

HIV ve HBV Ko-infeksiyonu Olgu Sunumu

Dr Melda TÜRKEN

SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik SUAM

İnfeksiyon Hastalıkları ve Kln. Mik.

14.10.2023

KLİMİK HIV/AIDS ve Komorbiditeler: Ege Bölgesi Simpozyumu

Olgu-1

- Başvurduğunda(2005) 51 yaş erkek, (şuan 69 yaş-18 yıldır takipli)
- Uluslararası bir firmada kaynakçı (emekli), 2 yıl önce bir süre Rusya'da çalışmış
- 2005 yılında yapılan tetkiklerinde anti-HIV doğrulama pozitif saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi
- Yakınması yok, TA: 130/80 mmHg, FM olağan
- Kilo 65 Boy:166 VKİ:23.6 kg/m²
- Sigara, alkol kullanmıyor
- HT, KAH, CABG (2001) cerrahisi, 2 yıl önce **diyare** nedeniyle Rusya'da hastanede yatmış
- Concor (bisoprolol), Coversyl plus(perindopril/indepamid), Coraspin, Vastarel kullanmakta
- Yurt dışı (Rusya) heteroseksüel temas hikayesi (+)

Tetkik (2005)

- Hemogram olağan,
- Glu, KCFT olağan, eGFR 84 ml/dk, TİT olağan
- T Kol:173 mg/dL LDL:121 mg/dL HDL:35 mg/dL TG:83 mg/dL
- **HBsAg +**, anti HBS -, Hbe Ag -, **anti Hbe +**, anti HBc IgM -, **antiHBcIgG +**
- Anti HCV -, anti HDV-, anti HAV IgG +, VDRL/TPHA –
- AFP, TFT olağan
- Toxo IgG+
- CMV IgG+, EBV VCA IGG+
- Kızamık, Rubella IgG +
- HSV1 IGG+, HSV2 IGG-
- PAAG olağan
- Batın US olağan
- **HIV RNA 30200 kp/mL**
- **HBV DNA 960 kp/mL**
- CD4 %29 (550 hücre) CD8 %37

İzlem (2005-2008)

- 2005-2008 yılları arasında **3TC/ZDV ve Nevirapin** tedavisi alıyor
 - Tedavi uyumu iyi
 - HIV RNA negatif seyrediyor
 - HBV DNA <1000 kp/ml

	2005	2006	2007	2008
CD4 % (sayı)	29 (550)	37	36	40
CD4/CD8	0.78	0.84	1.02	1
HIV RNA k/ml	30200	<50	<50	<50
HBV DNA k/ml	960	<1000	<1000	53500
ALT	N	N	N	65

İzlem (2008)

- **ALT:65 IU/mL**
- **HBV DNA 53.500 kp/mL**
- HBsAg+, antiHBs-, anti HBc IgM-, antiHBc IgG+, HbeAg-, anti Hbe +, anti HDV-, anti HCV –
- AFP, KC US olağan
- **rtM204V/I (YMDD) mutasyonu** saptanıyor
- **TDF/FTC ve Nevirapin** tedavisine geđildi

**HBV ilaç direnci
HBV DNA
reaktivasyonu**

İzlem (2008-2018)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
CD4 % (sayı)	40	39 (1600)	36	40 (1716)	40 (1518)	38 (1558)	36 (1444)	32 (672)	35 (700)	41 (820)	37 (518)
CD4/CD8	0.98	0.8	0.9	1	0.96	1	0.9	0.76	0.8	1.1	0.9
HIV RNA k/ml	neg	neg	neg	neg	neg	neg	59	neg	neg	neg	32
HBV DNA	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
diğer	N	N	N	N	osteo peni						Osteo peni

İzlem (2019)

- Hmg N, KCFT N, GFR:90ml/dk Glukoz:N
- **Kol: 269 mg/dL LDL: 180 mg/dL HDL: 64 mg/dL TG:101mg/dL**
- **TİT: protein 1+**
- **Osteopeni**
- CD4 %35 (665) CD4/CD8:0.8
- HIV RNA :**34** k/mL
- HBV DNA negatif
- Batın US: KC N, **Sol bb de 3 cm taş, sağ bb 6 mm basit kist**
- **TAF/FTC/BIC** tedavisine geçildi; ilaç etkileşimi yok.

İzlem (2019-2023)

	2019	2020	2021	2022	2023
CD4 % (sayı)	30 (540)	-	36 (540)	40 (680)	40 (800)
CD4/CD8	0.9	-	1.02	1	1
HIV RNA	neg	-	neg	neg	neg
HBV DNA	neg	-	neg	neg	neg
diğer	Hiperkoleste rolemi TİT N		hiperkoleste rolemi	Statin eklendi KCFT N	Normal

RESEARCH ARTICLE

Virological Response to Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Positive Patients with Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus Coinfection in an Area Hyperendemic for Hepatitis B Virus Infection

Yu-Shan Huang¹, Sui-Yuan Chang^{2,3}, Wang-Huei Sheng⁴, Hsin-Yun Sun⁴, Kuan-Yeh Lee¹, Yu-Chung Chuang⁴, Yi-Ching Su⁴, Wen-Chun Liu⁴, Chien-Ching Hung^{4,5,6,7*}, Shan-Chwen Chang⁴

1 Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital Hsin-Chu Branch, Hsin-Chu, Taiwan, **2** Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan, **3** Department of Clinical Laboratory Sciences and Medical

- HIV/HBV koinfekte Lam-R 33, Lam-S 56 hasta
- Tayvanda Kasım 2010 ile Aralık 2014 arasında, prospektif
- Lam-R hastalarda ZDV+ABC/XTC içeren rejimden **TDF+XTC** içeren cART
- Lam-S hastalara (naif veya Lam deneyimli) **TDF+XTC** içeren cART verildi
- **48. hf HBV virolojik baskılanma** Lam-R: %81.8; Lam-S: %91.1 (p=0.317)
- **96. hf HBV virolojik baskılanma** Lam-R: %86.7; Lam-S: %96.2 (p=0.185)
- **HbeAg serokonversiyonu** Lam-R; 1 ve Lam-S; 4 hastada (p = 0,166)
- **HBsAg kaybı** Lam-S grupta %3.4
- Daha yüksek bir başlangıç **HBV DNA yükü** ve **HBeAg pozitifliği**, HBV viral baskılanmasının sağlanamamasıyla ilişkilendirildi

Virological responses to tenofovir-alafenamide-containing antiretroviral therapy in people living with HIV co-infected with lamivudine-resistant or lamivudine-susceptible hepatitis B virus

Yu-Shan Huang^a, Hsin-Yun Sun^a, Sui-Yuan Chang^{b,c}, Yu-Chung Chuang^a, Yi-Ching Su^a, Wen-Chun Liu^a, Chien-Ching Hung^{a,d,e,f,g,*}

- HBV&HIV ko-infekte 182 hasta (45 Lam-R, 137 Lam-S)
- %95 HBeAg +, %97 HBV DNA negative
- TDF → TAF 48 ve 96. hafta takip
- Her iki grupta da,
 - **Yüksek oranda HBV viral baskılanmasını sürdürmüş** (Lam-S: %95, %97; Lam R: %100, %95)
 - **APRI skorlarda belirgin değişiklik olmamış**
 - **İdrar protein düşme**
 - **Lipitlerde artış**
 - **KMD'de artış, osteopenide azalma**
- Ancak Lam-R grupta
 - HBsAg'deki azalma minimum düzeyde
 - HBsAg serokonversiyonu olmadı (Lam S grupta %2.2)
 - Hbe serokonversiyonu olmadı (Lam S grupta %25)

Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): a double-blind, multicentre, randomised controlled, phase 3 non-inferiority trial



*Anchalee Avihingsanon, Hongzhou Lu, Chee Loon Leong, Chien-Ching Hung, Ellen Koenig, Sasisopin Kiertiburanakul, Man-Po Lee, Khuanchai Supparatpinyo, Fujie Zhang, Sophia Rahman, Michelle L D'Antoni, Hongyuan Wang, Jason T Hindman, Hal Martin, Jared M Baeten, Taisheng Li, on behalf of the ALLIANCE Study Team**

- TAF/FTC/BIC ve TDF/FTC+DTG 48 ve 96. hafta
- Randomize, çift kör, kontrollü, faz-3,
- 46 merkez
 - Çin, Dominik Cumhuriyeti, Hong Kong, Japonya, Malezya, Güney Kore, İspanya, Tayvan, Tayland, **Türkiye** ve ABD
- Tedavi naif, >18 y, HIV RNA \geq 500 kp, HBV DNA \geq 2000 IU/mL, HIV-1 FTC ve TFV'ye duyarlı
- 2018-2021 yılları arasında
- Tedavi başlanan hastalar
 - 119 TAF/FTC/BIC
 - 122 TDF/FTC+DTG

HIV ve HBV koinfekte tedavi-naif hastalarda; TAF/FTC/BIC & TDF/FTC+DTG

	Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide (n=119)	Dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate (n=122)	Difference (95% CI)	p value*
Week 48				
HIV-1 RNA virological response, copies per mL				
<50	113 (95%)	111 (91%)	4.1% (-2.5 to 10.8)	0.21
≥50	5 (4%)	7 (6%)
No data	1 (1%)	4 (3%)
HBV DNA virological response, IU/mL				
<29	75 (63%)	53 (43%)	16.6% (5.9 to 27.3)	0.0023
≥29	44 (37%)	69 (57%)
CD4 cell count				
Change from baseline, cells per μL	200 (139-3)	175 (124-7)	24 (-10 to 58)	0.17
Change from baseline, %	8.4% (4-14)	7.8% (4-35)	0.6% (-0.5 to 1.7)	0.28
Alanine aminotransferase normalisation†	44/60 (73%)	26/47 (55%)	17.1% (-1.5 to 35.7)	0.066
HBsAg loss‡§	15 (13%)	7/121 (6%)	7.1% (-0.8 to 15.0)	0.059
HBeAg loss‡§	23/90 (26%)	14/97 (14%)	11.3% (-0.4 to 22.9)	0.055
HBeAg seroconversion†¶	21/90 (23%)	11/97 (11%)	11.9% (0.9 to 23.0)	0.031
HBsAg seroconversion†¶	10 (8%)	4/121 (3%)	5.2% (-1.4 to 11.8)	0.088

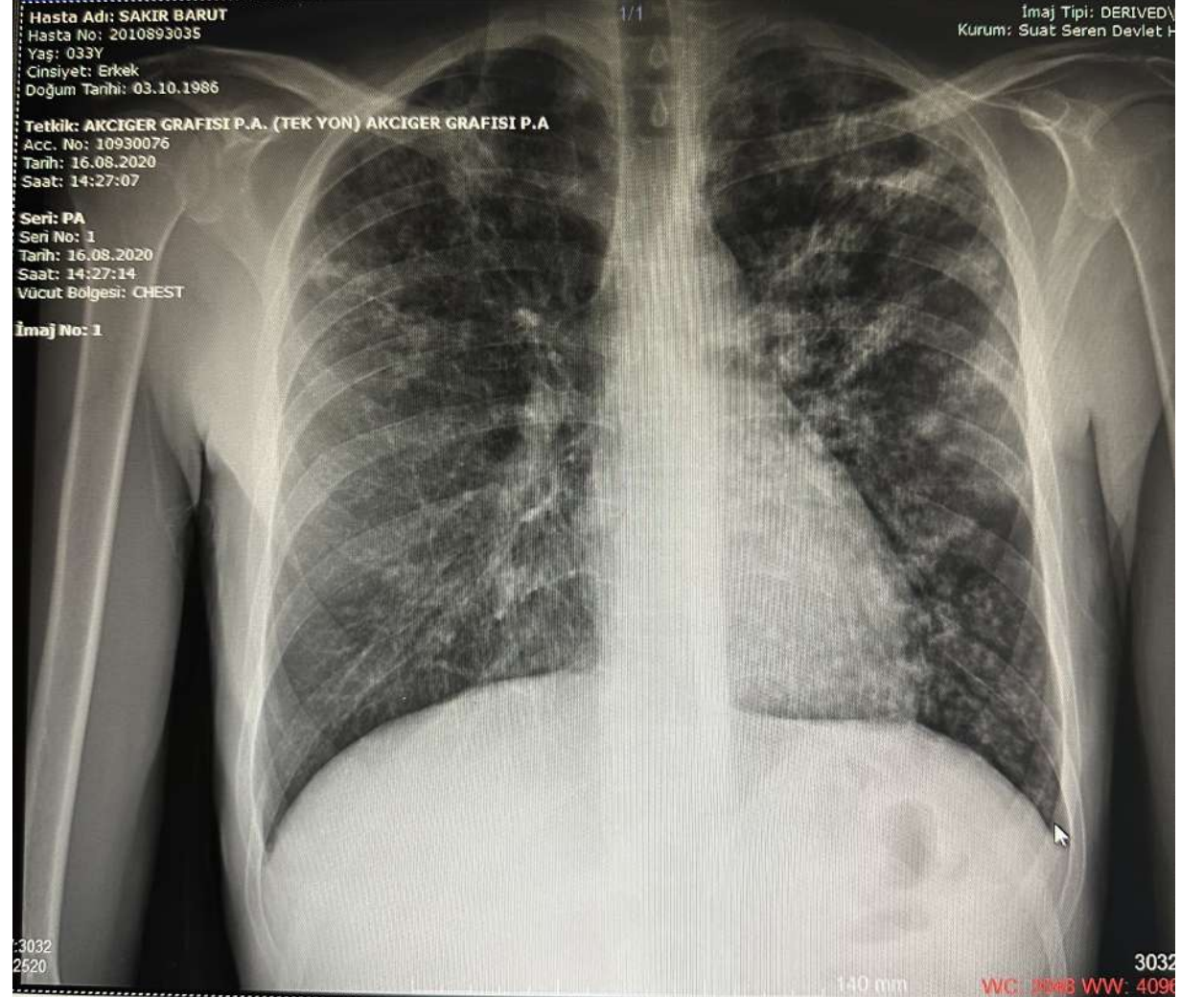
	Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide (n=119)	Dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate (n=122)	Difference (95% CI)	p value*
Week 96				
HIV-1 RNA virological response, copies per mL				
<50	104 (87%)	107 (88%)	-0.3% (-8.9 to 8.3)	0.94
≥50	3 (3%)	8 (7%)
No data	12 (10%)	7 (6%)
HBV DNA virological response, IU/mL				
<29	89 (75%)	86 (70%)	2.6% (-8.3 to 13.4)	0.64
≥29	30 (25%)	36 (30%)
CD4 cell count				
Change from baseline, cells per μL	261 (161-6)	229 (174-0)	30 (-14 to 74)	0.19
Change from baseline, %	10.7% (5-05)	10.4% (5-10)	0.1% (-1.2 to 1.5)	0.85
Alanine aminotransferase normalisation†	43/60 (72%)	27/47 (57%)	14.1% (-4.3 to 32.6)	0.13
HBsAg loss‡§	27 (23%)	17/121 (14%)	9.3% (-0.7 to 19.2)	0.066
HBeAg loss‡§	34/90 (38%)	19/97 (20%)	18.1% (5.2 to 31.0)	0.0064
HBeAg seroconversion†¶	29/90 (32%)	15/97 (15%)	16.4% (4.2 to 28.6)	0.0084
HBsAg seroconversion†¶	11 (9%)	8/121 (7%)	2.7% (-4.6 to 10.0)	0.44

Olgu-2

- 36 yaşında, erkek hasta, ayakkabıcı, bekar, ESE
- 18.08.2020'de **Akciğer ve Barsak Tüberkulozu** tanısıyla SSGH'da yatarak tedavi altındayken anti-HIV pozitifliği saptanıyor, 04.09.2020'de kliniğimize konsulte ediliyor
- Öyküsünde 4-5 aydır öksürük, balgam, kilo kaybı (10kg), ara ara ishal, karın ağrısı yakınmaları mevcut.
- FM'de Ateş:36.9 C, TA:100/60 mmHg NDS:88/dk. SO2:%95 Solda belirgin, her iki akciğerde yaygın raller (+)
- VKİ: 25kg/m²
- Ek hastalık yok, **sigara** 1.5 paket/gün/20 yıl

Tetkik

- Hemogram olağan,
- **ESH: 54 mm/st**
- **CRP:61 mg/dL**
- Glu, KCFT olağan, **Alb:3 g/dL**
- eGFR 122 ml/dk,
- Kol, TG normal
- Gayta mik. olağan
- Balgam ve gayta kültürde üreme yok
- TT normal
- TFT normal
- AFP normal

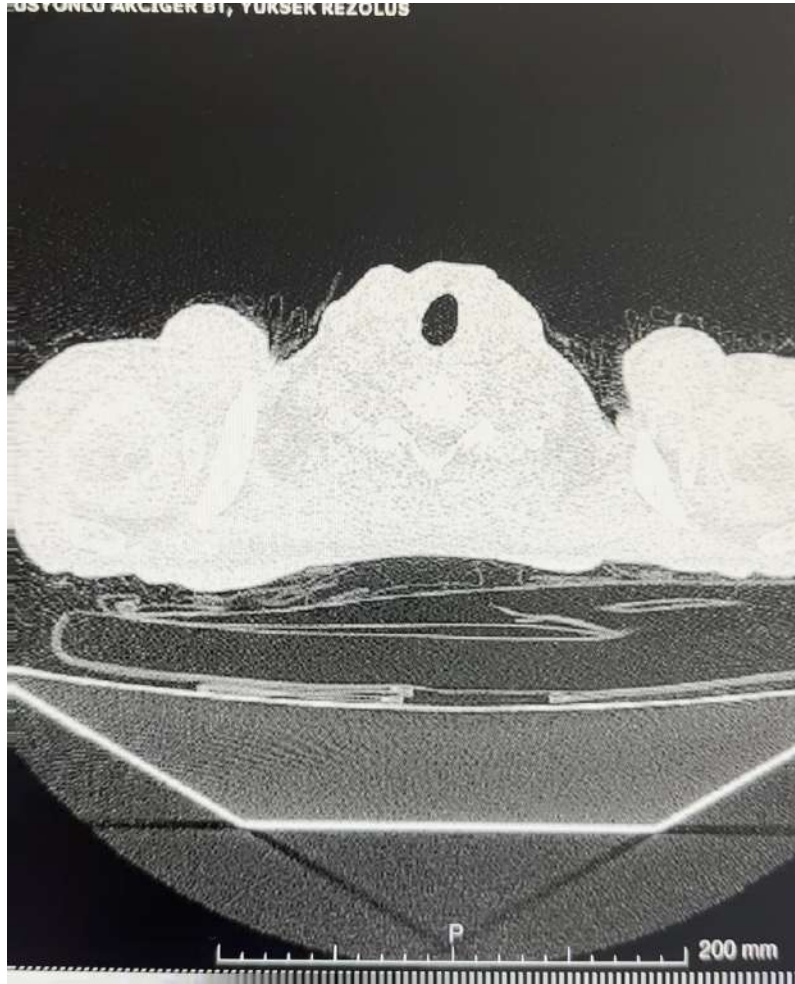


Laboratuvar

- **Balgam ARB (3+), TB PCR pozitif, kültürde *M. Tuberculosis* üredi (Direnç yok)**
- **Kan ARB 3+ kx üremedi**
- **Gayta ARB 2+, kültür *M. Tuberculosis* üredi**
- **HBsAg +, anti HBS -, Hbe Ag -, anti Hbe +, anti HBc IgM -, antiHBcIgG +**
- **Anti HIV +, Anti HCV -, anti HDV-, anti HAV IgG +,**
- **VDRL/TPHA +/-**
- **Toxoplasma IgG +, CMV IgG+, EBV VCA IgG+**

- **HIV RNA 537000 kp/ml**
- **HBV DNA 120.000.000 IU/mL**
- **CD4 %20 (320 hücre) CD8 %60**
- **HLA B*5701 pozitif**
- **Anti-gliadin ve anti Endomycium IgG negatif**

Radyoloji



- **Toraks BT:** sol akciğerde üst lob anterior posterior segmentte , sol akciğer alt lob superior segment , sağ akciğer üst lob posterior segmentte birleşme eğiliminde , sol akciğer üst lobta belirginlik gösteren **kaviter nodüler lezyonlar** saptanmıştır. Her iki akciğerde üst loblar düzeyinde ve sol akciğer alt lob düzeyinde belirginlik gösteren bronkovasküler ağaç traselerince birleşme eğiliminde **sentrilobüler opasite artımları** ve yine eşlik **sentriasiner nodüler lezyonlar** saptanmıştır. Tanımlanan bulgular öncelikle kavitasyon ile seyir eden reaktif **Tb enfeksiyonu** ile uyumludur.
- **Batın US:** Normal, **Batın BT:** KC ve böbrekler olağan. **Barsak anslarında hava-sıvı seviyenmeleri**
- Beyin BT olağan

İzlem

- 4'lü anti TB tedavi yanına **TDF/FTC + DTG(2*1)** başlandı
- Benzatin penisilin 2.4 milyon Ü (IM) uygulandı
- ART'nin 2. haftasında taburcu edildi. Ayaktan tedaviye devam edildi

	ART Başlangıç 4.9.2020	2. Hafta	1. Ay	6. hafta	2. Ay
CD4 sayı(%)	320 (20)	448 (26)	381 (25)	-	560 (26)
CD4/CD8	0.33	0.5	0.52	-	0.56
HIV RNA	537.000	1160	216	-	978
HBV DNA	120.000.000	-	1800	-	1100
KCFT(AST/ALT) IU/dL	24/28	26/22	117/96	457/329	897/564

Anti-tb kesiliyor

İzlem (2. ay/Kasım.2020)


- GD iyi, semptom yok
- Hemogram normal, Koagülasyon normal
- ESH: 10 mm/st, CRP: 20 mg/L
- **KCFT >10 kat artış**
- AFP: 2.3 µg/L
- **HBsAg +**, anti HBs -, Hbe Ag -, **a**
Hbe +, anti HBc IgM -, **antiHBcI**
- Anti HCV -, anti HDV-
- HBV DNA: 1100 IU/mL
- CMV DNA: 44 kp/ml
- ANA paneli negatif
- Batın US: Dalak 130 mm

↑ Laktik Dehidrogenaz (LDH) (KAN)	327	U/L	0	248	188 / 182
Kreatin Kinaz (CK)	67	U/L	0	171	64 / 50
↑ Alkalen Fosfataz	193	U/L	30	120	116 / 136
↑ (AST) (KAN)	564	U/L	0	50	96 / 33
↑ Gamma Glutamil Transferaz (GGT)	160	U/L	0	55	36 / 44
Albumin.-	37	g/L	35	52	34 / 34
Albümin (KAN)	3.7	g/dL	3.5	5.2	3.4 / 3.4
↑ (ALT) (KAN)	897	U/L	0	50	117 / 28
Protein	7.2	g/dL	6.6	8.3	6.7 / 7.5
T.Protein.-	72	g/L	66	83	67 / 75
Globulin	3.5	g/dL	2.3	3.5	3.3 / 4.1
Globulin -	35	g/L	23	35	33 / 41
Bilirubin (TOTAL)	0.56	mg/dL	0.3	1.2	0.4 / 0.3
	0.13	mg/dL	0	0.2	0.07 / 0

- **İlaç toksisitesi?**
- **HBV'ye bağlı**
- **IRIS-Hepatik**
- **Alevlenme?**



İzlem

	3. Ay (Aralık 2020)	6. Ay (Mart 2020)	2021	2022	2023
ALT/AST	34/77	24/22	-	Normal	Normal
HBsAg/anti HBs	+/-	-	-	+/-	+/-
CD4 sayı (%)	-	550 (27)	-	728 (28)	900 (30)
HIV RNA	-	107	-	Negatif	Negatif
HBV DNA	-	430	-	Negatif	Negatif
TB tetkik ve tedavi	Anti TB tedavi tekrar başlandı	Balgam ARB negatif TB kx üreme olmadı TB tedavi 6 aya tamamlandı	-		

IRIS-Hepatik Alevlenme

- ART sonrası bağışıklık yeterliliğinin geri dönüşü, HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının yeniden aktivasyonuna yol açabilir
 - IRIS'i oluşturan "hepatit alevlenme"
 - Serum aminotransferazlarında artış
 - ART başladıktan sonraki ilk **6 ila 12 hafta** içinde
 - Alevlenmeye neden olacak başka bir neden olmadan ortaya çıkabilir
- **Yüksek HBV DNA** hepatotoksisite ile ilişkili
- %80-90 ART ilişkili hepatotoksisite görülüyor
- Klinik bulgu, bilirubin ve INR değişikliği nadir
- KCFT çoğu kez normale döner
- Çoğu kez ART kesilmesine gerek görülmez. Bazı durumlarda düşünülebilir:
 - Aşırı duyarlılık (örn. ateş, lenfadenopati, döküntü),
 - Semptomatik hepatit (bulantı, kusma, karın ağrısı veya sarılık) **Sarılık mortalite ile ilişkili**
 - serum aminotransferaz düzeylerinde normalin üst sınırının 10 katından fazla artış
- ALT alevlenmelerinin yönetilmesindeki temel sorun;
 - ilaca bağlı karaciğer hasarı ile HBV reaktivasyonu,
 - IRIS,
 - HBV ilaç direncinin ortaya çıkışı ve
 - HBeAg serokonversiyonu arasında ayırım yapmaktır.
- Hepatotoksik ilaçlar
- HBV DNA, HBeAg, CD4, HIV RNA
- KC histolojisi
 - Artan eosinofiller ilaç toksisitesi lehine
 - Portal inflamasyon viral hepatit lehine
- HBV ilaç direnci
- Uyuşturucu/alkol kullanımı?
- Diğer viral hepatit etkenleri (HAV, HCV,, HDV, HEV vb)
- Non-alkolik karaciğer hastalığı?

Impact of Immune Reconstitution-Induced Hepatic Flare on Hepatitis B Surface Antigen Loss in Hepatitis B Virus/ Human Immunodeficiency Virus-1 Coinfected Patients

Shiori Yoshikawa,¹ Sachiyo Yoshio,¹ Yuichi Yoshida,¹ Yuriko Tsutsui,¹ Hironari Kawai,¹ Taiji Yamazoe,¹ Taizo Mori,¹ Yosuke Osawa,¹ Masaya Sugiyama,² Masashi Iwamoto,³ Koichi Watashi,³ Takumi Kawaguchi,⁴ Tomoyuki Akita,⁵ Junko Tanaka,⁵ Yoshimi Kikuchi,⁶ Masashi Mizokami,² Shinichi Oka,⁶ Tatsuya Kanto,¹ and Hiroaki Gotanda⁶

- HIV/HBV ko-enfekte 58 hasta retrospektif (2006-2014) incelendi
 - ART öncesi ≥ 6 ay HBsAg (+)
 - ART sonrası 1 yıl takipli
 - 52 TDF/TAF+XTC, 5 3TC+ABC, 1 ZDV+3TC içeren ART
- ART sonrası 1 yıl içinde IRIS'e bağlı hepatik alevlenme (**IRIS-HA**); 15/58 (**%25.9**)
- **HBsAg kaybı**; 20/58 (**%34.5**)
- HBsAg kaybının çoğunluğu IRIS-HA grubunda 11/15 (**%73.3**)
- **Genç yaş ve yüksek HBV DNA** düzeyi IRIS-HA ile ilişkili
- Sağlıklı grup, IRIS-HA gelişen grup, HIV mono-enfekte grup karşılaştırıldığında;
 - IRIS-HA grubunda CD163 yüksekliği saptandı

HIV/ HBV koinfeksiyonunda;

- Tüm hastalara HBV'ye etkili 2 ilaçlı kombinasyon başlanır; **TDF/TAF ve XTC**
- TDF veya TAF kontraendike ve önceden LAM kullanımı yoksa ART'ye **entekavir** eklenebilir
- Hepatik alevlenme veya reaktivasyon yapabilecek ilaçlar kesilmelidir
- Karaciğer sirozu olan ve CD4 sayısı düşük olan kişilerin, ART'ye başladıktan sonraki ilk aylarda **IRIS** (bağışıklık yeniden yapılanma sendromu) ve ardından gelen karaciğer enzimlerinde alevlenme nedeniyle **karaciğer dekompensasyonu** açısından yakın takip edilmeli

Dinlediğiniz için teşekkür ederim

