

**-Oturum 9-  
Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit Yönetimi**

# HIV & Hepatit

**Doç. Dr. Uluhan Sili**

Marmara Üniversitesi

Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

**13 Mayıs 2016**

# ÖĞRENİM HEDEFLERİ

- HIV'li hastada kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarının **prevelansını** söyleyebilmeli
- HIV'li hastada kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarının **gidişatının** özelliklerini anlatabilmeli
- HIV'li hastada kronik HBV ve HCV **yönetimini** açıklayabilmeli
- HIV-Anti Retroviral Tedavi (ART) ve HCV-Doğrudan Etkili Antiviral (DEA) ilaçları arasındaki ilaç **etkileşimlerini** açıklayabilmeli

# HIV'li Hastalarda Kronik Viral Hepatitler

- HIV, HBV ve HCV **benzer** yollarla bulaşır

## HBV

- Dünya çapında HIV'li hastaların **%5 - %10**'u HBsAg (+) (Spradling PR 2010)
- 18/428 (**%4,2**) HBsAg (+) (Dr Aysun Tekin 2016, Marmara Enfeksiyon)
- 59/949 (**%6,2**) HBsAg (+) (Aydın OA 2014, ACTHIV-IST)
- 33/574 (**%5,7**) HBsAg (+) (HIV-TR kohort, Prof Korten)

# HIV'li Hastalarda Kronik Viral Hepatitler

## HCV

- Gelişmiş ülkelerde HIV'li hastaların **%25**'i anti-HCV (+) (Sherman KE 2002)
- 7/428 (**%1,6**) anti-HCV (+) (Dr Aysun Tekin 2016, Marmara Enfeksiyon)
- 9/949 (**%0,9**) anti-HCV (+) 100% HCV-RNA (+) (Aydin OA 2014, ACTHIV-IST)
- 18/534 (**%3,3**) anti-HCV (+) (HIV-TR kohort, Prof Korten)
- intravenöz ilaç bağımlılığı olanlarda daha yüksek

# HIV ve HBV

- HIV tanısı konan hastada
  - HBsAg, anti-HBc-IgG ve anti-HBs bakılmalıdır
  - Naif hasta aşılanmalıdır
  - HBsAg pozitif hasta kronik KC hastalığı açısından değerlendirilmelidir
    - hepatit A aşılması
    - alkol alımı azaltılmalı/kesilmeli

# HBV Serolojik Profil Yorumu

HBsAg	Anti-HBc-IgG	Anti-HBs	Yorum
-	+	+	Dođal yolla geçirilmiş enfeksiyon
-	-	+	Aşılama yoluyla kazanılmış bağışıklık
+	+	-	Enfekte <ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-HBc-IgM (+) ise akut</li><li>• Anti-HBc-IgM (-) ise kronik</li></ul>
-	+	-	Olasılıklar: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Geçirilmiş enfeksiyon (en sık) Aşı yaparak test edilebilir</li><li>2. Yanlış (+) anti-HBc</li><li>3. Düşük düzey kronik enfeksiyon HBV-DNA</li><li>4. Geçirilmekte olan enfeksiyon</li></ol>

# Kronik HBV Enfeksiyonunun Fazları

Faz	ALT	HBV-DNA	HBeAg	KC histolojisi
İmmün toleran	Normal	↑↑↑	+	Enflamasyon ve fibroz minimal
HBeAg (+) KHB	↑↑	↑↑	+	Orta – yüksek derece enflamasyon veya fibroz
İnaktif KHB	Normal	↑ veya (-) <2000 IU/mL	-	Minimal nekroinflamasyon ancak değişken fibroz
HBeAg (-) KHB	↑	↑ ≥2000 IU/mL	-	Orta – yüksek derece enflamasyon veya fibroz

# HIV/HBV ko-enfeksiyonu

- HBV enfeksiyonunun kronikleşme riski artar (Puoti M 2006)
  - daha düşük anti-HBe ve anti-HBs serokonversiyon oranları
- Daha yüksek HBV-DNA düzeyleri (Puoti M 2006)
  - Daha hızlı fibroza ilerleme
- KC-ilişkili ölüm (Thio CL 2002)
  - sadece HBV ile mono-enfektelere oranla RR 18,7
  - sadece HIV ile mono-enfektelere oranla RR 8,3
- HBV ko-enfeksiyonunun HIV/AIDS'in gidişatına etkisi yok (Tedaldi EM 2004)



# HIV'li hastada KHB tedavisi

- CD4 düzeyinden bağımsız ART endikasyonu oluşturur
- En sık kullanılan ART NRTI omurgası
  - tenofovir/emtrisitabin
    - HBV ko-enfeksiyonunda da tercih edilir
  - abacavir/lamivudin veya zidovudin/lamivudin
    - entekavir eklenmesi önerilir
- KHB'li hastada ART değiştirilirken anti-HBV etkinliğin korunmasına dikkat edilmeli
  - alevlenme, hepatoselüler hasar, dekompanse olmak

# HIV'li hastada KHB tedavisi

- TDF mi, TAF mı?
  - Tenofovir disoproxil fumarate (300 mg)
  - Tenofovir alafenamide (10 – 25 mg)
- Çalışmaları devam ediyor...

# HIV ve HCV

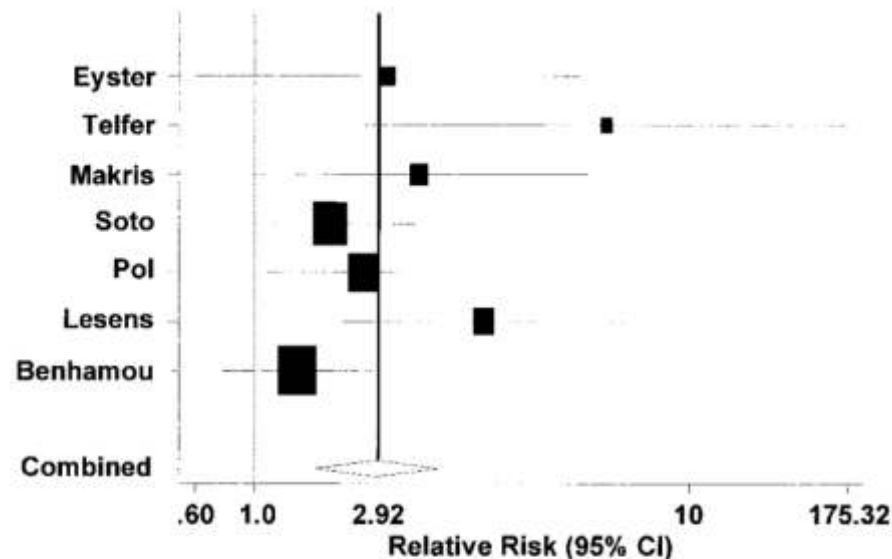
- HIV tanısı konan hastada anti-HCV istenmelidir
  - anti-HCV (+) → HCV-RNA → HCV genotip
  - anti-HCV (-) hastada açıklanamayan ALT yüksekliği var ve hasta risk taşıyorsa HCV-RNA istenmelidir
- HCV-RNA (+) hasta kronik KC hastalığı açısından değerlendirilmelidir

# Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis

C. S. Graham,<sup>1</sup> L. R. Baden,<sup>2</sup> E. Yu,<sup>5</sup> J. M. Mrus,<sup>4</sup> J. Carnie,<sup>6</sup> T. Heeren,<sup>3</sup> and M. J. Koziel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Beth Israel Deaconess Medical Center, <sup>2</sup>Brigham and Women's Hospital, and <sup>3</sup>Boston University School of Public Health, Boston; <sup>4</sup>University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio; <sup>5</sup>Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; and <sup>6</sup>Communicable Diseases Section, Department of Human Services, Victoria, Australia

Clinical Infectious Diseases 2001; 33:562-9



**Figure 1.** Analysis of studies, denoted by first author name, that examined the adjusted RR of decompensated liver disease or histological cirrhosis in patients with HIV-hepatitis C virus (HCV) coinfection, compared with patients who have HCV infection alone. The RR for each study (*squares*) and 95% CI (*bars*) are displayed on a logarithmic scale, as well as the combined RR with 95% CI (*diamond*). The size of the squares is inversely proportional to the variance of the studies.

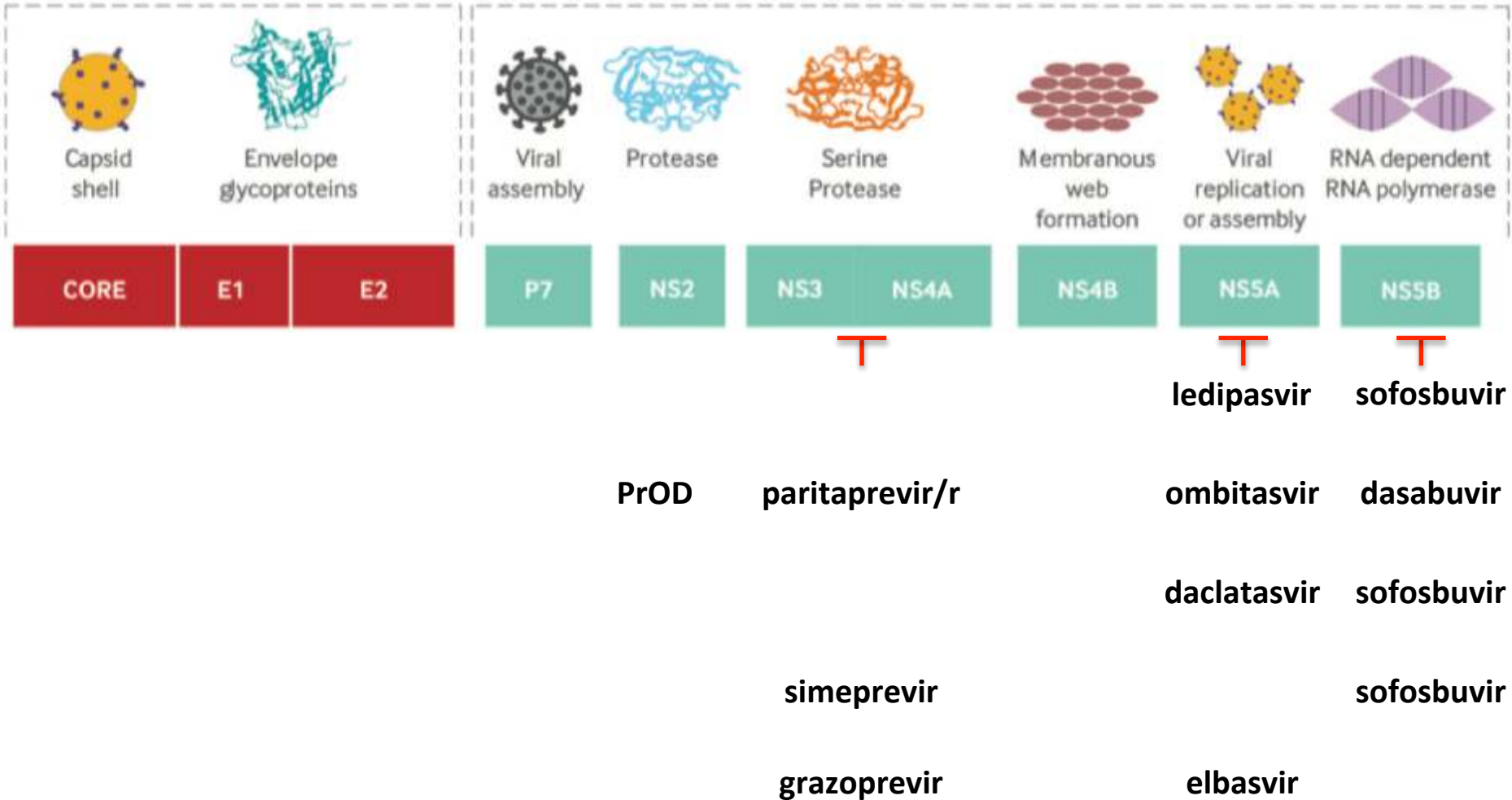
# HIV'li hastada KHC tedavisi

- CD4 düzeyinden bağımsız ART endikasyonu oluşturur
  - Sirozlu hastaların tedavi önceliği en yüksektir
- Etkin ART hepatik dekompensasyon olasılığını azaltır
  - HR: 0,72; 95% CI: 0,54- 0,94 (Anderson JP 2014)
  - Ancak mono-enfekte düzeyine indirmez (Lo Re V 2014)

# Doğrudan Etkili Antivirallerin Çağı

STRUCTURAL

NON-STRUCTURAL



# 12 haftalık DEA İlaçlarla GT1-4 HCV Enfeksiyonunun Tedavi Etkinliği

Kalıcı Virolojik Yanıt, % (n/N)	HCV Mono-Enfekte	HIV/HCV Ko-Enfekte
SMV + SOF	97 (112/115) <sup>[1]</sup>	92 (11/12) <sup>[2]</sup>
LDV/SOF	99 (211/214) <sup>[3]</sup>	95 (143/150) <sup>[4]</sup>
DCV + SOF	100 (41/41) <sup>[5]</sup>	97 (98/101) <sup>[6]</sup>
OBV/PTV/RTV + DSV + RBV	96 (455/473) <sup>[7]</sup>	94 (29/31) <sup>[8]</sup>
EBR/GZR	95 (299/316) <sup>[9]</sup>	95 (207/218) <sup>[10]</sup>

- Çoğu çalışma tedavi-naif hastalarla yapılmış
  - OBV/PTV/RTV + DSV + RBV ve SMV + SOF ile yapılan ko-enfeksiyon çalışmaları tedavi-naif ve –deneyimli hastaları içerir
- Çoğu GT1 ve GT4; bir miktar GT2, 3 ve 6 da var.

1. Kwo P, et al. EASL 2015 Abstract LP14. 2. Del Bello DP, et al. AASLD 2014. Abstract 994. 3. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898. 4. Naggie S, et al. N Engl J Med. 2015;373:705-713. 5. Sulkowski M, et al. N Engl J Med. 2014;370:211-221. 6. Wyles D, et al. N Engl J Med. 2015;373:714-725. 7. Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2014;370:1594-1603. 8. Sulkowski M, et al. JAMA. 2015;313:1223-1231. 9. Zeuzem S, et al. Ann Intern Med. 2015;163:1-13. 10. Rockstroh JK, et al. AASLD 2015. Abstract 210.



# GT1 HCV mono ve HIV/HCV ko-enfekteler için önerilen DEA ilaçlar

- HIV/HCV ko-enfekteler için 8-haftalık rejim önerilmez
- Bunun dışında tedavi süresi ve RBV eklenip eklenmeyeceği mono ve ko-enfektelerde aynı

Grup	SMV + SOF <sup>[1]</sup>	LDV/SOF <sup>[1]</sup>	DCV + SOF <sup>[1]</sup>	OBV/PTV/RTV + DSV <sup>[1]</sup>	EBR/GZR <sup>[2]</sup>
GT1a, siroz yok	12 hf	12 hf	12 hf	12 hf+ RBV	12 hf <sup>‡</sup>
GT1a, siroz					
▪ naif	24 hf <sup>†</sup> ± RBV	12 hf	24 hf± RBV	24 hf+ RBV	12 hf <sup>‡</sup>
▪ deneyimli*	24 hf <sup>†</sup> ± RBV	12 hf+ RBV veya 24 hf	24 hf± RBV	24 hf+ RBV	12 hf <sup>‡</sup>
GT1b, siroz yok	12 hf	12 hf	12 hf	12 hf	12 hf
GT1b, siroz					
▪ naif	24 hf± RBV	12 hf	24 hf± RBV	12 hf	12 hf
▪ deneyimli*	24 hf± RBV	12 hf+ RBV veya 24 hf	24 hf± RBV	12 hf	12 hf

\*PegIFN/RBV deneyimli. Eğer HCV PI deneyimli ise, DCV + SOF veya LDV/SOF önerilir. Eğer SOF/RBV deneyimli ise, LDV/SOF önerilir. <sup>†</sup>Q80K mutasyonu varsa kullanma. <sup>‡</sup>Eğer başlangıçta NS5A RAV'ları (resistance associated variants), RBV ekle ve 16 hf tedavi et.



# SORU

Önce HCV'yi mi, yoksa HIV'i mi tedavi etmeliyiz?

ART ↔ DEA



# ART mi önce, DEA mi?

- HCV tedavisinde DEA'ler ile kür sağlanabilmektedir
- ART ile birlikte DEA'ler verilecekse **ilaç etkileşimleri** ve **örtüşen toksisiteler** dikkate alınmalıdır
  - HIV tedavisinin etkinliğini düşürmek istemeyiz!

# ART mi, DEA mi?

- **Senaryo 1**

- HIV tanısı ile birlikte kronik HCV tanısını da koydunuz

- a. ART'nin bekleyebileceğini düşünüyorsunuz önce DEA'lar ile HCV tedavisi verilebilir

- CD4  $>500$  hc/mm<sup>3</sup>, fırsatçı enfeksiyon yok, AIDS tanımlayıcı hastalık yok

- Anti-HIV etkisi olmayan DEA'lar kullanılabilir (PrOĐ)

- b. ART'nin hemen başlanması lazım

- CD4  $<200$  hc/mm<sup>3</sup> olan hastalarda HCV tedavisi bekletilebilir

- hangi ART rejimi?

- **Senaryo 2**

- ART almakta olan HIV/HCV ko-enfekte hastaya artık mevcut olan DEA ilaç vermek istiyoruz
- DEA vermek için ART kesilmesi önerilmez
- ART rejimi değiştirilmeli mi?

- **Senaryo 3**

- ART almakta olan HIV hastası akut HCV geçirirse ne yapmalı?

# Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Developed by the **DHHS** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

## What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient (Last updated January 28, 2016; last reviewed January 28, 2016)

Sınıf	İlk Seçenek ART rejimi
INSTI	<b>RAL + TDF/FTC</b> <b>EVG/COBI/TDF/FTC</b> (ART öncesi CrCl >70mL/dk olmalı) <b>EVG/COBI/TAF/FTC</b> (ART öncesi CrCl >30mL/dk olmalı) <b>DTG + TDF/FTC</b> <b>DTG/ABC/3TC</b> (HLA-B*5701 negatif olmalı)
Güçlendirilmiş PI	<b>DRV + RTV + TDF/FTC</b>

# ART-DEA İlaç Etkileşimleri

	LDV/SOF	PTV/RTV/ OBV+DSV	DCV + SOF	SMP + SOF	EBR/GZR
Tenofovir DF/ FTC	nefrotoksisite				
Abacavir/ 3TC					
Lopinavir/ RTV					
Darunavir + RTV					
Efavirenz					
Elvitegravir + COBI					
Elvitegravir/COBI/TAF/FTC					
Raltegravir					
Dolutegravir					

# Virolojik Baskılama Olan Hastada ART Deęiřtirme Esasları

- ART öyküsünü gözden geçir
  - katlanma problemi, virolojik başarısızlık?
- Önceki direnç testlerini gözden geçir
- Dirençli virüs olduğunu düşündüğün durumlarda virolojik baskılamayı sağlayabileceksen yeni rejime geç
- Direnç durumunun belirsiz olduğu durumlarda PI/r rejimini değiştirirken virolojik baskılama açısından dikkatli olunmalı
- Dirençli virüsün olduğu durumlarda ideal ART rejimi açısından dirençle ilgilenen uzmanlara danış
- Deęiřim sonrası HIV viral yükünü yakından takip et (ilk 3 ay ayda bir)
- HBV ko-enfeksiyonunu gözden kaçıрма

# LDV/SOF

- LDF/SOF ile TDF beraber veriliyorsa nefrotoksisite açısından takip et (AASLD/IDSA. HCV guidelines. Nisan 2016)
  - başlangıç ve kontrollerde kreatinin, elektrolitler (fosfor dahil), idrarda protein ve glukoz (Lucas 2014)
- Proton pompa inhibitörü kullanımı LDF/SOF etkinliğini düşürebilir (HSV-TARGET veritabanı. Terrault N 2015)



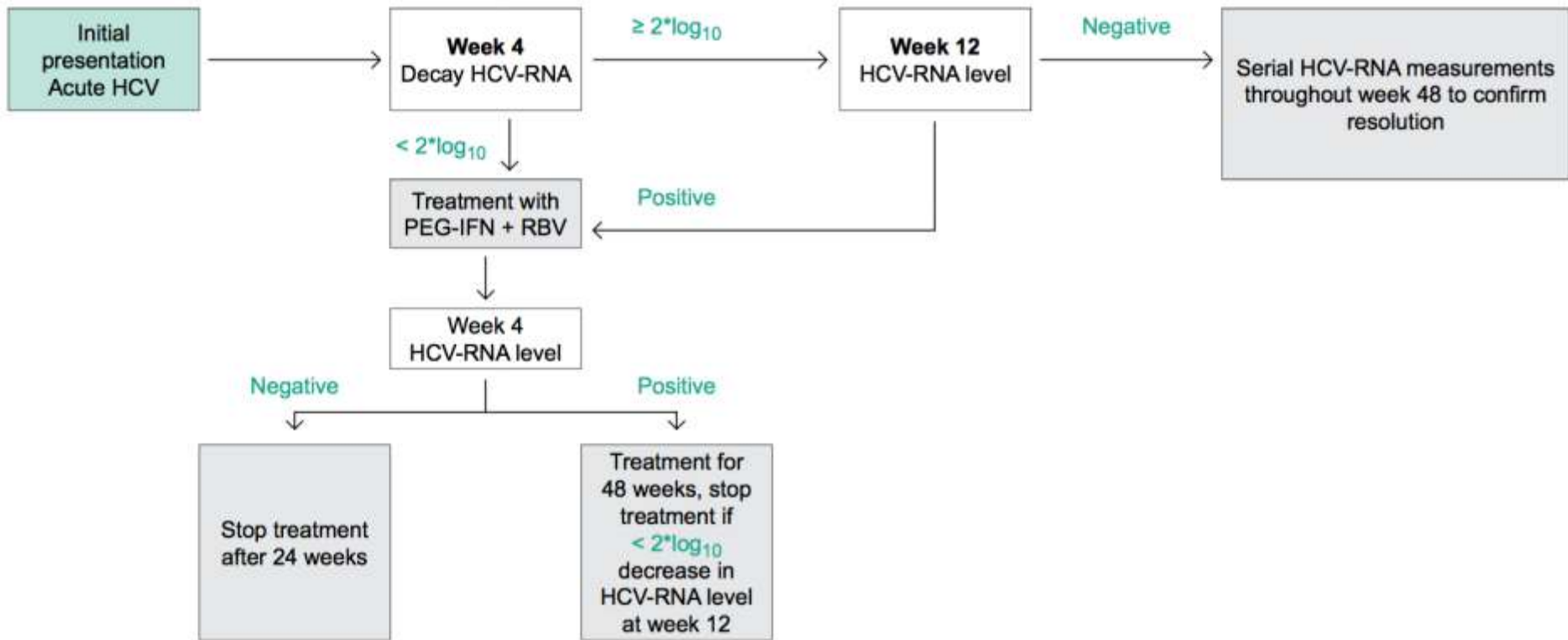
# PTV/RTV/OBV + DSV (PrOD)

TURQUOISE 1b (Wyles D 2016, CROI abs. 574)

- 22/22 hastada kalıcı virolojik yanıt
- (DRV QD veya BID) + OBV/PTV/RTV + DSV + RBV
- HIV-RNA >200 kopya/mL olan hasta olmamış

# HIV'li hastada Akut HCV

## Algorithm for Management of Acute HCV in Persons with Chronic HCV/HIV Co-infection



# ÖZET

- HIV'li hastalarda HBV ve HCV ko-enfeksiyonları hızlı ilerlediğinden **tedavi edilmeleri** önerilir
- HIV/HBV ko-enfeksiyonunda **tenofovir/emtrisitabin** omurgası idealdir
- HIV/HCV ko-enfekte hastaların DEA ilaçlara yanıtı mono-enfektelerle **benzerdir**
- HIV/HCV ko-enfeksiyonunda HCV-DEA'lar HIV-ART ilaçları ile **etkileşebilir**
  - İdeal kombinasyonu bulmak için ART **değişimi** yapılabilir
  - **INSTI**'ler uygun gözükmemektedir.
- Kronik HBV'li ve sirotik HCV'li hastalar ömür boyu **hepatoselüler karsinom** gelişimi açısından takip edilmelidir



# İlginiz İçin Teşekkürler!

**Doç. Dr. Uluhan Sili**

Marmara Üniversitesi

Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

**uluhan@hotmail.com**