

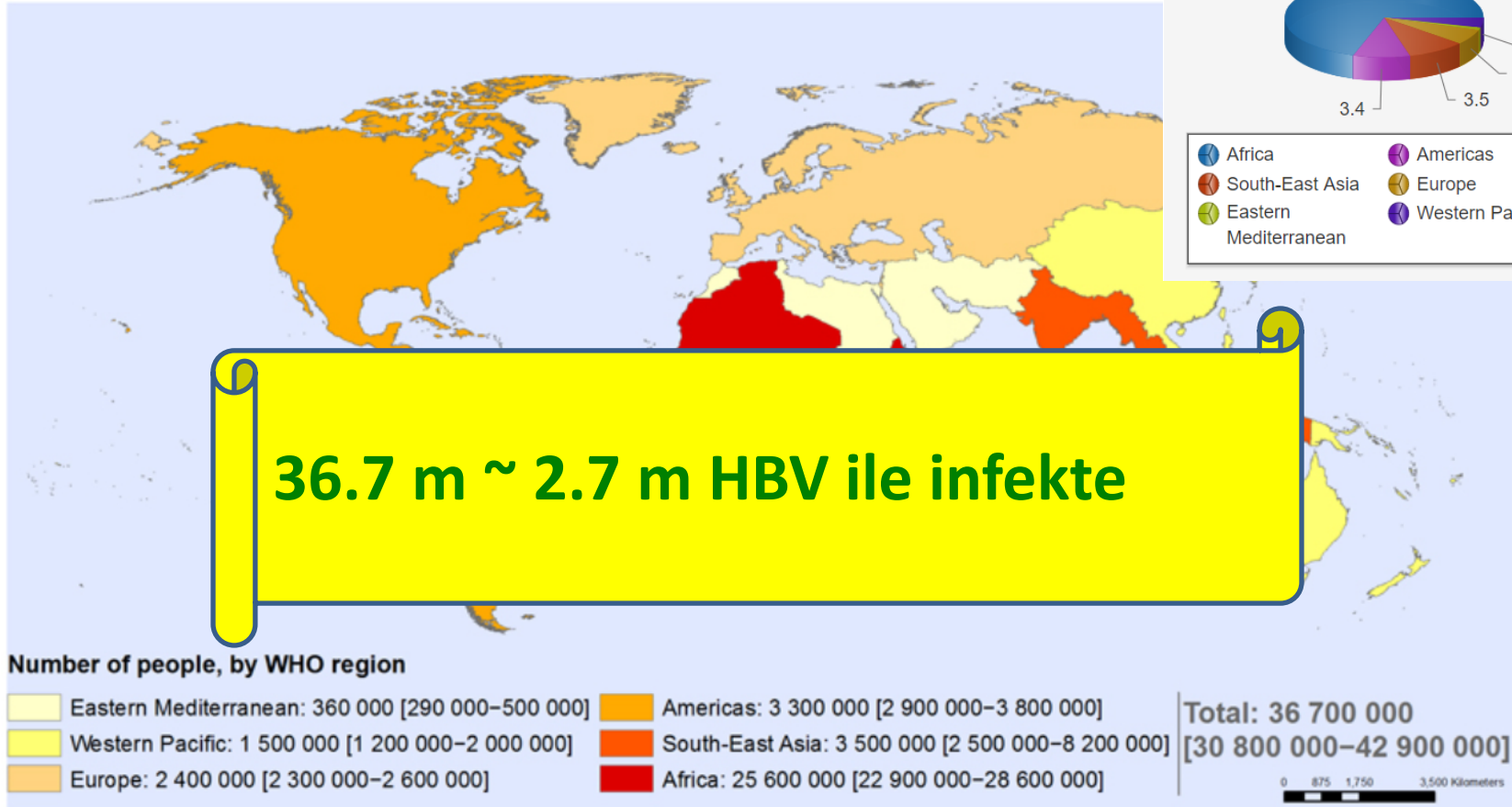
HBV/HIV KOİNFEKSİYONU

DR GÜLE ÇINAR

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ABD

Estimated number of people living with HIV, 2016 By WHO region



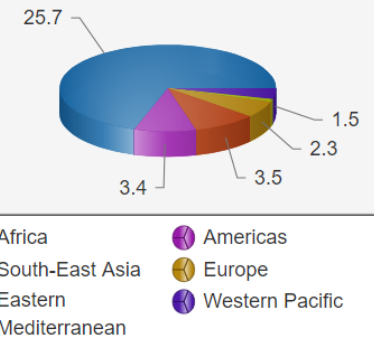
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization



© WHO 2017. All rights reserved.

People living with HIV by WHO region, 2017 (in millions)



VIRAL HEPATITIS B IN THE WORLD

257m
GLOBAL

21m
EASTERN
MEDITERRANEAN

15m
EUROPE

39m
SOUTH-EAST ASIA

HBV prevalansı düşük olan ülkelerde koinfeksiyon oranı %5 - 7
HBV prevalansı yüksek olan ülkelerde koinfeksiyon oranı %10 – 20

**Homoseksüel erkek HIV
olgularında %9-17**

IV ilaç bağımlılarında %7-10

**Heteroseksüel HIV
olgularında %4-6**

60m
AFRICA



BULAŞMAZ...



Kondom ile ilişki



Öpüşmek



Aynı kaptan
yemek ve içmek



Kuaför



Hayvanlar



Elele tutuşmak



Sivrisinek



Kapıkolu



Tuvalet



Aynı sofra



Aynı ortamda
bulunmak

BULAŞABİLİR...



Kondomsuz ilişki



Anneden bebeğe
(Doğum & Süt)



Kanyolu
ortak enjektör

[J Infect Dis.](#) 2003 Aug 15;188(4):571-7. Epub 2003 Aug 5.

Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects.

[Kellerman SE](#)¹, [Hanson DL](#), [McNaghten AD](#), [Fleming PL](#).

⊕ **Author information**

Abstract

We determined incidence and risk factors for acute and chronic hepatitis B virus (HBV) infection and HBV vaccination rates among human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects from the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project, during 1998-2001. Among 16,248 HIV-infected patients receiving care, the incidence of acute HBV was 12.2 cases/1000 person-years (316 cases), was higher among black subjects (rate ratio [RR], 1.4; 95% confidence interval [CI], 1.0-2.0), subjects with alcoholism (RR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.3), subjects who had recently injected drugs (RR, 1.6; 95% CI, 1.1-2.4), and subjects with a history of AIDS-defining conditions (RR, 1.5; 95% CI, 1.2-1.9) and was lower in those taking either antiretroviral therapy (ART) with lamivudine (RR, 0.5; 95% CI, 0.4-0.6), ART without lamivudine (RR, 0.5; 95% CI, 0.3-0.7), or ≥ 1 dose of HBV vaccine (14% of subjects) (RR, 0.6; 95% CI, 0.4-0.9). Prevalence of chronic HBV was 7.6% among unvaccinated subjects. HBV rates in this population were much higher than those in the general population, and vaccination levels were low. HBV remains an important cause of comorbidity in HIV-infected persons, but ART and vaccination are associated with decreased disease.

PMID: 12898445 DOI: [10.1086/377135](#)

Akut HBV Risk faktörleri;

- Zenci ırk, alkol bağımlılığı, iv ilaç bağımlılığı
- Öncesinde AIDS'e bağlı fırsatçı infeksiyon olması

Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review

Hsin-Yun Sun, Wang-Huei Sheng, Mao-Song Tsai, Kuan-Yeh Lee, Sui-Yuan Chang, and Chien-Ching Hung



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Gastroenterology

journal homepage: <https://ees.elsevier.com/ybega/default.asp>



9

Management of hepatitis B in special populations

Kali Zhou, Norah Terrault*

Division of Gastroenterology/Hepatology, University of California San Francisco, USA



Koinfekte hastalarda HBV'e bağı karaciğer hastalığının seyrine bakıldığında;

- Akut HBV infeksiyondan sonra **kronikleşme riski daha yüksek**
- CD4 sayısı düşmesiyle, HBV reaktivasyonu ve anti-HBs kaybı olasılığı artmakta
- Siroz, son dönem karaciğer hastalığı, dekompanzasyon ve HCC daha sık

[AIDS](#). 2017 Sep 24;31(15):2035-2052. doi: 10.1097/QAD.0000000000001574.

HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment.

[Singh KP](#)¹, [Crane M](#), [Audsley J](#), [Avihingsanon A](#), [Sasadeusz J](#), [Lewin SR](#).

⊕ Author information

Abstract

: HIV infection has a significant impact on the natural history of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, with increased levels of HBV DNA, accelerated progression of liver disease and increased liver-associated mortality compared with HBV monoinfection. Widespread uptake and early initiation of HBV-active antiretroviral therapy has substantially improved the natural history of HIV-HBV coinfection but the prevalence of liver disease remains elevated in this population. In this paper, we review recent studies examining the natural history and pathogenesis of liver disease and seroconversion in HIV-HBV coinfection in the era of HBV-active antiretroviral therapy and the effects of HIV directly on liver disease. We also review novel therapeutics for the management of HBV with a particular emphasis on clinical strategies being developed for an HBV cure and an HIV cure and their impact on HIV-HBV coinfecting individuals.

PMID: 28692539 PMCID: [PMC5661989](#) [Available on 2018-09-24] DOI: [10.1097/QAD.0000000000001574](#)

• **HIV-HBV koinfeksiyonu;**

- Daha yüksek HBV DNA seviyeleri
- Hızlı ilerleyen karaciğer hastalığı
- HBV monoinfeksiyonuna kıyasla artmış karaciğer ilişkili mortalite

Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review

World J Gastroenterol. 2014; 20:14598-614.

Hsin-Yun Sun, Wang-Huei Sheng, Mao-Song Tsai, Kuan-Yeh Lee, Sui-Yuan Chang, Chien-Ching Hung

- **Primer HIV** infeksiyonu olan hastalarda HBV koinfeksiyonu **immünolojik progresyon** için bağımsız risk faktörü (HR, 3.46)
- **İsveç çalışması**; HBsAg'nin ART'nin ilk 3 yılında **CD4** sayısının artışı monoinfekte hastalara göre anlamlı düzeyde **olumsuz etkilediği** gösterilmiş.

- HBV, CD4 hücrelerinde azalmaya yol açar.
- HBV X proteini HIV replikasyonunu artırır.
- Hepatitle ilgili karaciğer hasarı ART tolerabilitesini bozar.
- ART yanıtı açısından fark yok.

MAJOR ARTICLE HIV/AIDS

CID 2009;48 (15 June) • HIV/AIDS

Impact of Hepatitis B Virus Infection
on the Progression of AIDS and Mortality
in HIV-Infected Individuals: A Cohort Study
and Meta-Analysis

Georgios K. Nikolopoulos, Dimitrios Paraskevis, Eleni Hatzitheodorou, Zissis Moschidis, Vana Sympa, Xenophon Zavitsanos, Victoria Kalapothaki, and Angelos Hatzakis

HIV doğal olarak hepatotropik bir virüs değil.

Karaciğer hücreleri üzerinde doğrudan sitopatik etkisi var.

Pro-inflamatuvar yanıtta bozukluk ve apoptozda artış

CD4 hücre harabiyetiyle HBs antijenemisinde artış

Akut enfeksiyondan sonra HBV'nin kronikleşmesini artırmakta

HBV/HIV koinfekte hastalarda siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve HCC daha sık

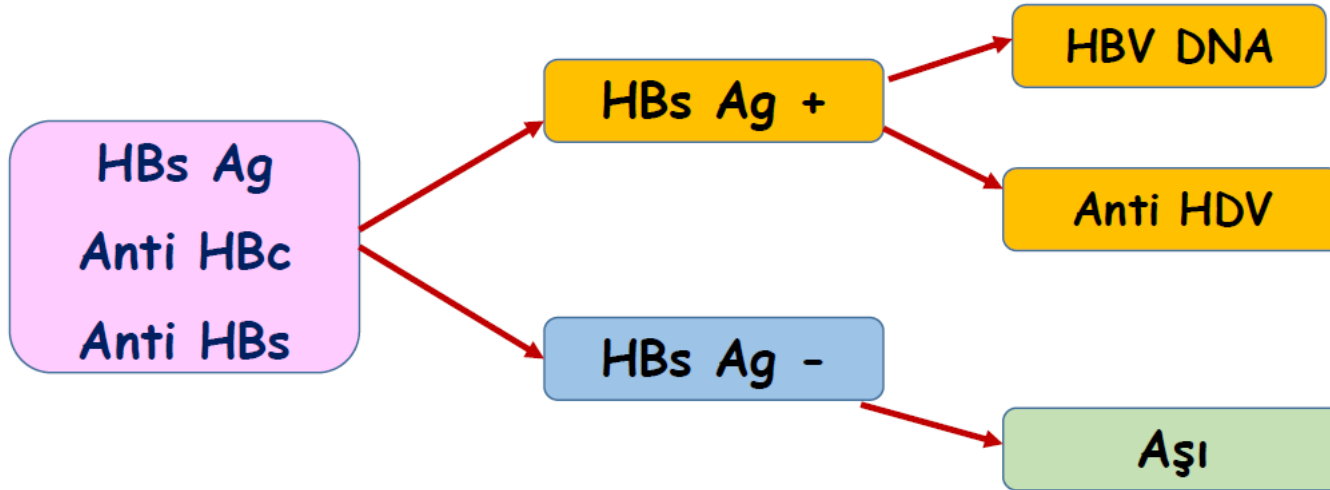
İleri HIV enfeksiyonu, anti HBs pozitif olan bir olguda bile HBV aktivasyonuna yol açabilir.

Gebede koinfeksiyonda HBV DNA pozitifliği ve HBe Ag seviyeleri çok daha yüksek

Pathogenesis of liver disease in HIV-HBV coinfection

Chun HM. J Infect Dis 2012: 185-93

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



Seroloji -

- Temas ve bulaşı önle
- Hastalık gelişimini önle

Seroloji +

- Hemen koinfeksiyon tedavisi başla

HBV Serolojisi Negatif HIV Olguları

- HBV bulaşı açısından riskli davranışlar ve bulaşı önleme yolları anlatılmalı
- Cinsel temas sırasında alınması gereken önlemler
- IV uyuşturucu bağımlılarının enjektör paylaşımının önlenmesi
- Dövme ve piersingden kaçınma
- CD4 düzeyine bakılmaksızın hastalar ilk vizitte aşılanmalı
- İzole anti-HBc pozitifliği olup HBV DNA'sı negatif olanlara da aşı yapılmalı
- HIV pozitif olgularda hepatit aşının immünijenitesi oldukça düşük
- CD4 sayısı düşük olan
- HIV RNA'sı saptanabilir düzeyde olan
- HCV enfeksiyonu da bulunan olgularda
- CD4 sayısı 200 altında olduğunda cevap oranı %25 civarındadır.

Immune Response to Standard Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Patients

Amitis Ramezani¹, Minoo Mohraz², Mohammad Banifazl³, Maryam Foroughi², Ali Eslamifar¹, Arezoo Aghakhani^{1*}

1 Department of Clinical Research, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

2 Iranian Research Center for HIV/AIDS, Tehran, Iran.

3 Iranian Society for Support of Patients with Infectious Diseases, Tehran, Iran.

Accepted Mar. 02, 2015

Abstract

Introduction: Due to their similar routes of transmission, human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) co-infection occurs considerably. HBV infection progresses more rapidly in HIV-infected patients. Therefore, HBV vaccination of all non-immune HIV infected patients is recommended. On the other hand, HIV-infected subjects have suboptimal responses to HBV vaccine. In this study, we aimed to determine the immune responses to standard HBV vaccination in HIV-infected patients. **Methods:** Fifty-six HIV infected patients who lacked evidence of either prior HBV infection or immunity were subjected to standard HBV vaccination, as 3 intramuscular injections of the standard dose (20 µg) of recombinant HBV vaccine at months 0, 1 and 6. Hepatitis B surface antibody (anti-HBs) titers were checked in all cases one month after the vaccination. A protective antibody response was defined as an anti-HBs titer of ≥ 10 IU/L. **Results:** HBV seroprotection was observed in 56.6% of HIV-infected patients. There was no significant difference between cases with and without seroprotection regarding age, sex, possible route of HIV acquisition, CD4 count, receiving antiretroviral therapy (and its duration) and HCV infection. **Conclusion:** Our study confirms previous reports that HIV-infected patients have a lower response rate to the standard HBV vaccination compared to general population. So other strategies are needed to improve the HBV vaccine response rate in HIV cases.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus(HIV), Hepatitis B Virus(HBV), Vaccination.

HBV aşıları HIV (+);

- CD4 $\geq$ 350 ab yanıtı yüksek
- Güvenli
- Hastalık ilerlemesinde etkileri yok
- Yeni adjuvanlar denenmekte (GM-CSF/**CPG 7909**)
- **Standart doza yanıt % 34**
- **Yanıt alınamayanlara çift doz aşı uygulanması durumunda yanıt % 47**
- Çift doz aşı
- **4 doz intradermal aşı (0,1,6,12. ay)**
- Hepatit A aşısı ile kombine aşı
- **Adjuvan eklemesi ile güçlendirilmiş aşı**

HBV/HIV Koinfekte Olgulara Yaklaşım

- HBV/HIV koinfekte olgularda her iki virüsün eş zamanlı tedavisine odaklanılmalı
- Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde noninvaziv metodlar (Fibroscan elastometri) öncelenmeli
- Karaciğer biyopsisi de gerekebilir

Mialhes P, Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients.
J Viral Hepat. 2011;18(1):61-69.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

HIV co-infected patients

Recommendations

- All HIV-positive patients with HBV co-infection should start antiretroviral therapy (ART) irrespective of CD4 cell count (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- HIV-HBV co-infected patients should be treated with a TDF- or TAF-based ART regimen (Evidence level I for TDF, II-1 for TAF, grade of recommendation 1).

- HBV koinfeksiyonu olan tüm HIV pozitif hastalarda CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanmalıdır
- HIV-HBV koinfeksiyonu olan hastalarda TDF yada TAF bazlı ART rejimleri seçilmelidir

- All HIV-positive patients with HBV co-infection should start antiretroviral therapy (ART) irrespective of CD4 cell count (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- HIV-HBV co-infected patients should be treated with a TDF- or TAF-based ART regimen (Evidence level I for TDF, II-1 for TAF, grade of recommendation 1).

**Anti HBV
ilaçlar**

**HBV+HIV
etkili ilaçlar**

**Anti HIV
ilaçlar**

İnterferon α
Lamivudin
Adefovir
Telbivudin
Peginterferon
Tenofovir

Tenofovir
Emtristabin
Lamivudin
Entekavir

Tenofovir
Emtristabin
Lamivudin
Diğer HIV
ilaçları

**Koenfekte olgulara başlanan HAART rejiminde
hem Hepatit B'ye hem de HIV'e karşı etkili en az iki ilaç
yer almalı**

Lok AS, Hepatology. 2009;50:661-662

HBV'ye Etkili Antivirallerin HIV ile Infekte Hastalardaki Etkileri

Characteristics	Interferon alfa-2b ¹	Pegylated interferon alfa-2a ¹	Lamivudine	Emtricitabine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir disoproxil fumarate
Antiviral effect	Immune modulation	Immune modulation	Interference of HBV DNA synthesis	Interference of HBV DNA synthesis	Interference of HBV DNA synthesis	Interference of HBV DNA synthesis	Interference of HBV DNA synthesis	Interference of HBV DNA synthesis
<u>HIV-1 activity</u>	No	No	<u>Yes</u>	<u>Yes</u>	No, at low dose ²	<u>Yes</u>	No ⁷	<u>Yes</u>
Dosage and administration	10 million IU SC or IM 3 times a week	180 mg SC once a week	300 mg/d oral	200 mg/d oral	10 mg/d oral	0.5 mg/d oral ⁵	600 mg/d oral	300 mg/d oral
Defined treatment duration	48 wk	48 wk	Indefinite	Indefinite	Indefinite	Indefinite	Indefinite	Indefinite
Undetectable HBV DNA	-	-	40%-84% at 1 yr	53% at 2 yr	8.6% and 5.7% at 36 wk and 48, respectively ⁸	38% by the end of study (mean follow-up, 74 wk) ⁹	-	Up to 91% at 5 yr
HBeAg seroconversion	0%-20%	0%-20%	22%-35% at 1 yr	14% at 48 wk	9% at 144 wk	-	-	50% of TDF use; 57% of TDF plus FTC use at 5 yr

HBV'ye etkili iki ilaç

- Her iki virusta gelişebilecek **direnç sorununu**
- HBV'ye karşı **IRIS gelişme riskini azaltır.**



EACS European
AIDS Clinical Society

October 2017. Version 9.0.

Treatment of HBV/HIV Co-infection

- TDF intoleransı yoksa, **TDF veya TAF** başlanmalıdır.
- Koinfekte hastalarda **kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri takip edilmelidir.**
- TDF veya TAF kesinlikle verilemiyorsa, 3TC kullanma öyküsü yoksa güçlü bir ART'ye **entekavir eklenmeli**
- **KC sirozu ve düşük CD4 sayısı olanlarda ART'nin ilk aylarında İRİS ve dekompanzasyon gelişimine dikkat**



EACS European
AIDS Clinical Society

October 2017. Version 9.0.

Treatment of HBV/HIV Co-infection

- HBV için düşük potent (3TC gibi) etkili ilaca geçerken **YMDD mutasyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır.**
- HBV tedavisi **hayat boyu verilmelidir.**
- HBeAg veya HBsAg serokonversiyonu olursa en az 1 yıl daha HBV tedavisi **verilmeli**
- Sirozlu hastalarda tedavi asla kesilmemelidir.
- KT veya immünosüpresif (ritüksimab gibi) tedavi alan HBsAg pozitif hastalara HBV-DNA seviyesinden bağımsız olarak TDF/TAF profilaksisi mutlaka eklenmelidir.
- HBV aşılması yapılan ancak antikor oluşmayan hastalarda ART, TDF/TAF içermelidir.



EACS European
AIDS Clinical Society

October 2017. Version 9.0.

Treatment of HBV/HIV Co-infection

Summary: HBV



- All persons with HBV/HIV co-infection should receive ART including TDF or TAF, unless history of tenofovir intolerance.
- Life-long therapy is recommended if anti-HBV nucleos(t)ides are given as part of ART.
- In case of non-response to HBV vaccinations, ART should contain TDF or TAF
- Anti HBV treatment should be considered in selected pts undergoing immune suppression and immunosuppressive chemotherapy

Anti HBV treatment and Immune suppressive Tx or Chemotherapy (CTX)



	Severe immunosuppressive (CTX for Haem. Malignancy or SOT)	Other immunosuppressive Tx (eg Rituximab, anti-TNF)
HBsAg	Add TDF/ TAF	
Anti HBc+/anti HBs±	Add TDF/TAF	Monitoring with HBVDNA or HBsAg; if not possible add TDF/TAF
Anti HBs isolated not vaccinated	Monitoring for HBV reactivation	

- ART başlamadan önce HBsAg (+) tüm hastalarda **HBV DNA** ölçülmelidir **(AIII)**.
- **FTC, 3TC, TDF ve TAF** hem HBV hem de HIV'e etkilidirler. ART NRTI olarak bunları içermelidir **(AI)**.
- TDF veya TAF verilemiyorsa **entekavir** eklenmeli **(BI)**.
- **Entekavir, HIV'e etkili ancak ART olmadan verilirse M184** mutasyon seçimi olabilir, HIV'in 3TC ve FTC direnci **(AII)**.
- HBV tedavisinin kesilmesi reaktivasyona yol açabileceğinden **kesilmemesi**
- HIV'e karşı gelişen **virolojik başarısızlık durumunda ART** modifiye edilecekse **HBV tedavisine devam edilmelidir (AIII)**.

Guidelines HIV. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Considerations for Antiretroviral Use in Patients with Coinfections

“Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome” (IRIS)

- **ART sonrası immün sistem iyileşmesiyle HBV ile ilişkili KC hastalığının alevlenmesi**
- ART başlanmasından **6-12. haftadan sonra CD4 sayısındaki yükselmeye ALT’nin yükselmesi**
- ALT yüksekliği ile birlikte karaciğer sentez fonksiyonlarında (INR ve albumin) bozukluk
- **Akut hepatit B semptom ve bulguları**
- Sirotik olgularda alevlenme **daha ağır**
- IRIS’in ART ilişkili hepatotoksisite ve diğer viral infeksiyonlardan ayrımı zor
- Bu nedenle ART başlandıktan sonra 6. ve 12. haftalarda ALT bakılması önerilmektedir.

Son Dönem Karaciğer Hastaları

- Bu olgularda **interferon kontrendike ancak nükleozid analogları güvenlidir.**
- Olgular hepatologla konsülte edilmeli
- Gereğinde **transplantasyona hazırlanmalı**

2015 Advances in Liver Transplantation

**Role of liver transplantation in human immunodeficiency
virus positive patients**

Deepak Joshi, Kosh Agarwal

**Tablo 2. HIV Pozitif Bireylerde Karaciğer Transplantasyonu için
Kriterler**

Transplant adayı olguların karşılaması gereken kriterler

CD4 > 100 h/ μ L (daha önce fırsatçı enfeksiyon öyküsü olan hastada CD4 > 200 h/ μ L)

HIV viral yük < 50 kopya/mL (ultrasensitif Amplicor Monitor PCR assay)

AIDS tanımlayıcı hastalığının olmaması

IRIS tablosunun bulunmaması

Progressif multifokal lökoensefalopati, kronik intestinal kriptosporidiozis (> 1ay) veya primer SSS lenfoması olmaması

Olgu

- 30 yaşında kadın, ev hanımı
- Evlilik öncesi tarama testinde HIV +
- Eşinde korunmasız cinsel temas öyküsü +
- Herhangi bir şikayeti yok
- Fizik muayene; tüm sistemler doğal

Laboratuvar Değerleri

- BK: 6800
- Parçalı: % 51
- Lenfosit: % 27
- Monosit: % 17
- Trombosit :163000
- **CRP: 38 mg/L**
- **HIV RNA: 742 689 IU/ml**
- **CD4: 378**
- CD8: 618
- CD4/CD8:0.6
- AKŞ: 90 mg/dl
- Üre: 33mg/dl
- Kreatinin: 0.7mg/dl
- **ALT: 93 U/L**
- **AST: 78 U/L**
- GGT: 77 U/L
- ALP: 136 IU/L
- Amilaz 54 IU/L
- LDH 582 U/L
- CPK 27 U/L
- T. Protein:7.7 g/dl
- **Albumin: 3.2 g/dl**
- **T. Bil: 3 mg/dl**
- **İ. Bil: 2.2 mg/dl**
- PT: 21 sn
- INR: 1.89
- Fib: 184
- **HBs Ag+,Anti HBc Ig G +**
- **Anti Hbe +**
- **HBV DNA: 164 000 IU/ml**
- Delta Ag ve Anti Delta –
- Anti HAV Ig G+
- TORCH Ig M -
- VDRL: -

Hepatobilier USG

- **Karaciğer boyutları artmış olup sağ lob kraniokaudal uzunluğu 17 cm'dir.**
- **Yüzeyi düzgündür. Parankim eko şiddeti artmıştır (grade 2 steatoz?)**
- Portal ve hepatik venöz sistem, intrahepatik safra yolları normal
- genişliktedir
- Safra kesesi, koledok ve pankreas normal
- **Dalak boyutları normal olup, konturu düzgün, parankim eko paterni homojen**

- HIV/ HBV koinfeksiyonu
- Emtrisitabin 200 mg
- Tenofovir alafenamid 10 mg
- Elvitegravir 150 mg
- Cobisistat 150 mg
- 6. ay
- HIV RNA: Negatif
- HBV DNA: Negatif

Sonuç olarak

- **HIV pozitifliği saptanan tüm olgular HBV koinfeksiyonu açısından araştırılmalı**
- Olgularda **HAV, HCV ve Delta virus serolojisine** bakılmalı
- HBV serolojik göstergeleri **negatif olan olgular HBV** aşısıyla **bağışıklanmalı**
- Seronegatif olgulara **HAV aşısı yapılmalı**
- Tedavi gerektiren kronik HBV infeksiyonu olan HIV olgularında **CD4 düzeyine bakılmaksızın hemen ART başlanmalı**
- **ART rejimi HBV 'ye etkili en az iki ilaç içermeli**

Teşekkür ederim...

