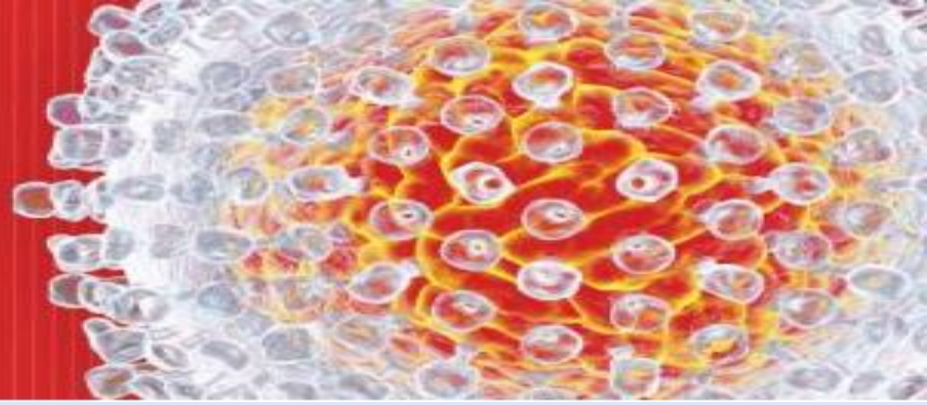


KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2018

TEMEL BİLGİLER

18-21 OCAK 2018
Novotel Diyarbakır



OLGU SUNUMU HIV KOİNFeksiYONU

Dr. Nazife Duygu DEMİRBAŞ
Batman Bölge Devlet Hastanesi



Olgu-08.04.2015

- A.M. 35 yaş, E
- Spor eğitmeni, İstanbul
- Heteroseksüel
- Şikayet: Yok

Olgu-08.04.2015

- Özgeçmiş/ soygeçmiş: 1 ay önce 3 doz penisin tedavisi
- Alışkanlıklar: Sigara yok, alkol +
- İlaç: Protein desteği?
- Fizik muayene: Doğal

Olgu-08.04.2015

Tetkik

- HbsAg (-)
- Anti HBs: (-)
- Anti HBc Total: (-)
- Anti HCV: (-)
- **Anti HIV: (+)**
- VDRL: 1/2 (+)
- TPHA: (+)
- Anti HAV total: (-)

Olgu-08.04.2015

Tetkik

- WBC : 9.41 10^3 /UI
- Hb : 15.2 g/dl
- Plt : 236 10^3 /UI
- Glukoz :100 mg/dl
- Üre : 24mg/dl
- Kreatinin :1.11mg/dl
- **ALT :63 U/L**
- **AST :58 U/L**
- Albumin :4.7g/dl
- Globulin :3.1g/dl
- T.billuribin :0.43 mg/dl
- D.billuribin :0.15 mg/dl
- ALP :72 U/L
- GGT :37 U/L
- Sedimantasyon:7 mm

Olgu-22.07.2015

- HIV RNA:139.000 kopya/ml
- CD 4: 506/mm³
- Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir
Disoproksil fumarat 1X1 tb

Olgu-21.08.2015

- Tedavinin 1. ayında
- İlaç kullanımı düzenli
- Şikayet yok

	08.06.2015	21.08.2015
HIV RNA (kpy/ml)	139.000	307
CD 4 sayısı	506	542
ALT (U/L)	63	79
AST (U/L)	53	81
VDRL	1/2	1/2

Olgu-21.08.2015

KCFT yükseklik!!!

- Sifilitik hepatit
- Hepatobilier patoloji
- İlaça bağlı toksisite
- Koenfeksiyon

Tedavi 6 ay önce

AL

Batın USG: normal

Otoantikörler (-)

Lipit paneli: normal

✓ ART

✓ Multivitamin, protein

amin, L-
on

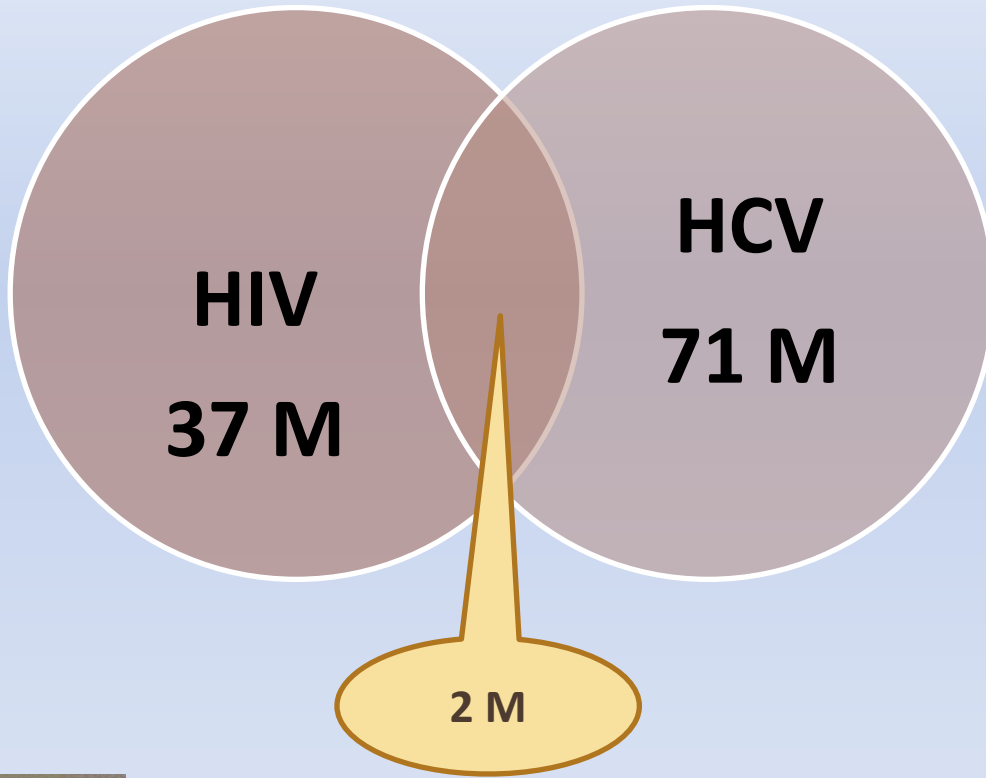
✓ EBV

✓ CMV

✓ Anti HCV: Pozitif

✓ HCV RNA: 131×10^5 IU/ml

HCV-HIV: Epidemiyoloji (DSÖ 2015)



Tanı Oranları

HCV'nin %20
HIV'in %70

- 1 Bosch FX, et al. Clin Liver Dis. 2005;9:191-211
- 2 Mitchell AE, et al. Hepatology. 2010;51:729-733.
- 3 WHO guideline on HBV and HCV testing Feb2017
- 4 Who Global Hepatitis Report 2017

HIV ve HCV Koenfeksiyonu Epidemiyoloji

- **HIV+ hastalarda HCV ile koenfeksiyon;**
 - Dünya genelinde %25-30 civarı (%10-90)
Damar içi madde kullanımı %75 civarı
- Türkiye'de prevalans %0,9 olarak saptanmıştır
 - Damar içi madde kullanımı %44.4

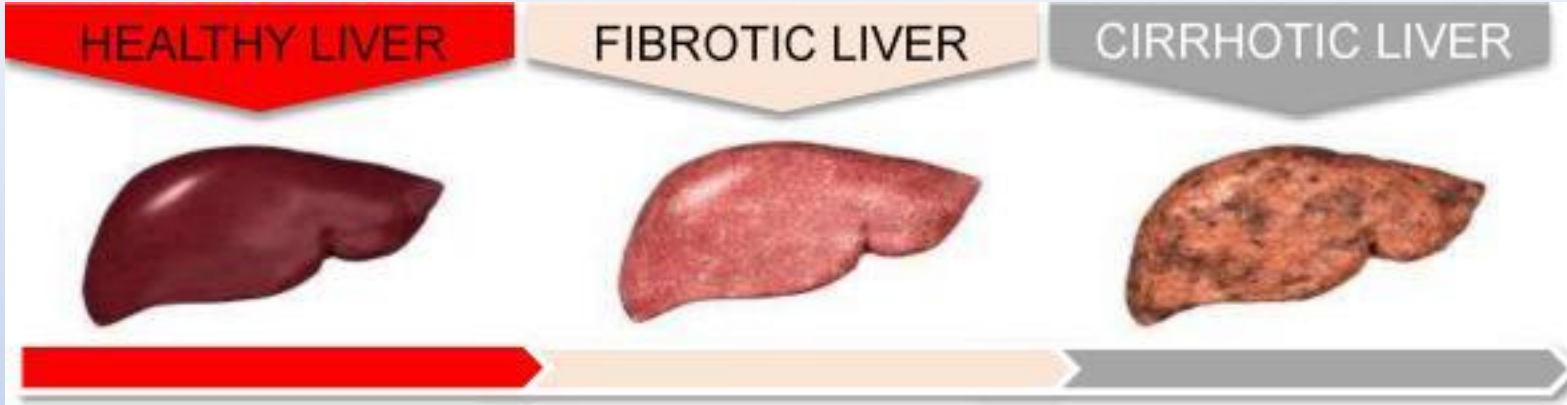
**ŞEEAH- Enfeksiyon
Kliniği**

HIV (+) 912 hasta

HIV/HCV %0.7

- Webster DP et al, Lancet 2015. Kourtis A et al, N Engl J Med 2012.
- Aydın OA et al, Hepat Mon 2014.

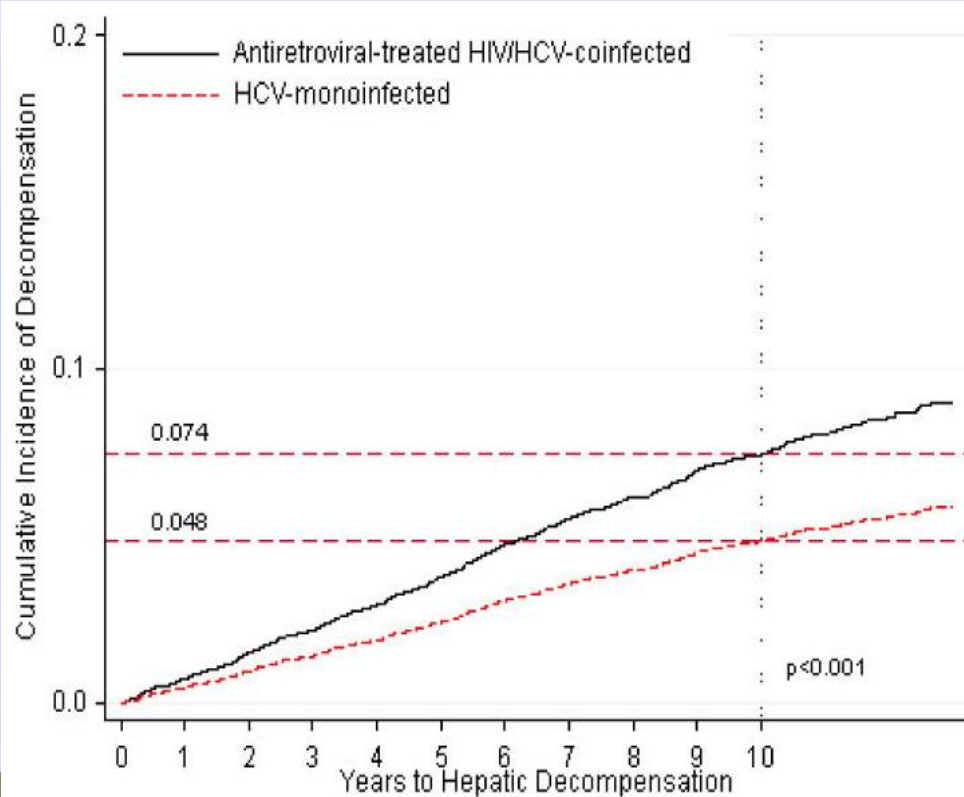
HIV/HCV koenfeksiyonu: Çifte bela



- HIV (+) kişilerde $\longrightarrow$ Hepatit C'nin kronikleşme riski %90
- Fibröz oranı (2-5) kat daha fazla
- Siroz (2-3 kat)
- Karaciğer yetmezliği (16 kat)
- Hepatoselüler kanser (6 kat)

Hepatic Decompensation in Antiretroviral-Treated HIV/Hepatitis C-Coinfected Compared to Hepatitis C-Monoinfected Patients: A Cohort Study

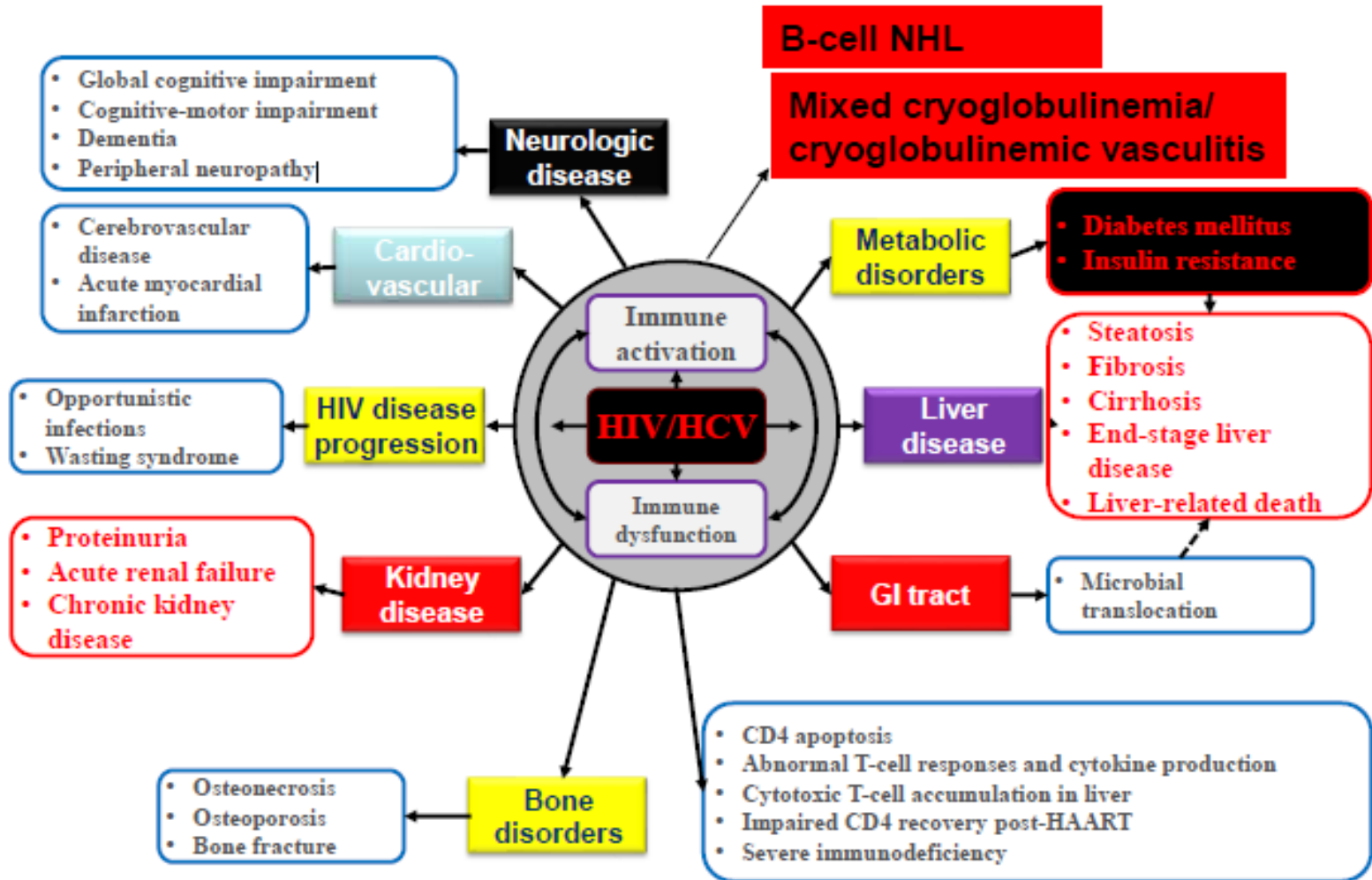
Vincent Lo Re III, MD, MSCE^{a,b,c}, Michael J. Kallan, MS^b, Janet P. Tate, ScD^{d,e}, A. Russell



Risk faktörleri

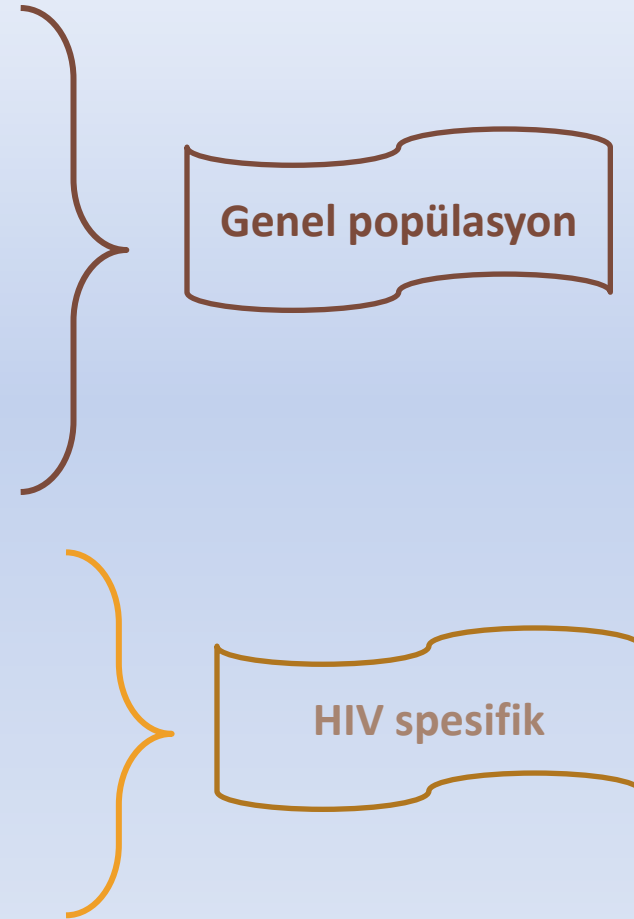
- Yüksek karaciğer fibrozu
- Şiddetli anemi
- Diyabet
- Siyahi olmayan ırk

HIV/HCV koenfeksiyonu: ekstrahepatik etkiler (%40-70)



Progresyon Risk Faktörleri

- İleri yaş
 - Alkol kullanımı
 - Diyabet
 - Yüksek BMI
 - Artmış AST seviyeleri
 - Hepasteatoz
-
- CD4 hücre sayısı < 200
 - HIV viremi
 - ART kullanmayan hasta



ART'nin HCV Progresyonuna Etkisi

- Mortalitede azalma
- Fibrozis hızında azalma
- Son dönem KC hastalığı riskinde azalma
- Viral supresyon da etkili

HCV'nin HIV'e Etkisi

- Artmış HIV progresyonu
- Artmış immun aktivasyon ve azalmış survey
- Azalmış CD4 geri kazanım

TARAMA

- Tüm HIV (+)'ler HCV açısından ilk tanı sırasında ve her yıl periyodik olarak taranmalıdır.
 - Tarama için Anti HCV testi
 - (+) → HCV RNA, genotip tayini
 - Transaminaz yüksekliği → Anti HCV(-), HCV RNA

Karaciğer Hasarının Boyutu

- Tam kan sayımı, ALT, AST, GGT, ALP
 - Hepatik sentez fonksiyonları (örn;koagülasyon,albumin)
-
- **Fibrozun evrelemesi**
 - FibroScan, karaciğer biyopsisi, serum fibroz belirteçleri..
-
- Siroz varsa her 6 ayda bir USG
 - Sirotiklerde özefagus varisi taranmalıdır
 - Tanı sırasında,
 - (-)→3-4 yıl sonra

Tedavi Öncesi

- Karaciğer hastalığının eş zamanlı nedenleri ve ekstrahepatik HCV hastalığı taranmalı
 - Alkol tüketimi,
 - kalp hastalığı,
 - böbrek yetmezliği,
 - otoimmünite,
 - genetik ve metabolik karaciğer hastalıkları
 - uyuşturucu kaynaklı hepatotoksisite

TEDAVİ

- CD4 sayılarına bakılmaksızın HCV koenfeksiyonu olan tüm HIV (+) kişilere ART başlanmalıdır.
- HCV/HIV koenfeksiyonu olan her kişi **fibroz evresinden bağımsız** olarak DEA tedavi için adaydır.

Tedavi Seçimi

- DEA kombinasyonu;
 - HCV genotip,
 - karaciğer fibroz evresi,
 - tedavi öncesi hikaye,
 - Eğer yapılmışsa direnç sonuçları

Tedavi Seçimi

- DEA'lar ile kür oranları ile tolerabilite HCV mono-enfekteler ile benzerdir.
 - Bu nedenle tedavi endikasyonları ve rejimleri HCV **mono-enfekteler ile aynıdır.**
- İlaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle tedavi öncesi etkileşim kontrolü yapılması önerilir.
 - <http://www.hep-druginteractions.org/>
 - <http://hiv-druginteractions.org/>

Tedavi Seçimi

IFN-free HCV Treatment Options				
HCV GT	Treatment regimen	Treatment duration & RBV usage		
		Non-cirrhotic	Compensated cirrhotic	Decompensated cirrhotics CTP class B/C
1 & 4	SOF + SMP +/- RBV	GT 4 only: 12 weeks with RBV or 24 weeks without RBV ⁽ⁱ⁾		Not recommended
	SOF/LDV +/- RBV	8 weeks without RBV ⁽ⁱⁱ⁾ or 12 weeks +/- RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 weeks with RBV ^(iv)	
	SOF + DCV +/- RBV	12 weeks +/- RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 weeks with RBV ^(iv)	
	SOF/VEL	12 weeks		12 weeks with RBV
	SOF/VEL/VOX	8 weeks ^(vii)	12 weeks	Not recommended
	OBV/PTV/r + DSV	8 ^(v) -12 weeks in GT 1b	12 weeks in GT 1b	Not recommended
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 weeks in GT 1a	24 weeks in GT 1a	Not recommended
	OBV/PTV/r + RBV	12 weeks in GT 4		Not recommended
	EBR/GZR	12 weeks ^(vi)		Not recommended
	GLE/PIB	8 weeks	12 weeks	Not recommended

Tedavi naif, Metavir F<3
ve bazal HCV-RNA <6
milyon IU/ML ise
RBV'siz

GT1a tedavi
deneyimlilere;
•RBV-12 haftalık
•Direnç yoksa RBV'siz

RBV kullanılamıyorsa
tedavi 24 haftaya
uzatılabilir.



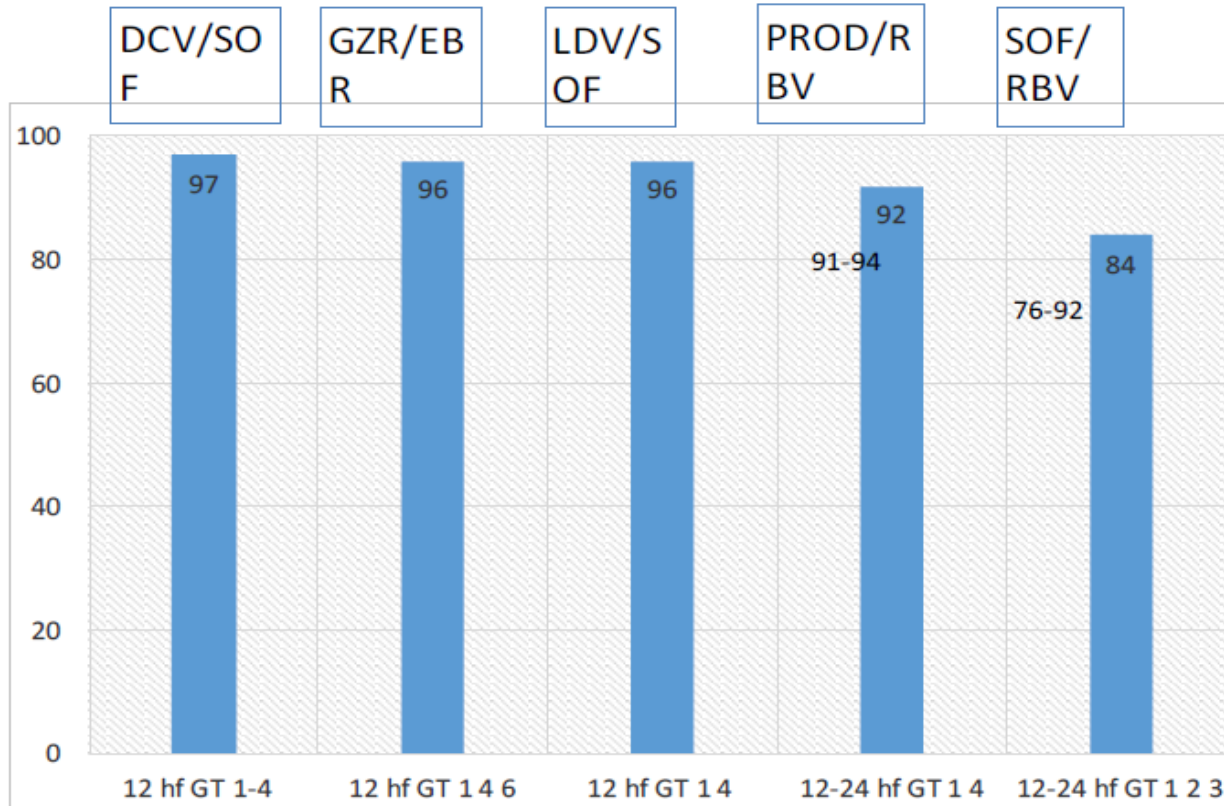
Tedavi Seçimi

IFN-free HCV Treatment Options				
HCV GT	Treatment regimen	Treatment duration & RBV usage		
		Non-cirrhotic	Compensated cirrhotic	Decompensated cirrhotics CTP class B/C
1 & 4	SOF + SMP +/- RBV	GT 4 only: 12 weeks with RBV or 24 weeks without RBV ⁽ⁱ⁾		Not recommended
	SOF/LDV +/- RBV	8 weeks without RBV ⁽ⁱⁱ⁾ or 12 weeks +/- RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 weeks with RBV ^(iv)	
	SOF + DCV +/- RBV	12 weeks +/- RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 weeks with RBV ^(iv)	
	SOF/VEL	12 weeks		12 weeks with RBV
	SOF/VEL/VOX	8 weeks ^(vii)	12 weeks	Not recommended
	OBV/PTV/r + DSV	8 ^(v) -12 weeks in GT 1b	12 weeks in GT 1b	Not recommended
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 weeks in GT 1a	24 weeks in GT 1a	Not recommended
	OBV/PTV/r + RBV	12 weeks in GT 4		Not recommended
	EBR/GZR	12 weeks ^(vi)		Not recommended
	GLE/PIB	8 weeks	12 weeks	Not recommended

Rbv'siz 8 hafta tedavi
sadece siroz
olmayanlarda



HIV/HCV Ko-enfeksiyonu Tedavisinde KVV Oranları



Wyle DL et al, N Engl J Med 2015. Rockstroh JK et al, Lancet HIV 2015. Naggie S et al, N Engl J Med 2015. Sulkowski MS et al, JAMA 2015. Sulkowski MS et al, JAMA 2014.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1

Susanna Naggie, M.D., M.H.S., Curtis Cooper, M.D., Michael Saag, M.D., Kimberly Workowski, M.D., Peter Ruane, M.D., William J. Towner, M.D., Kristen Marks, M.D., Anne Luetkemeyer, M.D., Rachel P. Baden, M.D., Paul E. Sax, M.D., Edward Gane, M.D., Jorge Santana-Bagur, M.D., Luisa M. Stamm, M.D., Ph.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Polina German, Pharm.D., Hadas Dvory-Sobol, Ph.D., Liyun Ni, M.A., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., John G. McHutchison, M.D., Catherine A.M. Stedman, M.B., Ch.B., Ph.D., Javier O. Morales-Ramirez, M.D., Norbert Bräu, M.D., Dushyantha Jayaweera, M.D., Amy E. Colson, M.D., Pablo Tebas, M.D., David K. Wong, M.D., Douglas Dieterich, M.D., and Mark Sulkowski, M.D., for the ION-4 Investigators*

N Engl J Med 2015; 373:705-713 | August 20, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMoa1501315

ION-4

- Ledipasvir-Sofosbuvir
- Genotip-1 hastalar
- 12 hf KVVY %96
 - Sirozlularda %94
 - Tedavi deneyimlilerde %97



Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study

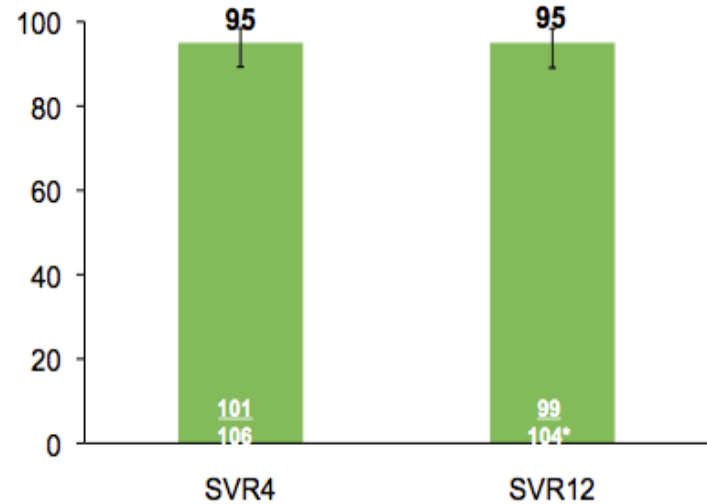
David Wyles,¹ Norbert Bräu,^{2,3} Shyam Kottitil,⁴ Eric S. Daar,⁵ Peter Ruane,⁶ Kimberly Workowski,⁷ Anne Luetkemeyer,⁸ Oluwatoyin Adeyemi,⁹ Arthur Y. Kim,¹⁰ Brian Doehle,¹¹ K. C. Huang,¹¹ Erik Mogalian,¹¹ Anu Osinusi,¹¹ John McNally,¹¹ Diana M. Brainard,¹¹ John G. McHutchison,¹¹ Susanna Naggie,¹² and Mark Sulkowski¹³, for the ASTRAL-5 Investigators

ASTRAL-5

- Sofosbuvir-Velpatasvir
- Genotip 1
- 12 haftalık tedavi
- KVV %95

Results: SVR4 and SVR12

ASTRAL-5 HIV/HCV Coinfection Study



♦ *2 patients pending SVR12 visit, both achieved SVR4

İlaç 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
daclatasvir	↑ ⁱ	↑110% ⁱ	↑	↑41%	↑15%	↓32% ⁱⁱ	↓	↓	↔	↔	E33%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%	↔
elbasvir/ grazoprevir	↑	↑	↑	↑	↑	↓54/83%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	E43%	↔	↔	↔	↔	↓7/14% E34%	↔
glecaprevir/ pibrentasvir	↑	↑553/64%	↑	↑397%/-	↑338/146%	↓	↓	↓	E84%	E	↔	↑205/57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	E29%	↔
parita- previr/r/ ombitasvir/ dasabuvir	↑	↑94% ⁱⁱ	↑	D ^{iv}	↑	^{vi}	↓E	↓E	E ^{vi}	E	↔	↑	E134%	↔	↔	↔	E	↔	↔
paritaprevir/ r/ombitasvir	↑	↑ ⁱⁱ	↑	↑ ^v	↑	^{vi}	↓E	↓E	E ^{vi}	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔	↔
simeprevir	↑	↑	↑	↑	↑	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%	↔
sofosbuvir/ ledipasvir	↑ ^{vii}	↑8/113% ^{vii}	↑ ^{vii}	↑34/ 39% ^{vii}	↔ ^{vii}	↓-/34%	↔	↔	↔ ^{vii}	E	↔	↑36/ 78% ^{vii}	D≈20%	↔	↔	↔	E32%	E ^{vii}	↔
sofosbuvir/ velpatasvir	↔ ^{vii}	↑-/142% ^{vii}	↔ ^{vii}	↓28%/- ^{vii}	↓29%/- ^{vii}	↓-/53%	↓	↓	↔	E	↔	↑ ^{vii}	↔	↔	↔	↔	↔	E ^{vii}	↔
sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑	↑40/93/331%	↑ ^{vii}	↑-/143% ^{vii}	↑	↓	↓	↓	↔	E	↔	↑-/171% ^{vii}	↔	↔	↔	↔	↔	E ^{vii}	↔
sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↔	↔	↔	↔	↔

DAA's

Sosyal Güvenlik Kurumu-Sağlık Uygulama Tebliği

9.9.2017 Güncellemesi

- Kronik Hepatit C Tedavisi
 - Genotip tayini
 - Karaciğer biyopsisi İSHAK skorlamasına göre
 - Tedaviye fibroz evresi ≥ 1 olanlarda başlanır
 - SUT'ta 'non-sirotik olarak tanımlanan grup İSHAK ≤ 3 olanlar

Kompanse siroz (Child A)

- Fibroz evresi ≥ 4 veya
- Plt < 100.000 veya
- PT + ≥ 3 sn uzama koşulu aranır

Dekompanse siroz (Child B ve C)

- Assit veya
- Hepatik ensefalopati veya
- Özefagus varis kanaması koşulu aranır



Sosyal Güvenlik Kurumu-Sağlık Uygulama Tebliği

9.9.2017 Güncellemesi

- Aşağıdaki ilaç şemalarından biri kullanılır
 - İlaç-ilaç etkileşimi belirlenirse reçete bazında alınacak endikasyon dışı onay ile diğer tedavi kullanılabilir

Sosyal Güvenlik Kurumu-Sağlık Uygulama Tebliği

9.9.2017 Güncellemesi

Biyopsi kontrendikasyonları

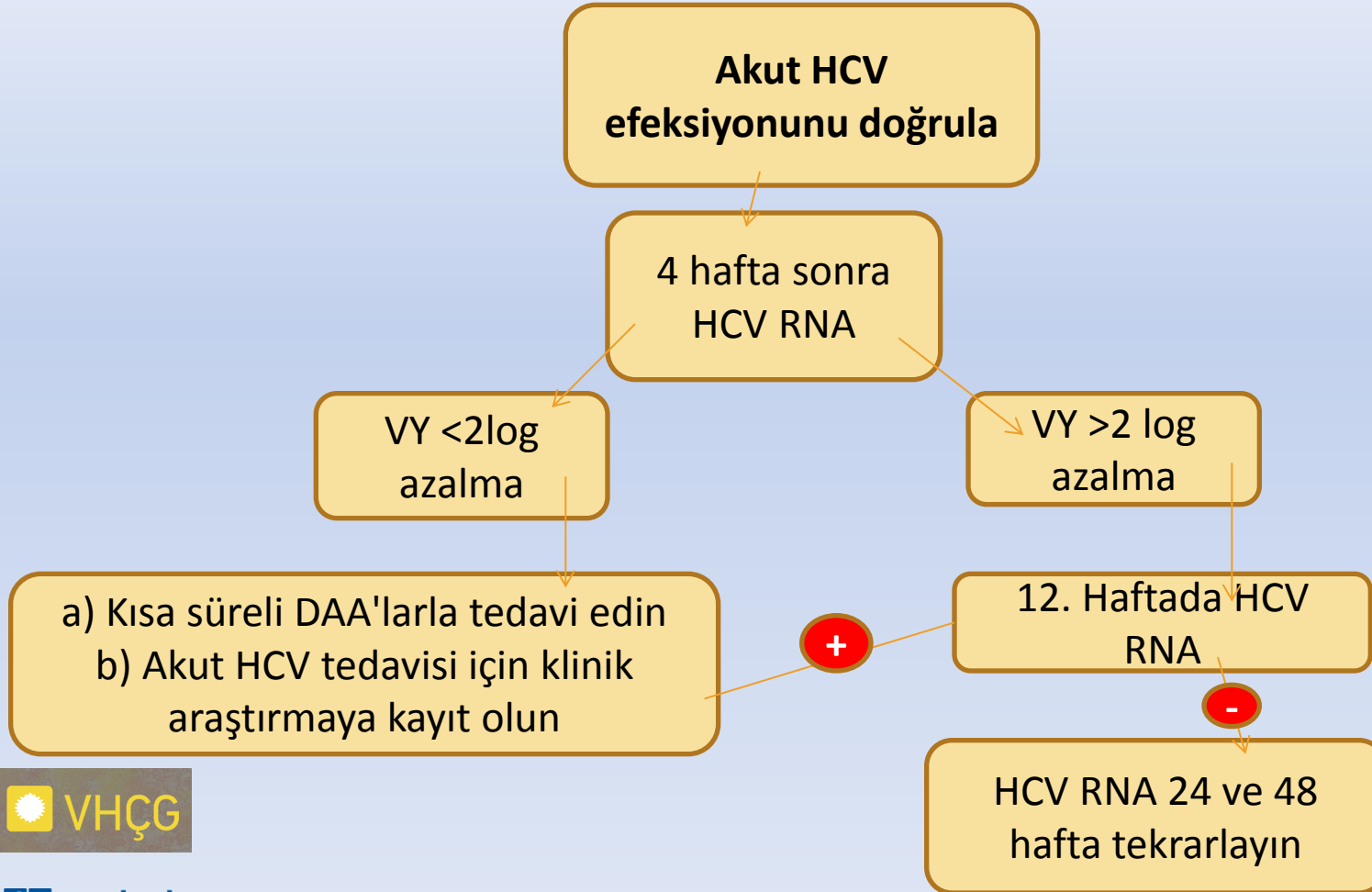
- PT'de >3sn uzama
- PLT <80.000/mm³
- Kanama eğilimini arttıran hastalıklar
- Kronik böbrek yetmezliği
- Böbrek nakli
- Karaciğer sirozu
- Karaciğer nakli
- Gebeler
- Biyopsiye engel olan yer kaplayıcı lezyon
- Biyopsiye engel psikotik bozukluk veya zeka geriliği

Sosyal Güvenlik Kurumu-Sağlık Uygulama Tebliği

9.9.2017 Güncellemesi

1	Genotip 1 hastalarda tedavi;	
a) Nonsirotik hastalarda tedavi;	1-Genotip1b:.	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır
	2- Genotip 1a :	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır
b)Sirotik hastalarda tedavi;	1- Genotip 1a ve Genotip 1b (Child A,B veya C) :	(Sofosbuvir+Ledipasvir) + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.
	2- Genotip 1a ve Genotip 1b (Child A,B veya C) :	(Sofosbuvir+Ledipasvir) ile tedavi süresi toplam 24 haftadır
	3- Genotip 1b (Child A) :	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.
	4-Genotip 1a (Child A) :	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + (Ribavirin) ile toplam tedavi süresi 24 haftadır.

Akut HCV enfeksiyonu



Olgu

	HCV RNA (IU/ml)	ALT (U/L)	AST (U/L)
21.08.2015	131x10 ⁵	231	95
30.09.2015	115x10 ⁵	218	87

Olgu-8.09.2016

- Genotip: 1
- KC biyopsisi: HAI:9/18 Fibrozis:3/6
- DAA: Ombitasvir-Paritaprevir+Dasabuvir+ribavirin (12 h)
- ART: emtricitabine/tenofovir fumarate+ dolutegravir

18.06.2016 Tarihli Değişiklerle SUT Düzenlemeleri

4.2.13.3.2.A.1 – Daha önce Kronik Hepatit C tedavisi almamış hastalarda tedavi

(1) Genotip 1 hastalarda tedavi;

a) Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi; kompanse sirotik ve dekompanse sirotik hastalar (Child Pugh B ve C) için tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 12 hafta veya ribavirinsiz toplam 24 haftadır.

b) Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir ile tedavi;

1) Genotip 1b non sirotik ve kompanse sirotik Child Pugh A hastalar için tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2) Genotip 1a non sirotik hastalar için tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 12 haftadır.

3) Genotip 1a kompanse sirotik Child Pugh A hastalar için tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 24 haftadır.

● Do Not Coadminister ■ Potential Interaction ▲ Potential W
○ Do Not Coadminister ■ Potential Interaction ▲ Potential W

	Elvitegravir/Cobi/FTC/TDF
Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir	●
Ribavirin	◆

Olgu

	HCV RNA (IU/ml)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Tedavi başında	137x10 ⁵	231	95
4.Hafta	saptanmadı	31	21
Tedavi sonu	saptanmadı	21	22
12 hafta sonra	saptanmadı	16	22

Tedavi İzlemi

2. haftada

Hemogram, kreatinin, KC enzimleri

≥ F2

Hemogram, kreatinin, KC enzimleri,
billuribin, albumin, INR **2-4**
haftada/1

HCV RNA

- ✓ 2-4. hafta
- ✓ Uyumluluğu değerlendirmek için
- ✓ Tedavi sonunda
- ✓ Tedavi sonrası 12. haftada

CD4/HIV RNA

Her 12 haftada bir

Tedavi İzlemi

- Tedavi sırasında ALT'de 10 kat artış varsa tedavi hemen **kesilmeli!**
- ALT'deki artış <10 kat semptom +/- billuribin, ALP veya INR'de ciddi artış varsa hemen **kesilmeli!**
- ALT'deki artış <10 kat ve belirtsiz ise yakın takip edilmeli ve 2 haftada bir tekrarlanmalıdır.
 - Eğer devam ediyorsa tedavi kesilmesi **düşünülmeli!**

Tedavi İzlemi

- PrOD rejimi Child B ve C’de ilaca bağlı KC hasarı yapması sebebiyle **kontrendike!**
- Child A(kompanse sirozlu) hastalarda takip edilmeli!

» AASLD/IDSA, <https://www.hcvguidelines.org> Eylül 2017

HCC Taraması

Nasıl tarayalım?

- 6 ayda bir USG ve alfa-fetoprotein
- USG'de şüpheli lezyon bulunduğunda arteriyal fazlı BT veya dinamik kontrastlı MR

dan

Önleme Ve Destek

- Alkol kullanan kişilere psikiyatrik, psikolojik, sosyal ve tıbbi destek sağlanmalıdır.
- Aktif uyuşturucu kullanan kişiler bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir.
- Cinsel bulaşla ilgili yeterli danışmalık sağlanmalıdır.

TEŞEKKÜRLER...

