

Hepatiitti B ja HIV ko-infektio

Jussi Sutinen

03.02.2011

HBV-potilaan tutkimuksia

- HBcAb ja HBsAg (18.50€)
 - Sairastettu?
Jäikö kantajaksi?
 - (Okkultti HBV...)
- HBeAg ja HBeAb (34€)
 - Aktiivinen tauti?
 - precore mutaatio: eAg neg, mutta DNA posit
- HBsAb (13€)
 - Suojaava immuniteetti (>10 IU/ml)?
- HBV-Nh (126€)
 - eAg+:lla yl. korkeat virusmäärät (10E6-8 IU//ml)
- HBV-resistenssitesti??
- HBV genotyyppaus (10 genotyyppiä: A-J)
 - IFN vaste hyvä A & B, HCC riski koholla C?
- Fibroosin non-invasiiviset tutkimukset: Fibroscan etc?
- Biokemialliset indeksit (ASAT, tromb jne)

HIV ja HBV

- Samat tarttumistavat
- N 5-10%:lla HIV-positiivista on myös kr. HBV
- HIV lisää HBV:n kantajuuden riskiä (20-40% vs 5-10%)
- Nopeampi HBV:n progressio (HBV-DNA korkeampi, enemmän reaktivaatioita, nopeammin kirroosi)
- HBV ei nopeuta HIV:n etenemistä
 - Ehkä HIV-infektio etenee nopeammin?
 - Hitaampi CD4 solujen nousu HAART:n aloituksen jälkeen?
(Martin-Carbonero JAC 2010)

HBV-lääkkeistä

- peg-IFN: annokset kuin HCV:ssä (~980-1700€)
- Lamivudiini: 3TC: HIV 300mg/vrk (Epivir 236€), HBV 100mg/vrk (Zeffix 95€)
- Entekaviiri: ETV (Baraclude 693€)
 - annos 0.5 – 1(jos 3TC R) mg/vrk
- Telbivudiini: LdT (Sebivo 650€)
- Adefoviiri: ADF (Hepsera 693€)
- Tenofoviiri: TDF (Viread 566€)
- Tenofoviiri + emtrisitabiini (Truvada 876€)

Lääkkeet HBV vs. HIV teho

- **Vain HBV teho:**
 - Interferoni
 - Telbivudiini (LtD) (yhdessä tutkimuksessa HIV-Nh lasku?)
- **”Vähäinen” HIV-teho = Resistenssiriski HIV:lle**
 - Entekaviiri (ETV) -> HIV:lle M184V (=3TC/FTC R:ksi)
 - Voidaan käyttää ko-infektiossa vain, jos mukana täysin toimiva HAART (guanosiini analogi vs ABC?)
 - Adefoviirillä (ADV) teoreettinen riski (K65R?)
 - HBV:ssä annos 10mg/vrk (HIV:ssä >100mg/vrk)
- **Hyvä HIV-teho = sopii osaksi HAART-hoitoa**
 - Lamivudiini (3TC) (Epivir 300mg/vrk, Zeffix 100 mg/vrk)
 - Emtrisitabiini (FTC) } Truvada = TDF + FTC
 - Tenofoviiri (TDF) }

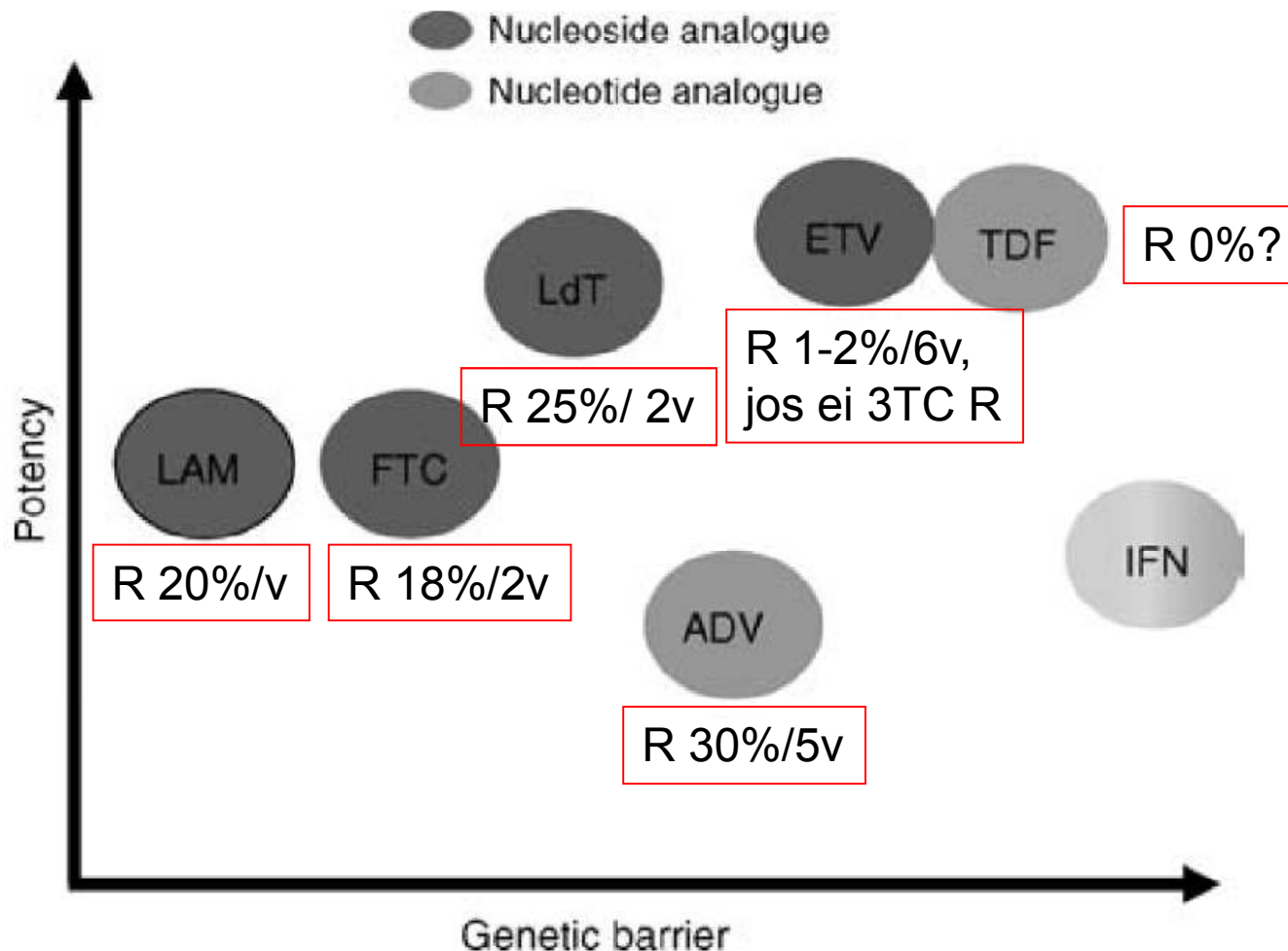


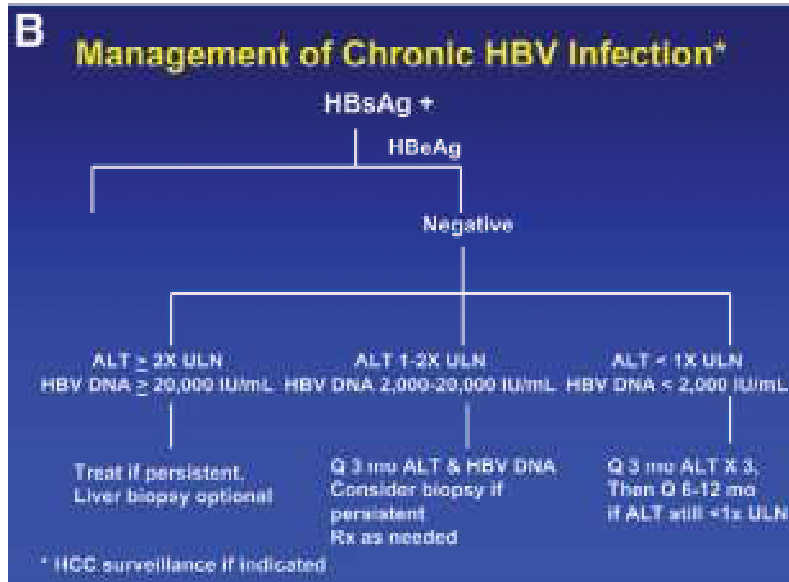
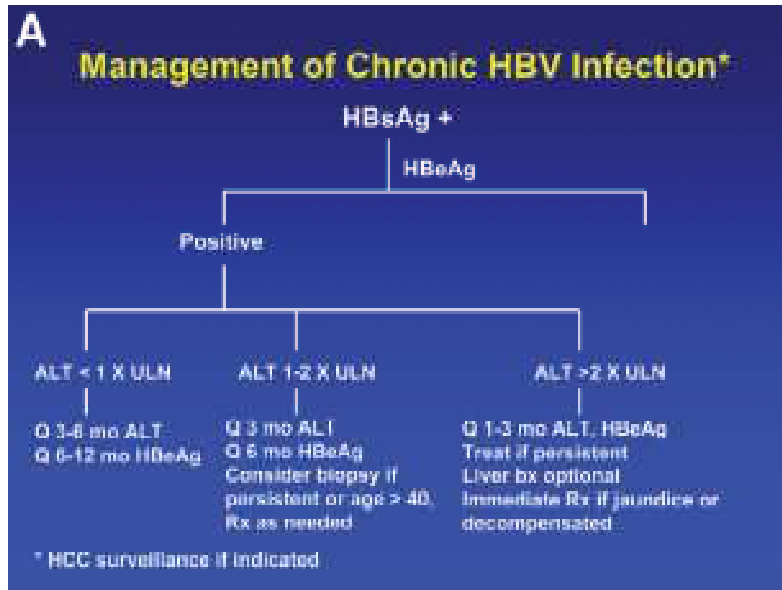
Fig. 5. Potency and genetic barrier for resistance of anti-hepatitis B virus drugs. ADV, adefovir; ETV, entecavir; FTC, emtricitabine; IFN, interferon; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; TDF, tenofovir.

HBV-hoidosta

- HOITOTAVOITE:
 - ALAT normaaliksi
 - HBV-DNA negatiiviseksi
 - HBeAg negatiiviseksi (sAg hyvin harvoin)
 - Maksan histologian paraneminen
 - Kirroosin ja maksasyövän vähentäminen
- HOIDON KESTO
- IFN: 48 vkoa
- HIV-negatiivisilla: +6-12 kk eAg serokonversiosta?
- HIV-positiivisilla: pysyvä samalla hoidetaan HIV:tä
 - Muista gravidat: jos hoito aloitettu vain naisen indikaatiolla ja HBV+ -> hoidon keskeytys -> HBV:n aktivoituminen?
- Mono vs. yhdistelmähoito HIV-/HBV+:lla??

HIV negatiivisilla

HBV:n hoitoindikaatio?



HIV positiivisilla: HAART

- IAS-USA panel 2010 HIV+HBV+
- suositellaan CD4 tasosta riippumatta
- EACS 2009 HIV+HBV+:
- CD4 <0.500 aloita
- CD4 >0.500 voi tarjota

HIV/HBV hoidon aloitus

- Ennen hoidon aloitusta: HBV-DNA, eAg, eAb
- TDF/FTC (Truvada), jos ei vasta-aiheita
- HBV-DNA, eAg seuranta 3-6-12 kk välein
 - Hoidon tavoite: HBV-DNA 1 log lasku / 3kk, 2 login lasku /6 kk
 - HBV-DNA < 20-100 IU/ml /12 kk
 - HIV+:lla vaste voi olla hitaampi

Hoito-ongelmia: ALAT nousu

- ALAT nousu hyvin yleistä hoidon alussa
- HBV "flare" / immuunirekonstituutio (HBV:n maksavaurio immuunivälitteinen tauti)
- Vai johtuuko ALAT nousu lääkkeen maksatoksisuudesta?
 - HBV-kantajilla lisääntynyt riski lääkkeiden maksatoksisuudelle
 - Vältä d4T/ddI (NVP) HBV/HCV:llä
- Seuranta ad 5-10x ALAT nousu ilman maksan vajaatoiminnan merkkejä
- Tarkista eAg & eAb (serokonversio meneillä?), HBV-DNA

Hoito-ongelmia: ALAT nousu

- Maksabiopsia?
 - Lääkereaktio vs hepatiitti flare?
- Jos tod.näk. IRIS ja maksa tilanne hyvin vakava??
 - Kortikosteroideista varoitettu, koska voi lisätä HBV replikaatiota, mutta jos HBV lääkkeet käytössä??
 - PI:n/NNRTI:n vaihto? RAL? MRV? T-20?
 - Truvadan keskeytys: HBV flare pahenee?
 - Jos HAART keskeytyy, jatka pelkillä HBV lääkkeillä: ADV (+ telbivudiini??) ?
 - Ennuste huono, joten maksansiirtoharkinta
- JS??: jatkaisin Truvadaa, vaihtaisin PI/NNRTI:n tilalle raltegraviirin ja mahd. aloittaisin steroidin (?)

Hoito-ongelmia: ALAT nousu myöhemmin

- HBV viruskontrolli pettää: tarkista HBV-Nh
 - Pelkällä 3TC:llä oleva HBV hoito: resistenssi?
 - ”vahingossa ” tehty HAART:n muutos: 3TC/FTC, TDF lopettamisen jälkeen ~15%:lla ”flare”, jolloin myös HBV Nh:n nousu
- Hepatiitti delta, tai joku muu virushepatiitti (HCV, HAV, etc)
- kokonaan muu syy??

Hoito-ongelmia: 3TC resistenssi

- Aikaisempi HIV:n hoito 3TC:llä (Epivir, Combivir, Kivexa, Trizivir): HBV resistenssi 20-25% / vuosi
- Tarkista HBV-Nh: jos koholla 3TC-hoidon aikana = R
 - Resistenssitestiä ei käytettävissä
- 3TC: ristiresistenssi FTC, LtD (ETV)
 - 1 mutaatio riittää: 3TC / FTC / LtD
 - Väh. 2-3 mutaatiota ETV:lle
- Lisää TDF (jätä päälle 3TC/FTC, vaikka HIV olisi sille R)
 - vähentää TDF resistenssiriskiä tulevaisuudessa?
hypersensitointi TDF:lle???

Hoito-ongelmia: TDF ei sovi

- DHHS
 - ETV (iso annos, jos 3TC R) + HAART (3TC mukana vai ei?)
 - Peg IFN
 - ADF + 3TC/FTV/LtD + HAART
- Soriano JAC 2010: ETV + HAART (ilman nukseja?)
 - Haitalliset yhteisvaikutukset muiden nuksiensa kanssa??
 - ABC ja ETV guanosiini-analogeja: kilpailu fosforylaatiosta?

HBV 3TC-resistentti eikä TDF sovi

- BHIVA 2010: ETV (iso annos) + ADF (munuaisongelma?)
 - 3TC:n selekoima YMDD (M204V/I) madaltaa ETV:n resistenssikynnystä
- AASLD 2009:
 - ADF+ 3TC/LtD
 - ETV ilman 3TC:tä (ETV resistenssiriski kasvaa)
- 3 HIV/HBV pt: TDF+ Fanconi, jotka sietivät TDF:n probenesidin kanssa: veren TDF pitoisuus voi nousta (?)
(Izzedine et al AIDS 2009)

HBV ja kirroosi ja maksasyöpä

- HBV karsinogeeninen ja voi johtaa maksasyöpään ilman kirroosia
- Maksasyövän riskejä: HBV saatu lapsena, korkea HBV DNA, matalat CD4 solut
- Pitäisikö HBV:n kantajilta ilman kirroosia seuloa maksasyöpää (AFP, UÄ)??
 - BHIVA: harkitse seulontaa, jos HBV DNA >2000, CD4 <0.100, perheessä maksasyöpä, HBV saatu lapsuudessa
 - MMWR (2009) AFP ja UÄ 6 kk välein "might be recommended"
- HIV ei ole/ ei pitäisi olla kontraindikaatio maksan siirrolle HIV/ HBV potilailla (CD4 >100-200, toimiva HAART)

Akuutti HBV

- HIV negatiivisilla vain fulminantti akuutti HBV hoidetaan
- HIV+:lla akuutti HBV: ei näyttöön perustuvia suosituksia
 - BHIVA: yl. ei hoitoa; harkitse jos fulminantti tauti;
 - Hoidoksi telbuvidiini (+/- ADF?), jos HIV-lääkkeitä ei vielä käytössä
- 3TC HAARTissa ei näytä täysin estävän ak HBV:tä (entä Truvada?)

”HBcAb alone”/ Okkultti HBV

- HBcAb posit, HBsAg negat, mutta myös HBsAb negat
- Joko HBcAb on väärä posit -> ei suojaa -> rokota
- Tai HBsAb on väärä negat -> kuitenkin tarvitsee lisää rokotesuojaa?
- Tai HBsAg väärä negat -> HBV-DNA posit (okkultti HBV)

HBcAB alone

- Yleisempi HIV+:lla?? 0-36%
 - Matalat CD4 solut ("opportunistinen" HBV reaktivaatio?) ja HCV (?) lisäävät riskiä
- Onko okkultti HBV?: Tutki HBV-DNA ?
 - Tutki HBV-DNA varsinkin, jos ALAT koholla tai imm.suppressiivinen hoito tulossa (Soriano et al, JAC 2010, EACS 2009)
 - "HBcAb alone" - HBV-DNA posit 1-45%:lla potilaista (MMWR 2009)
- Jos HBV-DNA negat: rokota
 - Ensin 1 rokote →sAb (onko muistia?) ?
 - Tai heti täysi rokotesarja ?

Okkultti HBV

- Merkitys: HBV tartuntoja, kirroosia, maksasyöpää
 - mutta vähemmän kuin sAg+:lla
- sAg negatiivisuus: kahdella mekanismilla
 - Imm. glob ja rokotehoidetuilla vastasyntyneillä ja maksansiirtopotilailla
 - 3TC resistenteillä potilailla
- osalla sAg:n muutos -> neutraloivat vasta-aineet eivät toimi
 - rokotevaste ei toimi ("vaccine-escape mutants")
 - sAg labratesti ei toimi (?)

3TC resistenssi ja vaccine-escape mutaatiot

- HBV:n polymeraasi ja envelope geeneillä yhteinen lukualue, jolloin 3TC:n aiheuttama pol mutaatio voi johtaa sAg:n muutokseen
- sAg muuttuu -> neutraloivat vasta-aineet eivät toimi -> rokote ei toimi?
- Varsinkin kehitysmaat: kaikilla HIV+:lla (ml HBV-kantajat) 3TC ilman TDF:ää
 - 3TC-resistenttien HBV-infektioiden määrä kasvaa (20% /v)
- 3TC-resistenttien HBV kantojen tartunnat?
- HBV-rokotteen teho tulevaisuudessa??

Ehkäisy

- HBV:n kantajille: muistuta HBV tartuntatavat
- Rokotukset: HBV rokotteen teho heikentynyt HIV+:lla
 - vaste riippuu T-solutoiminnasta
 - $CD4 > 0.500$ 70-80%:lle vaste, $CD4 < 0.200$ 25%:lle
 - Korkea HIV-Nh heikentää rokotevastetta
 - Vaste voi hävitä nopeammin kuin HIV negatiivisilla
 - Imm. kompetenteilla joskus HBsAb > 10 riittävä,
HIV+:lla kuvattu tartuntoja, jos HBsAb laskenut alle 10

Ehkäisy

- EACS 2009: jos HBsAb <10 , harkitse uutta rokotesarjaa tupla-annoksilla 0, 1, 6 ja 12 kk
- MMWR (2009): HIV+:lla aina HBsAb tarkistus 1 kk 3. rokotuksen jälkeen ja tarv. harkittava uusintarokotukset
- MMWR (2009): jos HBsAb <10
 - Odota, että CD4 nousee ja HIV-Nh laskee
 - Uusintaroketesarja normaalisti tai tupla-annoksilla
- Uusintasarja Twinrixillä?? (Pettit et al HIV Clin Trials 2010)
- HAV rokotus: HIV+ HBV tai HCV:lle (EACS, MMWR)

HDV

- Tartunta kuten HIV/HBV/HCV
- n. 5-10%:lla HBsAg positiivista myös HDV
- HIV+:lla voi pahentaa maksatautia
- HDV PCR tilattavissa HUSLAB:sta
- HIV+ ja HDV+ : hoitaa pitäisi, mutta millä?
 - 72vko peg-IFN alpha 2b: 20%:lle SVR (RBV ei lisännyt tehoa) HIV negatiivisilla
 - TDF:llä tehoa?

Muistettavaa

- Seulonta: HBsAg, HBcAb, HCV-Ab HIV diagnoosin alussa
 - lisäksi samalla HBsAb ja HAV-Ab ?
- Jos sAg negat ja ALAT koholla tai ”HBcAb alone”
->HBV DNA (tai esim. gravidat)
- Jos ei sairastanut HBV:tä -> rokota
 - ja tarkista rokotevaste: tarvittaessa uusinnat
 - HIV:n tartuntariski pienenee, riskikäyttäytyminen lisääntyy?
- Jos HBV/HCV+ -> myös HAV rokote
- Rokota HBV:n kantajan kontaktit

Muistettavaa

- Jos mitään merkkiä aktiivisesta HBV:stä, aloita HIV hoito (ml. TDF/FTC) huolimatta CD4 soluista; ennen hoitoa HBV-DNA, HBeAg
- varaudu maksa-arvojen nousuun
- Varo 3TC/FTC/TDF:n lopettamista HIV-hoidosta
- Vuosikokeet (HBV, HCV, kuppa)

Kirjallisuutta

- EACS guidelines www.eacs.eu
- DHHS guidelines <http://aidsinfo.nih.gov>
- MMWR RR-4 2009
- BHIVA guidelines on HIV/HBV 2010 (HIV medicine 2010)
- Editorial Review: HIV/HBV AIDS 2008

- AASLD guidelines Hepatology 50:1-36, 2009
- EASL guidelines J Hepatol 50:227-242, 2009