

**XI. ULUSAL
VİRAL
HEPATİT
SİMPOZYUMU**

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA HEPATİTLER

14-16 Haziran 2019

NG Gral Afyon Wellness Hotel

AFYONKARAHİSAR

Olgularla zel Hasta Gruplarında Hepatitler HCV/HBV Koinfeksiyonu

Dr Petek Konya

HCV/HBV Koinfeksiyonu

- Hepatit B ve Hepatit C virüsü kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenleridir.
- HBV ve HCV koinfeksiyonu, her iki virüsün de geçiş yolları ve risk gruplarının benzer olması nedeniyle nadir değildir

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.

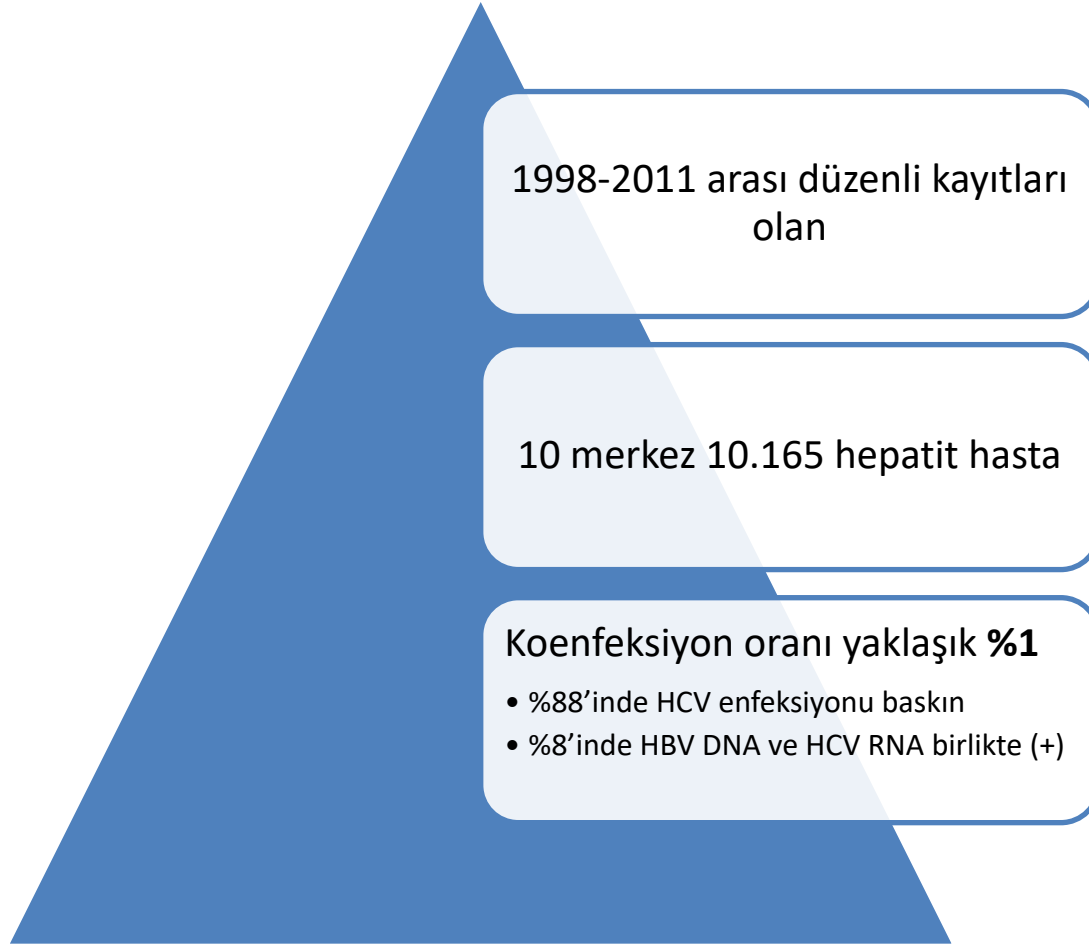
Epidemiyoloji

- %0.7-%16
- Bölgesel farklılık +

Papadopoulos N et al., Hepatitis B and C coinfection in a real-life setting : viral interactions and treatment issues, Annals of Gastroenterology (2018) 31, 365-370

Epidemiyoloji

Türk Hepatit Kayıt Çalışması (HEP-NET) Projesi



Epidemiyoloji

- Anti-HCV pozitif 800 hasta
- 19 (%2.4) HBsAg pozitifliđi
- 19 örnekten 9 (%47)'unda HBV DNA ve HCV RNA birlikte pozitif

Fidan I, Cuhadar T, Koc Z, Karakuş R. [Detection of the prevalence of HBV/HCV coinfection in anti-HCV-positive samples]. Klimik Derg. 2018; 31(1): 16-9.

Koinfeksiyon için risk grupları

– *İntravenöz madde kullanıcıları*

– *HBV'nin endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar*

– *Hemodiyaliz hastaları*

– *Organ transplantı yapılanlar*

– *HIV ile infekte kişiler*

Klinik

*Akut
Koinfeksiyon*

*HCV
Süperinfeksiyonu*

*HBV
Süperinfeksiyonu*

*Okült HBV
infeksiyonu*

*Kronik
Koinfeksiyon*

Akut koinfeksiyon

- HBV/HCV → eş zamanlı akut infeksiyon
- Nadir
 - Genellikle damar içi ilaç kullanıcılarında
 - Perkütan yaralanmalar
 - Kan transfüzyonu sonrası ortaya çıkar
- Akut koinfeksiyon sonrası iki virustan biri veya her ikisi de tamamen temizlenebilir
- Fulminan hepatit tablosu ortaya çıkabilir
- Kronik koinfeksiyon tablosu gelişebilir

Süperinfeksiyon



- KHB hastasında akut HCV infeksiyonudur
- Sık görülür
- KHB hastalarında HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir
- Uzun süreli takipte bu hastalarda daha yüksek oranda karaciğer sirozu ,HCC ve fulminan hepatit tablosu geliştiği bildirilmiştir.



- KHC hastasında akut HBV infeksiyonudur
- Nadir görülür
- HCV enfeksiyonu sırasında akut KCFT bozulması HBV süperinfeksiyonunu düşündürür.
- Hepatik ensefalopati, asit, fulminan hepatit riski artar

Kronik koinfeksiyon

- HBV süperinfeksiyonu
- HCV süperinfeksiyonu
- Akut infeksiyon



Kronik koinfeksiyon

HBV DNA ve HCV RNA birlikte pozitifdir

Monoinfeksiyonlara göre hastalığın progresyonu kötüdür

Fibrozis ve hepatoselüler karsinom gelişme oranı yüksektir.

Viral Etkileşim

- HBV/HCV koinfeksiyonunda kompleks viral etkileşim söz konusudur.
- Hem hepatit B hem hepatit C viral yükünde atipik dalgalanmalar meydana gelebilir
- İki virus aynı anda karşılıklı olarak birbirini inhibe edebilir, birbirlerinin serokonversiyonunu indükleyebilir

- İki virus arasındaki etkileşimde genellikle biri baskın rol oynar.
- Genellikle HCV baskın
 - HBV replikasyonunu baskılar
 - HBsAg ve HBeAg serokonversiyonunu artırır

Viral Etkileşim

- Koinfeksiyon durumunda, viremi seviyeleri monoinfeksiyona göre daha düşüktür.
- Koinfeksiyonda spontan viral klirens oranlarında artış görülmüştür.
- HCV klirensi koinfeksiyonda % 46.4, monoinfeksiyonda % 14.4 olarak bildirilmiştir.

- HBV'nin spontan klirens oranı koinfeksiyonda, monoinfeksiyona göre 2.5 kat daha fazladır

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.

HCV/HBV Koinfeksiyonu

- 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**

Senturk H, Tahan V, Canbakan B, et al. Clinicopathologic features of dual chronic hepatitis B and C infection: a comparison with single hepatitis B, C and delta infections. Ann Hepatol 2008;7:52-58.

Tedavi

- Genel yaklaşım öncelikle HBV-DNA ve HCV-RNA ölçülerek dominant virüsü tanımlamaktır.
- HBV / HCV koinfekte hastalarda HBV-DNA düzeyi sıklıkla düşüktür ya da saptanamaz, kronik hepatit aktivitesinden genellikle HCV sorumludur.
- HCV-RNA pozitifse öncelikle HCV tedavisi monoinfekte hastalarda olduğu gibi yapılmalıdır.
- HBV-DNA pozitif hastalarda da tedaviye monoinfekte hastalarda olduğu gibi HBV-DNA ve ALT düzeyine göre karar verilmelidir

Tedavi

- Direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlarla HCV tedavisi alacak olan HBsAg pozitif hastalarda, DEA ilaçların



ALT ve HBV-DNA 
HBV reaktivasyonu



En sık 4-12. hafta

Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:132-136.

Tedavi

- Bu nedenle 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 yapılmalıdır

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



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



INTERNATIONAL
SOCIETY
FOR INFECTIOUS
DISEASES

Case Report

Severe hepatitis B reactivation during direct-acting antiviral treatment in “the absence” of hepatitis B surface antigen



Lydia Sastre^a, Pablo Ruiz^a, Josep Costa^b, Xavier Forns^{a,*}

^a Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), University of Barcelona, 08036, Barcelona, Spain

^b Department of Microbiology, Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, 08036, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 October 2018

Received in revised form 9 November 2018

Accepted 21 November 2018

Corresponding Editor: Eskild Petersen, Aarhus, Denmark

Keywords:

Escape mutants

Reactivation

DAA

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) treatment with direct-acting antivirals (DAA) can be associated with reactivation of hepatitis B (HBV). We report a case of a kidney transplant recipient who had a fatal severe HBV reactivation during treatment for chronic hepatitis C with DAA. Diagnosis of HBV reactivation was delayed due to undetectable surface antigen (HBsAg) by standard assays. The latter was explained by the presence of HBsAg escape mutants. The case illustrates the relevance of HBV-DNA testing in transplant recipients with previous exposure to HBV, even in the absence of HBsAg, and particularly when liver test abnormalities are present.

© 2018 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

- 43 yaş erkek hasta
- Kr hepatit C- Genotip 1b- naiv
- Özgeçmiş: Renal transplantasyon
- Tedavi öncesi HCVRNA 7.000.000 IU/ml
- HBsAg (-)
- anti-HBs (+)
- anti-HBc IgG (+)
- AST-ALT normal

Tedavi

Grazoprevir/elbasvir 100/50 mg 12hafta

- Tedavinin 6. haftası
 - HCVRNA (-),
 - AST 118 IU/L,
 - ALT 118 IU/L
 - INR 1,25

Tedavinin 9.haftasında, hasta ateş ve sarılık ile başvurmuş

- AST 712 IU/L,
- ALT 436 IU/L,
- GGT 303 IU/L,
- ALP 224 IU/L,
- total bilirubin 5.7 mg/dl
- INR 2.
- HBsAg (+), HBeAg (+), anti-Hbe (+),
- HBV-DNA 170.000.000 IU/ml ,
- HCV-RNA (-)

Karaciğer biyopsisinde

- nekroinflamatuasyon ile seyreden ciddi akut hepatit ve şiddetli perisinusoidal fibrozis saptandı
- immünohistokimyasal boyamada, hepatositlerin çekirdeğinde ve sitoplazmasında bol miktarda HBV core antijeni (HBcAg) gösterildi

Tedavi

- Hepatit C nedeniyle DEA ilaç tedavisi alan ve izole anti-HBc IgG (+) olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu olabileceği akılda tutulmalıdır.
- DEA ilaç tedavisi başlanacak olan HCV hastalarında HBsAg , anti-HBs , anti-HBc IgG bakılmalıdır.

Tedavi

- HBsAg negatif, anti-HBc ve Anti-HBs pozitif hastalarda,
- HCV tedavisi esnasında veya sonrasında serum ALT düzeyleri takip edilmeli,
- ALT normalleşmesi yok veya yükselme var ise HBsAg ve HBV DNA testleri tekrarlanmalıdır

OLGU

- 62 yaşında kadın hasta, Eylül 2017'de HBV/HCV koinfeksiyonu nedeni ile dış merkezden tarafımıza gönderildi.
- Hastanın özgeçmişinde ek hastalık öyküsü, operasyon öyküsü, dış tedavisi öyküsü yoktu.
- Ailesinde; kronik hepatit hastası ya da taşıyıcısı yoktu. İki çocuğu ve eşi hepatit B'ye karşı bağışıktı.

- Fizik muayenede; 78 kg /163 cm, tüm sistem muayeneleri olağan
- Serolojik tetkiklerde;
- HBsAg (+)
- anti-HBs (-)
- anti-HBc IgG (+)
- anti-HBc IgM(-)
- HBeAg (-)
- anti-HBe (+)
- HBV-DNA: 73 IU/ml
- anti-HCV (+)
- HCV-RNA 7×10^5 IU/ml
- anti- HAV (+)
- anti- delta (-)
- anti-HIV (-)
- VDRL (-)

- Biyokimyasal testlerinde
- ALT: 92 IU/L
- AST: 90 IU/L
- GGT: 134 IU/L
- ALP: 107 IU/L
- T.bil/ D.bil: 0.8/0.4
- AFP: 19 ng/ml
- PZ: 14.8 sn (11-16)
- APTZ: 28.9 sn (22-39)
- INR: 1.06
- PLT: $109 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- Hgb: 13 g/Dl
- Hct: % 38.4
- Genotip 1b olarak tespit edildi.

- Yapılan ultrasonografisinde karaciğer konturu mikrolobüle, parankimi heterojen kaba granüler tespit edildi.
- Karaciğer biyopsisinde İSHAK skorlamasına göre
- *nekroinflamatuvar skor 8/18*
- *evre 5/6 saptandı.*

- Hasta mevcut bulgularla Child A kompanse sirotik olarak kabul edildi
- Ledipasvir 90mg/Sofosbuvir 400mg tedavisi 12 hafta süre ile planlandı.

- Takiplerde tedavinin 4. haftasında
- HCV-RNA negatif
- ALT: 31 IU/L, AST: 38IU/L
- PLT: 135×10^3 /uL saptandı.

- Takiplerde tedavinin 8. haftasında
- ALT: 29 IU/L, AST: 33 IU/L
- PLT: $120 \times 10^3 / \mu\text{L}$ saptandı.

- Tedavinin 12. haftasında
- HCV-RNA negatif
- ALT: 32 IU/L, AST: 31IU/L
- PLT: $123 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- HBV-DNA: 260 IU/ml olarak saptandı ve Ledipasvir 90mg/Sofosbuvir 400mg tedavisi kesildi.

- Tedavi sonu 1. ay takiplerinde
- HCV-RNA negatif
- ALT: 34 IU/L
- AST: 31 IU/L
- PLT: $128 \times 10^3 / \mu\text{L}$

- Tedavi sonu 3. ay takiplerinde
- HCV-RNA negatif
- ALT: 27 IU/L
- AST: 33 IU/L
- PLT: $108 \times 10^3 / \mu\text{L}$

- Tedavi sonu 6. ayda tetkiklerinde;
- AST-ALT normal sınırlarda ve kalıcı virolojik yanıt mevcuttu.

- Tedavi sonu 12. Ayda
- ALT: 27 IU/L
- AST: 33 IU/L
- HBV-DNA: 3600 IU/ml olarak saptandı.

- Tedavi sonu 12. Ayda HBVDNA >2000 IU/ml
- AntiHBe (+)
- Biyopsi sirotik evre



Antiviral tedavi başlandı

- Beni dinlediđiniz için teŝekkür ederim ..