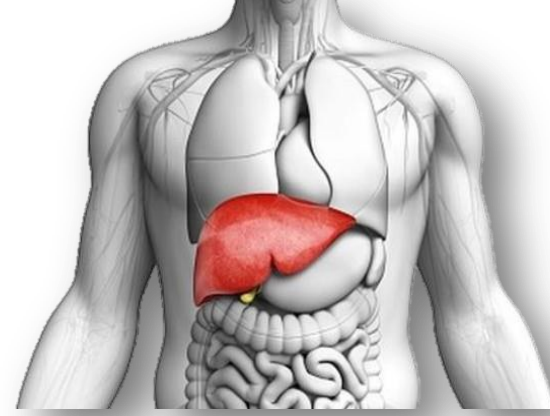




HIV ve Viral Hepatitler

Klimik Ankara Aylık Bilimsel Toplantıları
30 Mayıs 2018

Doç. Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ

Uzm. Dr. Ezgi GÜLTEN

‘Öğrenmenin üç kaynağı; çok görmek, çok acı çekmek, çok çalışmaktır.’

Catherall

Sunum Planı

Dünyada ve ülkemizde HBV/HIV ve HCV/HIV koinfeksiyonu



Viral hepatitler ve HIV infeksiyonu arasındaki etkileşim ve korunma



Olgular eşliğinde HBV/HIV ve HCV/HIV koinfeksiyonuna yaklaşım

Dünyada Hepatit B ve Hepatit C

- Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre dünya genelinde 257 milyon birey hepatit B virusuyla (HBV) ve 71 milyon birey hepatit C virusuyla (HCV) kronik olarak infektidir
- Viral hepatitler, 2015 yılında, 1.34 milyon insanın ölümüne neden olmuştur
- Hepatit B ve C prevalansı açısından ülkeler arasında farklılıklar gözlenmektedir

World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017, Geneva.

Dünyada HBV/HIV ve HCV/HIV Koinfeksiyonu

Heteroseksüel cinsel temas

- Çok eşlilik
- Sex işçileri

Homoseksüel cinsel temas

- Çok eşlilik
- Sex işçileri

Güvenli olmayan
injeksiyonlar

İnfekte kan ve kan ürünleri

Perinatal bulaş

Mesleki maruziyet

Hemodializ

Organ nakli

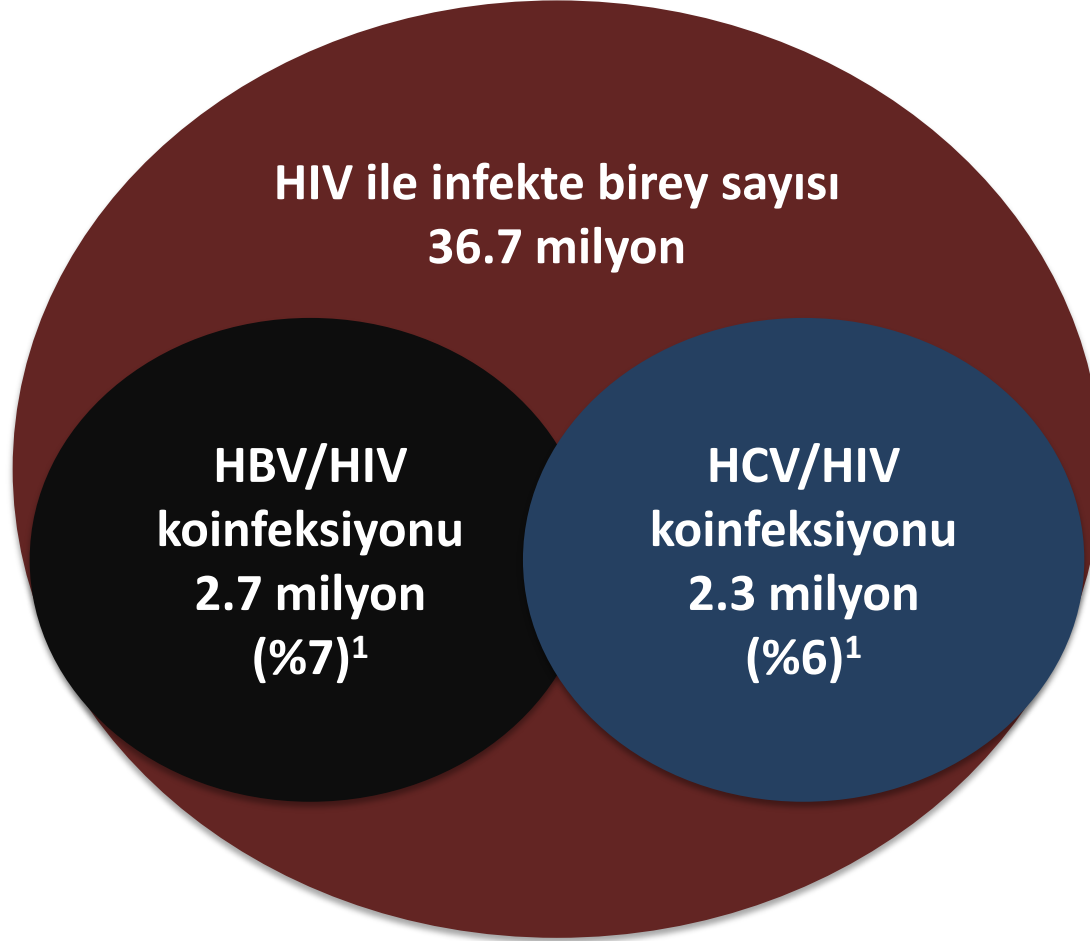
Dövme-piercing
Hacamat
Akupunktur

Diş tedavisi
Kan kardeşliği
Berberler

Ortak bulaş yolları nedeniyle viral hepatitlerle HIV birlikteliği sıktır

Dünyada HBV/HIV ve HCV/HIV Koinfeksiyonu

Viral hepatitlerle koinfekte HIV pozitif olgularda karaciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir¹



Antiretroviral tedavi (ART) sayesinde karaciğer hastalıklarının da dahil olduğu AIDS ilişkili olmayan durumlar HIV pozitif olguların esas kaybedilme nedeni haline gelmiştir²

¹World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017, Geneva.

²D'Aleo F et al. Eur Rev Med Pharmacol. doi: 10.26355/eurrev_201712_14035.

Dünyada HBV/HIV Koinfeksiyonu

- HBV koinfeksiyonu heteroseksüel HIV pozitif olgularda %4-6, eşcinsel erkek HIV pozitif olgularda %9-17, damar içi keyif verici madde bağımlılarında %7-10 arasında değişmektedir³

³Sun HY. World J Gastroenterol. 2014; 28;20(40):14598-614.

- ABD ve Avrupa'da HIV pozitif eşcinsel erkeklerin büyük çoğunluğunun hepatit B infeksiyonunu geçirmiş ve %5-10'unun HBV ile kronik infekte olduğu bildirilmiştir

⁴Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. AIDS 2005;19:593-601.

- Risk karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada HIV pozitif bireylerin HBV ile koinfekte olma riski heteroseksüel cinsel temasta en az, eşcinsel erkeklerde en yüksek ve damar içi keyif verici madde kullanımındaysa orta riskli olarak değerlendirilmiştir

⁵Núñez M, Soriano V. Lancet Infect Dis 2005;5:374-82.

Dünyada HCV/HIV Koinfeksiyonu

- Güvenli olmayan enjeksiyonlar HCV infeksiyonlarının ve HIV/HCV koinfeksiyonunun esas nedeni olup bu grupta HCV prevalansı %5-25 arasında değişmektedir¹

¹World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017, Geneva.

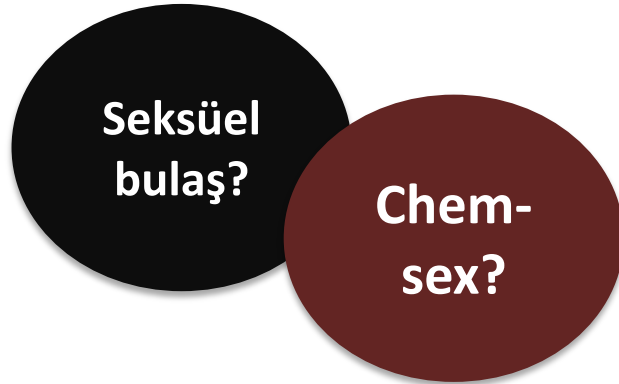
- Çok eşli bireyler ve seks işçilerinde HCV prevalansı nispeten yüksektir
- HIV koinfeksiyonu HCV'nin seksüel ve vertikal bulaş riskini arttırır⁶

⁶Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu-2017 Güncellemesi.
Klimik Dergisi. DOI: 10.5152/kd.2017.12

Dünyada HCV/HIV Koinfeksiyonu

- Erkeklerle seks yapan erkekler arasında HCV bulaşma riski, HIV, HBV ve sifilisten daha düşük olsa da batı ülkelerinde giderek önem kazanmaktadır⁷

⁷Van de Laar TJ, et al. AIDS. 2010; 24(12): 1799-812.
- Londra, Paris, Amsterdam, Berlin gibi Avrupa şehirlerinden ve Amerika, Kanada, Avustralya ve Tayvan'dan yapılan bildirimlerde erkeklerle seks yapan HIV-pozitif erkeklerde HCV insidansının yüksek (yaklaşık %25) olduğu görülmektedir⁸⁻¹⁴



⁸Danta M, et al. and Acute HCV (HAAC) group. AIDS. 2007;21:983-91.

⁹Gotz HM, et al. AIDS 2005; 19: 969-974.

¹⁰Boesecke, et al. Liver Int. 2015 Nov;35(11):2384-91.

¹¹Vogel M, Rockstroh JK. J Antimicrob Chemother. 2010;65:4-9.

¹²Vogel M, et al. Eur J Med Res 2010; 15:102-111.

¹³Schmidt AJ, et al. PLoS One 2011;6:e17781.

¹⁴Matthews GV, et al. Clin Infect Dis. 2011;52:803-11.

Dünyada HCV/HIV Koinfeksiyonu

- HIV infeksiyonunun esas bulaş yolunun damar içi keyif verici madde kullanımı olduğu Ukrayna ve Belarus gibi Doğu Avrupa ve İran gibi Ortadoğu ülkelerinde HCV/HIV koinfeksiyonu **%70** olarak bildirilmektedir¹⁵⁻¹⁷

¹⁵Rockstroh JK, Spengler U. Lancet Infect Dis 2004; 4: 437-444.

¹⁶Peters L, et al. BMC Infect Dis. 2014; 14(Suppl 6): S13.

¹⁷SeyedAlinaghi S, et al. Acta Med Iran 2011; 49:252-7.

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV

- Ülkemizde değişik örneklemeler sonucunda HBsAg sıklığı Ege ve Marmara Bölgesi'nde %3.4, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde %4.8, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %6.2 oranında pozitiflik bildirilmiştir ve karşılaşılan hepatit B infeksiyonlarının tamamına yakını genotip D'dir¹⁸⁻²⁰

¹⁸Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. BMC Infect Dis. 2011; 11: 337.

¹⁹Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi: yayınların irdelenmesi.

In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatit 2007. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.

²⁰Tosun S. Ankem Derg. 2013; 27 (Suppl. 2): 128-134.

?

Ülkemizde HBV/HIV koinfeksiyonu sıklığı

?

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen
HIV ile infekte olgularda HBV koinfeksiyonu % 5**

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV

- Ülkemizde hepatit C infeksiyonuna yönelik epidemiyolojik verilerin çoğunluğunu lokal çalışmalar oluşturmaktadır
- Toplum temelli çalışmalarda anti-HCV pozitiflik oranı %0.4-2.1 arasında bulunmuştur²¹⁻²²

²¹Akçam FZ, et al. Int J Infect Dis. 2009; 13: 274-84.

²²Tözün N, et al. Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015; 21(11): 1020-6.

- Güncel bir meta-analiz çalışmasında, ülkemizde hemodiyaliz hastalarında HCV infeksiyonu prevalansı ortalama %23 (%18-28) gibi yüksek bir oranda bulunmuştur²³

²³Ashkani-Esfahani S, Alavian SM, Salahi-Marzijarani M. Prevalance of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in the Middle-East: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017; 23(1): 151-6.

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV

- Ülkemizdeki HCV genotip dağılımlarını inceleyen çalışmalar incelendiğinde genotip 1 (%91.8-93.3) en baskın genotip olarak görünmektedir²⁴⁻²⁶
 - HCV genotip 3: %3.7-4.9
 - HCV genotip 2: %1.5-2.2
 - HCV genotip 4: %1.1-2.5
 - HCV genotip 1 olgularının %80'ini genotip 1b oluşturmaktadır

²⁴Gower E, et al. J Hepatol. 2014; 61(Suppl. 1): S45-57.

²⁵Quer J, Mur JIE. Hepatitis C virus: epidemiology and prevention. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ. Viral Hepatitis. 4th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2014: 246-65.

²⁶Altuğlu İ, et al. 2013; 24(4): 349-55.

Ülkemizde HCV prevalansı düşük olup rutin anti-HCV taramasına gerek yoktur ancak HIV ile infekte bireylerin hepatit C açısından araştırılması gerekir⁶

⁶Kronik Hepatit C Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu-2017 Güncellemesi. Klimik Dergisi. DOI: 10.5152/kd.2017.12

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV

Jundishapur J Microbiol. 2016 February; 9(2): e31598.

doi: 10.5812/jjm.31598

Published online 2016 February 13.

Research Article

The Prevalence of Hepatitis B and C Among Prisoners in Kahramanmaraş, Turkey

Derya Keten,¹ Mehmet Emin Ova,² Hamit Sirri Keten,^{3*} Alper Keten,⁴ Evrim Gulderen,¹ Seray Tumer,⁵ Ahmet Caliskan,⁵ and Suleyman Kulotu¹

¹Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Necip Fazıl Cıy Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

²Kahramanmaraş Closed Prison, General Practice, Kahramanmaraş, Turkey

³Department of Family Medicine, Kurul Family Health Center, Kahramanmaraş, Turkey

⁴Council of Forensic Medicine, Kahramanmaraş Branch, Kahramanmaraş, Turkey

⁵Department of Microbiology, Necip Fazıl Cıy Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

*Corresponding author: Hamit Sirri Keten, Department of Family Medicine, Kurul Family Health Center, TR-46100 Kahramanmaraş, Turkey. Tel: +90-5535385501, Fax: +90-344221271, E-mail: hsketen@hotmail.com

Received 2015 July 16; Revised 2015 December 8; Accepted 2015 December 16.

Abstract

Background: Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are among the most important health issues in Turkey. Human immunodeficiency virus (HIV) infections are less frequently observed in the country. The individuals who had blood transfusions, patients undergoing hemodialysis, and intravenous drug addicted individuals, people who had tattoos/piercings, communal living environments, contamination of a family member, and prisoners are the main risk groups.

Objectives: The current study aimed to discuss the prevalence and the genotypes of hepatitis and HIV infections among a specific group, namely individuals incarcerated in prisons.

Patients and Methods: Two hundred and sixty-six prisoners sentenced for crimes such as robbery, sexual assault, assault substance abuse or selling drugs in the Kahramanmaraş closed prison were recruited for the study. Demographic data and the presence of hepatitis B, hepatitis C and HIV were investigated in the study subjects.

Results: Out of the 266 cases included in the study, 89.5% were male, 10.5% were female and the mean age was 31.21 ± 8.99 years. Risk factors were detected in 27.4% of the subjects. Out of the 73 subjects, among whom the risk factors were detected, 20.3% had intravenous substance use, 3.8% had a history of operation/transfusion, 1.9% had a history of indentation and 1.5% had unprotected sexual contact. The rate of hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity was 2.6%, the ratio of anti-HBs positive subjects was 35.0% and immunity was achieved with vaccination in 43% of the subjects. Anti-HCV was positive in 17.7% of the prisoners and the genotype 3 and genotype 1 were 68.1% (n = 32) and 2.1% (n = 1), respectively.

Conclusions: Continued substance abuse among most of the drug addicted individuals in prisons, common use of injection materials, tattoos and other circumstances that cause blood contact increase the risk of blood-borne infections.

Keywords: Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, Prisoners, Turkey

Kahramanmaraş, 2015

266 mahkum

Anti-HCV pozitifliği: %17.7

HCV RNA pozitifliği: %12.4

HCV RNA pozitif olguların

%97'sinin (n=32) genotip 3 ve

%3'ünün (n=1) genotip 1 HCV

ile infekte olduğu tespit

edilmiştir

Olguların hiçbirinde Anti HIV

pozitifliği saptanmamıştır²⁷

²⁷Keten D et al. doi: 10.5812/jjm.31598

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV

- HIV-TR kohortunun verilerine göre; HIV ile infekte 40 yaş ve üzeri 662 olgunun 3'ünde (%0.5) HCV RNA pozitifliği saptanmıştır²⁸

²⁸Korten V, Yıldırım T, Gökengin D, Gencer S, Fincancı M, Çağatay A, Ceran N, Inan A, Mermut G, Yagci Çağlayık D, Eren G, Şimşek F, HIV-TR Cohort. Prevalence of Age-associated Non-infectious Comorbidities among HIV-infected Patients in Turkey. 16th European AIDS Conference/EACS. 25-27 October 2017, Milan, Italy. PE11/19

- Ülkemizden HIV ile infekte 949 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada HCV ile koinfekte olgu sayısı 9 (%0.9) bulunmuştur
 - Koinfekte olguların dördünde (%44.9) damar içi keyif verici madde bağımlılığı olduğu tespit edilmiştir
 - HCV genotip 1b, 2a/2c ve 3 sırasıyla beş, bir ve iki olguda saptanmıştır²⁹

²⁹Aydın ÖA et al. Hepat Mon. DOI: 10.5812/hepatmon.18128

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1996-2017 yılları arasında takip edilen 274 HIV ile infekte olguda Anti-HCV pozitiflik oranı %3.6 (n=10) ve HCV RNA pozitiflik oranı %2.9 (n=8) bulunmuştur

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV

	Çalışma grubu	HBsAg	Anti-HCV	Anti-HIV 1/2	Ek bulgular
Yıldız SM ve ark. Adana, 2015. ³⁰	62461 kan bağışı	%1.92	%0.05	%0.003	
Tigen ET ve ark. İst, 2004-2010. ³¹	68393 kan bağışı	%1.54	%1.54	%0.01	Anti HCV pozitifliği yıllar içerisinde azalmış
Uzun B ve ark. İzmir, 2004-2010. ³²	80354 kan bağışı	%1.31	%0.38	%0.002	Seropozitiflik dağılımında yıllar içerisinde değişiklik yok
Acar A ve ark. İst, 2007 ³³	72695 kan bağışı	%1.76	%0.07	%0.008	Yıllar içerisinde hepatit C azalmış ve HIV enfeksiyonu artmış

³⁰Yıldız SM et al. doi: 10.1016/j.transci.2015.05.022.

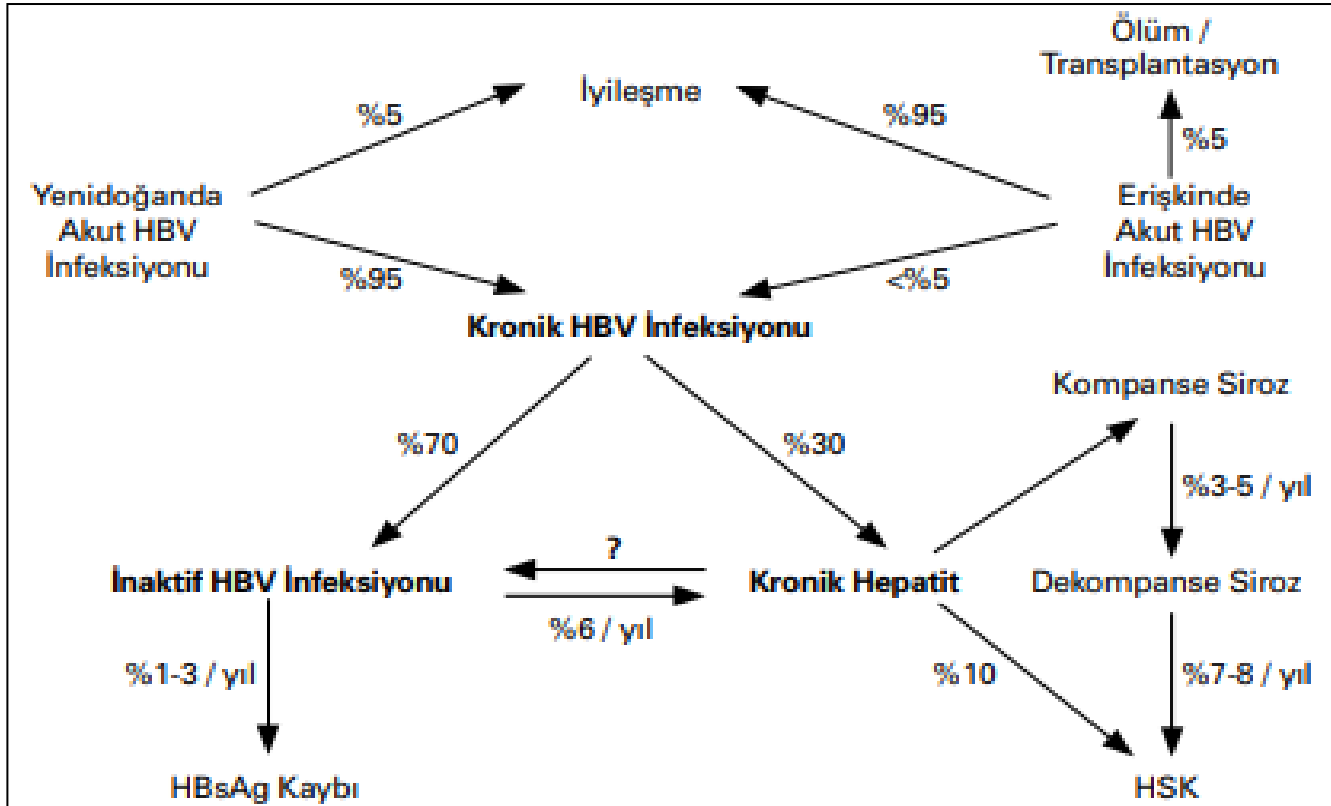
³¹Tigen ET et al. doi: 10.1016/j.transci.2015.03.013.

³²Uzun B et al. doi: 10.1016/j.transci.2013.02.039.

³³Acar A et al. Braz J Infect Dis 2010;14(1):41-46.

Viral hepatitler ve HIV infeksiyonun birbirlerini nasıl etkilediğini ve korunma yollarını gözden geçirelim...

HBV ve HIV Etkileşimi



Hepatit B infeksiyonunun kronikleşme riski infeksiyonun kazanılma yaşıyla ilişkilidir

Perinatal infeksiyonların %90'ında progresyon izlenirken, erişkin yaş grubunda kazanılan infeksiyonların %5'inden daha azı kronikleşir³⁴⁻³⁵

+HIV?

Şekil 1. Kronik Hepatit B Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

³⁴Pan CQ, et al. N Engl J Med.2016;374:2324-34.

³⁵Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. MMWR Surveill Summ 2008;57:1-24.

HBV ve HIV Etkileşimi

- HIV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde HBV ile koinfekte olgularda siroza ilerlemenin hızlandığı, hepatosellüler karsinomun daha erken yaşlarda geliştiği ve daha agresif seyrettiği ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir³⁶⁻³⁸

³⁶Puoti M, et al. AIDS 2004;18:2285-93.

³⁷Brau N, et al. J Hepatol 2007;47:527-37.

³⁸Konopnicki D, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005;19:593-601.

- HIV pozitif bireylerde HBV'ye karşı immün kontrol, HBsAg ve HBeAg serokonversiyonu azalır
- Daha önce AntiHBs serokonversiyonu görülmüş olsa bile HBV reaktivasyonu gözlenebilir
- ART almayan HBV/HIV koinfekte bireylerde HBV DNA düzeyi daha yüksektir^{39,40}

³⁹Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. J Infect Dis 1991;163:1138-40.

⁴⁰Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, et al. J Infect Dis 1991;163:454-9.

HBV ve HIV Etkileşimi

- Hepatit B koinfeksiyonu ART tolerabilitesini bozar
- Hepatit B ile koinfekte olgularda ART sonrası hepatotoksisite riski HIV ile monoinfekte olgulardan daha fazladır
- HBV, ART sonrası olması beklenen immün iyileşmede azalmaya yol açabilir
- HBV X proteini HIV replikasyonunu arttırır⁴¹⁻⁴³

⁴¹Colin JFHepatology 1999;29:1306-10

⁴²Thio CL, Lancet 2002;360:1921–6

⁴³Sulkowski MS,. JAMA. 2000;283(1):74- 80.

HCV ve HIV Etkileşimi

Akut HCV infeksiyonu sıklıkla asemptomatiktir⁴⁴

HCV infeksiyonu olguların %75'inde kronikleşir⁴⁴
Çocukluk çağı hepatit C infeksiyonunun kronikleşme riski daha düşüktür⁴⁵

Kronik HCV infeksiyonu olan olguların %20-30'ünde 20-30 yıl içerisinde siroz gelişmektedir⁴⁴

Sirotik olguların dekompanzasyon riski yıllık %5 ve dekompanzasyon geliştiğinde beş yıllık sağkalım hızı kabaca %50'dir^{46,47}

Siroz gelişen olgularda hepatosellüler karsinom gelişme riski yıllık neredeyse %3'tür^{48,49}

+HIV?

⁴⁴WHO, Factsheet No164, July 2016.

⁴⁵Vogt M, et al. N Engl J Med 1999;341:866-70.

⁴⁶Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Lancet 1997;349:825-32.

⁴⁷Planas R, et al. J Hepatol 2004;40:823-30.

⁴⁸Di Bisceglie AM. Hepatology 1997;26:34S-38S.

⁴⁹Fattovich G, et al. Gastroenterology 1997;112:463-72.

HCV ve HIV Etkileşimi

- HIV ile infekte olan bireylerde akut infeksiyonda anti-HCV pozitifleşmesi gecikebilir, kuşkulu durumlarda HCV RNA bakılmalıdır⁵⁰

⁵⁰Mauss, Stefan. Hepatology 2017: A Clinical Textbook. Flying Publisher, 2017.

- HIV ile infekte olgularda kronik HCV infeksiyonunda dahi anti-HCV pozitif olmayabilir^{51,52}

⁵¹Thomson EC, et al. AIDS. 2009;23:89-93.

⁵²Cribier B, et al. AIDS 1995; 9: 1131-1136.

HCV ve HIV Etkileşimi

- HIV ile koinfekte olgular HCV ile monoinfekte olgularla karşılaştırıldığında karaciğer hasarının daha ağır olduğu bilinmektedir

Patogenez?

- CD4+ T lenfosit sayılarındaki azalma, CD4+ ve CD8+ T hücrelerde fonksiyon bozukluğu ve lenfosit aktivasyonunda uyarıcı görev yapan CD 28 ekspresyonundaki azalma HCV/HIV koinfekte olgularda hepatit C'ye karşı immün yanıtın azalmasına neden olmaktadır⁵³

⁵³Nicole L, et al. J Infect Dis. 2006 Aug 1;194(3):391-400. Epub 2006 Jun 30

HCV ve HIV Etkileşimi

- HCV/HIV koinfeksiyonu HCV monoinfeksiyonuyla karşılaştırıldığında HCV RNA konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur⁵⁴

⁵⁴Perez-Olmeda M, et al. AIDS 2002; 16: 493-495.

- Genel olarak HIV infeksiyonunun altta yatan HCV'ye karşı immün yanıtı zayıflattığı ve spontan klirens olasılığını düşürdüğü kabul edilmektedir, ART ile gelişen immün iyileşmenin karaciğer fibrozisinde gerileme sağladığı ve karaciğer ilişkili mortaliteyi azalttığı da gösterilmiştir⁵⁵⁻⁵⁷

⁵⁵Mauss, Stefan. Hepatology 2017: A Clinical Textbook. Flying Publisher, 2017.

⁵⁶Benhamou Y, et al. Hepatology 2001;34:283-7.

⁵⁷Qurishi N, et al. Lancet 2003; 362: 1708-1713.

HCV ve HIV Etkileşimi

- Birçok çalışmada HCV infeksiyonunda, vireminin düzeyi ve HCV genotipinin, ART ile kaydedilen CD4+ T hücre sayısı artışı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir
- Hepatit C infeksiyonunun HIV infeksiyonu üzerindeki en belirgin etkisi ART sonrası hepatotoksisite riskini arttırmasıdır ⁵⁸⁻⁶¹

⁵⁸Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, et al. JAMA 2002;288:199-206.

⁵⁹Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. Arch Intern Med 2003; 163: 2187-2195.

⁶⁰Rockstroh JK, et al J Infect Dis 2005; 192: 992-1002.

⁶¹Peters L, Mocroft A, Soriano V, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:457-63.

HIV ve Viral Hepatitlerden Korunma



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

BHIVA
British HIV Association



Mevcut ulusal ve uluslararası tüm rehberler HIV ile infekte olguların hepatit A, B ve C yönünden taranmasını önermektedir

Anti-HAV IgG ve Anti-HBs negatif bireyler CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız bir şekilde aşılanmalıdır

Aşı sonrası yüksek riskli bireylerde Anti-HAV IgG kontrolü yapılmalıdır

CD4+ T lenfosit sayısı düşük ve viral yük yüksek olan bireylerde hepatit B aşı yanıtında azalma olabileceğinden aşının immünolojik ve virolojik yanıtı takiben yapılması düşünülebilir

HIV ve Viral Hepatitlerden Korunma

Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi:
Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral
Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

BHIVA
British HIV Association



Bugünkü bilgilere göre izole Anti-HBc IgG pozitifliğinde HIV ile enfekte popülasyona hepatit B aşısı önermek için yeterli veri yoktur

Aşılama sonrası yeterli antikor yanıtı sağlanamayan (anti-HBs $\leq$ 10 IU/ml) olgularda çift doz (40 μ g) ve 0, 1, 6 ve 12. aylarda aşı yapılması yanıtı arttırabilir

Tekrarlayan aşılamaya rağmen immün yanıt sağlanamayan yüksek riskli bireyler hepatit B enfeksiyonu açısından yıllık taramalı ve ART seçimleri TDF ya da TAF bazlı olmalıdır

Bir olgu eşliğinde HBV/HIV koinfeksiyonuna yaklaşımı gözden geçirelim...

Olgumuzu tanıyalım...

- 2012 yılında başvuran 43 yaşında erkek hasta
- Dört yıl önce çalışmaya gittiği Arabistan'da iki yıl süreyle kalmış ve o dönemde korunmasız cinsel temas tanımlıyor

Kilo kaybı, bulantı, kusma ve sarılık şikayetleri var

Fizik muayenede

Cilt ve skleralar ikterik ve karaciğer kot altında 2-3 cm ele geliyor

Hemogram

Beyaz küre sayısı: 5400/mm³ Trombosit sayısı: 140 000/mm³

Biyokimyasal testler

AST :350 IU/ml	ALT: 275 IU/ml
Total bilirubin: 7mg/dl	Direkt bilirubin: 5 mg/dl
Albumin: 3,2 g/dl	INR: 1,75

Olgumuzu tanıyalım...

Anti-HIV pozitif

CD4+ T Lenfosit sayısı: 253 hücre/ μ l

CD8+ T lenfosit sayısı: 423 hücre/ μ l

HIV RNA:153 000 kopya/ml

HBsAg pozitif

AntiHBc IgM negatif

AntiHBc IgG pozitif

HBeAg negatif

AntiHBe pozitif

HBV DNA 123 000 IU/ml

**Delta antijen ve
antikoru negatif**

Olgumuzu nasıl tedavi ettik?



**Tenofovir/emtrisitabin
+
Lopinavir/ritonavir**

**Tedavinin 6. ayında HBV DNA negatifleşti
Tedavinin 12. ayında HIV RNA negatifleşti**

Güncel bilgiler ışığında HBV/HIV koinfeksiyonuna yaklaşımı gözden geçirelim...

HIV İnfeksiyonunun Tedavisi

TEMPRANO⁶²

CD4+ T hücre sayısı $\leq 800/\mu\text{L}$ olan 2056
HIV-1 veya HIV-2 ile enfekte olgu

Primer sonuçlar: 30 ayın sonunda AIDS tanımlayıcı hastalık, AIDS ilişkili olmayan kanserler, AIDS ilişkili olmayan bakteriyel hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölüm

Ölüm veya HIV ilişkili ciddi hastalıklar erken tedavi başlanan grupta belirgin olarak daha az görülmüştür

START⁶³

CD4+ T hücre sayısı $>500/\mu\text{L}$ olan 4685
olgu

Primer sonuçlar: AIDS ilişkili veya ilişkisiz ciddi olaylar ve ölüm

Üç yıl takip

Erken tedavi verilen grupta primer sonuçlar %50' den daha az görülmüş

En sık karşılaşılan sonuçlar kardiyovasküler olaylar, AIDS ilişkili olmayan kanserler ve tüberküloz olarak belirlenmiştir

⁶²TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. 2015;373(9):808-822. doi:10.1056/NEJMoa1507198.

⁶³INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816.

HIV İnfeksiyonunun Tedavisi



EACS
European
AIDS
Clinical
Society



Uluslararası tüm HIV tedavi rehberleri, kontrol edilmeyen HIV infeksiyonunda AIDS dışı komplikasyonların riskindeki artış nedeniyle, CD4+ T lenfosit sayısına bakılmaksızın ART başlanmasını önermektedir (2015)

HIV İnfeksiyonunun Tedavisi

Amerikan Sağlık ve İnsan Servisleri (DHHS, U. S. Department of Health and Human Services)

“HIV-1 ile enfekte erişkin ve adölesanların antiretroviral tedavi rehberi”⁶⁴

Belirli klinik durumlarda kullanılabilen diğer tedavi şemaları

Naiv hastaların tedavisinde, iki NRTI ile birlikte INSTI tedavisi öncelenmeli, diğer tedavi rejimleri belirli klinik durumlarda kullanılmalıdır

• DRV/r (BII) veya DRV/c (BII) + TDF/FTC veya TAF/FTC

• (ATV/c veya ATV/r) + TDF/FTC (BI) veya TAF/FTC (BI)

• DRV/c (BII) veya DRV/r (BII) + ABC/3TC – HLA B*5701 negatif olan olgularda

• (ATV/c (CIII) veya ATV/r (CI)) + ABC/3TC - HLA B*5701 negatif ve HIV RNA <100.000 kopya/ml olan olgularda

NNRTI + iki NRTI

• EFV/TDF/FTC (BI)

• EFV + TAF/FTC (BII)

• RPV/TDF/FTC (BI) veya RPV/TAF/FTC (BI) – HIV RNA <100.000 kopya/ml ve CD4+ T hücre sayısı >200/μl olan olgularda

INSTI + 2 NRTI

• RAL + ABC/3TC (CII) - HLA B*5701 negatif ve HIV RNA <100.000 kopya/ml olan olgularda

TAF, TDF veya ABC kullanılmadığında;

• DRV/r + RAL (BID) (CI) – HIV RNA <100.000 kopya/ml ve CD4+ T hücre sayısı >200/μl olan olgularda

• LPV/r + 3TC (BID) (CI)

⁶⁴Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents What's New in the Guidelines?

Key Updates What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient.; 2018.



HBV/HIV Koinfeksiyonunun Yönetimi

- HBsAg pozitif olgular delta koinfeksiyonu açısından da incelenmelidir
- Anti-HBc pozitif ve HBsAg negatif olan olgularda HBV DNA istenmelidir, karaciğer transaminazları yüksek olan olgular okült hepatit açısından daha dikkatle değerlendirilmelidir
- Hepatit B ile koinfekte olgular hepatosellüler karsinom açısından takip edilmelidir⁶⁵

⁶⁵EACS Guidelines version 9.0, October 2017.



HBV/HIV Koinfeksiyonunun Yönetimi



HBV/ HIV koinfekte olgular CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız bir şekilde TDF ya da TAF bazlı rejimlerle tedavi edilmelidirler



Tenofovir bazlı rejimlerin kontrendike olduğu ve daha önce 3TC kullanma öyküsü olmayan olgularda diğer ART seçenekleriyle birlikte entekavir kullanılmalıdır

- HBV ile koinfekte HIV pozitif olgularda ART kesilmesi hem AIDS progresyonuna hem de AIDS ilişkili olamayan komplikasyonların artışına neden olur
- HBV/HIV koinfekte olgularda hepatit B infeksiyonuna karşı da etkili olan ART rejimlerinin kesilme ciddi hepatik alevlenme ve dekompanzasyona neden olabilir, bu nedenle yaşam boyu tedavi önerilmektedir⁶⁵

⁶⁵EACS Guidelines version 9.0, October 2017.



HBV/HIV Koinfeksiyonunun Yönetimi

- Alkol ve damar içi keyif verici madde bağımlılığı olan olgulara uygun rehabilitasyon tedavileri sağlanmalıdır
- HIV ile infekte olgularda siroz ve haptosellüler karsinom yönetimi HIV ile infekte olmayan olgularla benzerdir ve karaciğer transplantasyonunun sonuçları umut vadetmektedir
- Ciddi immünsüpresyonun eşlik ettiği HIV pozitif siroz olgularında ART'nin ilk aylarında immün iyileşmeye bağlı hepatik dekompanzasyonun tetiklenebileceği unutulmamalıdır⁶⁵

⁶⁵EACS Guidelines version 9.0, October 2017.

HBV/HIV Koinfeksiyonunun Yönetimi



DHHS rehberi EACS'tan farklı olarak HBV/HIV koinfekte olgularda NRTI tedavisinin hem HIV hem HBV'ye karşı etki gösteren **iki ajan** içermesini önermektedir

TDF/TAF

+

3TC/FTC

- TDF/TAF verilemiyorsa ART'ye entekavir eklenmelidir
- Adefovir ve telbivudin HBV/HIV koinfeksiyonunda önerilmemektedir
- Direkt etkili antivirallerle (DEA) tedavi edilen HCV/HIV koinfekte olgularda HCV tedavisini takiben hepatit B infeksiyonunda alevlenme görülebileceği unutulmamalı ve tedavi öncesi olgular hepatit B infeksiyonu açısından da incelenmelidir⁶⁴

⁶⁴Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents What's New in the Guidelines? Key Updates What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient.; 2018.

HBV/HIV Koinfeksiyonunun Yönetimi

HBV ile koinfekte tüm HIV pozitif olgulara CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanmalıdır

HIV/HBV koinfekte olgular TDF ya da TAF bazlı ART ile tedavi edilmelidir⁶⁶

⁶⁶European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017.

Olgular eşliğinde HCV/HIV koinfeksiyonuna yaklaşımı gözden geçirelim...

Olgumuzu tanıyalım...

- 1996 yılında, “Pneumocystis carinii pnömonisi” tanısı konan 25 yaşında erkek hasta
- Korunmasız heteroseksüel cinsel temas ve damar içi keyif verici madde bağımlılığı öyküsü var

Anti-HIV pozitif
CD4+ T lenfosit sayısı: 210/mm³
O dönemde viral yük bakılamıyor

Anti-HCV pozitif
HCV RNA ve HCV genotipi o dönemde değerlendirilemiyor, karaciğer biyopsisi yapılamıyor
Karaciğer enzimleri normal

ART başlanıyor

Olgumuzun takibindeki zorluklar ve çözüm önerileri



ilaç temininde güçlük var



Tedavi uyumsuz hasta

Zidovudin + Zalcitabin + Lopinavir/r

CD4 T lenfosit sayısı: 70/mm³ HIV-RNA: 1.52X 10⁴ kopya/ml

Direnç nedeniyle ilaç seçmek giderek zorlaşıyor

ilaç yan etkileri

Lökosit: 2260/mm³

Hemoglobin: 15 g/dl

Trombosit; 62400/mm³

AST: 96 U/l

ALT: 156 U/l

Laktik asidoz

Tedavi sonlandırıldı

ilaç yan etkileri ortadan kalktı, ART seçeneği yok, HCV tedavisi verilmesine karar verildi

Olgumuzun takibindeki zorluklar ve çözüm önerileri

Batın ultrasonografisi

Karaciğer heterojen, dalak büyüklüğü sınırdan

HCV RNA: 10^7 kopya/ml

HCV genotipi halen bakılamıyor

Karaciğer biyopsisi

HAİ: 3/18 Fibrozis: 3/6

?

**Vücut
ağırlığı:
56 kg**

**PEG IFN
+
Ribavirin**

**PEG IFN 1,5 μ g/kg
Ribavirin 2x400 mg**

Olgumuzun takibindeki zorluklar ve çözüm önerileri

Aylar	1.ay	2. ay	3 .ay	4. ay	5. ay	6.ay
Lökosit	3500	2260	2090	3500	1910	980
Trombosit	120 000	107 000	98 000	75000	82 000	43 000
AST	76	64	24	23	28	26
ALT	54	58	38	36	33	24
HCV-RNA	10 ⁴		Negatif			Negatif
CD4	78		74			77

Yan etkiler nedeniyle 6. ayda tedavi sonlandırıldı

Olgumuzun takibindeki zorluklar ve çözüm önerileri

2009

HCV RNA: 8.9×10^9 kopya/ml

HCV Genotip 1b

İnterferonlu rejimler yan etki nedeniyle verilemiyor

Tarih	HAART	HIV RNA	CD4	HCV-RNA	Lökosit	Trombosit	ALT	AST
2011	Truvada Sitokrin	10^5 kopya/ml	81	8.9×10^9	3200	38 000	64	55
2012	Truvada Norvir Tipranavir	4.2×10^4 kopya/ml	84	1.3×10^7	4750	13 000	57	53
2013	Truvada Norvir Tipranavir	47 kopya/ml	173	1.1×10^6	4900	49000	42	66

Olgumuzun takibindeki zorluklar ve çözüm önerileri



HCV Genotip 1 ile koinfekte HIV pozitif olgularda Peg-IFN+ribavirin tedavisiyle kalıcı virolojik yanıt (KVY) %33.3 oranında görülmekteyken boceprevir/telepravir alan olgularda KVY oranının %50 olduğu bildirilmiştir⁶⁷

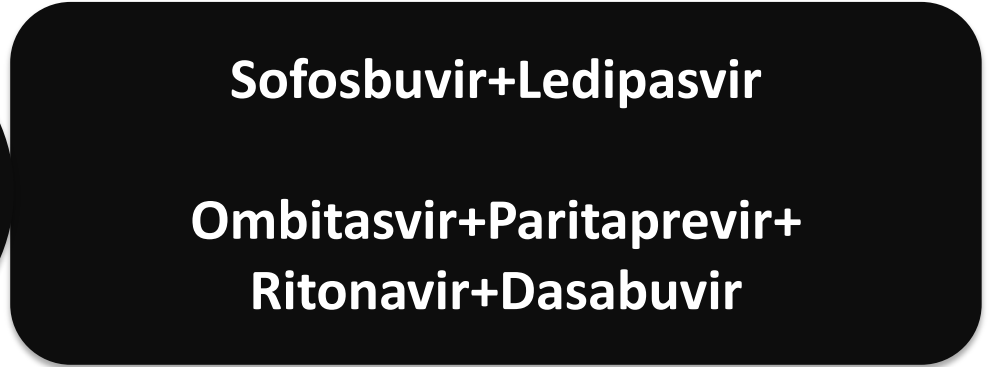
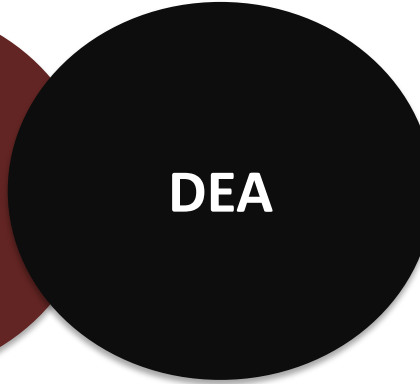
Boceprevir/telepravir ritonavirle güçlendirilmiş HIV proteaz inhibitörlerinin serum düzeyini belirgin oranda düşürdüğü için birlikte kullanılmaları önerilmiyor⁶⁸

⁶⁷Beste LA et al. Eur J of Gastroent and Hepatol, 27(2), 123-129.

⁶⁸SSK Reddy, Merck. Results of Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers Given Victrelis (boceprevir) and Ritonavir-Boosted HIV Protease Inhibitors May Indicate Clinically Significant Drug Interactions for Patients Coinfected with Chronic Hepatitis C and HIV. Dear Health Care Professional letter. February 6, 2012.

Olgumuzun takipleri

Tarih	HAART	HIV RNA	CD4	HCV-RNA	Lökosit	Trombosit	ALT	AST
2013	Truvada Norvir Tipranavir	negatif	240	4.1 X 10 ⁶	2500	45.000	124	145
2014	DRV/r+ 3TC+RAL	2870	176	97 X 10 ⁶	2300	62000	73	215
2015	ELV/c+TDF+FTC	Negatif	206	2.71x10 ⁶	4300	91000	62	72
2016	ELV/c+TDF+FTC	Negatif	349/266	3.8x10 ⁶	3700	109000	61	112



Tedavi Deneyimli Genotip 1 Kronik Hepatit C Hastalarının Tedavisi

25.08.2016 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği/4.2.13.3.2.A.2

Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi

Nonsirotik, kompanse sirotik ve dekompanse sirotik hastalar (Child Pugh B ve C) için tedavi süresi ribavirinle birlikte 12 hafta ve ribavirinsiz 24 haftadır

Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir ile tedavi

Tedavi süresi Genotip 1b nonsirotik ve kompanse sirotik (Child Pugh A) hastalar için 12 haftadır

Olgumuzun takibindeki zorluklar ve çözüm önerileri

ilaç yan etkileri



ilaç etkileşimleri

+



?



HIV/HCV Koinfeksiyonunda DEA Ajanlar

SOFOBUBVİR	LEDİPASVİR
HCV NS5B nükleotid polimeraz inhibitörü	HCV NS5A nükleotid polimeraz inhibitörü
Sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metobolize edilmez Birçok ART rejimi ile birlikte kullanımı uygun P-glikoproteinin bir substratı P-glikoprotein indikatörleri (tipranavir) sofosbuvir kan düzeyini düşürür	
TDF ile birlikte kullanıldığında Ledipasvir TDF'nin düzeyi artırıyor Böbrek yetmezliğini önlemek için hastalar yakından takip edilmeli Mümkünse farklı bir DEA ya da ART tercih edilmeli	

HIV/HCV Koinfeksiyonunda DEA Ajanlar

OMBİTASVİR (NS5A İNHİBİTÖRÜ) + PARİTAPREVİR (HCV PROTEAZ İNH) + RİTONOVİR (BOOSTER) + DASABUVİR (NS5B İNHİBİTÖRÜ)

Paritaprevir; CYP3A4 enzimlerinin ve OATP1B1/3 bir substratı ve inhibitörü

Ombitasvir ve paritaprevir; UGT1A1'in inhibitörü ve P-gp ve BCRP'nin substratı

Dasabuvir; CYP2C8 enzimleri tarafından metabolize edilir
UGT1A1'in bir inhibitörü ve P-gp ve BCRP'nin substratı

Birkaç CYP enzimi ve ilaç taşıyıcısı ombitasvir, paritaprevir ve RTV metabolizmasında yer aldığından, kompleks ilaç-ilac etkileşimleri olası

ART rejimi RTV veya C ile güçlendirilmiş ATV içeriyorsa, booster ajanı HCV tedavisi sırasında kesilmeli ve ATV, sabah HCV tedavisi ile aynı saatte alınmalı

HIV/HCV Koinfeksiyonunda DEA Ajanlar

12 Klimik Dergisi 2017; 30(Özel Sayı 1): 2-36

Tablo 5. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla Antiretroviral İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
NRTY'ler	Abakavir							
	Emtrisitabin							
	Lamivudin							
	Tenofovir							
NNRTY'ler	Efavirenz							
	Etravirin							
	Nevirapin							
	Rilpivirin		†	†				
Proteaz inhibitörleri	Atazanavir; atazanavir/RTV; atazanavir/kobisistat		†	†	‡			
	Darunavir/RTV; darunavir/kobisistat		†	†	‡			
	Lopinavir/RTV		†	†				
	Dolutegravir							
Füzyon/integraz inhibitörleri	Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/ tenofovir disoprosil fumarat		†	†				
	Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/ tenofovir alafenamid							
	Maravirok							
	Raltegravir							

 Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.
 Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.
 Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

⁶Kronik Hepatit C Virüsü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi.
Klimik Dergisi. DOI: 10.5152/kd.2017.12

Olgumuzun takibindeki zorluklar ve çözüm önerileri



ART deęiřiklięi
Tenofovir, ritonavirle gclendirilmiř PI ve
efavirenz içermeyen bir ART tercih edeceęiz

Ribavirin vermeyeceęiz

Olgumuzun takipleri

Tarih	HAART	HIV RNA	CD4	HCV-RNA	Lökosit	Trombosit	ALT	AST
2013	Truvada Norvir Tipranavir	negatif	240	4.1 X 10 ⁶	2500	45.000	124	145
2014	DRV/r+ 3TC+RAL	2870	176	97 X 10 ⁶	2300	62000	73	215
2015	ELV/c+TDF+FTC	Negatif	206	2.71x10 ⁶	4300	91000	62	72
2016	Lamivudin/ zidovudin+ DTG	Negatif	349/266	3.8x10 ⁶	3700	109000	61	112

Sofospuvir/Ledipasvir 24 hafta verildi

**Tedavinin birinci ayında HCV RNA negatifleşti, tedavi sonu ve KVY elde edildi
Karaciğer enzimleri normale döndü
HIV RNA negatif seyretti
Halen HCV RNA negatif olarak takip ediliyor**

Güncel bilgiler ışığında HCV/HIV koinfeksiyonuna yaklaşımı gözden geçirelim...

HCV enfeksiyonunun Yönetimi

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

⁶⁹European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

HCV enfeksiyonunun Yönetimi

Table 8. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

⁶⁹European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

HCV/HIV Koinfeksiyonunun Yönetimi



HCV/HIV koinfeksiyonu olan tüm bireyler karaciğer hasarının düzeyinden bağımsız olarak HCV infeksiyonun interferonsuz DEA tedavisine adaydır



DEA, HCV/HIV koinfeksiyonunda HCV monoinfeksiyonundakine benzer kür hızlarına ve tolerabiliteye sahiptir, bu nedenle tedavi endikasyonları ve rejimler HCV monoinfeksiyonuyla aynıdır



Amerika rehberi Avrupa rehberinden farklı olarak ciddi immünsüpresyon varlığında hasta HIV tedavisiyle stabil hale gelene kadar HCV tedavisinin ertelenebileceğini belirtmektedir

⁶⁵EACS Guidelines version 9.0, October 2017.

⁶⁴Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents What's New in the Guidelines? Key Updates What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naïve Patient.; 2018.

ART-DEA İlaç Etkileşimi

HCV drugs	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	
DAAs	daclatasvir	↑	↑116%	↑	↑41%	↑15%	↓32%	↓	↓	++	++	E33%	↑	++	++	++	++	↑10% E10%	++	
	elbasvir/ grazoprevir	↑	↑	↑	↑	↑	↓54/83%	↓	↓	++	++	↑	E43%	++	++	++	++	↓7/14% E34%	++	
	glecaprevir/ pibrentasvir	↑	↑553/84%	↑	↑397%	↑338/148%	↓	↓	↓	E84%	E	↑205/57% E47%	E47%	++	++	++	++	E29%	++	
	parita- previr/ ombitasvir/ dasabuvir	↑	↑94%	↑	D ⁺	↑	↓E	↓E	E ⁺	E	++	↑	E134%	++	++	++	E	++	++	
	paritaprevir/ ombi- tasvir	↑	↑ ⁺	↑	↑ ⁺	↑	↓E	↓E	E ⁺	E	++	↑	E20%	++	++	++	E	++	++	
	simeprevir	↑	↑	↑	↑	↑	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	++	++	↑	↑11% E8%	++	++	++	↑14% E18%	++	
	sofosbuvir/ ledipasvir	↑ ⁺⁺	↑8/113% ⁺⁺	↑ ⁺⁺	↑34/ 39% ⁺⁺	++ ⁺⁺	↓/34%	++	++	++ ⁺⁺	E	++	↑38/ 78% ⁺⁺	D=20%	++	++	++	E32%	E ⁺⁺	++
	sofosbuvir/ velpatasvir	++ ⁺⁺	↑/142% ⁺⁺	++ ⁺⁺	↑28% ⁺⁺	↑29% ⁺⁺	↓/53%	↓	↓	++	E	++	↑ ⁺⁺	++	++	++	++	E ⁺⁺	++	
	sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑	↑40/93/931%	↑ ⁺⁺	↑-/143% ⁺⁺	↑	↓	↓	↓	++	E	++	↑-/171% ⁺⁺	++	++	++	++	E ⁺⁺	++	
sofosbuvir	++	++	↑	↑34%	++	++	++	++	++	++	++	++	↑5/D27%	++	++	++	++	++	++	

Legend

- ↑ potential elevated exposure of DAA
- ↓ potential decreased exposure of DAA
- ++ no significant effect
- D potential decreased exposure of ARV drug
- E potential elevated exposure of ARV drug

Numbers refer to decreased/increased AUC of DAAs and ARVs as observed in drug interactions studies. First/second numbers refer to AUC changes for EBR/GZR or GLE/PIB or SOF/LDV or SOF/VEL. First/second/third numbers refer to AUC changes for SOF/VEL/VOX.

Colour legend

- no clinically significant interaction expected
- these drugs should not be co-administered
- potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring
- potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required

Note: the symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on <http://www.hep-druginteractions.org>.

ART-DEA İlaç Etkileşimi

Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and antiretroviral drugs.

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir disoproxil fumarate	◆	■	■	◆	◆	■	◆
	Tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	●	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Rilpivirine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Protease inhibitors	Atazanavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	■	●	●	●
	Atazanavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
	Darunavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	■	●	■*	●
	Darunavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	●	●	◆*	●
	Lopinavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	◆	■*	■*	●	●	■*	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	●	●	◆	◆
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be coadministered.

Bir tane daha olguyla HCV/HIV koinfeksiyonunu pekiştirelim...

Olgumuzu tanıyalım...

- 43 yaşında erkek hasta
- Uzun süre Fransa'da yaşamış
- Öyküsünde korunmasız cinsel temas ve damar içi keyif verici madde bağımlılığı dikkat çekiyor

2012, cerrahi öncesi tetkiklerde Anti-HIV pozitif

**CD4+ T lenfosit sayısı: 360/mm³
HIV RNA: 3.2X10⁶ kopya/ml**

Olgumuzun ilk başvurusundaki laboratuvar sonuçları

Beyaz küre: 3500/mm³

Hemoglobin: 11 g/dl

Trombosit: 125000/mm³

AKŞ: 90 mg/dl

Üre: 33mg/dl

Kreatinin: 0.7mg/dl

ALT: 45 U/L

AST: 50 U/L

T. Protein: 6.1 g/dl

Albumin: 3.4 g/dl

T. Bil: Normal

D.Bil: Normal

PT: 21 sn

INR: 1.89

AFP: 2.3

Anti HAV Ig G: Pozitif

HBsAg: Negatif

AntiHBs: Negatif

Anti HCV: Pozitif

TDF/FTC

LPV/r

ART'nin 10. ayında HIV

RNA negatif

HCV RNA:10⁷ kopya/ml

HCV Genotip 3

Batın ultrasonografisinde karaciğer 18 cm ve hafif heterojen

Biyopside HAİ: 8/18 Fibrozis: 3/6

Tedavide izlenen yol ve karşılaşılan zorluklar



Genotip 3 Kronik Hepatit C Hastalarının Tedavisi

Sağlık Uygulama Tebliği 6.2.13.E-2-(Değişik: 06/8/2010-27664/8 md.)

Erişkin Genotip 2 ve 3 hastalarda ribavirin dozu en fazla 800 mg olacak şekilde verilir
Bu hastalarda gerek interferonun gerekse ribavirinin tedavi süresi en fazla 24 haftadır
Genotip 2 ve 3 hastaların tedavisinde 12 hafta sonundaki HCV RNA azalması koşulu aranmaz

Tedavide izlenen yol ve karşılaşılan zorluklar

PEG IFN α 2b 1,5 μ g/kg +Ribavirin 2x400 mg

**Tedavinin 1. ayının sonunda HCV RNA pozitif
Tedavinin 3. ayının sonunda HCV RNA negatif (EVY)**

**Tedavinin 4. ayı
Beyaz küre: 1900/mm³
Nötrofil: 1000/mm³
Trombosit: 95000/mm³
Hemoglobin: 8.5 gr/dl**

**Ribavirin ve interferon doz ayarı
Yakın takip
Tedavi 6 aya tamamlandı**

**Tedavi sonu virolojik yanıt elde edildi ancak tedavi sonrası 3. ayda
HCV RNA 10⁵ kopya/ml tespit edildi**

Tedavi Deneyimli Genotip 3 Kronik Hepatit C Hastalarının Tedavisi

Sağlık Uygulama Tebliği, 07/10/2016 - 4.2.13.3.2.A.2

Sirozun eşlik etmediği olgular

Sofosbuvir+ ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır

Sirozun eşlik ettiği olgular

Sirotik hastalarda sofosbuvir + ribavirin ya da sofosbuvir+ledipasvir+ribavirin tedavi süresi toplam 24 haftadır

Olgumuz tedavi deneyimli, genotip 3 ile infekte sirozun eşlik etmediği HCV enfeksiyonu

HIV/HCV Koinfeksiyonunda DEA Ajanlar

12 Klimik Dergisi 2017; 30(Özel Sayı 1): 2-36

Tablo 5. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla Antiretroviral İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
NRTY'ler	Abakavir							
	Emtrisitabin							
	Lamivudin							
	Tenofovir							
NNRTY'ler	Efavirenz							
	Etravirin							
	Nevirapin							
	Rilpivirin		†	†				
Proteaz inhibitörleri	Atazanavir; atazanavir/RTV; atazanavir/kobisistat		†	†	‡			
	Darunavir/RTV; darunavir/kobisistat		†	†	‡			
	Lopinavir/RTV		†	†				
	Dolutegravir							
Füzyon/integraz inhibitörleri	Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/ tenofovir disoprosil fumarat		†	†				
	Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/ tenofovir alafenamid							
	Maravirok							
	Raltegravir							

 Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.
 Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.
 Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

⁶Kronik Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi.
Klimik Dergisi. DOI: 10.5152/kd.2017.12

Olgumuzda HCV infeksiyonunun tedavisi

Ekim 2016

Tedavi deneyimli

Siroz yok

HCV RNA: 905000 IU/ml

AST: 59 IU/L

ALT: 52 IU/L

**6 ay süreyle sofosbuvir+ribavirin tedavisi verildi
ilaç modifikasyonu gerektiren yan etki saptanmadı**

Nisan 2017'de tedavi tamamlandı

Tedavi sonu ve kalıcı virolojik yanıt elde edildi

Nisan 2018

HCV RNA negatif

TAF/FTC/ELV/c

HIV RNA negatif

EASL ve Sağlık Uygulama Tebliği tedavi deneyimli HCV genotip 3 olguları için ne diyor?

HCV enfeksiyonunun Yönetimi

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

TEBLİĞ

Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığından:**SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE
DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR TEBLİĞ****07/10/2016**

Kronik hepatit C tedavisi; ISHAK skoruna göre fibrozis 3 ve üzeri hastalarda tedaviye başlanır

Genotip 1a ve Genotip 1b (Child B veya C) : Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır

Genotip 3 hastalarda

Nonsirotik ve Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır

b) Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir +Ledipasvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır

Genotip 3 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda: Sofosbuvir+ Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır

b) Sirotik hastalarda (Child A) :

1- Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır

25.03.2017

Kronik hepatit C tedavisi; ISHAK skoruna göre fibrozis 1 ve üzeri hastalarda tedaviye başlanır.

Genotip 1a ve Genotip 1b (Child A, B veya C) : Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

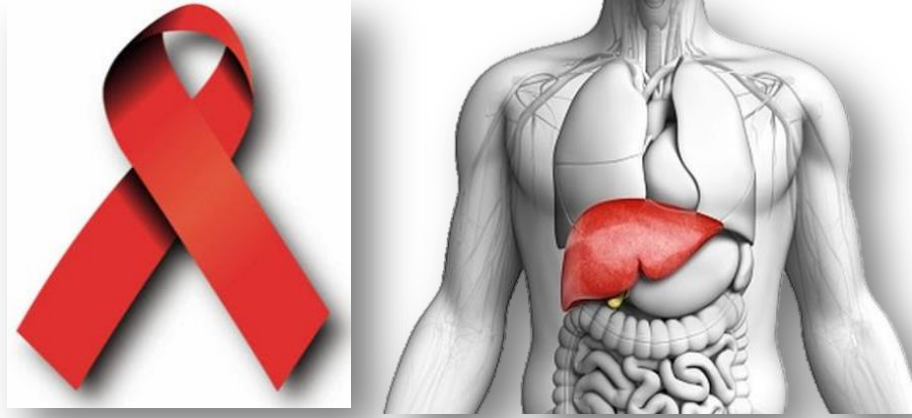
Değişiklik yok

Değişiklik yok

Eve götürülecek mesajlar...

- ! HIV ile infekte tüm olgular HBV ve HCV koinfeksiyonu açısından araştırılmalıdır
- ! Seronegatif bireylere hepatit A ve B aşısı yapılmalıdır
- ! HIV infeksiyonu hepatit B ve hepatit C infeksiyonlarının seyrini olumsuz etkiler
- ! HBV ile koinfekte tüm olgulara CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak TDF/TAF bazlı ART başlanmalıdır
- ! HCV/HIV koinfekte olgularda HCV infeksiyonunun DEA ajanlarla tedavi başarısı HCV ile monoinfekte olgularla benzerdir
- ! Viral hepatitlerle koinfekte HIV pozitif olguların yönetiminde güncel rehberlerden faydalanılmalıdır

***‘Zihinlerinizi açın dostlarım. Bizler hepimiz anlamadıklarımızdan korkarız.’
Dan Brown***



İlginiz, dikkatiniz ve katılımınız için teşekkür ederiz...