



HBV/HCV KOENFEKSİYONU

Doç.Dr. Özgür Günal
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği



Epidemiyoloji

- Kronik Hepatit B (HBV) ve Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorunudur.
- Dünya da yaklaşık 400 milyon kişi HBV taşıyıcısıdır ve bunların yaklaşık %75 'i Asya ve Batı pasifik bölgesinde yaşamaktadır.
- Dünya genelinde yaklaşık 170 milyon kişide HCV enfeksiyonu olduğu düşünölmektedir .

Williams R. *Hepatology* 2006;**44**:521-526.



Epidemiyoloji

- Yapılan çalışmalarda HBV/HCV koenfeksiyonu prevalansı ciddi farklılıklar göstermektedir (Coğrafi bölge, seçilen hasta popülasyonu ve hasta seçim kriterleri nedeniyle).
- Dünya genelinde yaklaşık 7-20 milyon koenfekte hasta olduğu düşünülmektedir.

Potthoff A. Expert Opin Pharmacother 2010;11:919-28.

- Çalışmalarda; HBV taşıyıcılarının %5-7 sinde HCV pozitifliği saptanırken, Anti HCV pozitif olanların %2-10'unda HBV pozitifliğine rastlandığı bildirilmiştir.

Chu Cj. J Gastroenterol Hepatol 2008

Potthoff A. Expert Opin Pharmacother 2010

- Ülkemizde prevalans yaklaşık 974/100.000 olarak bulunmuştur.

Aygen B.Turkiye Klinikleri J Med Sci 2013



Epidemiyoloji

Çok merkezli İtalyan çalışmasında;

- HBV/HCV koenfeksiyonunun prevalans ve risk faktörlerine yönelik çalışma yapılmış.
- HBV taşıyıcılarında eş zamanlı HCV enfeksiyonu varlığı %7 olarak bulunurken, bunların %40'ında HCV RNA pozitifliği saptanmış.
- Koenfeksiyon için bağımsız risk faktörleri olarak;
 - >42 yaş
 - IV ilaç bağımlısı olmak
 - Kan transfüzyonu hikayesi
 - Güney İtalya da yaşamak



Gaetea GB. J Hepatol 2003;39:1036-1041.

Epidemiyoloji

- HBV/HCV koenfeksiyonunda en önemli bulaş yolu parenteral yoldur.
- HBV+HCV koenfeksiyonu bazı yüksek risk gruplarında daha sık görünmektedir;
 - IV ilaç bağımlıları,
 - Hemodiyaliz hastaları
 - Organ yransplantasyonu olanlar
 - HIV pozitifler
 - B-talasemi hastaları

Koenfeksiyonu olan hastalarda ilerleyici karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler Ca gelişme riski monoenfeksiyona göre daha yüksektir.



Epidemiyoloji

- Aygen ve arkadaşlarının 82 hastalık çok merkezli çalışmalarında koenfeksiyon için bağımsız risk faktörleri olarak;
 - Diş tedavisi yaptırmak
 - Cerrahi işlem hikayesi
 - Hemodiyalize girmek
 - Kan taransfüzyonu hikayesi

Aygen B et al. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease.
Berlin. Germany June 26th to 28th 2015



Viral etkileşim

- HBV/HCV koenfeksiyonunun moleküler ve virolojik özellikleri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.
- Fare modellerinde HCV core proteininin akut ve kronik HBV enfeksiyonu durumunda HBV replikasyonunu ve HBsAg ekspresyonunu engellediği gösterilmiştir.
- Klinik gözlemsel çalışmalarda genellikle HBV virüsünün replikasyonunun HCV virüsü tarafından baskılandığı belirtilmektedir. Ancak uzun süreli gözlemsel çalışmalarda virolojik paternin çok farklı şekillerde görülebileceğini göstermiştir.



Chu Cj. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:512-20

Viral etkileşim

- Özetle, kombine HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastalar geniş bir virolojik profil yelpazesine sahiptir.
- Genellikle koenfeksiyon varlığında aktif HCV replikasyonu ve inaktif HBV replikasyonu görülürken, bazen yüksek HBV DNA seviyelerine rağmen HCV RNA negatif seyredabilmektedir.

Konstantinou D. *Annals of Gastroenterology* (2015) **28**, 221-228

Pontisso P. J Med Virol 1996;**48**:157-160.



Viral etkileşim

- Aygen ve arkadaşlarının 82 koenfekte hasta ile yaptıkları çok merkezli çalışmalarında;
- **HCV RNA pozitif n:36 (%43.9)**
- **HBV DNA pozitif n:46 (%56.1)** (Bu hastaların %47.8'inde DNA<2000 IU/ML)
- **HBV DNA ve HCV RNA pozitif n:7 (%8.5)** (Bu hastalardan 6'sında HCVRNA daha yüksek)



Aygen B et al. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease.
Berlin. Germany June 26th to 28th 2015

Klinik

Akut HBV/HCV koenfeksiyonu

- Çok nadir görülür ve genellikle IV ilaç bağımlılarında rastlanmaktadır.
- Akut koenfeksiyonda HBsAg nin saptanması gecikebilir ve HBs antijenemisi monoenfeksiyona kıyasla daha kısa sürmektedir.

Konstantinou D. Ann Gastroenterol 2015; 28 (2): 221-

228

- 30 hasta ile yapılan bir çalışmada enfeksiyonların kronikleşme oranı monoenfeksiyonla benzer olarak bulunmuştur.
- Bazı hastalarda klinik tablonun bifazik ALT yüksekliği ile seyrettiği bildirilmiştir.
- Yine akut enfeksiyon sonrası her iki virüste spontan klirens gelişebileceği vurgulanmıştır.



Klinik

HCV süper enfeksiyonu

- HBV enfeksiyonunun endemik olduğu Asya, Güney Amerika ve Sahra altı Afrika'da daha sık görülmektedir.
- Bazı yayınlarda kronik HBV enfeksiyonu olanlarda HCV süper enfeksiyonu geliştiğinde HBeAg serokonversiyonu ve hatta HBsAg klirensinin görülebileceği belirtilmiştir.
- Fulminan hepatit gelişimi nadir olmasına rağmen monoenfeksiyon varlığına göre daha sık olmaktadır.

Wu JC. Hepatology 1994;19:836-840.

- Uzun süreli takiplerde HCV süper enfeksiyonu varlığının siroz ve HCC gelişmesi açısından HDV süper enfeksiyonu ve aktif HBV enfeksiyonuna kıyasla daha riskli olduğu gösterilmiştir.



Sagnelli E. Hepatology 2002;36:1285-1291.

Klinik

HBV süper enfeksiyonu

- HBV süper enfeksiyonu daha az sıklıkla görülmektedir.
- Bir yayında HBV süper enfeksiyonu sonrası HCV RNA negatifleşmesi gösterilmiştir.

Liaw YF. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:2978-2980.

- Sagnelli ve ark.; HBV süperenfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının akut bozulması ile ilişkili olabileceğini ve fulminan hepatit riskinin artabileceğini bildirmişlerdir.

Sagnelli E. *Hepatology* 2002;**36**:1285-1291.

- Sonuç olarak pek çok yayında HCV enfeksiyonu olanlarda HBV süper enfeksiyonu gelişmesi halinde tablonun daha ciddi seyrettiği belirtilmektedir.



Klinik

Okkült HBV enfeksiyonu

- Kronik HCV enfeksiyonu olanlarda okkült hepatit B varlığı %50'ye kadar ulaşabilmektedir.
- Pek çok yayında HCV enfeksiyonu olanlarda, okkült HBV enfeksiyonu varlığının ilerleyici karaciğer hastalığı ve HCC gelişim riskini arttırdığı vurgulanmaktadır.

Georgiadou SP. *J Viral Hepat* 2004;**11**:358-365.



Tedavi

- Tedavi kararı vermek için en önemli konu dominant virüsü tespit etmektir.
- Bu nedenle HBV DNA ve HCV RNA tetkikleri istenmelidir.

Aktif HCV enfeksiyonu varsa;

- Bu durumda tedavi seçenekleri monoenfekte hastalardaki gibidir (SUT'a uygun; Oral antiviral tedavi).
- Bu hastalar HBV reaktivasyonu açısından takip edilmelidir.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015



Vaka

- 60 yŖ, kadın
- YaklaŖık 10 yıldır Hepatit B taŖıyıcısı olduğunu biliyor. HT nedeniyle diüretik teavi alıyor. Kolonoskopi öncesi tetkiklerinde Anti HCV pozitif

Laboratuvar

- HBsAg: pozitif
- Anti-HBs: negatif
- Anti Hbe: pozitif
- Anti-HDV: negatif
- ALT:58 U/L , AST:49 U/L
- AFP:14,3
- PLT:159.000 mm³



Vaka

- HBV DNA PCR: Negatif
- HCV RNA PCR: 6217000 IU/L
- ABD USG: Karaciğer parankim ekojenitesi artmış
SUT gereği Kc. Biyopsi sonucu;
- **HAI:11**
- **Fibrozis (Ishak): Evre 3**
- Tedavi naiv, non-sirotik Kronik aktif hepatit C enfeksiyonu tanısıyla;
Ombitasvir+Paritegravir+Ritonavir/Dasabuvir kombinasyonu başlandı

Vaka

- Tedavi takiplerinde (4. hafta) hasta vücudunda yaygın kaşıntı tarifledi
 - ÜRE: **83 mg/dl**
 - KREATİNİN:0,9 mg/dl
 - Ürik asit: **7,3 mg/dl**
 - **Halsizlik ve vucutta kaşıntı**
- Hastaya iç hastalıkları tarafından Ürikoliz tb tedavisi başlandı, kardiyoloji diüretik tedavisini (Aldakton tb) yakın tansiyon takibi önererek kesti.

Vaka

Tedavi sonu 3. ay

- ALT:38 U/L
- AST:29 U/L
- AFP:8,3
- PLT:159.000 mm³
- ÜRE: 43 mg/dl
- KREATİNİN:0,9 mg/dl
- Ürik asit: 4,3 mg/dl
- HBV DNA PCR: Negatif
- HCV RNA PCR: Negatif



Tedavi

Aygen ve arkadaşlarının 82 koenfekte hasta ile yaptıkları çok merkezli çalışmalarında (Oral antiviral tedavi kullanılmayan dönem);

- 27 Hastaya Peg-IFN + Ribavirin tedavisi başlanmış.
- Tedavi sırasında HBVDNA reaktivasyonu 7 hastada görülmüş
- Kalıcı viral yanıt oranı: %70.8
- HBV enfeksiyonu için tedavi başlanan grupta HCV reaktivasyonu görülmemiş.

Aygen B et al. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Berlin. Germany June 26th to 28th 2015



Tedavi

Aktif HBV enfeksiyonu varlığında;

•Bu hastalarda monoenfekte hastalarda olduğu gibi nükleos(t)id analogları ile tedavi edilirler (Lamivudin, Tenofovir, Entekavir).

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

•Koenfeksiyonu olan 24 hastalık bir çalışmada, oral antiviral kullanımı ile 18. ayda HBV DNA klirensi %96 olarak gözlenirken, bu hastalarda HCV reaktivasyonu %12.5 olarak gözlenmiş.

Coppola N. *J Viral Hepat* 2012;**19**:890-896.



Tedavi

Hem HCV RNA hem de HBV DNA pozitif ise;

Sofosbuvir/Ledipasvir:

- Lamivudin ve Entekavir ile birlikte kullanılabilir
- Tenofovir ile kombinasyonunda Tenofovir konsantrasyonunu arttırabilir (Bu uyarı özellikle emtristabinle kombine HIV tedavi protokollerinde mevcut).

Ombitasvir/paritepravir/ritonavir+Dasabuvir:

- Lamivudin, Tenofovir ve Entekavir ile birlikte kullanılabilir

www.hep-druginteractions.org





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

- Tüm hastalarınızı DEA'lar ile tedavi etmeden önce şu an olan veya daha önceki HBV enfeksiyonu varlığını; HBsAg ve Anti-HBc bakarak tarayınız.
- HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtları olan hastalarda, DEA başlamadan önce hastaların başlangıç HBV DNA'larına bakınız.
- DEA ile tedavi ve takip sonrasında hepatit alevlenmesi ya da HBV reaktivasyonu klinik ve laboratuvar bulguları (örn. HBsAg, HBV DNA, serum aminotransferaz, bilirubin) gelişirse hastalarınızı şu an olan veya daha önceki HBV enfeksiyonu varlığı için izleyiniz.



Teşekkürler...

