

XIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonu Sürecinde Özel Hasta Grupları

29 EYLÜL-1 EKİM 2023
Kayseri Şehir Hastanesi

 **VHÇG** KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



HIV/HBV KOİNFEKSİYONUNDA TEDAVİ

Doç.Dr. Güle ÇINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

- 84 yaş erkek hasta
- Trompet sanatçısı
- Ateş, yaygın kemik ağrıları ve cilt döküntüsü
- VI: 38.5 °C
- TA: 100/70 mmHg
- Kalp atım hızı: 98/dk
- Solunum sayısı: 18/dk



- Cilt muayenesi:

Tüm vücutta yaygın toplu iğne başı büyüklüğünde makülopapüler döküntü

- Abdomen muayenesi:

Karaciğer kosta altında 2 cm ele geliyor.

Traube kapalı

Laboratuvar Parametreleri	Değer
Kreatinin	1.1 mg/dL
Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)	72 mL/dk
Aspartat amino transferaz (AST)	48 IU/L
Alanin amino transferaz (ALT)	48 IU/L
Alkalin fosfataz (ALP)	130 U/L
Gama-glutamil transferaz (GGT)	
Hemoglobin	
Lökosit	
Lenfosit	
Platelet	
C reaktif protein (CRP)	
Sedimentasyon hızı (ESH)	

Abdomen ultrasonografi (USG):

Safra kesesinde taş veya çamur yok

Karaciğer parankimi homojen görünümde

Karaciğer boyutu 16,5 cm ile artmış.

Karaciğerde patolojik kontrastlanan alan, yer kaplayıcı oluşum izlenmemiştir.

Dalak boyutu 14 cm ile artmıştır.

Hepatosplenomegali

Levofloksasin 1x750 mg tablet

İç hastalıkları poliklinik kontrolü

Dermatoloji poliklinik kontrolü

İç Hastalıkları Polikliniği

- Anamnez: 3 aydır halsizlik, iştahsızlık ve kemik ağrıları
Son 3 ay içinde istemsiz 8 kg kadar kilo kaybı
Yakın zamanda gelişen döküntü ve üşüme, titreme ile yükselen ateş
- 4 yıldır HT ve 1 yıldır KAH tanıları nedeniyle kardiyoloji polikliniğinde takipli
- 2021 yılında akut koroner sendrom nedeniyle stent takılma öyküsü (+)
- Kullandığı ilaçlar: Metoprolol 1x50 mg
Asetil-salisilik asit 1x100 mg
Perindopril 1x5 mg



FM:

Gövde anterior ve posteriorda yoğunlukta olmak üzere bilateral alt ekstremitte proksimallerinde makülopapüler döküntüler

Oral ve genital mukozaları doğal

Batın palpasyonunda karaciğer kosta altında 1,5 cm olarak ele gelmekte, traube kapalı



Laboratuvar Parametreleri	Değer
Kreatinin	1.1 mg/dL
GFH	72 mL/dk
AST	52 IU/L
ALT	52 IU/L
ALP	138 U/L
GGT	64 U/L
Hb	10.8 g/dL
Lökosit	4400 /mm ³
Lenfosit	1100 /mm ³
Plt	98000 /mm ³
CRP	104 mg/L
ESH	34 mm/saat



- sT3: 3.3 pg/mL
- sT4: 1 ng /mL
- TSH: 4 mIU/L

CEA
CA 19-9
CA 72-4
AFP
tPSA/sPSA
CA 125

- HBsAg: Pozitif
- Anti-HBs: Negatif
- Anti-HCV: Negatif

- Anti CMV Ig M: Negatif
- Anti CMV Ig G: Pozitif

- Anti-VCA Ig M: Negatif
- Anti-VCA Ig G: Pozitif
- Anti-EBNA 1 Ig G: Pozitif

- Anti-HDV: Negatif

- HBV DNA

- PT: 15 sn

- aPTT: 34 sn

- INR: 1.34

Anti Mitokondriyal Antikor: Negatif
Anti DsDNA: Negatif
Anti DüzkasAntikoru (ASMA):Negatif
Anti Nükleer Antikor (ANA):Negatif

Rose Bengal testi: Pozitif
Brusella tüp aglütinasyon testi: Negatif

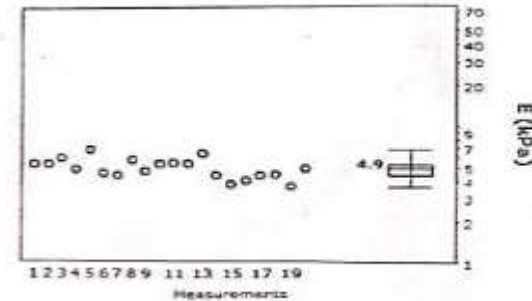
Quantiferon: Pozitif

- HBsAg: Pozitif
- HBeAg: Negatif
- Anti-HBe: Pozitif
- Anti-HBs: Negatif

• HBV DNA: 45 000 IU/L

Transient Elastografi
(Fibroscan):

$E(\text{kPa}) = 4.9$





Entekavir 0.5 mg tablet

Dermatoloji Polikliniği

- Cilt prick testi: Negatif
- Cilt biyopsisi

Anti-sifiliz IgM: Pozitif

Anti-Sifiliz Ig G: Pozitif





İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği

- 4 ay önce korunmasız heteroseksüel cinsel ilişki
- VDRL
- Anti-HIV

- VDRL: Pozitif
- Anti-HIV → Doğrulama Testi
- HIV RNA
- TPHA: 1/80 Pozitif
- Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite

- Hastaya penisilin yapıldıktan sonra döküntülerinde artış, bulantı-kusma ve ateş gözlemlendi.
- Dermatoloji konsültasyonu → Jarish-Herxheimer reaksiyonu
- 24 saat içinde genellikle kendiliğinden düzelmeleri nedeniyle yakın takip ve viseral tutulumlar açısından takip
- Hastanın reaksiyonu 24 saat içinde geriledi.



- HIV RNA: 286 132 IU/ml

- CD4+ T lenfosit: 375 /mm³

- Tenofovir disoproksil + Emtrisitabin / Dolut

The screenshot displays a web-based drug interaction checker interface. It is divided into three main sections: HIV Drugs, Co-medications, and Drug Interactions.

- HIV Drugs:** A search bar contains 'dolut.'. Below it are radio buttons for 'A-Z', 'Class', and 'Trade'. A list of HIV drug combinations is shown with checkboxes and information icons:
 - Emtricitabine/Tenofovir-DF (FTC/TDF, PrEP)
 - Dolutegravir (DTG)
 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC)
 - Dolutegravir (DTG)
 - Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC)
 - Dolutegravir/Rilpivirine (DTG/RPV)
- Co-medications:** A search bar contains 'acetylsalicylic acid'. Below it are radio buttons for 'A-Z', 'Class', and 'Trade'. A list of co-medications is shown with checkboxes and information icons:
 - Metoprolol
 - Perindopril
- Drug Interactions:** A checkbox is checked for 'Check HIV/ HIV drug interactions'. A blue button says 'Switch to table view' and a grey button says 'Reset Checker'. Three interaction results are shown, each with a green 'No Interaction Expected' banner:
 - Interaction between Dolutegravir (DTG) and Metoprolol.
 - Interaction between Dolutegravir (DTG) and Perindopril.
 - Interaction between Emtricitabine/Tenofovir-DF (FTC/TDF, PrEP) and Metoprolol.Each result includes a 'More info' dropdown menu.

HIV ve HBV Koinfeksiyonu

HIV'in etkisi

- CD4+ T hücrelerinin HIV tarafından yok edilmesi bağışıklık sistemini zayıflatır. Konağın immün yanıtı etkilenerek HBV infeksiyonunun progresyonunu hızlandırır.
- HIV'in neden olduğu immünosüpresyon, HBV infeksiyonunun doğal seyrinin zaman ilişkisini bozmaktadır.
- Akut HBV infeksiyonundaki doğal süreçte gözlenen serolojik, biyokimyasal, immünolojik ve moleküler faktörler HIV ile infekte bireylerde farklıdır.
- HBV bulaşı sonrası kronik hepatit B gelişme riski, HIV ile infekte kişilerde HIV negatif bireylere oranla 6 kat daha fazladır.

- HBV/HIV koinfekte kişilerde daha düşük HBeAg ve/veya HBcAg klirens oranı ve anti-HBe ve anti-HBs serokonversiyonu, daha yüksek HBV DNA replikasyon oranları gözlenmiştir.
- HIV ve HBV ile kronik olarak infekte olanlarda, hepatit B e antijeni (HBeAg) klirens oranı, tek başına HBV ile enfekte olmuş bireylere göre 5 kat daha düşüktür.
- HIV virolojik başarısızlığı durumunda okült hepatit B infeksiyonu, kronik HBV infeksiyonunun re-aktivasyonu (ters serokonversiyon) ve fulminat hepatit gözlenir.

HBV'nin etkisi

- HBV infeksiyonunun da HIV'in doğal seyri üzerinde olumsuz etkileri vardır.
- Kronik HBV hastalarında bağışıklık sisteminin kalıcı aktivasyonu, HIV viral replikasyonunda artışla sonuçlanacaktır.
- HBV, HIV-1 long terminal repeat (LTR) promoteri de dahil olmak üzere birçok heterolog promoteri aktive ettiği bilinen X genini (HBx) kodlar.
- HIV-1 gen ekspresyonu, çeşitli transkripsiyon faktörü bağlama bölgelerinden zengin olan LTR promoteri tarafından kontrol edilir.
- Genetik alt tip B'nin HIV-1 LTR dizisi, alt tip C'den önemli ölçüde farklıdır
- Bu nedenle HBx'in promoter aktivitesi üzerinde farklı etkileri olabileceğini varsaymak mantıklıdır.

Gupta, et al. X Protein of hepatitis B virus potently activates HIV-1 subtype C long terminal repeat promoter: implications for faster spread of HIV-1 subtype C. AIDS: 2007; (21):11:1491-1492.

- Daha kötü k
ilerleme, he

- Karaciğer h
kalitesini iy
pozitif hast



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).

ık

şam
ı HIV

- Emtrisitabin (FTC), lamivudin (3TC), TDF ve TAF, HBV'ye karşı aktiviteye sahip ART rejimlerinin bileşenleridir.
- TDF ve TAF, direnç mutasyonlarının gelişimi için yüksek bir genetik bariyere sahiptir.
- Entekavir, zayıf HIV aktivitesine de sahip olan bir HBV nükleozid analogudur.
- TDF veya TAF + lamivudin veya emtrisitabin içeren kombinasyon antiretroviral tedavi
- Entekavir, önceden lamivudine maruz kalmayan ve TAF'nin kesinlikle kontrendike olduğu durumlarda tamamen aktif ART ile birlikte kullanılmalıdır.

EACS Guidelines Version 11 October 2021. Available online: www.eacsociety.org (accessed on 31 October 2021).

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available online: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed on 16 August 2021).

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol* **2017**, 67, 370–398.

Terrault, N.A.; Lok, A.S.; McMahon, B.J.; Chang, K.M.; Hwang, J.P.; Jonas, M.M.; Wong, J.B. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* **2018**, 67, 1560–1599.

Tedaviye Yanıtın ve Advers Olayların İzlenmesi

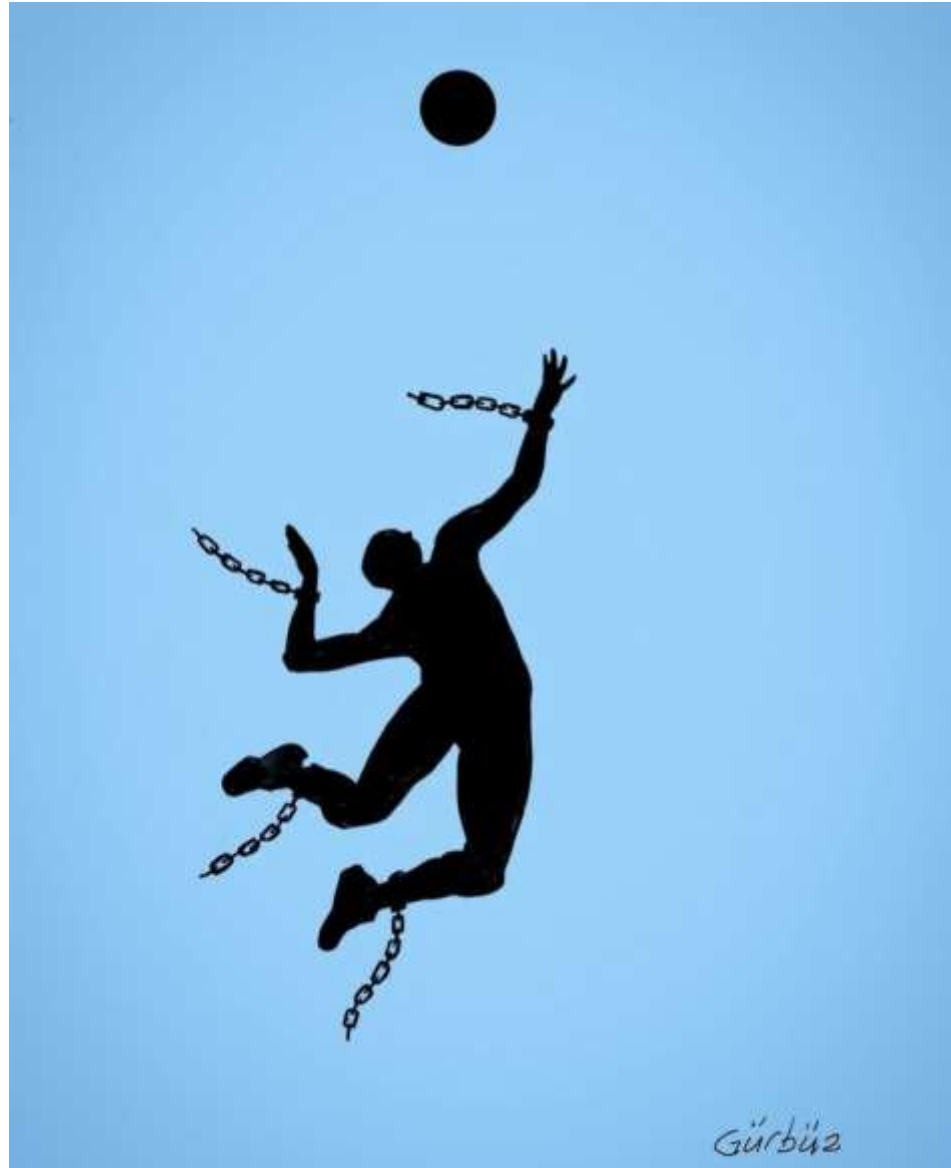
- Tedavi edilen tüm hastalar, etkinlik ve güvenlik açısından periyodik olarak izlenmeli
- Kılavuzlar, ilk yıl boyunca her 3 ayda bir ve sonrasında her 6-12 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesini önermekte
- Serum HBV-DNA, ilk yıl boyunca her 3-6 ayda bir ve daha sonra 12 ayda bir
- HBsAg, en az HBsAg kaybı olana kadar 12 aylık aralıklarla kontrol edilmeli
- İlaç toksisitesi (böbrek, kemik yoğunluğu, karaciğer) yakından izlenmeli ve böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında antiretroviral ilaçların dozu ayarlanmalı
- HBV reaktivasyonu riskinin yüksek olması nedeniyle, HIV/HBV koinfeksiyonu olan hastalarda TDF veya TAF içeren ART'yi durduraktan kaçınılmalı

EACS Guidelines Version 11 October 2021. Available online: www.eacsociety.org (accessed on 31 October 2021).

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available online: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed on 16 August 2021).

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol* **2017**, 67, 370–398.

Terrault, N.A.; Lok, A.S.; McMahon, B.J.; Chang, K.M.; Hwang, J.P.; Jonas, M.M.; Wong, J.B. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* **2018**, 67, 1560–1599.



Gürbüz