

Kronik Hepatit C ve Kronik Hepatit B' nin Birlikte Görüldüğü Olgu Yönetimi

Yunus Gürbüz

Olgu 1

- 55 Yaşında Erkek hasta
- Genel Cerrahide operasyon geçiriyor
- Önceki yıllarda damarıçi uyuşturucu kullanımı öyküsü var
- Preop istenen tetkiklerde
 - Anti-HCV pozitif
 - HCV RNA 324 600 IU/mL
 - HBsAg pozitif
 - Anti-HIV negatif
- HCV/HBV koinfeksiyonu

HCV/HBV koinfeksiyonu

- HCV/HBV koinfeksiyonu ABD'de %1.4, global olarak %5-10 olarak tahmin edilmektedir(*).
- Türkiye'de yapılan kapsamlı bir çalışma olan Türk Hepatit Kayıt Çalışması (HEP-NET) Projesi verilerine göre hepatit hastalarının yaklaşık %1'i HCV/HBV ile koinfekte dir (**).

**Tyson GL, et.al. Hepatology. 2013;58(2):538-545.*

***Aygen B, et al. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33:1245-9.*

HCV/HBV koinfeksiyonu

- Hepatit C ve Hepatit B birlikteliğinin en sık görüldüğü hasta grupları;
 - İV ilaç kullanıcıları,
 - Diyaliz hastaları,
 - Organ nakli hastaları,
 - İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalar
 - Talasemi hastalarıdır.

HCV/HBV koinfeksiyonu

- HCV/HBV koinfeksiyonlu ve her iki virüse ait vireminin olduğu hastalarda;
 - Hastalığın ilerlemesi ↑
 - Dekompanse karaciğer hastalığı ↑
 - HCC riski ↑

HCV/HBV koinfeksiyonu

- HCV-HBV koinfeksiyonlu hastalarda, genellikle HBV DNA düzeyleri ya düşüktür, ya da tespit edilemez.
- HCV genellikle karaciğerdeki kronik hastalığın esas sebebidir.
- Hastalar hem HCV, hem de HBV replikasyonu yönünden test edilmeli, hepatit delta virüs varlığı araştırılmalıdır

HCV/HBV koinfeksiyonu

- HCV/HBV koinfeksiyonlu hastalarda **HCV tedavisinin HBV reaktivasyonuna** yol açtığı bilinmektedir.
- HBV reaktivasyonunun nedeninin, HBV'yi baskılayan **HCV virüsünün tedaviyle ortadan kaldırılması** olduğu düşünülmektedir.

The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon- α 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection[☆]

Andrej Potthoff^{1,†}, Heiner Wedemeyer^{1,†}, Wulf O. Boecher², Thomas Berg³,

İnterferon döneminde HBV ve HCV koinfeksiyonlu hastalarda seçilecek tedavi genotipe bağlı olarak 24 veya 48 haftalık pegIFN ve ribavirin kombinasyonu idi.

Bu kombinasyonla orta veya yüksek oranlarda HCV eradikasyonu ve HBV süpresyonu rapor edilmişti.

PegIFN ve ribavirin kombinasyonu tedavisiyle başlangıçta HBV DNA düzeyinde düşme olmasına rağmen serum HBV-DNA düzeylerinde rebound ve daha önce tesbit edilemeyen HBV-DNA düzeylerinde artan replikasyon rapor edilmiştir.

Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents



Cheng Wang,^{*,‡} Dong Ji,^{§,||} Jing Chen,^{*} Qing Shao,[§] Bing Li,[§] Jialiang Liu,[§] Vanessa Wu,^{*} April Wong,^{*} Yudong Wang,^{*} Xiaoyong Zhang,[‡] Lei Lu,^{*} Chris Wong,^{||} Stella Tsang,^{||} Zheng Zhang,[#] Jian Sun,[‡] Jinlin Hou,[‡] Guofeng Chen,[§] and George Lau^{*,§,#}

Direk etkili antiviral (DEA) ilaçlarla tedavi edilen 327 HCV hastasının onunda (%3.1) HBsAg pozitifliği ve 124'ünde okült HBV enfeksiyonu(OBİ) var.

HBV reaktivasyonu tedavi süresince ve tedaviden sonraki 12 hafta boyunca önce 2 haftalık, sonra aylık seri HBsAg ve HBV DNA testleriyle araştırıldı.

HBsAg pozitif 10 hastanın üçünde (%30) hepatit bulguları saptandı.Hepsi HBV reaktivasyonu ile ilgiliydi.

HBsAg negatif 7 hastada hepatit bulguları saptandı. Bunların üçünde OBİ vardı, dördünde OBİ Yoktu. (Dördü bitkisel ürün, ikisi alkol ilişkili, birinde neden yok). Hiçbirinde HBV reaktivasyonu saptanmamış

Bu çalışma DEA tedavi öncesi HBsAg pozitif olan hastalarda hepatik alevlenmenin anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koydu(P<0.001).

Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment of HCV Infection in Patients Coinfected With HBV



Chun-Jen Liu,^{1,*} Wan-Long Chuang,² I-Shyan Sheen,³ Horng-Yuan Wang,⁴ Chi-Yi Chen,⁵ Kuo-Chih Tseng,⁶ Ting-Tsung Chang,⁷ Benedetta Massetto,⁸ Jenny C. Yang,⁸ Chohee Yun,⁸ Steven J. Knox,⁸ Anu Osinusi,⁸ Gregory Camus,⁸ Deyuan Jiang,⁸ Diana M. Brainard,⁸ John G. McHutchison,⁸ Tsung-Hui Hu,⁹ You-Chun Hsu,¹⁰ Gin-Ho Lo,¹¹ Chi-Jen Chu,¹² Jyh-Jou Chen,¹³ Cheng-Yuan Peng,¹⁴ Ron-Nan Chien,¹⁵ and **Pei-Jer Chen**^{1,*}

Tayvanda 111 HCV/HBV koinfeksiyonlu hasta sofosbuvir ve ledipasvir ile tedavi edilmiş ve tamamında KVY elde edilmiştir.

Bu hastaların 2/3 ünde HBV DNA düzeylerinde artış olmuş, ancak belirti ve bulguya rastlanmamıştır.

Sadece 5 hastada ALT düzeylerinde 2 kattan fazla artış olmuş ve 2 olguda HBV tedavisine başlanmıştır.

Hangisini tedavi edelim??

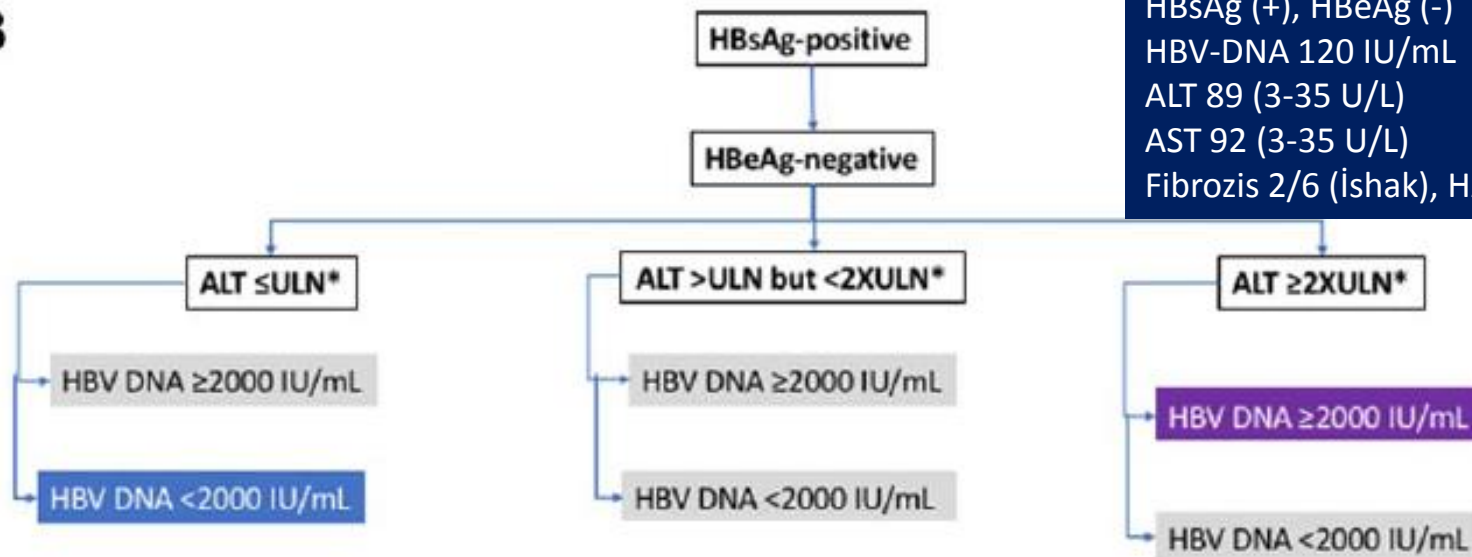
- 55 Yaşında Erkek hasta
- Genel Cerrahide operasyon geçiriyor.
- Preop istenen tetkiklerde;
 - Anti-HCV pozitif,
 - HBsAg pozitif,
 - Anti-HİV negatif
 - Anti-HBe pozitif
- HCV RNA 324 600 IU/mL
- HBV-DNA 120 IU/mL
- Genotip 1b
- Fibrozis 2/6 (İshak), HAI:7
- ALT 89 (3-35 U/L)
- AST 92 (3-35 U/L)
- Anti-Delta: Negatif
- Otoimmün hepatit için istenen markırları negatif(ANA, ASMA, Anti-LKM 1)

AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

- HBV/HCV Koinfeksiyonlu hastalarda, karaciğer hastalığından sorumlu viral aktivite **HCV-RNA ve HBV-DNA** ölçümleriyle belirlenir.
- Eğer HCV-RNA tespit edilebilir ise HCV tedavisi yapılmalıdır.
- Eğer HBV-DNA tespit edilebilir ise , tedavi HBV-DNA ve ALT düzeylerine göre yapılmalıdır.

AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

B



HBsAg (+), HBeAg (-)
HBV-DNA 120 IU/mL
ALT 89 (3-35 U/L)
AST 92 (3-35 U/L)
Fibrosis 2/6 (Ishak), HAI:7

Recommendations:

Treat

Do not treat. Monitor with ALT and HBV DNA levels every 3-6 months and HBsAg annually.

If ALT ≤ ULN, monitor ALT and HBV DNA every 3 months for 1 year, then every 6 months.

If ALT elevated, exclude other causes of ALT elevation and assess disease severity with non-invasive tests and/or liver biopsy. If staging indicates ≥ F2 or ≥ A3, treat. If persistent ALT > ULN with HBV DNA ≥ 2000 IU/mL, treat, especially if age > 40.

*The upper limits of normal for ALT in healthy adults is reported to be 29 to 33 U/L for males and 19 to 25 U/L for females. An upper limit of normal for ALT of 35 U/L for males and 25 U/L for females is recommended to guide management decisions.

AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

- Bir virüsün tedavisi, diğerinin aktivitesinde değişikliklere yol açabilir.
- Bu nedenle tedavi esnasında ve tedaviden sonra **virüs aktivitesinin takibi** önemlidir

AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

- Sirozu olan veya HBV tedavisini karşılayan HBV-HCV koinfeksiyonlu hastalarda, HBV için antiviral tedavi DEA ilaçlarla birlikte başlanmalıdır.
- HBV reaktivasyonu saptandığında HBV için antiviral tedavi başlanması önerilir.
- HBV için kullanılan antiviral ilaçlar ile HCV için kullanılan DEA ilaçlar arasında bilinen bir etkileşim söz konusu değildir.
- Entecavir, TDF ve TAF tercih edilen antivirallerdir.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018

- HBV-HCV koinfeksiyonlu hastalar HCV mono enfekte hastalarla aynı anti-HCV rejimiyle ve aynı kurallarla tedavi edilmelidir(B1).
- HBV-HCV koinfeksiyonlu hastalar HBV tedavisi için standart kriterlere uyuyorsa EASL 2017 Hepatit B tedavi rehberine uygun olarak nükleozid/nükleotid analoglarıyla tedavi edilmelidirler(A1).

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

- HBeAg negatif, HBV DNA <2000 IU/ml olan hastalarda 6-12 ay ara ile ALT tayini ve 2-3 yılda bir HBV DNA ve karaciğer fibroz tayini için takibe alınmalıdır.
- **Kompanse ve dekompanse sirozu** olan hastalarda ALT düzeyine bakılmaksızın herhangi bir HBV DNA düzeyi var ise antiviral tedavi başlanmalıdır (Evidence level I, grade of recommendation 1).

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018

- HBsAg pozitif hastalar anti-HCV tedavisi süresince ve tedavi tamamlandıktan en az 12 hafta sonrasına kadar **profilaktik olarak nükleozid/nükleotid analogları ile tedavi edilmelidirler(B1).**
- Eğer HBV tedavisi kesildiyse aylık olarak takip edilmelidirler.

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- Patients with HBV-HCV coinfection should be treated with the same anti-HCV regimens, following the same rules as HCV monoinfected patients (B1).
- Patients coinfectd with HCV and HBV fulfilling the standard criteria for HBV treatment should receive nucleoside/nucleotide analogue treatment according to the EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection (A1).
- Patients who are HBs antigen-positive should receive nucleoside/nucleotide analogue prophylaxis at least until week 12 post anti-HCV therapy and be monitored monthly if HBV treatment is stopped (B1).

HCV RNA 324 600 IU/mL
HBV-DNA 120 IU/mL

AASLD

- HCV'yi tedavi et
- HBV virüs aktivitesinin takibi

EASL

- HCV'yi tedavi et
- Anti-HCV tedavisi süresince ve tedavi tamamlandıktan en az 12 hafta sonrasına kadar **profilaktik olarak nükleozid/nükleotid analogları ile tedavi** verilmelidir.

OLGU 2

Ende et al. *Journal of Medical Case Reports* (2015) 9:164
DOI 10.1186/s13256-015-0630-8



JOURNAL OF MEDICAL
CASE REPORTS

CASE REPORT

Open Access

59 yaşında, kadın hasta, Kronik Hepatit C
Daha önce Standart interferon / ribavirin tedavisi almış, nüks etmiş
Burkitt lenfoması öyküsü var, 2 yıldır remisyonda
Genotip 1b, ALT:168 , AST:235, Fibroz:2/4
HBsAg: negatif, Anti-HIV: negatif

Alexander R. Ende¹, Nina H. Kim², Matthew M. Yeh³, Jason Harper¹ and Charles S. Landis^{1*}

OLGU 2

- HBsAg (-)
- Anti-HBs(-)
- HBV DNA negatif
- Anti-HBc pozitif
- 8 ay önce yapılan karaciğer biyopsisinin immunohistokimyasal boyamasında HBV yüzey ve kor antijeni negatif bulunmuş.

OLGU 2

- Hastaya 12 hafta süreyle Sofosbuvir / Simeprevir ve ribavirin tedavisi başlanmış

Tedavinin 4.haftasında

- HCV RNA < 12 IU/mL
- AST 38 U/L
- ALT 31 U/L
- Anemi nedeniyle bu vizitte ribavirin kesiliyor.

Tedavinin 11.haftasında ;

- ALT 2380 U/L,
- AST 2790 U/L,
- Total bilirubin 8.3mg/dL
- INR 1.8
- HCV RNA Negatif
- HBsAg pozitif
- HBV DNA 35,000,000 IU/mL.

OLGU 2

- Hastaya transjuguler karaciğer biyopsisi yapılıyor
- Konfluent nekroz, portal ve lobüler inflamasyon ve yoğun periportal ve perisellüler fibroz bulgularıyla **şiddetli hepatit** saptanıyor.
- İmmunohistokimyasal boyama ile karaciğer dokusunda HBV yüzey antijeni ve kor antijeni gösteriliyor.

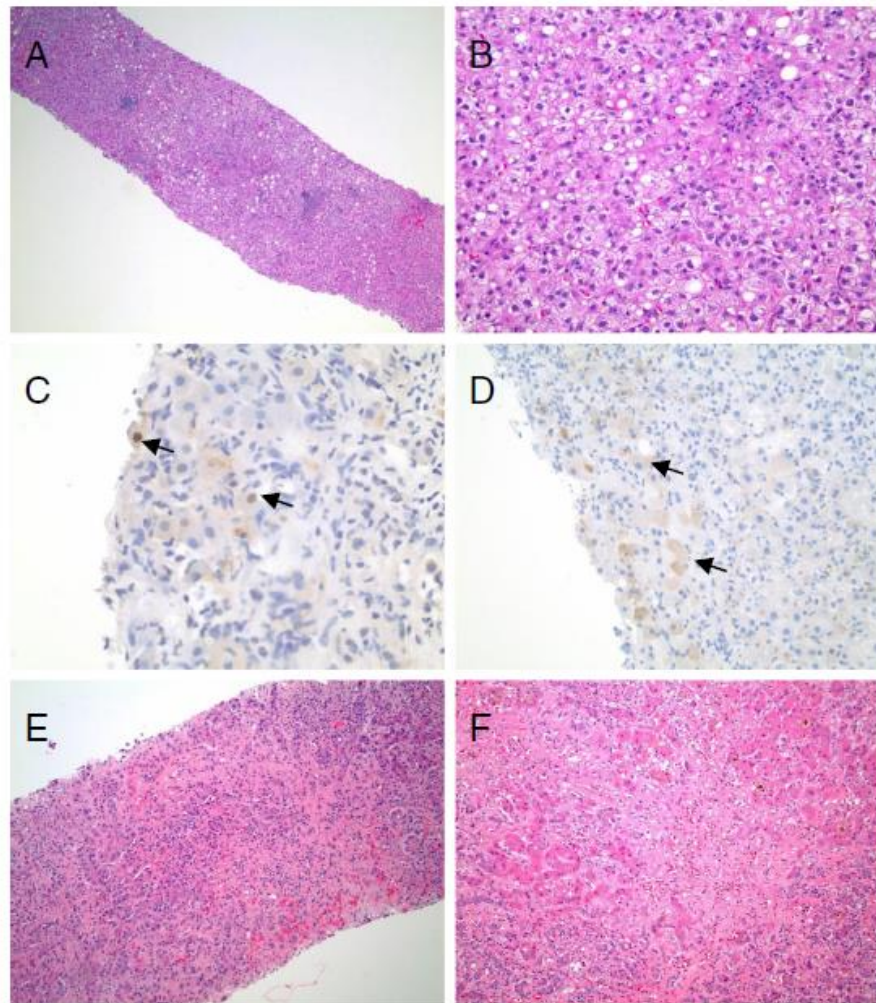


Fig. 1 **a** Low-power magnification of a biopsy specimen from 8 months prior to presentation shows chronic hepatitis with mild steatosis, and mild portal and lobular inflammation. **b** High-power magnification of specimen in (**a**) demonstrates the component of steatohepatitis, composed of areas of steatosis, ballooned hepatocytes, and lobular inflammation. **c** and **d** Diagnostic core needle biopsy performed one week before liver transplantation shows hepatocytes with positive immunohistochemical nuclear staining for hepatitis B virus core antigen (**c**) and positive immunohistochemical cytoplasmic staining for hepatitis B virus surface antigen (**d**). Arrows in (**c**) and (**d**) indicate examples of positive immunohistochemical staining. Immunohistochemistry for hepatitis B virus surface antigen was negative on a liver biopsy specimen obtained 8 months prior to presentation (not shown). **e** Core needle biopsy performed 1 week before liver transplantation shows severe hepatitis with bridging and confluent necrosis, marked inflammation, and ductular reaction. **f** High-magnification view of liver explant specimen shows confluent necrosis and bridging necrosis with bile ductular reaction and cholestasis

OLGU 2

- Hastaya 3.cü günde tenofovir tedavisi başlanmış
- Tedaviye rağmen INR yükselmesiyle birlikte ansefalopati ortaya çıkmış
- Hasta yoğun bakıma alınmış
- Hastaneye başvurusundan sonra 10.günde karaciğer transplantasyonu yapılmış
- Transplantasyondan 1 hafta sonra evine taburcu edilmiş,
- Transplantasyonda alınan karaciğerin patolojisinde lenfoma bulgusu saptanmamış.
- HCV RNA transplantasyon sonrası 12.ve 24.haftada negatif bulunmuş.
- Tenofovir tedavisiyle HBV baskılanması devam etmiş

ALINACAK DERS

- Hepatit C nedeniyle DEA ilaç tedavisi alan ve **izole hepatit B kor antikoru pozitif** olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu olabileceği unutulmamalıdır.

Ende AR, et al. Journal of Medical Case Reports 2015

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018

- DEA ilaçlarla HCV tedavisi alacak olan hastalarda **HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs** antikorlarına bakılmalıdır.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018

- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda, HCV tedavisi esnasında veya sonrasında serum ALT düzeylerine bakılmalı, ALT normalleşmesi yok veya yükselme var ise HBsAg ve HBV testleri tekrarlanmalıdır.
- Anti-HBs ve anti-HBc antikoru pozitif hastalarda serum ALT düzeyleri moniterize edilmelidir

AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif kronik HCV infeksiyonlu hastalarda, HCV RNA düzeylerinde düşme veya HCV RNA negatifliği elde edilmesine rağmen, ALT düzeylerinde düşme olmaması veya yükselmesi halinde HBsAg ve HBV-DNA takibi,
- HBV reaktivasyonu saptandığında HBV için antiviral tedavi başlanması önerilir.

Original Article

Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals

Pamela S. Belperio, Troy A. Shahoumian, Larry A. Mole, Lisa I. Backus 

HBV/HCV koinfeksiyonu prevalansı %1.4 bulunmuş.

Dokuz hastada HBV reaktivasyonu* gelişmiş .

Bu hastaların sekizinde HBsAg pozitif, birinde izole anti-HBc pozitifliği mevcutmuş.

HBV reaktivasyonu görülen hastalardan sadece ikisinde normalin iki katını geçen ALT yüksekliği saptanmış.

*HBV Reaktivasyonu: HBV DNA titresinde > 3 log artış veya negatif olan HBsAg antijeninin pozitifleşmesi

Original Article

Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis

Guofeng Chen, Cheng Wang, Jing Chen, Dong Ji, Yudong Wang, Vanessa Wu, Johan Karlberg, George Lau 

First published: 13 February 2017 | <https://doi.org/10.1002/hep.29109> | Cited by: 24

Potential conflict of interest: Nothing to report.

This study was supported by the Cheng Si-Yuan (China-International) Hepatitis Research Found ... [More](#) 
[See Editorial on Page 4](#)

Çalışmaya HCV için İnterferon veya DEA tedavisi kullanan 779 HCV/HBV koinfeksiyonlu hasta dahil edilmiş

Bu çalışmanın sonucu;

- HBV reaktivasyonu DEA kullananlarda, interferon kullananlardan **daha sık** görülmektedir ve **daha şiddetli** seyretmektedir.
- DEA kullananlarda, interferon kullananlardan **daha kısa süre** içinde reaktivasyon gelişmektedir.
- HBV reaktivasyonu okült hepatit B li hastalarda daha az sıklıkla görülmektedir
- Kronik HCV tedavisi HBV reaktivasyonundan etkilenmemektedir

Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus

A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

Susan J. Bersoff-Matcha, MD; Kelly Cao, PharmD; Mihaela Jason, PharmD; Adebola Ajao, PhD; S. Christopher Jones, PharmD, MS, MPH; Tamra Meyer, PhD, MPH; and Allen Brinker, MD, MS

- FDA' in istenmeyen etki bildirim sistemine 22 Kasım 2013 ve 15 Ekim 2016 tarihleri arası DEA ilaç kullanan hastalarda 29 HBV-R rapor edilmiş.
- Reaktivasyon genellikle 4-8 haftadan sonra görülmüş.
- 2 hasta ölmüş ve bir hasta karaciğer nakline gitmiş
- Reaktif olan hastaların tedavi öncesi HBV değerleri;
 - Dokuzunda HBV viral yük ve HBsAg pozitifliği
 - Yedisinde HBsAg pozitif Viral yük yok
 - Üçünde HBsAg negatif, Viral yük yok
 - Diğer 10 hastanın markırları belirtilmemiş



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C

Safety Announcement

[10-04-2016] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning about the risk of hepatitis B virus (HBV) becoming an active infection again in any patient who has a current or previous infection with HBV and is treated with certain direct-acting antiviral (DAA) medicines for hepatitis C virus. In a few cases, HBV reactivation in patients treated with DAA medicines resulted in serious liver problems or death.

As a result, we are requiring a *Boxed Warning*, our most prominent warning, about the risk of HBV reactivation to be added to the drug labels of these DAAs directing health care professionals to screen and monitor for HBV in all patients receiving DAA treatment. This warning will also be included in the patient information leaflet or [Medication Guides](#) for these medicines.

Harvoni

ledipasvir/sofosbuvir

Black Box Warnings ⓘ

Hepatitis B Reactivation

reported in HCV/HBV co-infected pts on or those who completed HCV direct-acting antiviral tx who were not on anti-HBV tx, incl. cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death; screen all pts for HBV infection before initial tx; monitor for hepatitis flare or s/sx HBV reactivation during tx and after D/C; initiate anti-HBV tx if needed

READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE

PART III: PATIENT MEDICATION INFORMATION

MAVIRET

glecaprevir/pibrentasvir tablets

Read this carefully before you start taking MAVIRET and each time you get a refill. This leaflet is a summary and will not tell you everything about this drug. Talk to your healthcare professional about your medical condition and treatment and ask if there is any new information about MAVIRET.

Serious Warnings and Precautions

Hepatitis B activity (e.g., inflamed liver) may increase when taking antiviral drugs like MAVIRET, sometimes leading to liver failure and death. (See the “**To help avoid side effects...**” section, *Hepatitis B Reactivation*.)

TEŞEKKÜRLER