

HIV ile Yaşayan Bireylerde Diğer Karaciğer Hastalıkları, Hepatotoksisite ve NASH

HIV/AIDS ve Komorbiditeler, Ege Bölgesi Simpozyumu
13-14 Ekim 2023, İzmir



Prof. Dr. Çiğdem Ataman Hatipoğlu

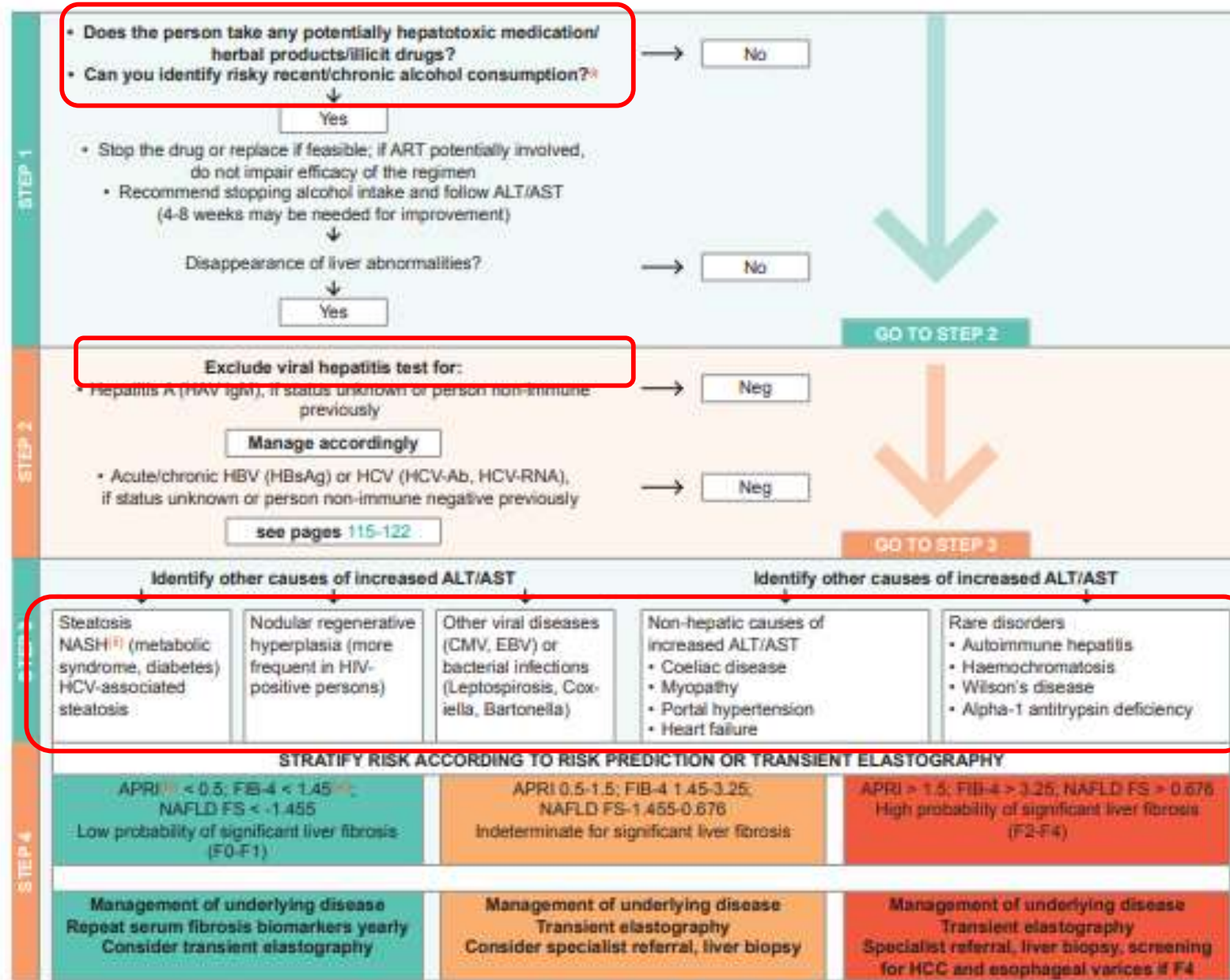
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Karaciğerle ilişkili hastalıklar

- Yüksek oranda morbidite ve mortalite
- AIDS ile ilişkili olmayan ölümlerin ana nedenlerinden birisi (%13-18)
- HIV enfeksiyonu kontrol altında olsa bile normal popülasyona göre KC ile ilişkili hastalıklar ve komplikasyonlar daha sık
- Virüsün kendisine bağlı KC hasarı ve ART toksisitesi
- Genel nedenler: Yaşlanma, alkolizm, viral hepatitler, diyabet, hiperlipidemi, obesite

Work-up and Management of persons with Increased ALT/AST

Identify potential cause of increased liver enzymes, using the following steps:



HIV ile Yaşayan Bireylerde Karaciğer Hastalıkları



- Kronik viral hepatitler
- İnfiltratif karaciğer hastalıkları
- Fırsatçı enfeksiyonlar
- AIDS kolanjiyopati
- İlaç ilişkili karaciğer hasarı
- Hepatik steatoz

İnfiltratif karaciğer hastalıkları

- Hepatobiliyer sisteme metastaz yapabilen kanserler
- **AIDS ile ilişkili kanserler:** Kaposi's sarkoma ve non-Hodgkin lenfoma
 - İnsidansları ART ile azaldı
- **AIDS ile ilişkili olmayan kanserler:** Ör: Akciğer kanseri, viral hepatitlerle ilişkili hepatobiliyer kanser
 - ART ile uzun yaşama bağlı olarak insidansları ve mortalite arttı

Fırsatçı enfeksiyonlar

- MAC
- Histoplazmoz
- Daha az sıklıkta
 - Candida, tüberküloz, Pneumocystis, Bartonella henselae (peliozis hepatis), visseral layşmanyaz

AIDS kolanjiyopati

- Potent ART'den önce AIDS hastalarının dörtte birinde görülürken günümüzde insidansı çok azalmış
- Safra yollarının enfeksiyonla ilişkili darlıklarından kaynaklanan bir safra tıkanıklığı sendromu
- Genellikle CD4 sayısı <100 olan hastalarda
- Etken genellikle *Cryptosporidium parvum*
 - Diğer etkenler *Microsporidium*, CMV, *Cyclospora*, *Isospora*, *Giardia*
 - %20-40 etken belirsiz
- Sağ üst kadranda ağrısı, ateş, ALP yüksekliği, hafif sarılık, ishal
- USG veya BT'de safra yollarında dilatasyon, safra kanalı duvarında kalınlaşma

İlaç ilişkili karaciğer hasarı

- Antiretroviral ilaçlar
- Diğer ilaçlar
 - İzoniazid, flukonazol, trimetoprim sulfametoksazol
 - NSAID, antibiyotikler, antiaritmikler, antikonvulzanlar vb
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, halsizlik, iştahsızlık.
- Ciddi olgularda sarılık. Sarılığı olanlarda mortalite yüksek

İlaç ilişkili karaciğer hasarı

- Bazı antiretroviral ilaçlara (ör: indinavir, atazanavir) bağlı olarak hafif sarılık
 - UDP-glukronil transferazın inhibisyonu nedeniyle indirekt bilirubin artışına bağlı
 - İndirekt bilirubin artışı reversible, karaciğerde hasara neden olmaz, diğer karaciğer testlerinde (transaminazlar, ALP) artışa neden olmaz
- Atazanavire bağlı kolelitiiazis vakaları
 - Kolelitiiazise bağlı komplikasyonlar (kolesistit, kolanjit, akut pankreatit)

İlaç ilişkili karaciğer hasarı

- HIV ile birlikte kronik viral hepatiti olan ve bazal KCFT'de yükseklik olan hastalarda ilaç ilişkili karaciğer hasarı riski, kronik viral hepatiti olmayan hastalara oranla daha yüksek

Soriano V, et al. AIDS 2008;22:1

- HIV ve HBV'ye etkili bir antiretroviral ilaç (TDF, FTC veya LAM) herhangi bir nedenle kesilirse aminotransferazlarda alevlenme görülebilir
- Sirozu olan hastalarda ciddi morbiditeye hatta mortaliteye neden olabilir

İlaç ilişkili karaciğer hasarı

- HIV/HCV koenfekte olan ve tanı anında KC'de belirgin fibrozisi olan hastalarda ART, KC'deki fibroziste iyileşmeye neden olur

Chou CC, et al. J Microbiol Immunol Infect 2016;49:546-53

- HIV/HCV koenfekte hastalarda ART'nin kesilmesi fibroziste artışa neden olur

Thorpe J, et al. AIDS 2011;25:967-75

ART	Hepatotoksisite mekanizması	Klinik-risk
NRTIs	<ul style="list-style-type: none"> • Mitokondriyal toksisite • Hipersensitivite reaksiyonları • Tedavi başlangıcında immün rekonstitüsyon • HBV'li hastalarda HBV'ye aktif tedaviyi kesmeye veya direnç gelişimine bağlı dalgalanma 	<ul style="list-style-type: none"> • AZT, d4T, DDI: belirgin KC toksisitesi, fibrozis • ABC: APRI indeksinde artış • TDF: Hepatotoksisite riski düşük
NNRTIs	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensitivite reaksiyonları • Mitokondriyal toksisite • Direkt kolestatik hasar • İmmün rekonstitüsyon 	<ul style="list-style-type: none"> • EFV, NVP: KC toksisitesi riski var • ETR: KCFT artışı (>5xN artış %2-4) • DOR: KCFT artışı (>5xN artış <%1) • RPV: Hepatotoksisite açısından güvenli (Fibroziste düzelme yapabilir)

ART	Hepatotoksisite mekanizması	Klinik-risk
PIs	<ul style="list-style-type: none">• Direkt toksisite (nadir)• Hipersensitivite reaksiyonları• Tedavi başlangıcında immün rekonstitüsyon	<ul style="list-style-type: none">• ATV, LPV: Orta-ağır hepatotoksisite• IDV, ATV: İndirekt hiperbilirubinemiye bağlı hafif sarılık• DRV: Hepatotoksisite riski düşük
INIs	<ul style="list-style-type: none">• Tedavi başlangıcında immün rekonstitüsyon	<ul style="list-style-type: none">• Güvenli• ALT yüksekliği
Giriş inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensitivite reaksiyonları• Tedavi başlangıcında immün rekonstitüsyon	<ul style="list-style-type: none">• Maraviroc: Hipersensitivite veya ilaç etkileşimlerine bağlı hepatotoksisite olabilir

Dose Adjustment of ARVs for Impaired Hepatic Function

NRTIs		PIs	
ABC	Child-Pugh Class A: 200 mg bid (use oral solution) Child-Pugh Class B or C: contraindicated	ATV	Child-Pugh Class A: no dose adjustment Child-Pugh Class B: 300 mg qd (unboosted) Child-Pugh Class C: not recommended
FTC	No dosage adjustment	ATV/c	Child-Pugh Class A: no dosage adjustment Child-Pugh Class B or C: not recommended
3TC	No dosage adjustment	COBI	Refer to recommendations for the primary PI
TAF	No dosage adjustment	DRV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: not recommended
TAF/FTC	No dosage adjustment	DRV/c	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: not recommended
TDF	No dosage adjustment	TAF/FTC/DRV/c	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: not recommended
TDF/FTC	No dosage adjustment	LPV/r	No dosage recommendation; use with caution in persons with hepatic impairment
ZDV	Reduce dose by 50% or double the interval between doses if Child-Pugh Class C	RTV	Refer to recommendations for the primary PI
NNRTIs		AI	
EFV	No dosage adjustment; use with caution in persons with hepatic impairment	FTR	No dosage adjustment
TDF/FTC/EFV		FI	
ETV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data	ENF	No dosage adjustment
NVP	Child-Pugh Class B or C: contraindicated	EI	
RPV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data	Ibalizumab	No dosage adjustment
TAF/FTC/RPV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data	CCR5 inhibitor	
TDF/FTC/RPV	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data	MVC	No dosage recommendations. Concentrations will likely be increased in persons with hepatic impairment
TDF/3TC/DOR	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data	INSTI	
DOR	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data	RAL	No dosage adjustment
		EVG	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
		DTG	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
		BIC	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data, not recommended
		TAF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
		TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
		ABC/3TC/DTG	Use separate compounds and refer to those adjustments
		TAF/FTC/BIC	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data
		CAB	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no data

NAFLD

- Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)
- **Yağlı karaciğerin en sık nedeni**
- Karaciğerde yađlanma var İltihabi infiltrasyon yok
Aşırı alkol tüketimi yok
Viral hepatit yok
Diğer karaciğer hastalıkları yok
- Genel popölasyonda NAFLD prevalansı %25
- HIV-pozitif hastalarda NAFLD prevalansı %30-40
- KC enzim anormalliği olan HIV enfekte hastaların yarısında NAFLD

NAFLD'nin tanımı

- Hepatositlerin $>5\%$ 'ini tutan hepatik steatoz
 - Histopatolojik olarak veya görüntüleme ile
- Sıklıkla metabolik sendromun componentlerinin eşlik etmesi
- Hem sekonder nedenler, hem de alkolik yağlı karaciğer hastalığı dışlanmalı
 - Günlük alkol kullanımı kadınlarda ≥ 20 g/gün ve erkeklerde ≥ 30 g/gün

NAFLD önemi

- NAFLD, siroza, karaciğer kanserine ve mortaliteye yol açabildiği için önemli bir sağlık sorunu

Lui G et al. 2016; 44(4): 411-21.

Patel YA et al. Gastroenterology. 2017; 153(3): 621-5.

Younossi Z et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 15(1): 11-20.

- NAFLD varlığı kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkması için de bağımsız bir risk faktörü

Adams LA et al. Gut. 2017; 66(6): 1138-53.

NAFLD risk faktörleri

- Obezite, tip 2 DM, HT, dislipidemi, metabolik sendrom, insülin direnci, mitokondriyal hasar ve genetik faktörler NAFLD ile ilişkili durumlar

Ampuero J, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:1260-70

Ooi GJ, et al. Obes Surg. 2019;29:99-108

Sears S, et al. AIDS Behav. 2019;23:2916-25

Coronel-Castillo CE, et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13:531-40

NAFLD risk faktörleri

- HIV'in kendisi de NAFLD gelişimi için başlı başına risk

van Welzen BJ, et al. Infect Dis Ther. 2019;8:33-50

Papagianni M, Tziomalos K. AIDS Rev. 2018;20:171-3

- HIV/HCV koenfekte hastalarda steatoz riski daha yüksek ve steatoz, daha yüksek fibrozis evreleriyle ilişkili

Gaslightwalal, et al. J Hepatol 2006;44:1026

McGovern BH, et al. Clin Infect Dis 2006;43:364

HIV/AIDS Hastalarında Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri

Prevalence and Related Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In HIV/AIDS Patients

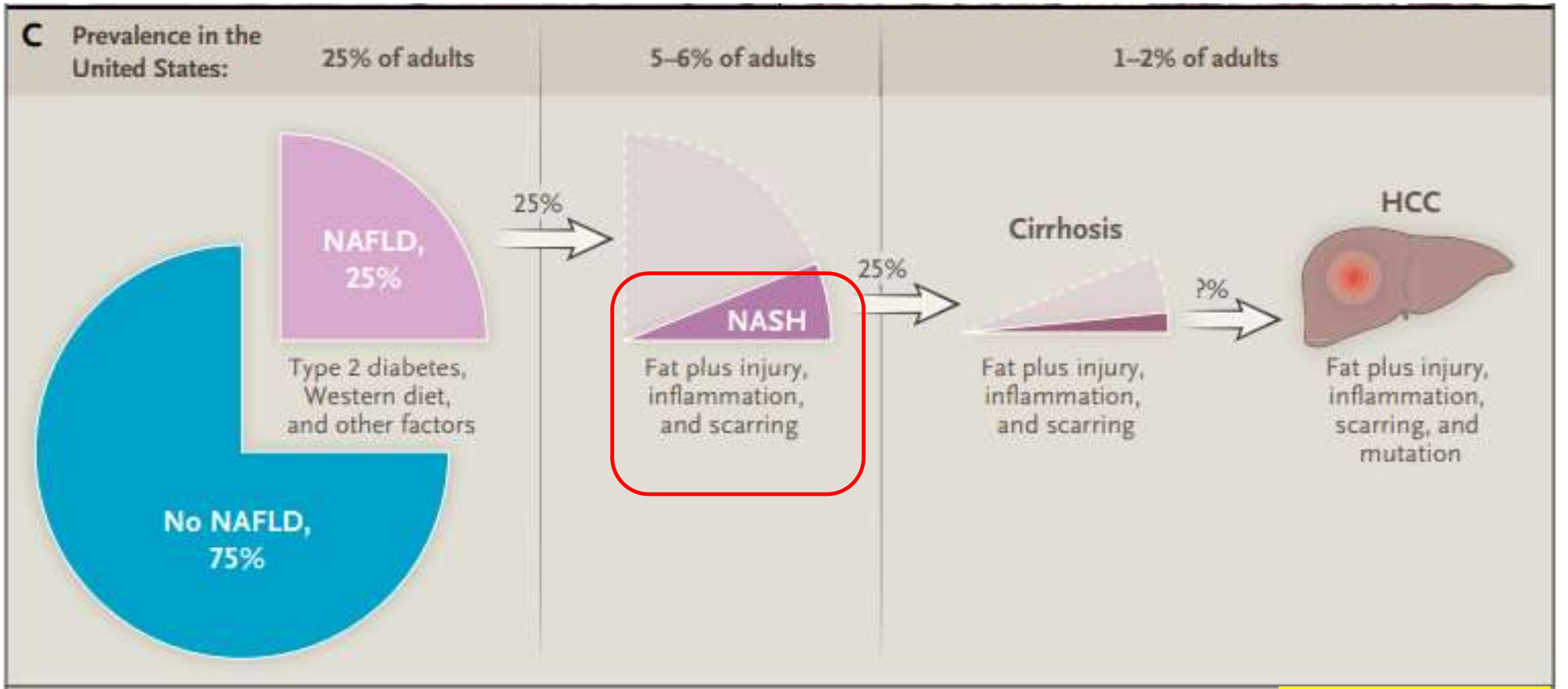
Figen Sarıgül , Mustafa Deniz 

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

- 358 hastadan 118 (%33)'inde NAFLD tanısı
- Obezite NAFLD olanlarda %10.2, NAFLD olmayanlarda %3.1 (p=0.021)
- DM ve HT olanlarda NAFLD oranı anlamlı olarak yüksek (p<0.05)
- Çok değişkenli analizde yaş, glikoz ve trigliserid değerlerinde 1 mg/dl artış ve ALT/AST'de 1 birim artış NAFLD ile ilişkili

NAFLD

- NAFLD
- NASH (inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşmayla karakterize)
- Karaciğer stellat hücrelerinin aktivasyonu
- Fibrojenез
- Siroza kadar ilerleyen tablolar



Erken dönem
KC hasarı

Steatohepatit

Siroz

Geç dönem
KC hasarı

NASH

- Çoğunda eşlik eden hastalıklar
 - Alkolik yağlı karaciğer hastalığı
 - İlaça bağlı yağlı karaciğer hastalığı
 - HCV ile ilişkili yağlı karaciğer
- Erken-NASH: Fibrozis F0-F1
- Fibrotik-NASH: Fibrozis F2-F3
- Sirotik-NASH: Fibrozis F4
- Hepatosellüler karsinom: Siroz olmadan da gelişebilir

Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection

Maurice, James B.^a; Patel, Ameer^b; Scott, Alasdair J.^c; Patel, Krish^d; Thursz, Mark^a; Lemoine, Maud^a

Author Information 

AIDS 31(11):p 1621-1632, July 17, 2017. | DOI: 10.1097/QAD.0000000000001504

- Meta-analizde 10 çalışma değerlendirilmiş
- NAFLD: %35, NASH: %42
- Yüksek VKİ, bel çevresi, tip 2 DM, TG ve CD4 sayısının yüksek olması NAFLD gelişimi için risk faktörleri
- HIV viral yükü, HIV tanısı aldıktan sonra geçen süre ve antiretroviral tedavi süresi karaciğer yağlanması için risk faktörü olarak bulunmamış



NIH Public Access

Author Manuscript

J Acquir Immune Defic Syndr. Author manuscript; available in PMC 2009 November 25.

Published in final edited form as:

J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 April 15; 50(5): 464–473. doi:10.1097/QAI.0b013e318198a88a.

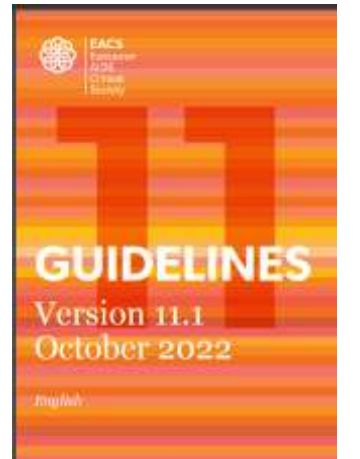
Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) among HIV-Infected Persons

Nancy Crum-Cianflone, MD MPH^{1,2,3}, Angelica Dilay, MPH³, Gary Collins, MS⁴, Dean Asher, MD⁵, Richard Campin, MD⁵, Sheila Medina^{1,2}, Zach Goodman, MD⁶, Robin Parker, MD⁵, Alan Lifson, PhD⁴, Thomas Capozza, MD⁷, Mary Bavaro, MD¹, Braden Hale, MD MPH^{1,2}, and Charles Hames, MD⁷

- 216 HIV ile infekte hastanın %31'inde ultrasonla NAFLD saptanmış
- Çok değişkenli analizlerde bel çevresinin artışı, yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri steatozun derecesi ile ilişkili
- Afrikalı Amerikalılarda beyaz ırka göre NAFLD sıklığı daha düşük
- CD4 sayısı, HIV viral yükü, HIV infeksiyonunun süresi veya antiretroviral tedavi NAFLD ile ilişkili bulunmamış

NAFLD, tarama

- Hepatik steatozu olan hastaların çoğu asemptomatik
 - Görüntüleme tetkiklerinde tesadüfen yağlı KC görülür
 - GIS semptomları veya KC enzim yüksekliği araştırırken tespit edilebilir
- Genel popülasyonda veya belirli alt gruplarda NAFLD için evrensel tarama yapılmasını öneren bir kılavuz yok
- EACS Kılavuzu, metabolik sendromlu HIV ile infekte hastalarda ultrasonografi kullanarak NAFLD taramasını önermektedir
 - Etkili ART'nin başlatılmasıyla AIDS ile ilişkili ölümlerde dramatik bir şekilde azalma
 - Karaciğerle ilgili morbidite ve mortalitede artış



NAFLD, tanı

- Karaciğer biyopsisi karaciğer yağlanması tanısında altın standart
 - İnvazif bir yöntem
 - Hemoraji gibi riskleri var
 - Ağrıya neden oluyor
 - KC biyopsisi epidemiyolojik tarama aracı olarak yararlı değil
- Düşük maliyeti, güvenilirliği ve erişilebilirliği nedeniyle, ultrason klinik uygulama ve popülasyon taramalarında yağlı karaciğer tanısı için tercih edilen görüntüleme tekniği

HIV ile yaşıyan bireylerde NAFLD tanı

Obez, metabolik sendrom, sürekli ALT yüksekliği

- Ultrason: ilk tercih edilen yöntem (>%5 steatoz)
- FIB-4 (serumda biyokimyasal skorlamalar):
 - **FIB-4 skoru: Yaş (yıl) x AST (U/L) / Trombosit ($10^9/L$) x ALT (U/L)**
 - Fibrozise ilerleme riskini periodik olarak (3 yıl ara ile)
 - FIB-4 $\leq 1,3$: ileri fibrozis için düşük riskli
 $\geq 2,67$: ileri fibrozis için yüksek riskli

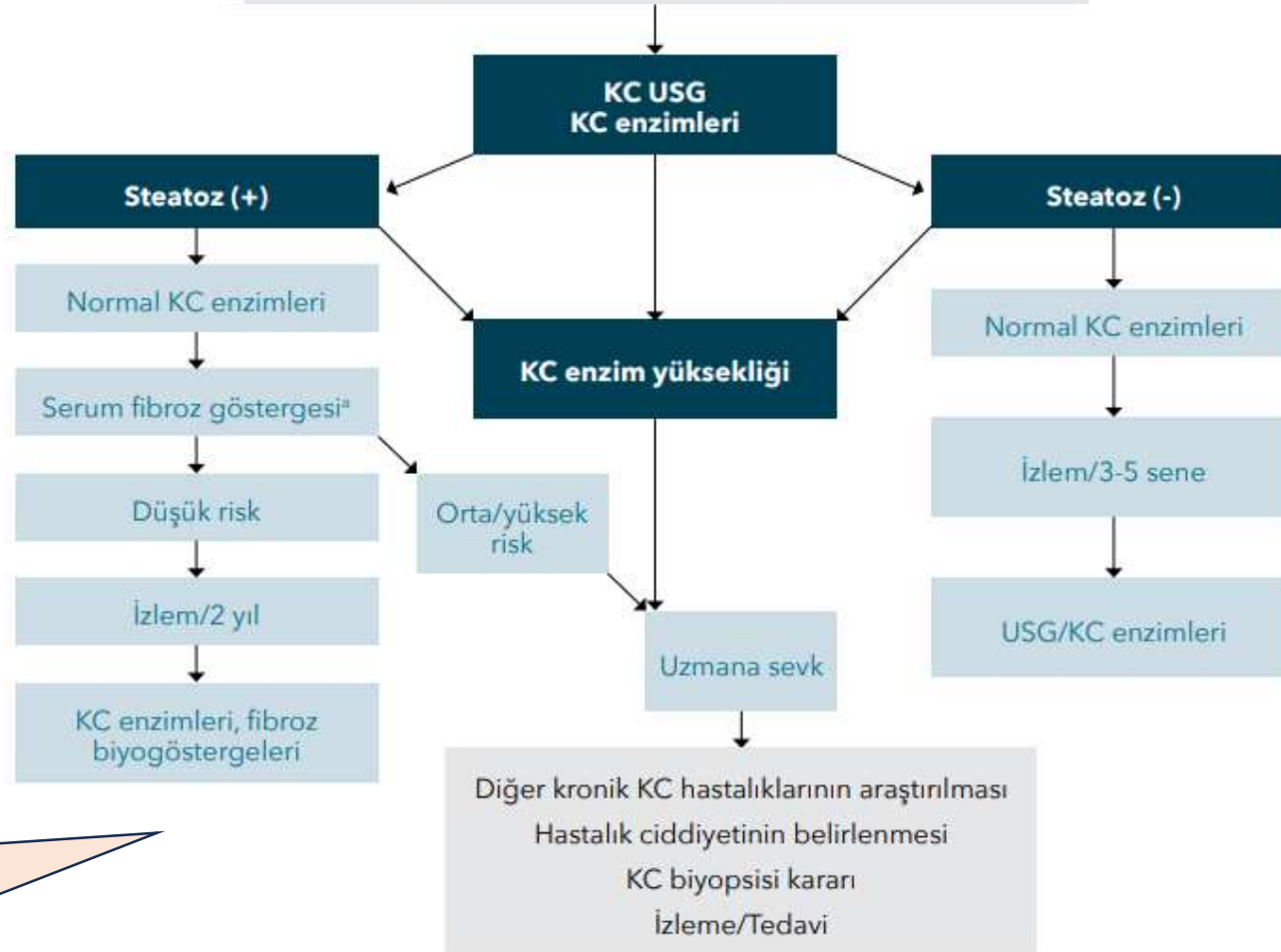
HIV ile yaşayan bireylerde NAFLD tanı

- “Transient elastografi” (Fibroscan):
 - FIB-4 $\geq 2,67$ ise bu yöntemle deęerlendirilir
 - $>7,8$ Kpa ileri fibrozis, bu hastalar hepatoloji kliniklerinde izlenmeli
- Karaciğer biyopsisi: Steatoz, hepatositlerde balonlařma, lobüler yangı

Metabolik sendrom

İnsülin direnciyle ilişkili aşağıdaki 5 faktörden ≥ 3

1. Bozulmuş açlık glikozu veya tip-2 diyabet
2. Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
3. HDL düşüklüğü (E < 40 , K < 50 mg/dL)
4. Obezite: Bel çevresi (E ≥ 102 cm, K ≥ 88 cm, BKE ≥ 30)
5. Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) veya antihipertansif almak



NAFLD-Fibrozis skoru,
FIB-4 veya ticari testler
(Fibro Test vb)

- Hiperlipidemi varsa statin
- DM, HT
- Alkol
- Kilo kontrolü

NAFLD, tedavi

- **Yaşam biçimi değişikliği:**
 - Tedavinin omurgası.
 - Vücut ağırlılığının azaltılması (6 ayda vücut ağırlılığının >%5'inin kaybı)
- **Diyet:**
 - Akdeniz diyeti
- **Diyet + giderek arttırılan aerobik ve direnç egzersizleri:**
 - Santral obezitesi olanlarda kalori kısıtlaması (500-1000/gün) vücut ağırlılığının %7-10'unun kaybı.
 - Haftada 5 günde toplam 150-200 dakika aerobik fiziksel aktivite (orta tempolu yürüyüş).

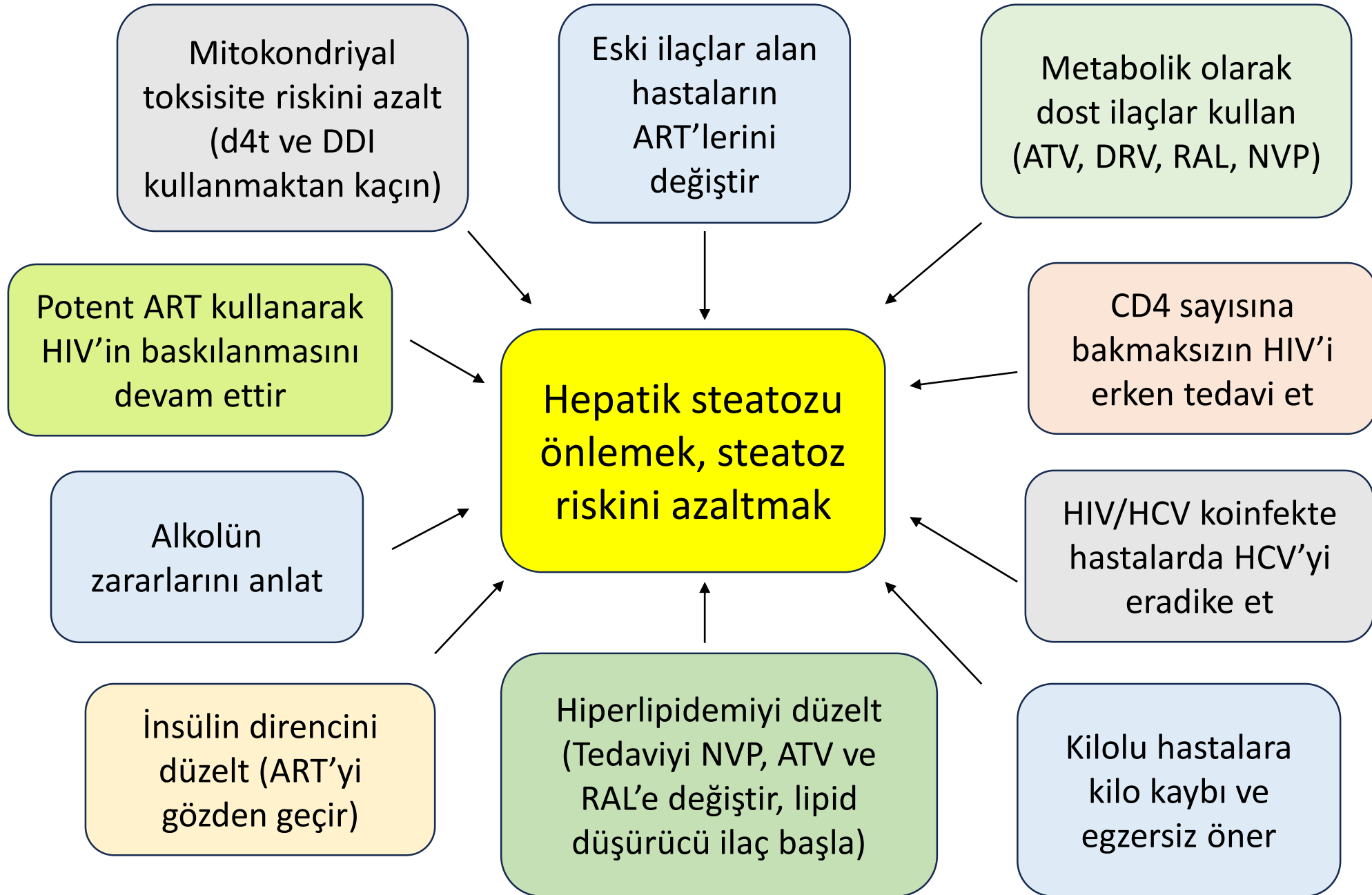
NAFLD, tedavi

- **Farmakoterapi:**

- NASH olan hastalara sınırlandırılmalıdır (özellikle fibrozis \geq F2, diyabetikler, metabolik sendromu olanlar, ALT yüksekliği devam edenler ve yüksek nekroenflamasyonu olanlar)
- Piyoglitazon (anti-diyabetik), E vitamini ve bariyatrik cerrahi gibi seçenekler hepatologla tartışılmalı

- **Statinler:**

- Endikasyonu varsa güvenle kullanılabilir.





Teşekkürler...