

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022

Hilton Garden Inn, Erzincan



HCV-HBV Koinfeksiyonu

Dr. Emine TÜRKOĞLU YILMAZ¹, Dr. Kaya SÜER²

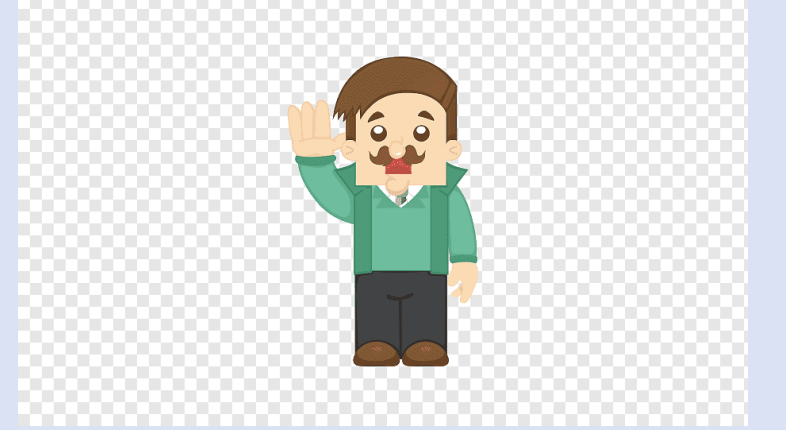
¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tokat

² Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, KKTC

SUNUM PLANI

- ✓ Olgu sunumu
- ✓ Epidemiyoloji
- ✓ Klinik tablolar
- ✓ Serolojik profiller
- ✓ Patogenez
- ✓ Tedavi

OLGU



- ✓ A.D.
- ✓ 65 yaş, ♂ hasta
- ✓ 16.03.2015 tarihinde karın ağrısı yakınması ile
- ✓ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fak. İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuruyor

OLGU

- ✓ Karın ağrısı Kasım 2014'te (~5 ay önce) başlamış
- ✓ Dış merkezde HBsAg ve anti-HCV pozitif saptanmış
- ✓ Hastanemiz gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmiş
- ✓ ~ 4 aydır gastroenterolojide takipli. Tedavi başlanmamış

OLGU

- ✓ 22 yaşında iken sarılık geçirme öyküsü+
- ✓ Son 6 ayda dış tedavisi öyküsü ø, operasyon öyküsü ø, kan transfüzyonu öyküsü ø
- ✓ Sakal traşını sürekli berberde oluyor
- ✓ 1974 yılında geçirilmiş ac tüberkülozu öyküsü+, HT+
- ✓ HT nedeni ile cantap plus kullanımı
- ✓ Sigara eksmoker (30 yıldır kullanmıyor),
- ✓ Alkol ø
- ✓ Ailede hepatit, HHC öyküsü ø

FM: Olağan

İlk başvuruındaki tetkik sonuçları

Laboratuvar parametreleri

WBC	Hb	PLT	PT	INR	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	T. prot	Alb	AFP
9.800	15.6	139.000	15.1	1.3	176	231	145	229	1.8/1.0	6.0	3.3	58

Hepatit serolojisi

HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc-IgM	Anti-HBc-IgG	Anti-HCV	Anti-HDV-IgM	Anti-HDV-IgG	Anti-HIV	Anti-HAV-IgG	HBV-DNA	HCV-RNA	HCV genotip	HDV-RNA
+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	3,4x10⁶	2,2x10⁴	1b	-

Radyolojik inceleme

Üst-alt abdomen MR: Kc normal büyüklükte, konturları düzgün, parenkim intensitesi homojen, portal ven normal sınırlarda, asit ø

Karaciğer biyopsisi

F:**3**/6

HAİ:7/18 (ISHAK)

Endoskopi

Grade 1 özefagus varisleri, portal hipertansif gastropati

OLGU

- ✓ **19.03.2015**
- ✓ HBV → TDF 245 mg PO
- ✓ HCV → Peg IFN α 2b 100 μ g/hft SC + Ribavirin 1000 mg/gün PO başlandı
- ✓ Özefagus varisi nedeniyle dideral tb 2*1/2 başlandı.
- ✓ Hasta intolerasyonu ve trombositopeni nedeniyle 10. günde HCV tedavisi kesildi.

- ✓ **01.04.2015**
- ✓ Sof/Ldp için endikasyon dışı ilaç kullanıma başvuruldu. TİTCK tarafından onay verilmedi

OLGU

- ✓ **15.12.2015-07.07.2016**
- ✓ TDF tedavisi 9. ayında
- ✓ Hasta Mısır'dan sofosbuvir getirdi
- ✓ Peg IFN α 2b 100 μ g/hft SC + Ribavirin 1000 mg/gün PO + Sofosbuvir 400 mg/gün PO başlandı
- ✓ HCV tedavisinin 2. haftasında trombositopeni nedeniyle Peg IFN α 2b dozu 80 μ g/hft' a düşüldü
- ✓ HCV tedavisi 12 haftaya tamamlandı
- ✓ Tedavi sonu 4. haftada nüks (HCV-RNA= $5,6 \times 10^5$ IU/ml)

OLGU

✓ **19.07.2016-03.01.2017**

✓ TDF 16. ayında

✓ AST/ALT: 73/48

✓ HBsAg + (869)

✓ Anti HBs –

✓ HBV DNA –

✓ HCV RNA: $5,6 \times 10^5$ IU/ml

✓ PrOD başlandı.

✓ Tedavinin 4. haftasında hastanın iştahı açılmış, kilo almış.....>HCV-RNA negatif, AST/ALT: 18/11

✓ Tedavi sonu HCV-RNA negatif
HBsAg + (49)

✓ Tedavi sonu 12. hafta HCV-RNA negatif, HBsAg + (4,7)

OLGU

✓ 25.07.2020-06.01.2022

- ✓ TDF 60. ayında
- ✓ Aktif yakınması yok
- ✓ AST/ALT: 26/18
- ✓ HBsAg –
- ✓ anti-HBs –
- ✓ HBV DNA-
- ✓ HCV RNA-
- ✓ GFR < 50 TDF dozu 48 saatte 1 tb olarak düzenlendi.

✓ 07.12.2021

- ✓ Hasta ilacı 48 saatte bir alamadığını ifade etti
- ✓ TAF'a geçildi

✓ 06.01.2022

- ✓ TAF 1. ay
- ✓ Aktif yakınma yok
- ✓ HBsAg –
- ✓ anti-HBs –

GİRİŞ

- Kronik karaciğer hastalığının başlıca nedeni; kronik HBV ve HCV infeksiyonları
- Koinfeksiyon, aynı konakta birden fazla mikroorganizmanın varlığı
- HBV-HCV koinfeksiyonu, monoinfeksiyondan daha karmaşık, daha ciddi seyirli
- HBV ve HCV'nin hepatositlerdeki yaşam döngüleri tamamen farklı
 - HBV, hepatosit nükleusunda çoğalan DNA virüsü
 - HCV, hepatosit 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.

Epidemiyoloji

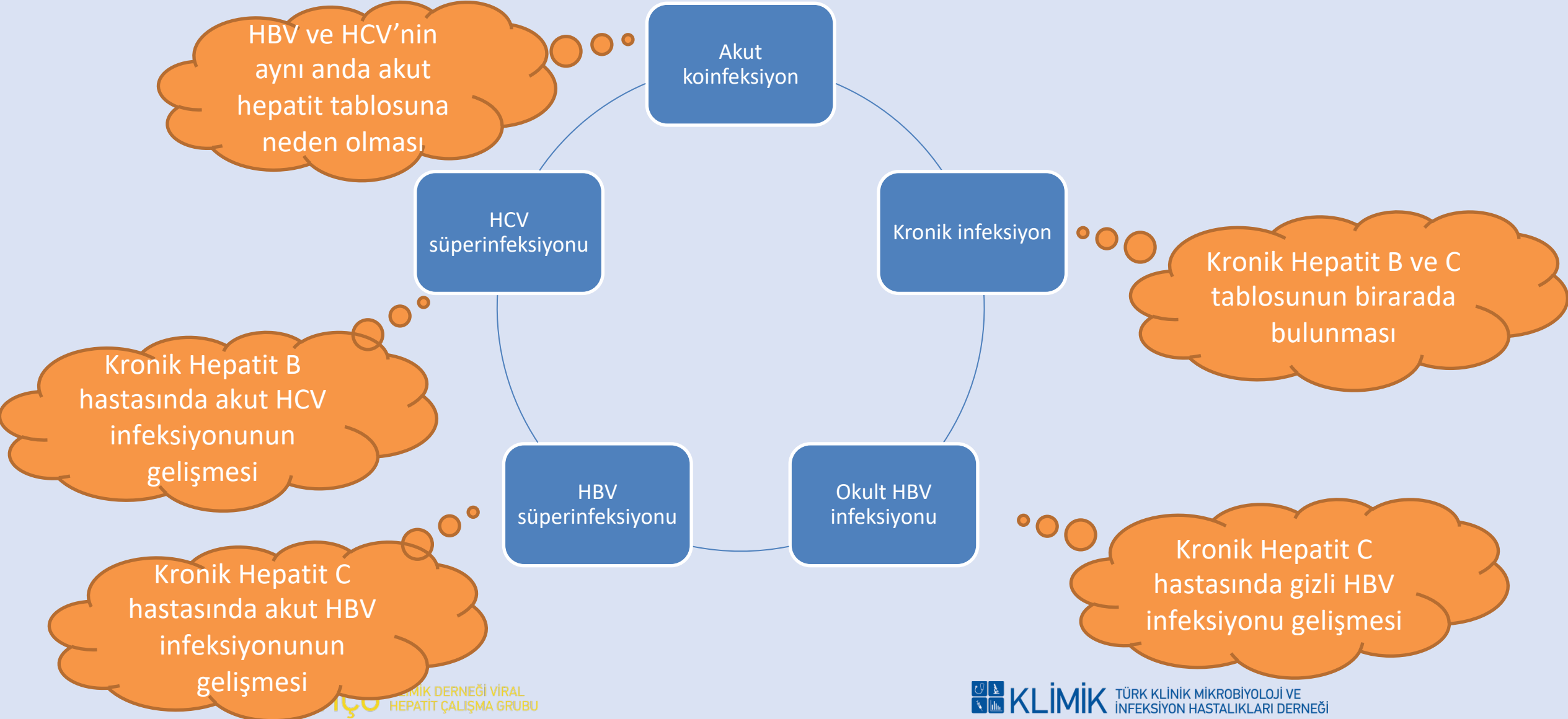
- ✓ Dünyada 296 milyon kişinin HBV, 58 milyon kişinin ise HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmekte
 - ✓ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
 - ✓ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- ✓ HBV ve HCV koinfeksiyonu, her iki virusun bulaş yolları ve risk gruplarının benzer olması nedeniyle nadir değil
- ✓ Koinfeksiyon prevalansı bölgelere göre % 1-18 arası değişmekte
- ✓ İran ve Japonya'da prevalans yüksek
 - ✓ Zarebska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz, M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2020: 1–11.

Epidemiyoloji

- ✓ HBV-HCV koinfeksiyonunun sık görüldüğü hasta grupları;
 - i. IV ilaç kullanıcıları
 - ii. Hemodiyaliz hastaları
 - iii. Homoseksüel erkekler
 - iv. Cezaevinde kalanlar
 - v. HIV ile yaşayan bireyler
 - vi. Solid organ alıcıları
 - vii. B talasemi taşıyıcıları
 - viii. Sosyo ekonomik düzeyi düşük-orta bölgede yaşayanlar
 - ix. Sağlık çalışanları

- ✓ Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14559–67.

Klinik Tablolar



Akut HCV/HBV koinfeksiyonu

- ✓ Çok nadir, genellikle IV ilaç bağımlılarında
- ✓ Akut koinfeksiyonda HBsAg' nin saptanması gecikebilir ve HBs antijenemisi monoinfeksiyona kıyasla daha kısa sürebilir.
- ✓ Kronikleşme oranı monoinfeksiyonla benzer
- ✓ Bazı hastalarda bifazik ALT yüksekliği
- ✓ Akut infeksiyon sonrası her iki virusta spontan klirens gelişebilir.
- ✓ Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Annals of Gastroenterology* 2015; 28: 221-8.

HCV süper infeksiyonu

- ✓ Koinfeksiyon gelişimindeki en yaygın mekanizma
- ✓ Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 221–8.
- ✓ Vertikal bulaşa bağlı HBV infeksiyonunun yüksek endemik olduğu Asya-Pasifik ülkelerinde daha sık
- ✓ Kronik HBV infeksiyonu olanlarda, HCV süper infeksiyonu geliştiğinde akut dönemde fulminan hepatit, uzun dönemde ise Kc-S ve HCC riski artmakta
- ✓ Diğer taraftan bu hastalarda hem HBeAg hem HBsAg klirensi görülebilir
- ✓ Koinfekte hastalarda yıllık HBsAg serokonversiyon insidansı, HBV monoinfekte bireylere kıyasla daha yüksek
- ✓ Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz, M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2020: 1–11.

HBV süper infeksiyonu

- ✓ Nadir görülmekte
- ✓ Kronik HCV infeksiyonu olan hastalarda, HBV süper infeksiyonu gelişmesinin, şiddetli hepatit ile ilişkili olabileceği ve sirozu olanlarda ise hepatik yetmezlik riskini artırabileceği ile ilgili çalışmalar mevcut
- ✓ Liaw YF, Yeh CT, Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2978–80.
- ✓ Bir hastada HBV süper infeksiyonu ile birlikte HCV-RNA klirensi bildirilmiş
- ✓ Wietzke P, Schott P, Braun F, et al. Clearance of HCV RNA in chronic hepatitis C virus-infected patients during acute hepatitis B virus superinfection. *Liver.* 1999;19(4):348–53.

Okult HBV infeksiyonu

- ✓ Kronik HCV infeksiyonu olanlarda izole anti-HBc-IgG pozitifliği %30-50 arası bildirilmekte olup okult hepatit B prevalansı bilinmemekte
- ✓ Okult HBV infeksiyonu varlığının ilerleyici karaciğer hastalığı, HCC gelişim riskini ve kc ilişkili ölüm oranını arttırdığı vurgulanmakta
- ✓ Zarebska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz, M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2020: 1–11.

Serolojik profiller

- ✓ HBV/HCV koinfeksiyonunda dört patern bulunabilir:
 - i. kodominant,
 - ii. HCV baskın,
 - iii. HBV baskın
 - iv. Nonreplikatif

Serologic patterns in coinfection

Codominant	HCV dominant		HBV dominant	Neither replicative
	HCV/Occult HBV	HCV/Overt HBV		
++ HCV RNA	+++ HCV RNA	+++ HCV RNA	- HCV RNA	- HCV RNA
++ HBV DNA	- HBV DNA	+ HBV DNA	+++ HBV DNA	- HBV DNA
+ Anti-HCV Ab	+ Anti-HCV Ab	+ Anti-HCV Ab	+ Anti-HCV Ab	+ Anti-HCV Ab
± HBsAg	- HBsAg	+ HBsAg	+ HBsAg	- HBsAg
+ Anti-HBc	± Anti-HBc	+ Anti-HBc	+ Anti-HBc	+ Anti-HBc
+ Anti-HBs	± Anti-HBs	+ Anti-HBs	+ Anti-HBs	+ Anti-HBs

Abbreviations: Ab, antibody; HBc, hepatitis B core protein; HBs, hepatitis B surface protein; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

Serolojik profiller

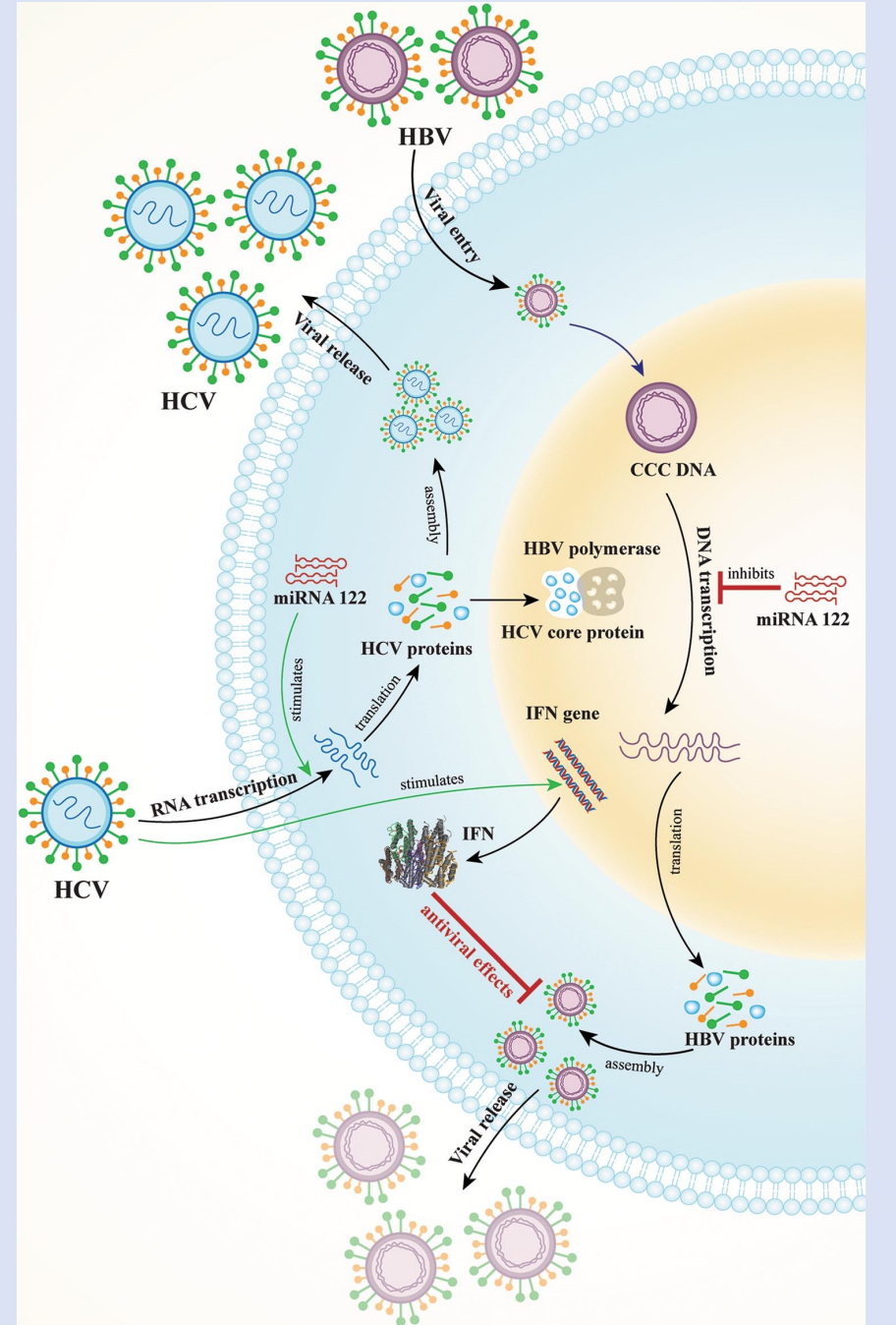
- ✓ Bu profiller stabil değil ve zamanla değişebilir
- ✓ Kodominant bireyler koinfekte hastaların çok küçük bölümünü oluşturur
- ✓ Kodominantlarda Kc-S, HCC ve hepatik yetmezlik çok daha fazla
- ✓ HBV baskın koinfeksiyon daha az (Asya-Pasifik ülkeleri)
- ✓ En sık görülen HCV baskın koinfeksiyon

✓ Zarebska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz, M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2020: 1–11.

✓ Mavilla MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2018;6(3):296-305

Patogenez

- ✓ HCV kor proteini HBV polimeraz ile kompleks oluşturarak inaktive eder
- ✓ Mikro RNA 122 HBV replikasyonunu inhibe ederken, HCV replikasyonunu stimüle eder
- ✓ HCV, IFN genini uyararak HBV üzerinde antiviral etki oluşumunu indükler
- ✓ Mavilla MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2018;6(3):296-305



Tedavi

- ✓ Yakın zamanda edinilmiş veya kronik **HCV infeksiyonu** olan,
- ✓ Tedavi naiv veya tedavi deneyimli **tüm hastalar** gecikmeden tedavi edilmelidir.

- ✓ Aşağıda belirtilen hastalar **öncelikle** tedavi edilmelidir;
 - ✓ – Fibrozu yüksek hastalar
 - ✓ – Siroz ve dekompanse sirozu olanlar
 - ✓ – Ekstra hepatik bulguları olanlar(HCV-related mixed cryoglobulinaemia, HCV immune complex-related nephropathy ve non-Hodgkin B cell lymphoma)
 - ✓ – Karaciğer nakli sonrası nüks edenler
- ✓ – **HBV** ve HiV **koinfeksiyonu** olanlar
 - ✓ – Diyabetik hastalar
 - ✓ – Bulaştırma riski yüksek hastalar(MSM vb.)

- ✓ EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology 2020 vol. 73; 1170–1218

EASL recommendations on treatment Final update of the series

European Association for the Study of the Liver

Treatment of chronic hepatitis C in patients with HBV coinfection

Recommendations

- Patients coinfecting with HCV and HBV should be treated for HIV if their HIV status is unknown (A1).
- Patients coinfecting with HCV and HBV should be treated with the same anti-HCV regimens, following the same rules as HCV-monoinfected patients (A1).
- Patients coinfecting with HCV and HBV should be treated according to standard criteria for HBV treatment with nucleoside/nucleotide analogue treatment (A1).
- Patients coinfecting with HCV and HBV should be treated according to the EASL 2017 Clinical Practice Guideline for the management of hepatitis B virus infection (A1).
- Patients who are HBs antigen-positive should be treated with nucleoside/nucleotide analogue prophylaxis at week 12 post anti-HCV therapy and monitored monthly if HBV treatment is stopped (B1).
- In patients who are HBs antigen-negative and anti-HBc antibody-positive, serum ALT levels should be monitored monthly to detect possible reactivation (B1).

- ✓ HCV pozitifliği saptanan hastalar HBV açısından taranmalı
- ✓ HCV için DAA başlanmalı
- ✓ HBV tedavisi için standart kriterleri karşılayan HCV ve HBV ile koinfekte olan hastalar, HBV için uygun nükleozid / nükleotid analog tedavisi almalı
- ✓ HBV tedavisi kriterlerini karşılamayanlara profilaktik HBV tedavisi başlanmalı
- ✓ DAA tedavisi sonrasında HBV tedavisine 12 hafta daha devam edilmeli
- ✓ 12 hafta da aylık HBV DNA takibi yapılmalı tedaviden sonra 24 hafta daha takibe devam edilmeli
- ✓ HBV DNA >1000 ya da 10 katlık artış olursa HBV tedavisi başlanmalı
- ✓ İzole anti-HBc pozitif hastalarda, olası reaktivasyonu saptamak için serum ALT seviyeleri aylık olarak izlenmeli
- ✓ ALT alevlenmesi olduğunda HBsAg ve HBV-DNA istenmeli

3:649-661
19-09988-7

lines of virus-eradicated patients by DAA
for HCC occurrence and HBV reactivation

Statements and recommendations for HBV and HCV co-infected patients in Asia-Pacific region

During DAA treatment, HBsAg should be examined in
endemic areas of HBV infection (A-I).
In HBV DNA positive patients with advanced fibrosis,
previous HCC, pre-emptive nucleos(t)ide
analogue treatment should be started to prevent HBV reac-

HBV DNA positive patients without advanced fibro-
sis or previous HCC history, pre-emptive
nucleos(t)ide analogue treatment is effective for HBV
(A-I), or close monitoring should be recom-
mended during DAA treatment and through 24 weeks
post-treatment (B-I). Stopping should follow APASL HBV

In HBV DNA negative patients who are positive for anti-
HBc and/or anti-HBs antibody when abnormal
test results are observed during DAA treatment
for HCV, HCV RNA, HBsAg and HBV DNA
should be determined. Nucleos(t)ide analogs should be
started to prevent HBV reactivation (B-I).

EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series*

European Association for the Study of the Liver*

Recommendations

- Patients with recently acquired *de novo* hepatitis C should be treated with the combination of sofosbuvir and velpatasvir or with the combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 weeks (B1).
- SVR should be assessed 12 and 24 weeks after treatment, because late relapses have been reported (B2).
- There is no indication for antiviral therapy as post-exposure prophylaxis in the absence of documented HCV transmission (B1).

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

European Association for the Study of the Liver*

Acute hepatitis B

Recommendations

- More than 95% of adults with acute HBV hepatitis do not require specific treatment, because they will fully recover spontaneously (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- Only patients with severe acute hepatitis B, characterised by coagulopathy or protracted course, should be treated with NA and considered for liver transplantation (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).



Test, Evaluate, Monitor

Published on HCV Guidance (<https://www.hcvguidelines.org>)

Recommendation for When and in Whom to Initiate Treatment

RECOMMENDED	RATING
Treatment is recommended for all patients with acute or chronic HCV infection, except those with a short life expectancy that cannot be remediated by HCV therapy, liver transplantation, or another directed therapy. Patients with a short life expectancy owing to liver disease should be managed in consultation with an expert.	I, A

HEPATOLOGY

PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018



Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance Statements for Treatment of Patients With Acute Symptomatic Hepatitis B

1. Antiviral treatment is indicated for only those patients with acute hepatitis B who have acute liver failure or who have a protracted, severe course, as indicated by total bilirubin >3 mg/dL (or direct bilirubin >1.5 mg/dL), international normalized ratio >1.5, encephalopathy, or ascites.
2. Entecavir, TDF, or TAF are the preferred antiviral drugs.
 - Treatment should be continued until HBsAg clearance is confirmed or indefinitely in those who undergo liver transplantation.
 - Peg-IFN is contraindicated.
3. For those diagnosed with CHB by failing to clear HBsAg after 6 to 12 months, ongoing management should follow the guidelines for CHB.⁽¹⁾

- ✓ Akut HCV infeksiyonu olan hastalar DAA ile tedavi edilmeli
- ✓ Akut HBV infeksiyonu genelde tedavi gerektirmez
- ✓ Uzamış ciddi hepatik yetmezliği olan (TB>3, INR>1.5, ensefalopati, asit) hastalar entekavir, TDF ya da TAF ile tedavi edilmeli

Tedavi

Table 3. Proposed strategies for the treatment of patients with HCV/HBV co-infection.

HCV RNA Positivity	HBV DNA Level	Treatment Goals	Proposed Strategies	Remarks
Detectable	<2000 IU/mL	Cure of HCV infection	DAA *	HBV reactivation is a concern. Prophylactic or therapeutic NUC per regional guidelines. Prophylactic NUC is suggested in co-infected patients with advanced fibrosis or cirrhosis.
Detectable	≥2000 IU/mL	Cure of HCV infection; evaluating control of HBV replication	DAA * Or DAA + NUC	HBV reactivation is a concern. Per regional guidelines for treatment of chronic hepatitis B. AASLD, APASL and EASL have different recommendations about prophylactic NUC. Prophylactic NUC is suggested in co-infected patients with advanced fibrosis or cirrhosis.
Undetectable	≥2000 IU/mL	Control of HBV replication	NUC or pegIFN	Per regional guidelines for treatment of chronic hepatitis B.
Undetectable	<2000 IU/mL	None	Clinical observation	Per regional guidelines for treatment of chronic hepatitis B.

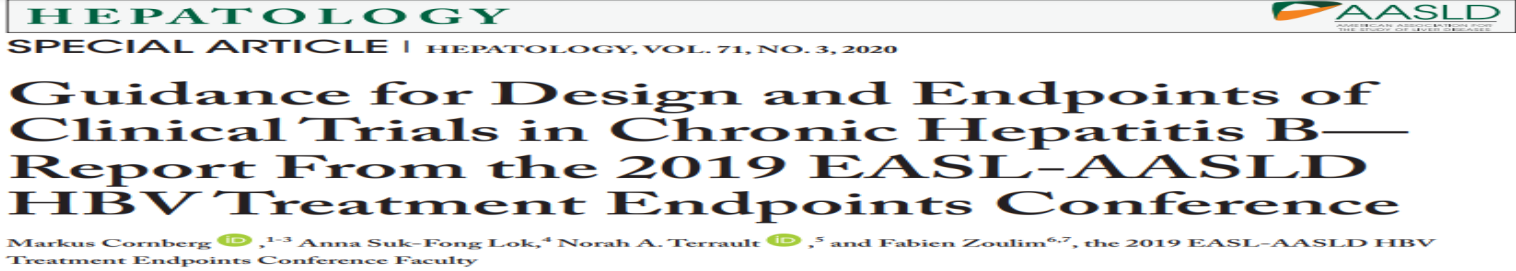
PegIFN, peginterferon; NUC, nucleos(t)ide analogue; DAA, direct acting anti-viral; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus. * Data from large multicenter clinical trial.

- ✓ Ailede HSK/Siroz olan veya ekstrahepatik belirtileri bulunan hastalar
- ✓ ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBVDNA seviyesi olan kompanse/dekompense sirotik hastalar
- ✓ HbeAg +/- kronik hepatit B hastaları (Faz II ve IV)
- ✓ HBeAg + sürekli normal ALT ve yüksek HBV-DNA seviyeleri > 30 yaş üzeri hastalar

✓ Shih YF, Liu CJ. Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Co-Infection. *Viruses*. 2020; 12: 741

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

Tedavi



EASL 2017 [5]	AASLD 2018 [4]	APASL 2015 [7]
HBsAg loss	HBsAg loss	HBsAg loss
“Discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved long-term (3 years) virological suppression under NA(s) may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed”	-	“In patients without liver cirrhosis ... treatment can be withdrawn after treatment for at least 2 years with undetectable HBV DNA documented on three separate occasions, 6 months apart”

- ✓ Non sirotik HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu sağlandıktan sonra 1 yıl daha tedaviye devam edilip tedavi kesilebilir
- ✓ Non sirotik HBeAg negatif hastalarda, yakın takip şartıyla, HBsAg kaybı sağlananan, HBV DNA 2-3 yıldır saptanamaz düzeyde olan hastalarda tedavi kesilebilir
- ✓ Sirotik hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmemektedir

Tedavi

Table 1. Potential interactions between regimens administered for HBV and HCV infection according to 'hep drug interactions' web-based instrument of liverpool university [90].

	EBR/ GZR	OBV/PTV/r/ DSV	GLE/ PIB	SOF/ LDV	SOF/ VEL	SOF/VEL/ VOX	RBV
ETV	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
LMV	NI	NI	NI	NI	NI	NI	PI
PegIFNa2a	PI	NI	PI	PI	PI	PI	NI
TAF	NI	PI	NI	NI	NI	NI	PI
TDF	NI	NI	NI	PI	PI	PI	PI

NI – no interactions; PI – potential interactions.

- ✓ Zarebska-Michaluk D, Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz, M. Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2020: 1–11.

Teşekkürler....