

HCV-HBV Koinfeksiyonu Olgu Sunumu

Dr. Deniz ÖZKAYA
Hepatit Akademi-2019
Edirne

HCV/HBV Koinfeksiyonu -Giriş

- Kronik karaciğer hastalığının başlıca nedeni; HBV ve HCV
- Koinfeksiyon, aynı konakta iki veya daha fazla sayıdaki organizmanın varlığı
- HBV-HCV koinfeksiyonu, monoinfeksiyondan daha karmaşık
- HBV ve HCV'nin hepatositlerdeki yaşam döngüleri tamamen farklı
 - HBV, çekirdek içerisinde çoğalan DNA virüsü
 - HCV, hepatositlerin sitoplazmasında çoğalan RNA virüsü
- Her ikisi de RNA replikatif ara maddelere sahiptir ve koinfekte hücrelerde etkileşime girerek değişken viral ekspresyona ve serolojik yapılara yol açabilir.

HCV/HBV Koinfeksiyonu -Giriş

- HBV ve HCV ile koinfeksiyon iki şekilde gerçekleşebilir.
- Virüsler eş zamanlı olarak alınabilir.
- Önceden HBV veya HCV ile kronik infeksiyonu olan bir hastaya HBV ya da HCV'nin bulaşı olabilir.
- Süperinfeksiyon, koinfeksiyonu geliştirmede en yaygın olan mekanizmadır
- HCV süperinfeksiyonu, HBV süperinfeksiyonundan daha sık görülür.

Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. Ann Gastroenterol. 2015;28:221–228.

Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. Curr Hepat Rep. 2010;9:260–269.

HBV/HCV Koinfeksiyonunun Klinik Tabloları

Akut Koinfeksiyon: HBV ve HCV'nin aynı anda akut hepatit tablosuna neden olması

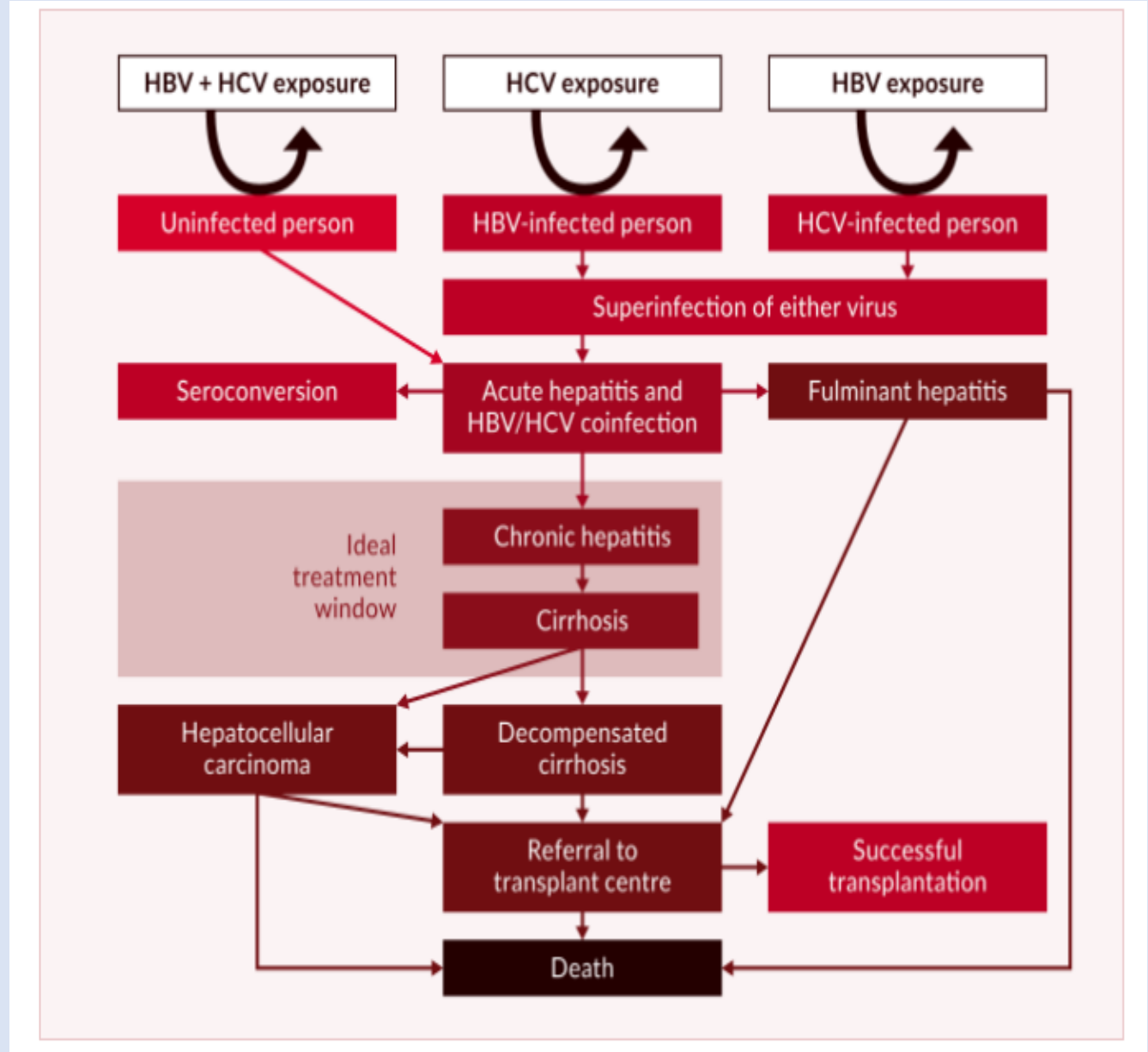
HCV Süperinfeksiyonu: KHB hastasında akut HCV enfeksiyonu

HBV Süperinfeksiyonu: KHC hastasında akut HBV enfeksiyonu

Gizli HBV enfeksiyonu: KHC hastasında gizli HBV enfeksiyonu

Kronik Koinfeksiyon: KHB ve KHC tablosunun bir arada bulunması

(Bulaşma yolu, karşılaşma yaşı, konak immün yanıtı, iki virüsten hangisinin önce alındığı ya da birlikte alınıp alınmadığı ve virüslere ait faktörler)



Giriş

- **HBV/HCV koinfeksiyonunun en sık görüldüğü hasta grupları;**
- İV ilaç kullanıcıları
- Diyaliz hastaları
- Organ nakli hastaları
- İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalar
- Talasemi hastaları

Giriş

- HBV ve HCV koinfeksiyonu, her iki virüsün de geçiş yolları ve risk gruplarının benzer olması nedeniyle nadir değil.
- Prevalansı konusundaki bilgiler yetersiz.. % 1-15

Marianna G. Mavilia, George Y. Wu. HBV-HCV Coinfection: HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management and Viral Reactivation. J Clin Trans Hepatol 2018, Sep 28; 6(3): 296-305.

- Koinfeksiyon oranları her virüsün endemik olduğu coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir.

Sagnelli E, Sagnelli C, Macera M, Pisaturo M, Coppola N. An update on the treatment options for HBV/HCV coinfection. Expert Opin Pharmacother 2017;18:1691-1702

- KHC'li yüksek riskli bireylerde okült HBV enfeksiyonu oranı %50

Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. Ann Gastroenterol. 2015;28:221-228.

Giriş

- HEP-NET Projesi
- 1998-2011 yılları arasında 10 merkezden 10.165 hepatit hastası
 - HBV/HCV koinfeksiyonu 99 hastada (~%1) saptanmış
 - Hastaların %88'inde HCV infeksiyonu baskın
 - %8'inde HBV DNA ve HCV RNA birlikte replikatif

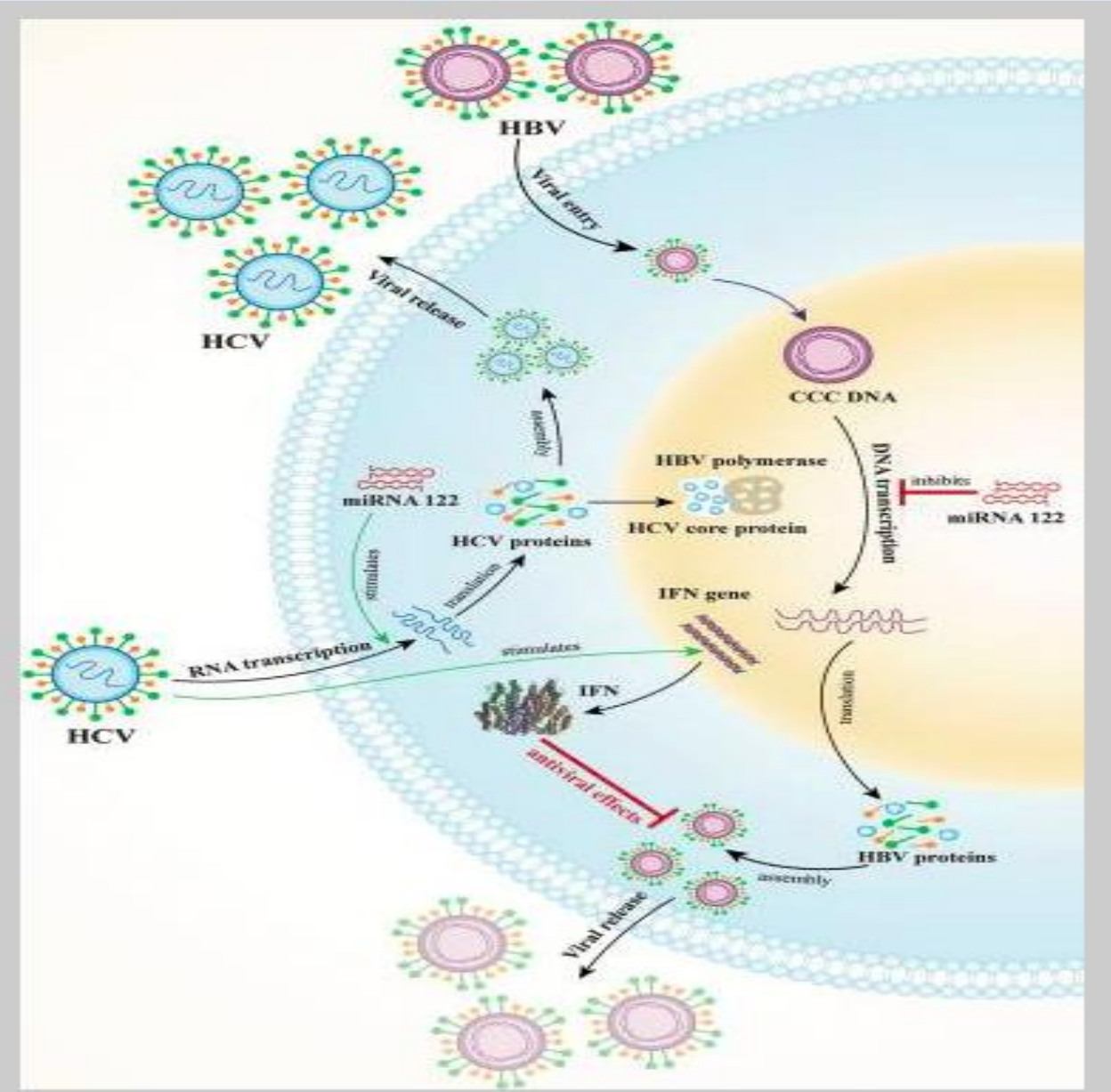
Aygen B et al. Türkiye'de Hepatit B virüs ve Hepatit C Virüs Koenfeksiyonu Prevalansı ve Epidemiyolojik özellikleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33 (5): 1245-9.

- Koinfekte hastaların çoğunda HBV replikasyonu, HCV tarafından baskılanır
- HCV'nin HBV üzerindeki inhibitör etki genotip 1 HCV hastalarında daha belirgin

*Schuttler CG, Fiedler N, Schmidt K, Repp R, Gerlich WH, Schaefer S.
Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. J Hepatol 2002;37:855-62.*

HCV tarafından HBV replikasyonunun baskılanma mekanizması

- 1-HCV çekirdek proteini HBV polimeraz ile kompleks yapıp onu etkisiz hale getirir.
- 2- miRNA 122, HBV replikasyonunu inhibe eder ve HCV replikasyonunu uyarır.
- 3-HCV, HBV üzerinde antiviral bir etkiye neden olan IFN'yi üretmesi için IFN genini uyarır.



- HBV ve HCV monoinfeksiyonuna göre siroz ve HSK riskinde artış
- HSK insidansı (her 100 kişi yılında);
 - HBV/HCV koinfeksiyonunda ; 6.4
 - KHB'de; 2.0
 - KHC'de; 3.7

Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A. et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. Cancer 1999; 85; 2132-2137.

Monoenfeksiyon - Koinfeksiyon

- Koinfeksiyonda viremi seviyeleri monoenfeksiyona göre daha düşüktür.
- Koinfeksiyonda spontan viral klirens oranlarında artış görülmüştür.
- HCV klirensi koinfeksiyonda % 46.4, monoenfeksiyonda % 14.4 olarak bildirilmiştir.
- HCV'nin spontan klirensi yüksek HBV DNA değerleriyle ilişkili bulunmuştur.
- HBV'nin spontan klirens oranı monoenfeksiyona göre koinfeksiyonda 2.5 kat daha fazladır.

Marot A, Belaid A, Orlent H, Sersté T, Michielsen P, Colle I, et al. Characteristics of patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection in a Western European country: Comparison with monoinfected patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017;41:656–663.

Xiong H, Rong X, Wang M, Xu R, Huang K, Liao Q, et al. HBV/HCV co-infection is associated with a high level of HCV spontaneous clearance among drug users and blood donors in China. J Viral Hepat. 2017;24:312–319.

Sheen IS, Liaw YF, Chu CM, Pao CC. Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infection. J Infect Dis. 1992;165:831–834.

OLGU

- 1971 doğumlu kadın hasta
- Başvuru: **Temmuz 2013,**
- Karşıyaka Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları polikliniği
- Başvuru nedeni: 2007 yılındaki hamileliği sırasında öğrenmiş olduğu HBV enfeksiyonu

Hastanın Öyküsü

- Türkmenistan uyruklu,
- Ek hastalık öyküsü: Hipotroidi, anemi
- Operasyon öyküsü yok,
- Kendi memleketinde dış tedavisi öyküsü var,
- Ailesinde; Kronik hepatit hastası ya da taşıyıcısı yok.
- Çocuğu hepatit B'ye karşı aşıllı.
- Eşinde bağışıklık yok.

Olgu

Fizik muayene; 45 kg /161 cm
Tüm sistem muayeneleri olağan

Serolojik tetkikler;

- HBsAg (+), anti-Hbs (-)
- anti-HBc IgG (+), anti-HBc IgM(-)
- HBeAg (+), anti-Hbe (+)
- **HBV-DNA: 1.72 E +2 IU/ml**
- **anti-HCV (+)**
- anti- HAV (+)
- anti- delta (-)
- anti-HIV (-)
- VDRL (-)

Laboratuvar Bulguları

- Hemogram: PLT: $224 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Hgb: 11.8 g/dL, Hct: % 36.4
- **ALT: 26 IU/L, AST: 30 IU/L**
GGT: 13 IU/L, ALP: 38 IU/L
- AFP: 1.2 ng/ml
- PZ: 14.2 sn (11-16), APTZ: 28.9 sn (22-39), INR: 1.06
- FT3: 2.85 pg/mL (2.3-4.2)
FT4: 0.89 ng/dL (0.88-1.72)
TSH: 0.44 mIU/L (0.57- 5.6)
- Oto-antikörler: ANA, AMA, ASMA ,
Anti-LKM, anti T, anti M: Negatif

Batın USG: Karaciğer ve dalak normal boyutta ve parankimi homojen

İkinci vizit: 18 ay sonra Ocak 2015

- FM'de özellik saptanmadı.
- Laboratuvar bulguları;

HCV-RNA: 1.09E+5 IU/ml, genotip: 1b

HBV-DNA : 3.71E+2 IU/ml

- Biyokimyasal değerleri normal sınırlar içinde.

Batın USG: KC ve dalak normal büyüklükte, parankimleri homojen



Nisan 2015'te KC iğne biyopsisi

Biyopsi sonucu: İshak' a göre;
HAİ: Grade: 5, Stage: 0



- DEA önceki dönemde HCV baskın HBV/HCV koinfeksiyonunda önerilen tedavi;

Pegile interferon + ribavirin

European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;60:392-420.

Olgu

- IFN tedavisi başlanmadan önce;
- Hipotroidi öyküsü nedeniyle endokrinoloji konsültasyonu.
 - Anti-T ve Anti-M: Negatif
 - Troid sintigrafisi: Diffüz hiperplazik troid bezi ile uyumlu.
 - Troid bezi renkli doppler incelemesi: Normal.
 - Troid USG'de: Troid parankimi homojen, ekojenite normal.
- Endokrinoloji uzman önerisi: İyottan fakir diyet,

IFN kullanmasında sakınca yok.

TEDAVİ (Eylül 2015)

KHC standart tedavi protokoluna göre 48 hafta süreyle;

PEG-IFN alfa 2 a 135 mg 1x1 SC + Ribavirin 200 mg tb 2x2 /gün
(Hastanın kilosu ve anemi öyküsü olması nedeniyle)

Tedavi Takibi

- İlk hafta 3. ve 7.gün (Hemogram)
- Haftada bir, 1 ay süreyle (Hemogram, 15 günde bir KCFT)
- 4. haftanın sonunda (HCV-RNA, HBV-DNA)
- 2. aydan itibaren ayda bir, aylık (Hemogram, KCFT)
- 12. haftada HCV-RNA, HBV-DNA
- 24. haftada HCV-RNA, HBV-DNA
- 48. haftafa HCV-RNA, HBV-DNA
- Tedavi sonu: 24. haftada HCV-RNA-HBV-DNA

Tedavi Takibi

- Tedavi başlangıcının 3. gününden itibaren WBC ve Hbg, Hct ↓
- Birinci ayın sonunda anemiye bağlı ribavirin dozunda 200mg/gün ↓
(600 mg/gün)
- PEG-IFN tedavisine devam
- Tedaviye demir preparatı eklendi.
- Tedavinin 4. haftasında; **HCV-RNA negatif (Hızlı virolojik yanıt)**
HBV-DNA < 2.00E+1 IU/ml
- TFT'leri normal sınırlarda.

Tedavi Takibi

- Tedavinin 8. haftasında; Hbg, WBC ve PLT'de ↓
- Ribavirin dozu 200 mg/gün ↓ (400 mg/gün)
- 12. hafta ve 24.hafta kontrolunda; **HCV-RNA ve HBV-DNA negatif**
- 24. haftada pansitopeni ve anemide derinleşme; ribavirin kesildi.
- PEG-IFN dozu 3 hafta süreyle atlandı.
- 27.haftada PEG-IFN ve 600 /gün olarak ribavirine tekrar başlandı.
- Anemi nedeniyle tedavinin 32. haftasından sonra ribavirin kesildi, tedaviye PEF-IFN ile devam edildi.

Tedavi Takibi

- Tedavinin 40. haftası; TSH: ($\uparrow$) , FT3, FT4 ($\downarrow$)
- Endokrinoloji konsültasyonu
- FM'de belirgin periorbital ödemle birlikte tüm yüzde ödem
- Anti T ve M yükselmiş
- Troid USG'de: Bez heterojen görünümde ve kanlanması artmış
- Eutrox 50 mg 2x1 tedavisi önerildi.
- PEG-IFN tedavisi pansitopeni ve hipotroidi nedeniyle 45. haftada kesildi.

Olgudaki Standart PEG-IFN + RBV Tedavisinin Yönetimi

HBV/ HCV Koenfek.	HBV DNA	HCV RNA	ALT	WBC	Hbg	HTC	PLT	RBV	Peg IFN	Anti T,M	TFT	HbsAg	AntiHbs
Başlangıç 9.9.2015	1.72 E+2 IU/ml	1.09 E+5 IU/ml	26	5400	11.8	36.4	224	800 mg	135 µg	Neg	N	P O Z	N E G
3.Gün	-	-	-	3700	12.1	37.6	162	800	135				
7.Gün	-	-	-	2600	11.9	38.7	146	800	135				
2.Hafta	-	-	-	2200	8.9	28.1	169	800	135				
4.Hafta	<2.0 E+1	Neg	14	2800	9.6	30.0	197	600	135		N		
8.Hafta	-	-	12	2600	8.7	27.3	123	400	135				
12.Hafta	Neg	Neg	14	2200	9.2	29.3	132	400	135		N		
24.Hafta	Neg	Neg	7	1900	8.5	27.1	133	Stop	stop		N		
27.Hafta	-	-	11	2600	10.5	31.4	134	Stop	135				
32.Hafta			9	1900	9.7	29.4	204	Stop	135		N		
36.Hafta	-	-	10	2300	9.6	30.3	153	Stop	135		TSH:↓ FT4:↑		
45.Hafta	Neg	Neg	12	1900	9.2	28.9	139	stop	stop	↑↑↑	TSH:↑ FT3:↓ FT4:↓ Eutrox 50 mg 2x1		
Tedavi Sonu 1. yıl	Neg	Neg						-	-			P O Z	N E G
Tedavi Sonu 2.yıl	Neg	Neg	7	4800	9.7	30.2	208	-	-		N	N E G	P O Z

Tedavi sonu izlem

- Tedavi sonu: İlk yıl 3 aylık aralıklarla takibe çağrıldı.
- Tedavi bitiminden sonra 24. haftada HCV-RNA negatif: **Kalıcı Viral Yanıt**
- Tedavi sonu 2. yıl: **Anti-Hbs serokonversiyonu**
- Koinfekte hastalarda reaktivasyon, siroz HSK riskinin artmış olması nedeniyle; 6 ayda bir aminotransferazlar, AFP ve KC USG ile izlem

HCV/HBV Koinfeksiyonunun Tedavisi

- Uluslararası ve ulusal rehberlerde özel bir tedavi önerisi yok.

Tedaviye genel yaklaşım

- Öncelikle dominant virüsü tanımla,
- Virüsü tek enfeksiyon olarak tedavi et,
- Diğer virüsü reaktivasyon riski nedeniyle izle.
- Tedavi sırasında veya sonrasında izleme sıklığı için özel bir öneri yok.

Marianna G. Mavilia, George Y. Wu. HBV-HCV Coinfection: HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management and Viral Reactivation. J Clin Trans Hepatol 2018, Sep 28; 6(3): 296-305.

İnterferon bazlı tedaviler

- HBV ve HCV tedavisinde onaylı ve her iki virüse de etkili
- Ribavirin ile kombine edildiğinde;
HBV'de % 35,
HCV'de % 50-60 oranında etkili

Crockett SD, Keefe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005;4:13.

HCV baskın koinfekte ve HCV monoinfekte hastalar karşılaştırıldığında;

- PEG-IFN/RBV tedavisi benzer etkinlikte..
- Tedavi yanıtı açısından her iki enfeksiyon arasında bir farklılık yok.

4- Liu CJ. Treatment of patients with dual hepatitis C virus and hepatitis B virus infection: resolved and unresolved issues. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:26-30.

5- Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.

6- Liu JY, Sheng YJ, Hu HD, Zhong Q, Wang J, Tong SW, et al. The influence of hepatitis B virus on antiviral treatment with interferon and ribavirin in Asian patients with hepatitis C virus/hepatitis B virus coinfection: a meta-analysis. *Virol J* 2012;9:186.

7-Sagnelli E, Sagnelli C, Macera M, Pisaturo M, Coppola N. An update on the treatment options for HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 : 1691–1702.

Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses.

Liu CJ¹, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, Liao LY, Chen CL, Kuo HT, Chao YC, Tung SY, Yang SS, Kao JH, Liu CH, Su WW, Lin CL, Jeng YM, Chen PJ, Chen DS.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND & AIMS: Dual chronic infection with hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) is common in areas endemic for either virus. Combination therapy with ribavirin and pegylated interferon (peginterferon) is the standard of care for patients with HCV mono-infection. We investigated the effects of combination therapy in patients infected with both HBV and HCV (genotypes 1, 2, or 3).

METHODS: The study included 321 Taiwanese patients with active HCV infection; 161 also tested positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and 160 were HBsAg-negative (controls). Patients with HCV genotype 1 infection received peginterferon alfa-2a (180 mug) weekly for 48 weeks and ribavirin (1000-1200 mg) daily. Patients with HCV genotypes 2 or 3 received peginterferon alfa-2a weekly for 24 weeks and ribavirin (800 mg) daily. At 24 weeks posttreatment, patient samples were examined for a sustained virologic response (SVR) against HCV (serum HCV levels decreased to <25 IU/mL).

RESULTS: In patients with HCV genotype 1 infection, the SVR was 72.2% in dually infected patients vs 77.3% in mono-infected patients after treatment. For patients with HCV genotype 2/3 infections, the SVR values were 82.8% and 84.0%, respectively, after treatment. Serum HBV DNA eventually appeared in 36.3% of 77 dual-infected patients with undetectable pretreatment levels of HBV DNA; this was not accompanied by significant hepatitis. Posttreatment HBsAg clearance was observed in 11.2% of 161 dual-infected patients.

CONCLUSIONS: Combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin is equally effective in patients with HCV mono-infection and in those with dual chronic HCV/HBV infection.

160 HCV monoinfeksiyonu ve 161 HBV/HCV koinfeksiyonu toplam 321 hasta

Peg-IFN/ribavirin tedavisine yanıt açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yok.

Serum HCV klirensi, genotip 1'de monoinfeksiyonda %77.3, koinfeksiyonda %72.2
genotip 2 veya 3'te monoinfeksiyonda %84.0, koinfeksiyonda %82.3

Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up.

Yu ML¹, Lee CM, Chen CL, Chuang WL, Lu SN, Liu CH, Wu SS, Liao LY, Kuo HT, Chao YC, Tung SY, Yang SS, Kao JH, Su WW, Lin CL, Yang HC, Chen PJ, Chen DS, Liu CJ; Taiwan Liver-Net Consortium.

Author information

1 Hepatobiliary Division, Department of Internal Medicine and Hepatitis Center, Kaohsiung Medical University Hospital and Kaohsiung Medical University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan.

Abstract

Patients dually infected with hepatitis C virus (HCV)/hepatitis B virus (HBV) have a higher risk of developing advanced liver disease or hepatocellular carcinoma compared with monoinfected patients. Yet, there is a similar rate of sustained virologic response (SVR) after peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in these patients compared with HCV-monoinfected patients and a high hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance rate. The durability of hepatitis C and B clearance in coinfecting patients was investigated in a 5-year follow-up study. Patients with active HCV genotype 1, both HBV-coinfecting (n = 97) and HBV-monoinfected (n = 110), underwent 48-week combination therapy with peginterferon alfa-2a plus ribavirin. In patients with active HCV genotype 2 or 3, both HBV-coinfecting (n = 64) and monoinfected (n = 50) patients underwent 24-week combination therapy. A total of 295 (91.9%) patients completed treatment and 24 weeks posttreatment follow-up; 264 (89.5%) patients agreed to receive additional follow-up for up to 5 years after the end of treatment. After a median follow-up of 4.6 ± 1.0 years, six of the 232 patients achieving SVR developed HCV RNA reappearance, including five HCV genotype 1/HBV-coinfecting patients and one HCV genotype 2/3-monoinfected patient. Subgenomic analysis of the HCV core gene indicated that five patients developed delayed recurrence of HCV infection. Overall, the cumulative recurrence rate of HCV infection was 2.3% (0.4%/year; 95% confidence interval [CI], 0.9%-5.5%). The cumulative HBsAg seroclearance rate was 30.0% (95% CI, 21.5%-42.0%); with 33.1% (95% CI, 21.8%-50.1%) in the 48-week combination therapy group and 24.3% (95% CI, 13.7%-42.9%) in the 24-week therapy group.

CONCLUSION: Peginterferon alfa-2a and ribavirin therapy provides good HCV SVR durability and a high accumulative HBsAg seroclearance rate in patients who are coinfecting with HCV and HBV. (HEPATOLOGY 2013;).

Copyright © 2013 American Association for the Study of Liver Diseases.

HBV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda Peg-IFN/RBV tedavisi ile HCV açısından uzun süreli KVV elde edildiği, Bu yanıtın HBV'den etkilenmediği, HBV açısından da yüksek oranda (% 30) HBsAg seroklirensi sağlandığı bildirilmiş.

Treatment of patients with dual hepatitis C virus and hepatitis B virus infection: resolved and unresolved issues.

Liu CJ¹.

➤ Author information

1 Graduate Institute of Clinical Medicine, Department of Internal Medicine, and Hepatitis Research Center, National Taiwan University College of Medicine and National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Abstract

Dual hepatitis C virus (HCV)/hepatitis B virus (HBV) infection is not uncommon in HCV or HBV endemic areas and among subjects at risk of parenteral transmission. In patients dually infected with hepatitis C and B, the disease manifestations are usually more severe than those with either virus infection. In the past decade, the following issues have been resolved. In dually infected patients with active hepatitis C, combined pegylated interferon alfa plus ribavirin was effective, the treatment outcomes being similar to patients with HCV mono-infection. During long-term follow-up, the HCV response was sustained in around 97% of patients; and the long-term outcomes including the development of hepatocellular carcinoma and liver-related mortality were improved. However, several clinical issues remain to be resolved. First, host and viral factors influencing the long-term outcomes and treatment options in patients with dual HCV/HBV infection await further studies. Second, about 60% of dually infected patients with baseline undetectable serum HBV DNA levels develop HBV reactivation after the start of treatment. How to prevent and treat HBV reactivation should be clarified. Third, about 30% of dually infected patients lose hepatitis B surface antigen at 5 years after the end of combination therapy; the mechanisms need further investigations. Fourth, the optimal treatment strategies for dually infected patients with active hepatitis B or established cirrhosis should be explored in future clinical trials. Finally, the role of new direct-acting antiviral-based therapy for the treatment of patients with dual HCV/HBV infection also remains to be evaluated.

KEYWORDS: HBsAg clearance; dual infection; hepatitis B virus; hepatitis C virus; interferon; pegylated interferon; ribavirin; sustained virological response

- Uzun süreli takiplerde HCV yanıtı hastaların yaklaşık % 97'sinde devam etmekte.
- PEG-IFN+ RBV tedavisiyle uzun vadeli sonuçlarda (HSK gelişimi ve karaciğer ile ilişkili mortalite) iyileşme.
- Tedavinin başlamasından sonra HBV reaktivasyonu, başlangıçta saptanamayan serum HBV DNA düzeylerine sahip koinfekte hastaların yaklaşık % 60'ında görülmüş.
- Kombinasyon tedavisinin bitiminden 5 yıl sonra hastaların yaklaşık % 30'unda HBsAg kaybı

HBV/HCV'de Direkt Etkili Antivirallerin (DEA) Kullanımı

- DEA'lerin HBV/HCV koinfeksiyonunda kullanımıyla ilgili veriler henüz yetersiz.
- DEA tedavilerinin HCV'ye etkileri potent, HBV'ye karşı etkileri yok..
- Tedavi sırasında HBV reaktivasyon riski PEG-IFN/RBV tedavisine göre artmış olabilir..
- İnterferon bazlı tedaviler ile DEA kullanan hastaların karşılaştırıldığında; HBV reaktivasyon oranları benzer bulunmuş, ancak DEA kullanan grupta daha erken dönemde reaktivasyon görüldüğü bildirilmiş.

Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2017; 66:13-26.

Collins JM. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. Clin Infect Dis 2015;61(8): 1304-6.

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](#)

HCV için IFN veya DEA tedavisi kullanan 779 HCV/HBV koinfeksiyonlu hasta

HBV reaktivasyon insidansı DEA kullananlarda, IFN kullananlarla benzer, ancak daha şiddetli

Reaktivasyon nedeniyle klinik olarak hepatit gelişme sıklığı DEA tedavisinde (%12.2) IFN tedavisine (%0) göre daha yüksek

DEA ile (tedavi sırasında ilk 4-12 hafta), IFN kullananlardan (tedavi sonunda ya da takip sırasında) daha kısa süre içinde reaktivasyon gelişmektedir.

HBV reaktivasyonu ve hepatit kliniği okült hepatit B li hastalarında daha az sıklıkla da olsa görülmektedir

Kronik HCV tedavisi için KVV HBV reaktivasyonundan etkilenmemektedir

SONUÇ: IFN'lara kıyasla DEA'lerle tedavi edilenlerde HBV reaktivasyonu daha erken gerçekleşir ve klinik olarak daha önemlidir.

Tüm hastalara DEA ile tedavi öncesi HBV taraması (okült HBV için de) yapılması, tedavinin yönetilmesi açısından önemlidir.

HBV/HCV'de Direkt Etkili Antivirallerin (DEA) Kullanımı

- DEA ilaçlarla HCV tedavisi alacak olan hastalarda HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs antikorlarına bakılmalıdır.
- 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 DNA testleri tekrarlanmalıdır.
- Anti-HBs ve anti-HBc antikoru pozitif hastalarda serum ALT düzeyleri izlenmelidir.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018

HBV/HCV'de Direkt Etkili Antivirallerin (DEA) Kullanımı

- 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 yapılmalıdır.
- HBV reaktivasyonu saptandığında HBV için antiviral tedavi başlanması önerilir.

AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

HBV/HCV'de Direkt Etkili Antivirallerin (DEA) Kullanımı

- HBV / HCV koifekte hastalar HCV monoinfekte hastalarla aynı kurallar içinde tedavi edilmeli
- HCV için DEA başlamadan önce HbsAg pozitif hastalarda eş zamanlı nükleoz(t)id analogu tedaviye eklenmeli
- DEA tedavisinin bitiminden sonraki 12. haftaya kadar antiviral tedavi devam edilmeli.
- Eğer 12. haftada tedavi kesilmesi planlanıyorsa aylık kontrollerle izlem
- DEA ile tedavi esnasında Anti-HBs pozitif ve antiHbc pozitif hastalarda serum aminotransferaz düzeyleri düzenli olarak izlenmeli.
- Tedavi sırasında ya da sonrasında; Aminotransferaz yüksekliği saptanması halinde;
HBsAg, HBV DNA bakılması, pozitifse
antiviral tedavi başlatılmalı

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2017; 66: 153-194

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67:370-398.

Sonuç

- HBV/HCV koinfeksiyonu, viral baskılanma nedeniyle her zaman aktif olmayabilir.
- DEA ilaçlarla HCV tedavisi alacak olan hastalarda HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs antikorlarına mutlaka bakılmalıdır.
- DEA'lerle tedavi sırasında gelişebilecek HBV reaktivasyonu riski açısından dikkatli olunmalıdır.
- Koinfeksiyon ciddi karaciğer hasarına ve komplikasyonlara neden olabilme potansiyeline sahiptir ve monoinfeksiyondan daha fazla risk taşımaktadır.
- Hastalar siroz ve HCC gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.
- HCV monoinfeksiyonu olan hastalar, süperinfeksiyonu önlemek için HBV'ye karşı aşılanmalıdır.



Yaptığın işi gönlünde hissedersen,
ırmaklar çağlar içinde...

Mimar Sinan

Yeni olgu olsaydı?? Nasıl tedavi ederdik???

HCV RNA ve HBV DNA birlikte pozitif;

HCV için DEA başlamadan önce eş zamanlı HBV için nükleoz(t)id analogu tedaviye eklenmeli

- SUT; Erişkin daha önce Kronik Hepatit C tedavisi almamış Genotip 1b Nonsirotik hastalarda tedavi
- Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir +Dasabuvir
- Tedavi süresi toplam 12 hafta
- EASL 2018; (F0-F2 ise) tedavi süresi 8 hafta
- Hepatit B tedavisi (KC biyopsisi HAI:5, Fibroz:0, Endikasyon dışı belge ??)
Lamivudin, Tenofovir ve Entekavir ile birlikte kullanılabilir.

www.hep-druginteractions.org

- 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

Yeni olgu olsaydı??

Nasıl tedavi ederdik???

- ÖNEMLİ NOT:İnterferonların Hepatit C de kullanımı hakkında önemli bilgi:
- Yetişkin hastaların Kronik Hepatit C tedavisi SUT 4.2.13.3.2.A.1 ve 2 başlıkları ile belirlenmiş tedavi şemalarına göre yapılmaktadır. Bu tedavi şemalarında İnterferonların bulunmaması nedeniyle kurum tarafından bedelleri ancak Sosyal Güvenlik Kurumunun 07/10/2016 tarihli tebliği doğrultusunda reçete bazında Sağlık Bakanlığından alınacak Endikasyon Dışı Belge ile mümkündür.

İnterferonların yan etkileri

- Ateş, titreme, baş ağrısı, kas-eklem ağrıları ve bitkinlikle karakterli grip benzeri semptomlar,
 - **Kemik iliği baskılanması,**
 - Nöropsikiyatrik semptomlar (depresyon, intihar girişimi, davranış bozuklukları vb.),
 - Dermatolojik yan etkiler (alopesi, vitiligo vb.),
 - **Otoimmün hastalıklar (tiroidit, otoantikör oluşumu vb.),**
 - Kardiyak yan etkiler (kardiyomiyopati, aritmiler),
 - Renal yan etkiler (interstisyel nefrit, proteinüri vb.),
 - Hepatotoksisite
-
- Yan etkiler nedeniyle kronik hepatit tedavisinin sonlandırılma oranı %3.8-27.1

Dusheiko B. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1997;26(Suppl 1):112-21.

Zeuzem S, Feinman VS, Rasenack J, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000;343:1666-72.

İnterferonların yan etkileri

KHC'li 39 hastaya 48 hafta, haftada bir kez 135 µg/kg/180 µg/kg PEG-IFN-α2α

- Her iki doz da da bir hafta boyunca yeterli serum konsantrasyonları sağlanmış,
- Kararlı durum konsantrasyonlarına beş-sekiz haftada ulaşıldığı tespit edilmiş

Modi MW, Fried M, Reindollar RW, et al. The pharmacokinetic behaviour of pegylated (40 kDa) interferon alpha-2a in chronic hepatitis C patients after multiple dosing. Hepatology 2000;32:394.

Yan etki profilinin - dozla ilişkisi;

- Yüksek doz İFN kullanılan hastalarda doz azaltma ihtiyacı diğer gruplara göre belirgin olarak daha fazla (%49)

Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40 kDa) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2001;33:433-8.

Ribavirin tedavisi sırasında gelişen aneminin yönetimi

<u>Hb seviyesi (g/dl)</u>	<u>Öneriler</u>
>10	Tedaviye devam
8.5-10	RBV 200 mg/g azalt
<8.5	RBV kalıcı olarak kesilir

Ribavirin: Direkt eritrosit membran harabiyetiyle doza bağımlı geriye dönüşümlü ekstravasküler hemolitik anemi

15 mg/ kg /gün