

KR HBV ve HIV ENFEKSİYONU

DOÇ. DR. ŞAFAK KAYA
SBÜ GAZİ YAŞARGİL EĞİTİM ARAŞTIRMA
HASTANESİ



Olgu

35 yaşında erkek hasta, bekar, serbest çalışıyor

Ani başlayan bulantı, kusma, kötü kokulu idrar yapma, gözlerde sararma şikayetleriyle başvuruyor

- 10 yıl önce hepatit B tanısı alıyor ve 2 yıl LAM tedavisi kullanıyor
- 6 ay önce dövme ve İV ilaç kullanımı mevcut

Olgu

- Genel durumu iyi. Cilt ve skleralar ikterik.
- Traube kapalı

Olgu

WBC: 7200/ mm³, %68
parçalı

Hgb: 11,9 gr/dl

CRP:16 mg/L

Plt: 124 000

ALT:898 IU/L

AST: 740 IU/L

T.bil:8,4 mg/dl

D.bil: 5,1 mg/dl

Albumin:3,9

T.protein: 7,1

HBsAg (+)

AntiHBc total (+)

AntiHBs (-)

AntiHCV (-)

Anti delta total (-)

Anti HIV (+)

Anti HAV IgG (+)

VDRL (-)

Toxo IgG (+)

CMV IgG (+)

Rubella Ig G (+)

PPD: 7 mm

Epidemiyoloji

- HIV ve HBV'nin birlikteliği olağandır, çünkü bulaş yolları aynıdır:



Enfekte kiřiyle
korunmasız
cinsel ilişki



Enfekte
kiřiyle iđne
paylaşımı



Enfekte
anneden fetüse
bulaşma



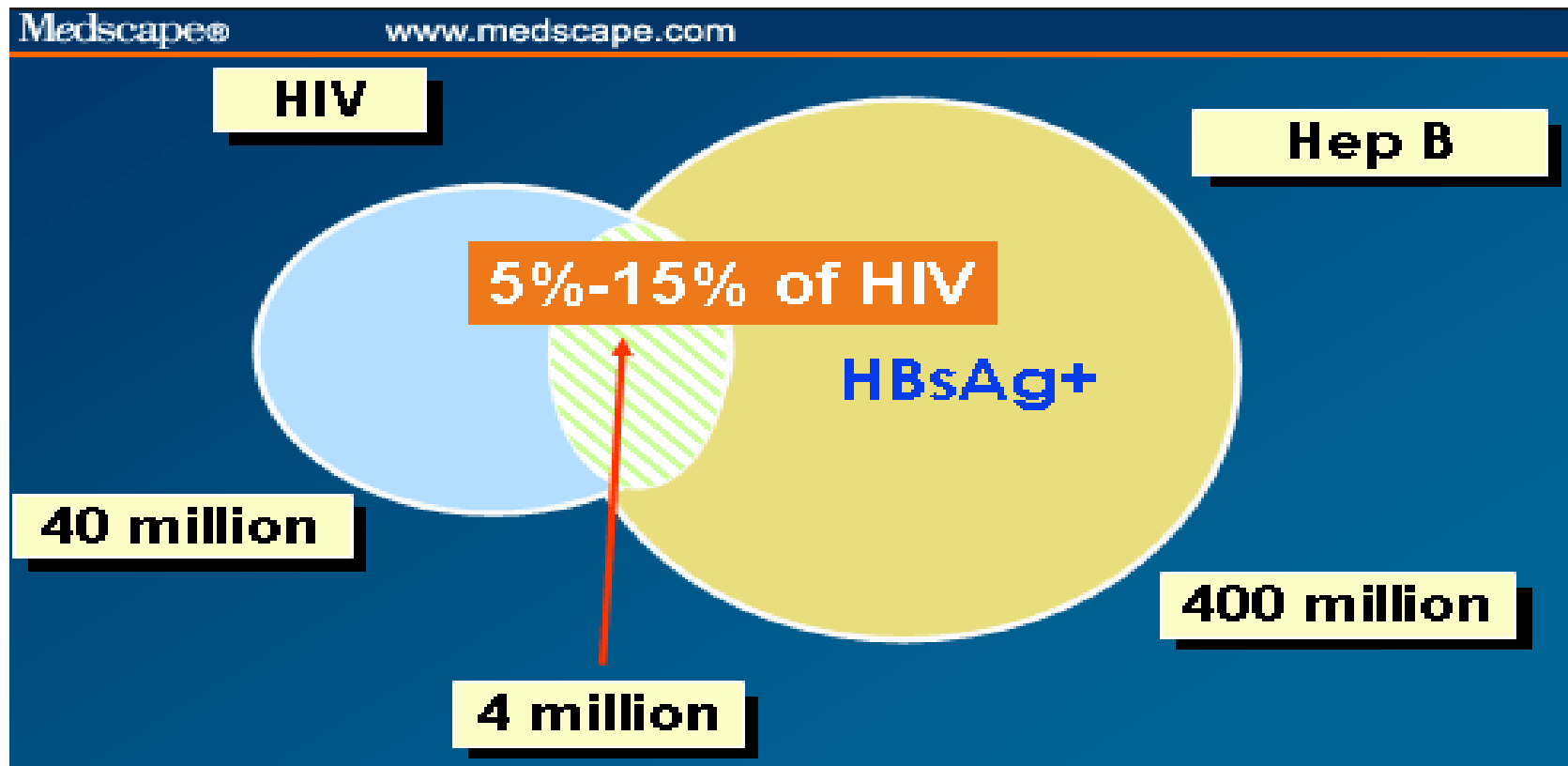
Kan ve kan
ürünleriyle
enfeksiyon

Epidemiyoloji

- HIV ile enfekte bireylerin % 5-15'i HBV ile enfekte
- ABD'de HIV (+) hastalarda kr hepatit B prevelansı % 8

Kellerman SE, et al. J Infect Dis 2003; 188:571.

Epidemiyoloji

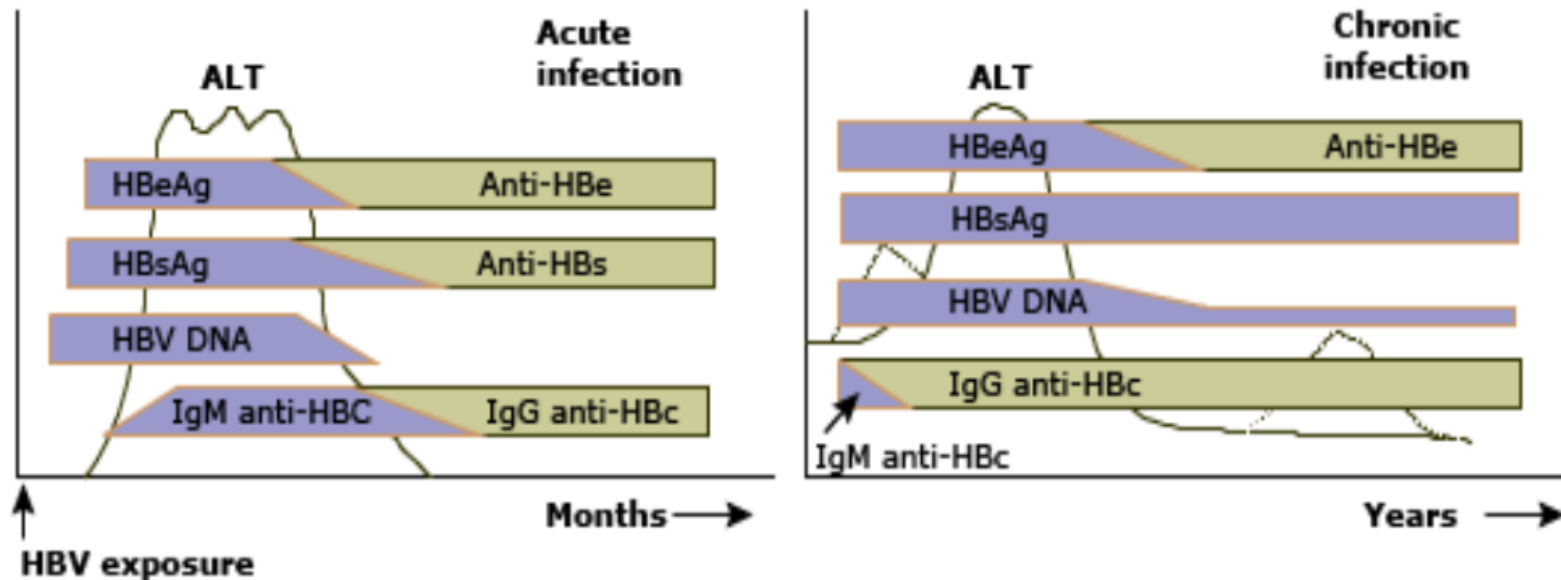


Tanı

- HIV seronegatif hastalardaki gibi
HBsAg, Anti-HBc ve anti-HBs

HBsAg (+) ise
HBV DNA
Anti-delta

Serologic responses to HBV infection



Tanı

İzole Anti-HBc pozitifliği

- Pencere dönemi
- Geçirilmiş HBV enfeksiyonu
- Occult HBV enfeksiyonu
- Yalancı pozitiflik

Occult HBV enfeksiyonu

- HBsAg negatif
- Anti-HBs negatif
- Saptanabilir düşük düzey HBV DNA
- Anti-HBc pozitif
- OHB akut alevlenme, ilerlemiş fibrozis ve HCC ile ilişkili

İzole anti-HBc , HIV'le enfekte hastalarda daha yaygındır.

İzole anti-HBc li hastaların %2'sinde viremi mevcut

Neau D, et al.Clin Infect Dis 2005; 40:750.

Olgu

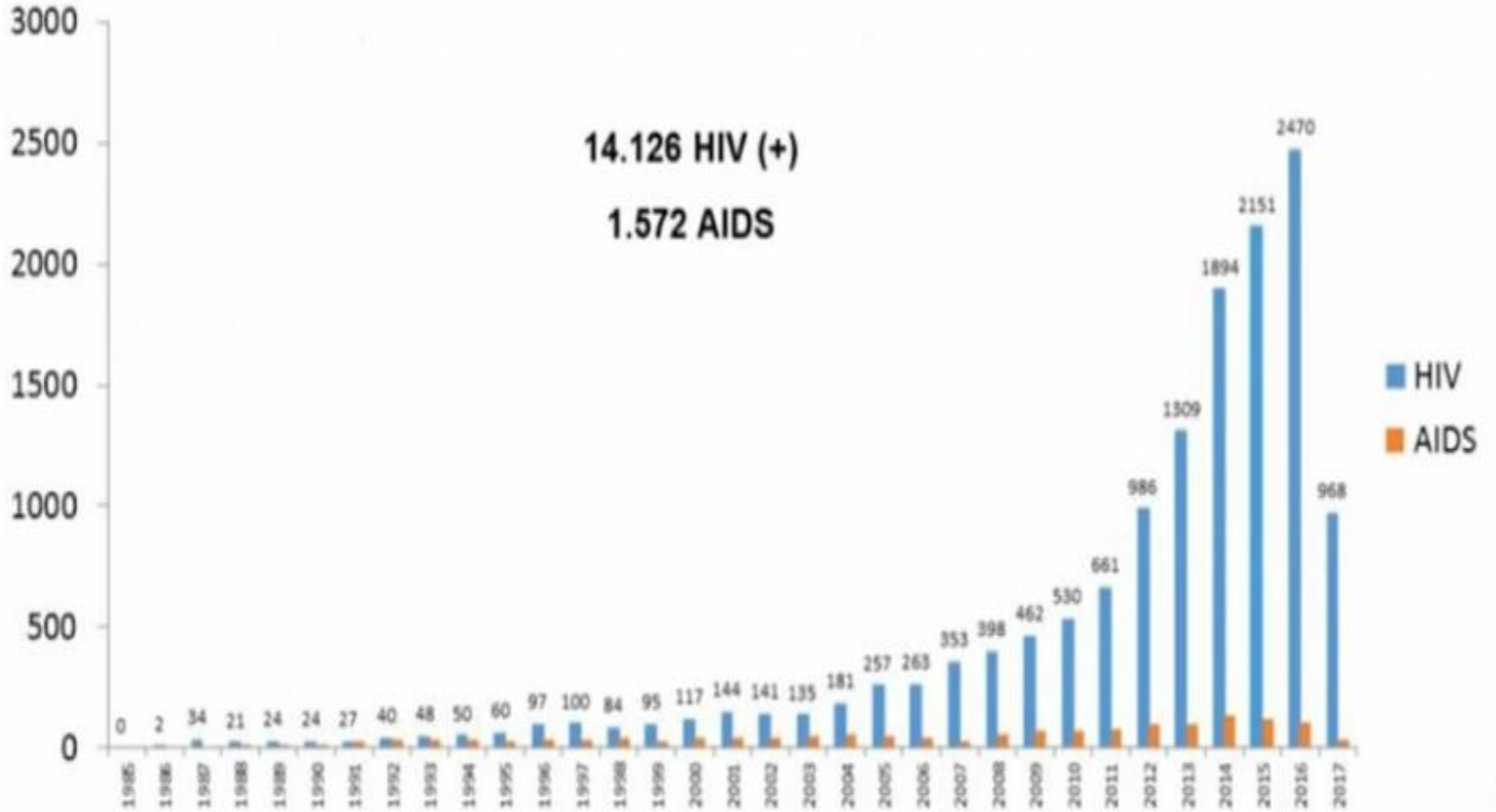
- HBV DNA: 336 000 IU/ml
- CD4: 748 / mm³
- HIV RNA: 63 000 copy/ml

USG: SM (+)
Karaciğer parankim
ekosu artmış

Olgu

- ✓ TDF-FTC-EVG/cobi (300/200/150/150) 1x1
- ✓ (Stribild)
- ✓ 3.Ayda KCFT normal
- ✓ HBV DNA:2400 IU/ml
- ✓ CD4: 1007/mm³
- ✓ HIV RNA < 100 copy/ml

Yıllara Göre HIV/AIDS Vaka Dağılımı (1 Ekim 1985 – 30 Haziran 2017* / TÜRKİYE)



*30 Haziran 2017 itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakaları ifade etmektedir.



Tedavi

- HIV hastalarında ART fırsatçı enfeksiyonları azaltır ve HBV'ye bağlı son dönem kc hastalığı gibi komplikasyonları önler.
- HIV-HBV koenfekte hastalar her iki virüse etkili ajanlarla tedavi edilmeli

HIV'in HBV üzerine etkisi

- HIV'nün oluşturduğu immünsupresyon HBV'nin doğal seyrini etkiler
- Koenfekte hastalarda HBV DNA seviyeleri ve reaktivasyon oranı ↑ (CD4 sayısı düşüklüğü ile doğru orantılı)
- HBeAg serokonversiyonu ↓
- Kronikleşme oranı ↑

HIV+HBV'de %21 HBV'de %7

HIV'in HBV üzerine etkisi

- Siroz riski ve fibrozis
- HCC daha erken yaşta ortaya çıkar
- Mortalite
 - HIV+HBV hastalarında 14,2/1000
 - HBV'de 0,8/1000
 - CD4 düşüklüğü ile mortalite daha da 

Di Martino V et al. Gastroenterology 2002; 123:1812.

HBV'nin HIV üzerine etkisi

- HBV, HIV progresyonu ile ilişkili
- Nijerya, retrospektif
- 1302 HIV (+) hasta, 262 koenfekte
- Koenfekte olanlarda HBV replikasyonu ↑
CD4 seviyesi ↓

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

IRIS: ART sonrası immün sistemin toparlanmasından sonra HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının alevlenmesi

ART başlanmasından 6-12. haftadan sonra CD4 sayısındaki yükselmenin başlaması ile birlikte ALT nin yükselmesi şeklinde görülür

Semptomlar ve bulgular akut hepatit B deki gibidir

HBV ve IRIS

MAJOR ARTICLE

Immunopathogenesis of Hepatic Flare in HIV/Hepatitis B Virus (HBV)–Coinfected Individuals after the Initiation of HBV-Active Antiretroviral Therapy

Megan Crane,¹ Ben Oliver,³ Gail Matthews,⁵ Anchalee Avihingsanon,⁶ Sasiwimol Ubolyam,⁷ Vesna Markovska,¹ J. Judy Chang,^{1,a} Gregory J. Dore,⁵ Patricia Price,^{3,4} Kumar Visvanathan,¹ Martyn French,^{3,4} Kiat Ruxrungtham,^{5,b} and Sharon R. Lewin^{1,2,b}

- Prospektif, 36 HIV-HBV koenfekte ART başlanan hasta
- 8 hastada flare gelişiyor
- Flare gelişen hastalarda HBV DNA, ALT, CXCL-10, sCD30 önemli derecede yüksek....

Tedavi öncesi değerlendirme

- HIV-HBV koenfekte hastada CD4 bağımsız tedavi
- ART, HBV'ye etkili iki ilaç içermeli
- Detaylı öykü
- FM
- Lab. (HBV markerları, BFT, KCFT)
- USG

İlaç Seçimi için Gerekli Bilgiler

- Çoğunlukla TDF+FTC'li rejimle tedavi
- Bu ajanlar her 2 hastalıkta da ilk seçilecek ajanlar
- Serum kreatinin ve idrar analizi
- Tedavi öyküsü (LAM)
- Direnç testi (LAM ve FTC maruziyeti)
- Anti-delta
- HCV, hepatosteatoz, hepatotoksik ilaç?

Tarama ve önleme

- Siroz
- HCC
- Osteoporoz
- Hepatit A bağışıklığı

KC Hastalığı Evreleme

- Öykü (sarılık, idrar renginde koyulaşma, hematemez, kaşıntı vb)
- FM (Spider anjioma, splenomegali, palmar eritem, asteriks)
- Laboratuvar (Hemogram, albumin, PT)

KC Hastalığı Evreleme

Fibrozis (Noninvaziv metodlar)

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis

Young Eun Chon^{1,2,3}, Eun Hee Choi^{4,5}, Ki Jun Song⁴, Jun Yong Park^{1,2,3}, Do Young Kim^{1,2,3}, Kwang-Hyub Han^{1,2,3}, Chae Yoon Chon^{1,2,3}, Sang Hoon Ahn^{1,2,3*}, Seung Up Kim^{1,2,3*}

¹ Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, ² Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, ³ Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Seoul, Korea, ⁴ Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Background: Transient elastography (TE), a non-invasive tool that measures liver stiffness, has been evaluated in meta-analyses for effectiveness in assessing liver fibrosis in European populations with chronic hepatitis C (CHC). However, these data cannot be extrapolated to populations in Asian countries, where chronic hepatitis B (CHB) is more prevalent. In this study, we performed a meta-analysis to assess the overall performance of TE for assessing liver fibrosis in patients with CHB.

Methods: Studies from the literature and international conference abstracts which enrolled only patients with CHB or performed a subgroup analysis of such patients were enrolled. Combined effects were calculated using area under the receiver operating characteristic curves (AUROC) and diagnostic accuracy values of each study.

2772 asyalı Kr HBV hastasında transient elastografi
Duyarlılık %84,6 Özgüllük %81,5

- **HCC tarama**

USG

Bifazik ve trifazik BT

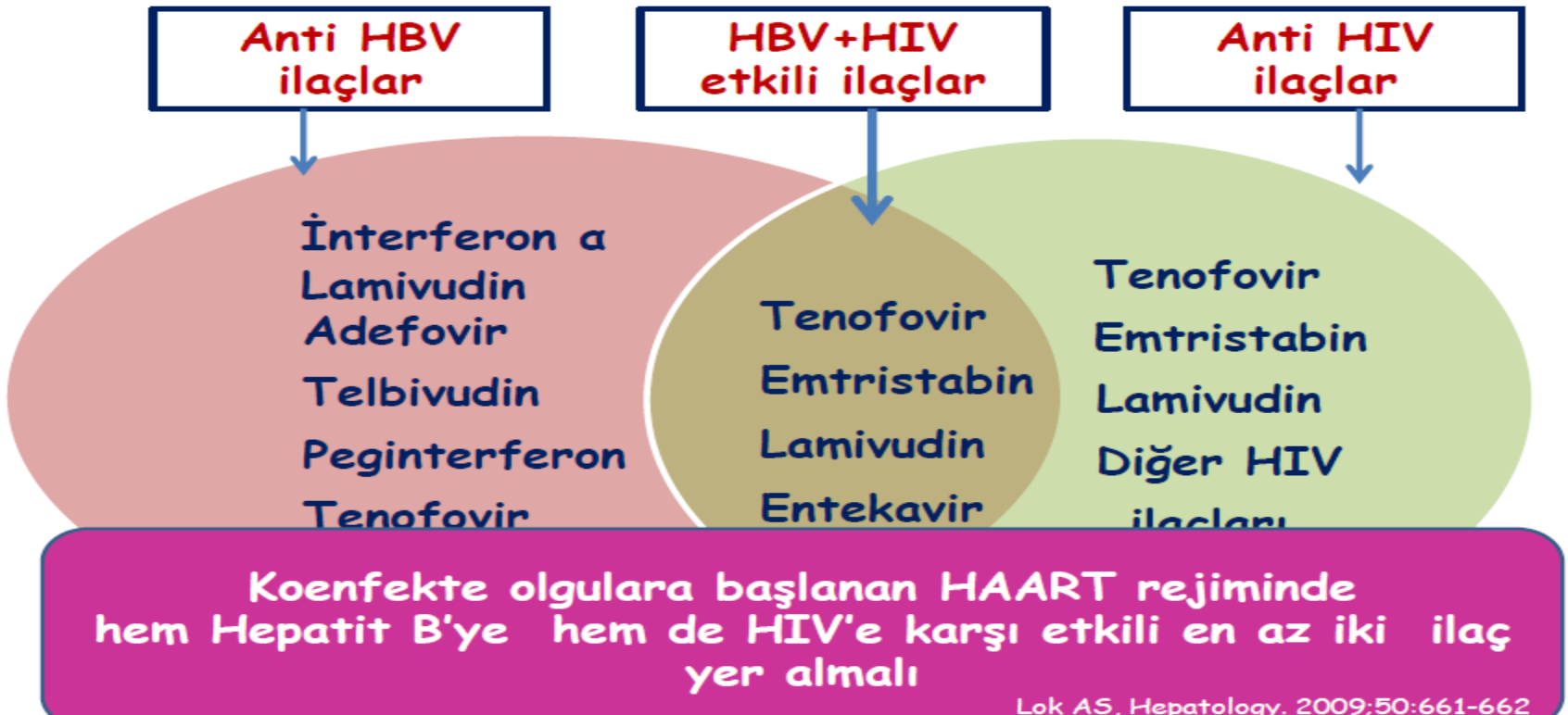
MR

- **Kemik dansite tarama** (ilerlemiş kc hast ve tenofovir)

DEXA

Tedavi

- HIV ve HBV koenfekte hastalar kc hasarı derecesi ve HBV DNA'ya göre her iki virüse yönelik tedavi almalı



Tedavi

Amaç

1. İlaç direncini önlemek
Bunun için her iki enfeksiyona aynı zamanda optimal tdv başlanmalı
2. Koenfekte hastalarda hızla ilerleyen HBV enfeksiyonunun progresyonunu yavaşlatmak
3. IRIS insidansını azaltmak
İlerlemiş hastalarda ($CD4 < 200/mm^3$) başlanan ART sonrası flare sıklığı fazla

Tedavi?

CCR5 Antagonist	Fusion Inhibitor	NRTI	NNRTI	INSTI	PI
Maraviroc	Enfuvirtide	Zidovudine	Nevirapine	Raltegravir	Saquinavir
		Didanosine	Delavirdine	Elvitegravir ^a	Indinavir
		Zalcitabine	Efavirenz	Dolutegravir	Ritonavir
		Stavudine	Etravirine		Nelfinavir
		Lamivudine	Rilpivirine		Amprenavir
		Abacavir			Lopinavir ^b
		Tenofovir			Fosamprenavir
		Emtricitabine			Atazanavir
					Tipranavir
					Darunavir

Tedavi

- HBV yönünden önceki tedaviyi değerlendirmek gerek!

New Guidelines 2017

Guidelines for the prevention and treatment of OI in HIV-infected adults and adolescent :
updated Aug3,2017

HBV/HIV Co-infection

Any CD4 count, Any HBV DNA

Lamivudine experienced

Add or substitute
one NRTI with TDF
(TAF)*
as part of cART

* If HIV RNA <50 c/ml

Lamivudine Naive

cART including
TDF (TAF) + FTC
or 3TC

EACS 2016, DHHS 2017, WHO 2016

CrCl $\geq$ 60 cc/min : TDF or TAF
CrCl 30-59 : TAF

TAF should be avoided
in CrCl <30

Tedavi

TDF

HIV-HBV koenfeksiyon tedavisinde ilk ajan

- Yüksek etkinlik
- Düşük direnç
- Metaanaliz;

Koenfekte hastaların %90'ında HBV DNA supresyonu

- Direnç yok

Price H et al.PLoS One 2013; 8:e68152.

Tedavi

TDF, kreatin yüksekliği, glikozüri, artmış fosfor ekskresyonu, hipofosfatemi, ATN ve kemik kaybı

TAF daha az kemik kaybı, daha az renal fonksiyon kaybı

Tedavi

3 farklı formülasyon

- EVG/COBI-FTC-TAF (Genyova)
- Rilpivirin-FTC-TAF (Odefsey)
- TAF-FTC (Descovy)

Tedavi

- ETV, potent

Monoterapide kullanılmamalı, M184V

- LAM ve FTC, düşük genetik bariyer

Tedavi-Direnç

Direnç tedavi süresi ile ilişkili!!!!

81 HIV-HBV koenfekte hasta lamivudin direnci

- 2 yıl sonra % 50
- 4 yıl sonra % 90

Tedavi

- ADF
- IFN
- Telbivudin sadece HBV'ye etkili

Genel prensipler

- Her iki virüse etkili tedavi
- Çogu hastada TDF li rejimler
- ETV; böbrek fonksiyon bozukluğu olan, tedavi naiv hastalarda kullanılabilir fakat HIV e karşı zayıf etkili

Özel rejimler

- DTG+TAF+FTC
- Bictegravir (BIC)+FTC+TAF
- EVG/COBI+TAF+FTC
- TAF kullanılamıyorsa BFT normalse TDF
- DTG+TDF+FTC

Özel Öneriler

BFT bozuksa ($GFR < 60$)

- 30-59 arası ise TAF
- <30 fakat diyaliz yoksa TAF kullanımını için yeterli veri yok
- Diyalizde doz ayarlaması ile TDF.

TAF kullanılmaz

Özel Öneriler

- Eğer TDF kullanılmayacaksa yani $GFR < 30$ ve diyaliz endikasyonu yoksa

HBV naivse ETV+ART

Özel Öneriler

Tdv deneyimli ise;

- ❖ HBV suprese ya da tanımlanabilir düzeyde ise ve LAM R mutasyonu <2 (örn, rtM204V/I) ise ETV 1mg plus full HIV ART
- ❖ Multiple ise R (**rtM204V/I mutation plus one or more entecavir mutation**) kararda kc hastalığının evresi önemli
- ❖ Bu hastalar HBV tedavisi konusunda deneyimli bir uzman ile birlikte tedavi edilmelidir.

Özel öneriler

- ETV böbrek yetmezliği dozunda verilmeli,

Özel öneriler

- Entekavir alan hastalar için nükleozid koruyucu HIV ART rejimi (yani lamivudin veya emtrisitabini içermeyen) tercih edilmeli.
- Çünkü lamivudin ve entekaviri alan hastaların, tek başına entekavir alanlara göre HBV direncinin gelişmesi için daha fazla risk altında

Özel öneriler

➤ **Ritonavir-boosted darunavir plus raltegravir**

CD4 <200 ve/ veya 100,000 copy/ mL ve üzerinde HIV RNA'sı olan hastalarda kullanılmamalıdır, çünkü bu tür hastalarda virolojik başarısızlık riski artmıştır.

➤ **Darunavir-ritonavir plus maraviroc**

Özel öneriler

HBV için LAM tedavisi alan hastalar

- Bazı koenfekte hastalar LAM monoterapisi içeren ART alır (örn DTG+ABC+LAM)

TAF veya TDF li rejimle
değiştirilmeli

Takip

- Her 3 ayda bir HBV DNA, eğer üstüste 2 kez negatifse 6 ayda bir
- ALT 3 ayda bir, HBV DNA negatifse 6 ayda bir

Tedavi cevabı

- Amaç HBV DNA'yı suprese etmek
- 12 hafta sonra 1 log azalma, 12. ayda HBVDNA supresyonu
- Koenfekte hastalarda daha uzun süre

Tedavi cevabı

- Eğer TDF ya da ETV altında 12.haftada 1 log azalma yoksa
- Uyum, ilaç etkileşimi, zayıf emilim, subterapötik ilaç düzeyi, direnç

HBV serolojisi negatif hastalar

Cinsel temas sırasında alınması
gerekten önlemler

IV uyuşturucu bağımlılarının
enjektör paylaşımının önlenmesi

Dövme ve piersingden kaçınma



*A Service of the U.S. Department of
Health and Human Services*

Recommended Immunizations for HIV Positive Adults

Immunization Name	Associated Disease	Dosage	Comments and Warnings
Recommended for All HIV Positive Adults			
Hepatitis B virus (HBV)	Hepatitis B	3 shots over a 6-month period	Recommended unless there is evidence of immunity or active hepatitis. Blood test to check for HBV antibody levels should be done after completion of immunization series. Additional shots may be necessary if antibody levels are too low.

Aşılama

- CD4 sayısına bakılmaksızın hemen aşı!!
 - İzole anti-HBc pozitifliğinde HBV DNA bak ve negatifse aşıla
-
- CD4 sayısı düşükse cevap oranı düşük!
 - Çift doz yapılan aşılamalarda cevap daha fazla...

Aşılama



- 3 kez aşılama sonrası anti HBs seviyesi 10 IU/l koruyucu kabul edilmektedir.
- Yetersiz aşı yanıtı olursa tekrar aşılama önerilir.
(0-1-6 ve/veya 12.ayda çift doz)
- HIV pozitif kişilerde koruyucu immünite kaybı nedeni ile Anti HBs tetkiki her yıl tekrar edilmeli

Özetle;

- HIV ve HBV'nin bulaş yollarının aynı olmasından dolayı birlikteliği akla gelmelidir.
- Koenfekte hastalarda 2 virüse karşı aynı anda ilaç başlanmalı (CD4' ten bağımsız)
- HBV seronegatif hastalara bulaş açısından koruyucu önlemler anlatılmalı ve aşı yapılmalı

İlginiz ve Sabrınız için
Teşekkürler