTV boosting is not recommended in persons with hepatic impairment (Child-Pugh Class B or C)
DRV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: not recommended
DRV/c	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: not recommended
FPV	PI-naïve persons: Child-Pugh Class A or B: 700 mg bid Child-Pugh Class C: 350 mg bid PI-experienced persons: Child-Pugh Class A: 700 mg bid + RTV 100 mg qd Child-Pugh Class B: 450 mg bid + RTV 100 mg qd Child-Pugh Class C: 300 mg bid + RTV 100 mg qd
IDV	Child-Pugh Class A or B: 600 mg q8h Child-Pugh Class C: no data
LPV/r	No dosage recommendation; use with caution in persons with hepatic impairment
RTV	Refer to recommendations for the primary PI
SQV	Child-Pugh Class A or B: use with caution Child-Pugh Class C: contraindicated
TPV	Child-Pugh Class A: use with caution Child-Pugh Class B or C: contraindicated
FI	
ENF	No dosage adjustment
CCR5 Inhibitor	
MVC	No dosage recommendations. Concentrations will likely be increased in persons with hepatic impairment
INSTI	
RAL	No dosage adjustment
EVG	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
DTG	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data

- Spironolakton 1x50 mg/gün
- Lansoprazol 1x30 mg/gün
- K vitamini
- Albumin replasmanı
- Parasentez



Birinci ay kontrol



- CD4 sayısı: **191/mm³**
- HIV-RNA (gönderildi, sonuçlanamadı)
- AST: **246 IU/L**
- ALT: **150 IU/L**
- Albumin: **2.05 g/dL**
- PT: **16.2 sn**
- INR: **1.3**
- Direnç testi: İlaçlara direnç saptanmadı



3. ay kontrol



- CD4 sayısı: 407/mm³
- HIV-RNA: <100
- HBV-DNA: 6.3 x 10³
- AST: 93 IU/L
- ALT: 46 IU/L
- Albumin: 2.5 g/dL
- AFP: 29.4 ng/mL
- PT: 13.7 sn
- INR: 1.1



Öneriler



- HIV enfekte tüm hastalar HBV yönünden taranmalı
- HBsAg negatif, anti HBc pozitif olanlar, özellikle KC enzimleri yüksek olanlarda okült hepatiti ekarte etmek için HBV DNA da bakılmalı
- HBsAg pozitif olanlarda delta antikorları da taranmalı

Öneriler



- Anti HBs negatif olanlara aşı başlanmalı
- CD4 sayısı<200 olanlar ve HIV replikasyonu devam eden hastalarda önce ART başlanmalı, sonra aşılanmalı
- Daha önce aşıli ancak anti HBs <10 IU/L olanlarda çift doz aşılama (40 µg) 3-4 defa (0,1,6,12 aylar) cevap oranını artırabilir
- Yine serokonversiyon gelişmez ise yıllık takip
- TDF içeren ART bu hastalarda HBV enfeksiyonunu önlemeye yardımcı

HBV/HIV koenfekte hastaların takibinde öneriler



- Kronik HBV'li tüm hastalar HCV ve HAV açısından taranmalı
- İmmün olmayanlara hepatit A aşısı yapılmalı
- Hepatotoksinlerden uzak durmaları veya çok limitli kullanmaları önerilmeli
 - Alkol
 - Yüksek doz asetaminofen

Sonuç olarak...



- HIV/HBV koenfeksiyonu sıktır
- Tedavi verilmeli, sirotik hastalar da tedaviden yarar görür
- TDF, 3TC, FTC ART'nin parçası olarak verilir
- TDF verilemiyorsa etkin ART'ye entekavir veya adefovir ile kombine 3TC/FTC/telbuvidin verilir
- Tedavi kesilmez, reaktivasyon ve dekompanseasyona neden olabilir.



Teşekkürler...