



HBV/HCV Koinfeksiyonu

Prof. Dr. Hale TURAN ÖZDEN

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hst ve Kl. Mikrobiyoloji Kliniği

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ HEPATİT B VE HEPATİT C VERİLERİ

Key figures

Burden

304 million

people are living with chronic viral hepatitis B and C worldwide in 2022

Incidence

2.2 million

people were newly infected by chronic viral hepatitis B and C in 2022

Deaths

1.3 million

people died of chronic viral hepatitis B and C in 2022

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ

HEPATİT B VE HEPATİT C VERİLERİ

Hepatitis B highlights 2022

Total number of people
infected

**254
million**

(3.3% of the world's population)

Incidence

**1.23
million**

(0.81 million–1.53 million) 16 per
100 000 people

Mortality

**1.10
million**

(0.88 million–1.74 million) 14 per
100 000 people

Percentage of people living
with chronic HBV
diagnosed

13.4%

Percentage of people living
with chronic HBV treated

2.6%

Hepatitis C highlights 2022

Total number of people
infected

50 million

(0.7% of the world's population)

Incidence

1 million

(0.76 million–1.34 million) 13 per
100 000 people

Mortality

240 000

(197 000–288 000) 3 per 100 000
people

Percentage of people living
with chronic HCV
diagnosed

36.4%

Percentage of people living
with chronic HCV treated

20%

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ TÜRKİYE VERİLERİ

 Health Topics ▾ Countries ▾ Newsroom ▾ Emergencies ▾ Data ▾ About WHO ▾			
GHO Home Indicators Countries Data API ▾ Map Gallery Publications Data Search			
Data Metadata Related Indicators			
   			
 EXPORT DATA in CSV format: Right-click here & Save link 			
Last updated: 2025-01-08			
Location	Prevalence of chronic hepatitis B (HBV) in the general population (%)	Prevalence of chronic hepatitis C (HCV) in the general population (%)	
Suriname	1.8	0.6	
Sweden		0.1	
Switzerland	0.7	0.4	
Syrian Arab Republic	1.7	1.3	
Türkiye	2.3	0.3	
Tajikistan	5.4	2.6	
Thailand	2.6	0.5	
Timor-Leste	9.1	0.6	
Togo	9.4	0.7	

Epidemiyoloji

- HBV ve HCV koinfeksiyonu, her iki virusun da geçiş yolları ve risk gruplarının benzer olması nedeniyle nadir değil.
- Prevalansı ile ilgili bilgiler yetersiz. % 1-15
- Koinfeksiyon oranları her virusun endemik olduğu coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir.
- Kronik HCV nfeksiyonu ile birlikte gizli(okkült) HBV enfeksiyonu tanımlandığından tek başına HBsAg ile test edilmesi gerçek prevalansı göstermiyor.

Sagnelli E, et al. An update on the treatment options for HBV/HCV coinfection. Expert Opin Pharmacother 2017;18:1691-1702.

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

HBV infeksiyonu ile HCV birlikteliği

- Sahra Altı Afrika bölgesinde %2 ila %40
- Çin ve Vietnam gibi Doğu Asya ülkelerinde %3 ila %20 arasında
- Avrupa'da veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, çalışmalar
 - Fransa, İtalya ve Yunanistan'da %3 ila %10 arasında
- Kuzey Amerika'da da veriler yetersiz.
 - Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, uyuşturucu enjekte eden kişiler gibi belirli popülasyonlar arasında %3 -%15 arasında değişen yaygınlık tahminleri ortaya koymuştur.
- Latin Amerika ülkelerinde %2 - %30 arasında değişen tahminler

*Obadah So, et al. Hepatitis C Virus in Sub-Saharan Africa. In: Hepatitis C in Developing Countries. Amsterdam: Elsevier, 2018, pp. 71–81. 12.
Rashti R, et al. Global prevalence of HCV and/or HBV co infections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. Arch Virol 2020; 165: 1947–1958.*

Türkiye’de Durum HEP-NET Projesi

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

ORJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

The Prevalence and Epidemiological Characteristics of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Coinfection in Turkey

Türkiye’de Hepatit B Virüs ve Hepatit C Virüs Koenfeksiyonu Prevalansı ve Epidemiyolojik Özellikleri

Bilgehan AYGEN,^a
Mustafa Kemal ÇELEN,^b
İtihar KÖKSAL,^c
Selma TOSUN,^d
Oğuz KARABAY,^e
Tansu YAMAZHAN,^f
Orhan YILDIZ,^g
Celal AYAZ,^h
Fehmi TABAK^g

ABSTRACT Objective: We aimed to determine prevalence and epidemiological characteristics of cases coinfecting with hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) in Turkey. **Material and Methods:** The data for this study was obtained from Turk-Hepatitis Registry (HEP-NET) Project, which includes real-life cohort of hepatitis patients from 15 centers in Turkey, and is supported by Viral Hepatitis Society. In the project, 10,165 hepatitis cases were evaluated in 10 hospitals. **Results:** According to initial visit results, HBV/HCV coinfection was detected in 99 patients. The ratio was 974/100 000. The mean age of the cases was 40.9±21.7 years, 56.6% of them were males and 43.4% were females. The major risk factors were dental therapy, any surgical procedure, hemodialysis and blood transfusion. The mean alanine aminotransferase (ALT) levels were 70.9±49.1

Kronik Hepatit C hastalarında Hepatit B enfeksiyonu ile karşılaşma sıklığı: Geriye dönük bir çalışma*

The frequency of hepatitis B virus infection in patients chronically infected with hepatitis C virus: a retrospective study

Fatih Akca¹, Ayşe Semra Demir Akca², Selim Aydemir³, Erol Aktunç⁴

- Ocak 2001-30 Haziran 2008 tarihleri arasında başvuran anti-HCV pozitif 223 hasta incelenmiş;
HBsAg pozitifliği %4
AntiHBs ve AntiHBc IgG pozitifliği %14.9 İzole AntiHBc IgG pozitifliği %17
Aşılama oranı% 26.2



Genotype Distributions and Hepatitis B Coinfection in Hepatitis C Patients at a University Hospital

Bir Üniversite Hastanesinde Hepatit C ile Enfekte Hastalarda Genotip Dağılımları ve Hepatit B Koenfeksiyonu

Özlem Aydın

Istanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

- Anti-HCV pozitif 602 hasta
- HCV-RNA değeri pozitif 462'si (%76,7) hasta
- Olguların yaşları medyan 55,27 (18-88), 279'u (%60,4) kadın
- HCV/ HBV koinfeksiyonu %1,8 olarak
- HBV maruziyeti olguların %27,7'sinde, izole anti HBc IgG pozitifliği %4,4
- %21'i HBV'ye doğal bağışıklı.
- HBV-DNA hastaların tümünde <2000 IU/mL

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/HCV koinfeksiyonu olan kişiler, bir virüsün diğer virüsün replikasyonunu engelleyebildiği **viral interferans** adı verilen bir sürece yatkındır.
- HBV, çekirdek içerisinde çoğalan DNA virusu
- HCV, hepatositlerin sitoplazmasında çoğalan RNA virusu



- Koinfeksiyonda hastalığın progresyonu monoinfeksiyona göre daha hızlı
- HCC gelişme olasılığı daha yüksek
- Koinfekte hücrelerde viral replikasyonda HCV, HBV replikasyonu üzerinde dominant rol oynar

HBV infeksiyonu ile HCV birlikteliğinin en sık görüldüğü gruplar

- Geçiş yolları benzer- en önemli bulaş yolu parenteral yoldur
- Bazı yüksek risk gruplarında daha sık görünmektedir
- IV ilaç bağımlıları (%42.5)
- Hemodiyaliz hastaları (%3.7)
- Organ transplantasyonu yapılanlar (%8)
- HIV'le yaşayan bireyler (%66)
- Talasemi hastaları(%10)

Koinfeksiyon gelişimi

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

Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon- γ -induced protein I0 levels in HBV/HCV-coinfected patients

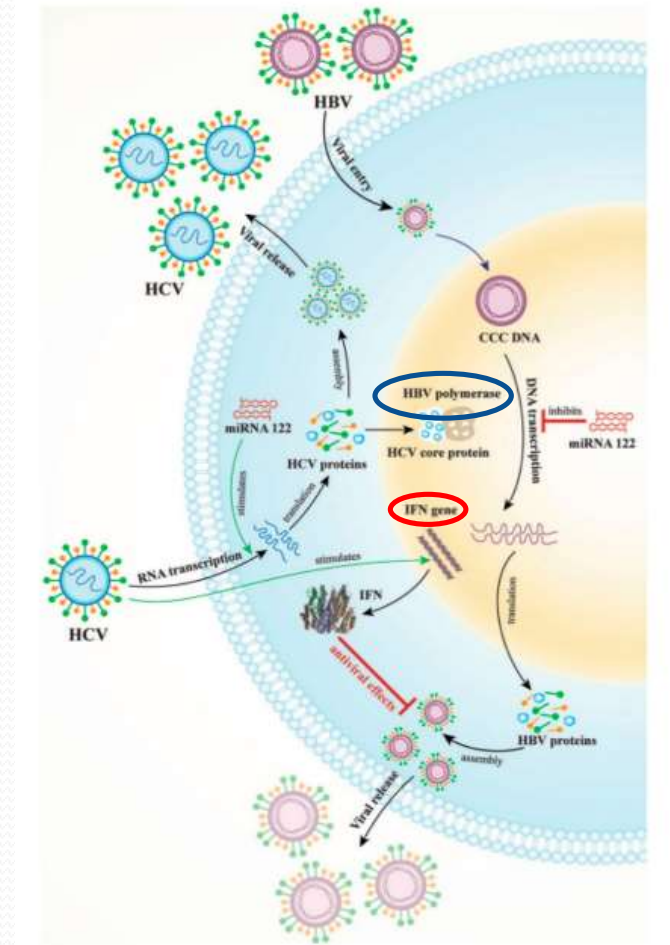
S. B. Wiegand^{1,2}, J. Jaroszewicz^{1,3}, A. Potthoff¹, C. Höner zu Siederdissen¹, B. Maasoumy¹, K. Deterding¹, M. P. Manns^{1,2}, H. Wedemeyer^{1,2} and M. Cornberg^{1,2}

1) Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, 2) German Centre for Infectious Disease Research (DZIF), partner site Hannover-Braunschweig, Germany and 3) Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

- 85 koinfekte hasta- 10 yıllık çalışma
 - HCV dominant- %46,9
 - HBV-HCV-%17,9
 - İkisi de dominant değil- %21,1
 - HBV dominant-%14,1

Virusların etkileşimi

- HCV core proteini HBV replikasyonunu süprese eder ve HBV DNA düzeyi düşer
- HBV polimeraz aktivitesi azalır ve karaciğer dokusundan HBcAg ve HBsAg ekspresyonu azalır.
- HCV, HBV viral replikasyonunu inhibe eden IFN oluşması için IFN genini aktive eder.
- Kronik HBV enfeksiyonu olan kişide HCV ile süper enfeksiyon olursa HBeAg serokonversiyonu ve AntiHBs oluşumu gerçekleşebilir.



HBV/HCV Koinfeksiyonunda Klinik Tablolar

- **Akut Koinfeksiyon:** Aynı anda HBV ve HCV'nin akut hepatit tablosuna neden olması
- **HCV Süperinfeksiyonu:** Kronik Hepatit B hastasında akut HCV infeksiyonunun gelişmesi
- **HBV Süperinfeksiyonu:** Kronik Hepatit C hastasında akut HBV infeksiyonunun gelişmesi
- **Gizli HBV infeksiyonu:** Kronik Hepatit C hastasında gizli HBV infeksiyonunun varlığı
- **Kronik koinfeksiyon:** Kronik Hepatit B ve C tablosunun bir arada bulunması

Akut Koinfeksiyon

- HBV/HCV'nin aynı anda birlikte akut infeksiyon tablosuna yol açması **nadir** bir durumdur.
- Genellikle IV ilaç kullanıcılarında perkutan yaralanmalar, kan transfüzyonu sonrası gelişir.
- **Akut koinfeksiyon sonrası;**
 - *İki virustan biri ya da her ikisi tamamen temizlenebilir
 - *Fulminan hepatit tablosuna neden olabilir
 - *Kronik koinfeksiyon tablosuna dönebilir
- **ALT düzeyleri bifazik seyir gösterir.**
- HBsAg serumda saptanma süresi daha geç, HBs antijenemi süresi daha kısadır

HCV Süperinfeksiyonu

- Kronik Hepatit B hastasında akut HCV infeksiyonunun gelişmesi
- HBV'nin endemik olduğu Asya, Güney Amerika, Afrika ülkelerinde görülür
- HBV replikasyonu suprese olabilir, HBeAg serokonversiyonu gelişebilir, HBsAg taşıyıcılığı sona erebilir
- Uzun süreli takip çalışmalarında bu hastalarda daha yüksek oranda karaciğer sirozu, HCC ve fulminan hepatit tablosu geliştiği bildirilmekte

HBV Süperinfeksiyonu

- HBV süperinfeksiyonu daha az sıklıkla görülmektedir.
- Pek çok yayında HCV infeksiyonu olanlarda HBV süperinfeksiyonu gelişmesi halinde tablonun daha ciddi seyrettiği belirtilmektedir.

HBV Süperinfeksiyonu

HBV Superinfection in HCV Chronic Carriers: A Disease That Is Frequently Severe but Associated with the Eradication of HCV

Evangelista Sagnelli,^{1,2} Nicola Coppola,¹ Mariantonietta Pisaturo,¹ Addolorata Masiello,¹ Gilda Tonziello,¹ Caterina Sagnelli,^{1,2} Vincenzo Messina,² and Pietro Filippini¹

- 29 AntiHCV (+) ve Akut HBV süperinfeksiyonu
- 29 Akut HBV infeksiyonu geçiren hasta
- 5 yıl süre ile izlenmiş
- HBV süperinfeksiyonu olan grupta Ciddi hepatit, hepatik disfonksiyon, siroz ve ensefalopati gelişimi; %34.5
- Akut HBV infeksiyonu olan grupta %6.9
- İzlem sırasında hastaların %90'ında HBsAg kaybı ve 6 hastada HCV-RNA kaybı geliştiği görülmüş
- HCV-RNA kaybı gelişen hastaların akut infeksiyon tablosu sırasında daha ciddi hepatit bulguları gösterdiği belirtilmiş

HBV Süperinfeksiyonu

- Akut HBV süperinfeksiyonu vaka grubundaki 28 hasta (biri karaciğer yetmezliğinden exitus),
- 24'ü 5 yıl boyunca takip edilmiş
 - 22 hasta HBsAg negatifleşmiş ve
 - 2 hasta HBsAg pozitif kronik hepatit
- HCV-RNA, Akut hepatit B sırasında negatifmiş. 24 hastanın;
 - 1 yıl sonra yedisinde (%29,2),
 - 2 yıl sonra 14'ünde (%58,3) ve
 - 3-6 yıl sonra 18'inde (%75) HCV-RNA pozitif

Gizli HBV enfeksiyonu

> Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Feb;25(2):142-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e328359fe54.

Occult hepatitis B infection in Portuguese patients with chronic hepatitis C liver disease: prevalence and clinical significance

Claudia Cardoso ¹, Ana L Alves, Fátima Augusto, Ricardo Freire, Carlos Quintana, Matilde Gonçalves, Ana P Oliveira

- Kronik Hepatit C hastalarında gizli HBV enfeksiyonu prevalansını ve klinik önemini araştırmak
- Prospektif , Ocak 2008-Haziran 2011 arasında **100 hasta**
- Hastalarda HCV genotipi, viral yük, önceki HBV enfeksiyonu ile ilgili serolojik değerler, KC'de HBV DNA varlığı, histolojik bulgular ve PEG IFN/ ribavirin tedavisine cevap araştırılmış

Gizli HBV infeksiyonu

- %33 hastada HBV ile ilgili serolojik değerler pozitif
- %57 hastada KC dokusunda HBVDNA tespit edilmiş
- Ancak gizli HBV infeksiyonu olan hastalarda epidemiyolojik, histolojik, virolojik ve tedaviye yanıt açısından istatistiksel bir anlamlı fark bulunmamış.
- **Sonuç;** Gizli HBV infeksiyonu KHC'li hastalarda yüksek oranda olabilir ancak klinik öneme sahip değildir.

Hepatitis B Core Antibody Positivity Associated with Increased Risk of Liver Cancer in Patients with Chronic Hepatitis C: Analysis of a Large Patient Cohort in Hawai'i

- Kronik HCV infeksiyonu öyküsü olan 3198 hasta
- Bu hastaların 159'una (%5) 2004-2020 yılları arasında HCC tanısı
- HCC ile ilişkili bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir.
 - Erkek cinsiyet
 - Asyalı ırk
 - Anti HBc pozitifliği
- Anti HBc pozitif hasta grubunda HCC riski 1,76 kat artmıştır.

Kronik HBV/HCV Koinfeksiyonu

- Kronik Hepatit B ve C tablosunun bir arada bulunması
- Akut koinfeksiyon, HBV ile süperinfeksiyon, HCV ile süperinfeksiyon sonrası gelişebilir.
- Serumda HCV RNA ve HBV DNA pozitif
- Yapılan çoğu çalışmada HBV/ HCV koinfeksiyonunda
 - Hastalığın progresyonu daha kötü
 - HCC gelişim oranı yüksek
- En son meta-analiz (23 çalışma, 14.849 hasta) koinfeksiyonun HCC riskini 32 kattan fazla artırdığını göstermiştir.

Shadi Y, et al. Interaction between hepatitis B, hepatitis C and smoking in the development of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Public Health (Oxf) 2024;46:51–60.

Mavilia MG et al. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. Clin Transl Hepatol. 2018 Sep 28;6(3):296–305

Koinfeksiyon-Monoinfeksiyon

- Koinfeksiyonda viremi düzeyleri düşük
- HCV RNA seviyeleri koinfeksiyonda monoinfeksiyona göre daha düşük (415 000 IU/ml- 750 000 IU/ml)
- Koinfekte hastalarda HBV DNA seviyeleri 143 IU/ml- 850.000 IU/ml
- Koinfeksiyonda spontan viral klirens oranı daha fazla
- Xiong et al. 1,918 hasta , > 6 ay izlem koinfeksiyonda spontan HCV klirensi %46.4- monoinfeksiyonda %14.4

Mavilia MG et al. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. Clin Transl Hepatol. 2018 Sep 28;6(3):296-305.

Xiong H 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 Apr;24(4):312-319.

HCV tedavisi ile HBV reaktivasyonu

- HBV/HCV koinfekte hastalarda, HCV klirensi, PEG-IFN- α tedavisi sonrasında benzer şekilde Hepatit B reaktivasyonuna neden olabilir.
- HBV reaktivasyonu tipik olarak DEA tedavisi sırasında veya kısa bir süre sonra erken dönemde ortaya çıkar.
- Şiddetli hepatit alevlenmeleri veya hatta karaciğer nakli gerektiren karaciğer yetmezliği nadirdir.
- Son çalışmalar, HBV reaktivasyonunun nedeni olarak HCV klirensi gerçekleştikten sonra **karaciğer interferon yanıtının azalmasına** işaret etmektedir.

- 58 yaşındaki bir kadın, Anti-HCV, HBsAg ve Anti-HBe pozitif
- HCV RNA düzeyi 1.015.251 IU/mL (Genotip 1b)
- HBV DNA negatif.
- ALT düzeyi 44 U/L, AST düzeyi 42 U/L.
- Modifiye Ishak skoruna göre (histolojik aktivite indeksi: 7 ve fibroz: 1) perkütan karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon
- Temmuz 2017'de, 12 haftalık DOPR (Dasabuvir ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) kombinasyon tedavisi
- Ağustos 2017'de, tedavinin dördüncü haftasında, hastada halsizlik
HBV DNA'sında (659.947 IU/mL) yükselme
- HCV RNA negatif. ALT ve AST Normal.
- HBV DNA'nın yükselmesinden 1 hafta sonra,
 - ALT : 747 U/L, AST: 542 U/L, total bilirubin: 4,93 mg/dL ve Direkt bilirubin: 2,07 mg/dL
 - Reaktivasyonun ikinci haftasında, serum ALT: 1.332 U/L ve AST: 1.009 U/L
- Tenofovir disoproksil fumarat tedavisi başlanmış.
- HBV DNA ve ALT ve AST düzeylerinde düşme
- TDF tedavisinin sekizinci haftasında karaciğer fonksiyon testleri normal

2. OLGU

- Tedavi naif, 67 yaşında, HCV genotipi 1b olan bir kadın hasta
- HBsAg pozitif HBV DNA negatif
- ALT: 25 IU/L, AST: 32 IU/L, HCV RNA 1.976.544 IU/mL
- Karaciğer biyopsisinde, Modifiye Ishak skoru (histolojik aktivite indeksi: 9 ve fibroz: 5) göre orta derecede inflamasyon saptandı.
- Ekim 2016'da, 12 haftalık DOPR ile kombinasyon tedavisi
- Tedavinin dördüncü haftasında hızlı bir virolojik yanıt elde edildi ve HCV RNA düzeyi negatif.
-
- Mayıs 2017'de, DOPR tedavisinin tamamlanmasından 15 hafta sonra,
- ALT : 396 IU/L, AST: 486 IU/L, total bilirubin: 1,94 mg/dL ile direkt bilirubin: 0,57 mg/dL ve alfa-fetoprotein: 102 ng/mL
- HCV RNA negatif. HBV DNA 4.593.913 IU/L'ye yükselmiş.
- MR: Karaciğerde hemanjiyomlar
-
- Haziran 2017'de, HBV reaktivasyonu nedeniyle TDF tedavisi
- HBV tedavisi üçüncü ayında HBV DNA 142 IU/ML ve HCV RNA negatif.
- Hastanın HBV tedavisi devam etmekte.

Hepatitis B virus coinfection in patients treated for chronic hepatitis C: clinical characteristics, risk of reactivation with long-term follow-up, and effectiveness of antiviral therapy

- 2015-2022 tarihleri arasında tek bir hepatoloji merkezinde interferon (IFN) içermeyen rejimlerle antiviral tedavi gören kronik HCV enfeksiyonlu **1118 hasta**
- HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif (n = 160; %14,3)
- HBsAg pozitif 8 birey (%0,7)
- 5'i bir yıldan uzun süredir antiviral tedavi (4'ü entekavir ve 1'i lamivudin)
 - Tedavi edilenlerden 1 hastada DEA tedavisinin başlangıcında düşük HBV DNA ve 4. haftada negatif
 - Başka bir hastada, HBV reaktivasyonuna karşı DEA tedavisinden önce entekavir tedavisine başlanmış; HBV DNA(124 IU/ml) 4. haftada negatifleşmiş.
- HBeAg negatif ve Anti-HBe pozitif

TABLE 6 Characteristics of hepatitis C virus-infected patients with hepatitis B virus reactivation

Parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sex; age, y	M; 30	F; 53	F; 35
Genotype	1b	4	1b
Fibrosis	3	1	1
Comorbidities	None	After kidney transplant, renal failure, hypertension	Rheumatoid arthritis
Comedications	None	Mofetil mycophenolate, tacrolimus, prednisone, losartan, clonidine, lacidipine, bisoprolol	Methylprednisolone
Anti-HBV therapy	None	Lamivudine	None
Baseline HBsAg	Positive	Negative	Negative
Baseline HBeAg/anti-HBe	Negative/positive	Not done	Not done
Baseline HBV DNA	Negative	Negative	435 IU/ml
HBV at reactivation	12 week FU	24 week FU	12 week FU
ALT at reactivation	Normal	Normal	16 × ULN
HBV DNA at reactivation	19 IU/ml	10 ⁷ IU/ml	10 ⁶ IU/ml
HBsAg/HBeAg at reactivation	Positive/negative	Positive/negative	Positive/negative
Anti-HBV therapy at reactivation	None	Tenofovir	Tenofovir
Outcome	5-year FU: ALT normal, HBsAg negative, HBV DNA negative, F2	4-year FU: ALT normal, HBsAg positive, HBV DNA negative, F1	4-year FU: ALT normal, HBsAg negative, HBV DNA negative, F1
DAA regimen	OBV/PTV/r+DSV+RBV, 12 weeks	GZR/EBV, 16 weeks	GZR/EBV, 12 weeks
SVR	Yes	Yes	Yes



OPEN ACCESS

EDITED BY
Wan-Long Chuang,
Kaohsiung Medical University Hospital, Taiwan

REVIEWED BY
Tawesak Tanwandee,
Mahidol University, Thailand
Porsiano Ocama,
Makerere University, Uganda

*CORRESPONDENCE
Ming-Ling Chang
✉ michang6210@gmail.com
Yun-Fan Liaw
✉ liveryfi@gmail.com

Case report: Unusual viral evolutions following antiviral therapies in a patient with concurrent hepatitis B virus and hepatitis C virus infection

Yi-Tse Su^{1,2}, Ming-Ling Chang^{1,2*} and Yun-Fan Liaw^{1,2*}

¹Liver Research Unit, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan, ²Department of Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

- 37 yaşında bir erkek hasta Kronik HBV (genotip B) ve HCV (genotip 3) infeksiyonu olan, tedavi naif ,
- HBV alevlenmesi için entekavir
- ALT seviyesi 2.114 U/L, T. bilirubin seviyesi 10,1 mg/dL, HBV DNA seviyesi 384.000 IU/ml ve HCV RNA seviyesi 2650 IU/ml
- alkol veya uyuşturucu kullanımı yok.
- Ultrasonografi, normal.
- ALT ve bilirubin seviyeleri entekavir tedavisinden sonra düşmüş
- HBV DNA seviyesi 1 yıldan uzun süre negatif, 3 yıllık tedavi Mart 2016'da sonlandırılmış, 2 ay sonra
- ALT : 49 ve HCV RNA düzeyi 702.000 IU/ml
- Mayıs 2016'da 24 haftalık PegIFN α -2a ve ribavirin içeren bir kombinasyon tedavisi başlanmış ve KVV elde edilmiş. Tedavinin 12. haftasında ALT seviyeleri artmış; Tedaviden 3 ay sonra sırasıyla HBV DNA: 7.230.000 IU/ml ve ALT:249 U/L'ye yükselmiş.
- İkinci HBV alevlenmesini tedavi etmek için 3 yıllık ikinci bir entekavir tedavisi kürünü almış. HBV DNA seviyeleri 1 yıl içinde giderek azalmış ve negatifleşmiş. ve HCV RNA negatif seyretmiş.

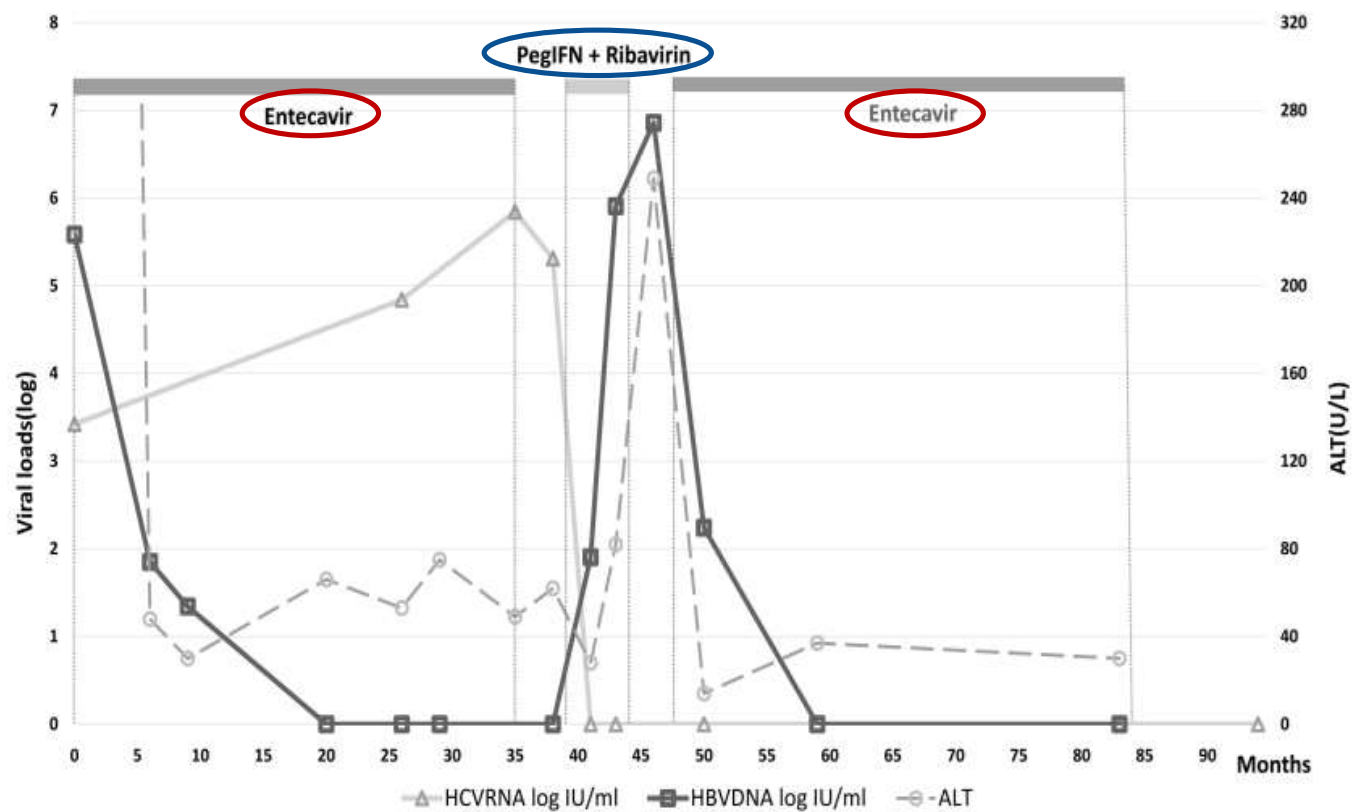


FIGURE 1

Longitudinal changes of HBV DNA, HCV RNA, and ALT levels of the HBV and HCV-coinfected patient. PegINT, pegylated interferon.



REHBERLER NE DİYOR?



Tedavi- EASL 2025

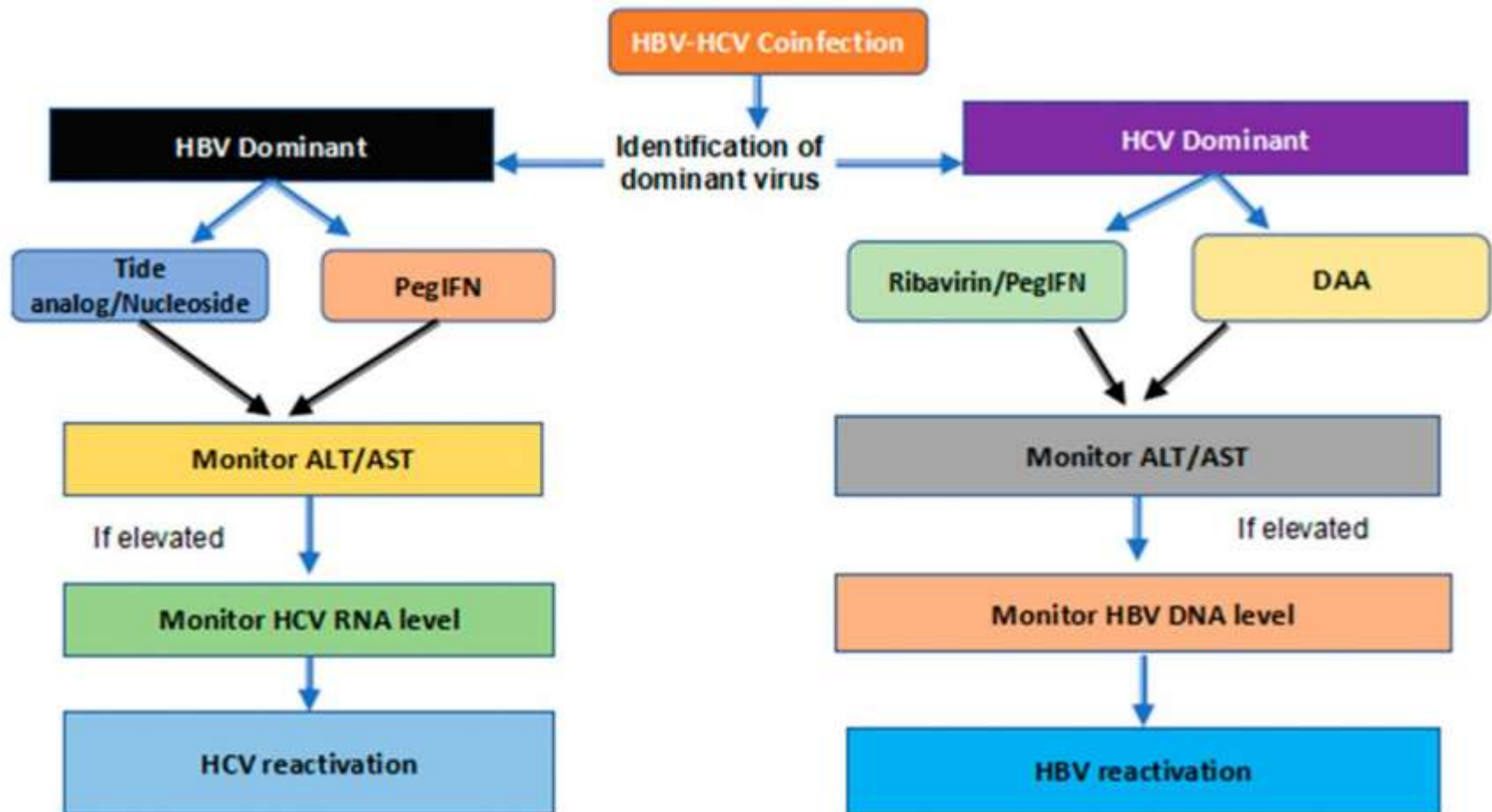
Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver[☆]

- HCV/HBV koinfeksiyonu olan kişiler için bir tedavi stratejisi oluşturmada önce **baskın virüs belirlenmeli**, ve tedavi edilmeli
- Baskın olmayan virüsün reaktivasyonuna dikkat edilmeli.



Tedavi- EASL 2025

- HCV/HBV koinfekte olan ve HCV baskınlığı bulunan kişilerin monoinfekte hastalar gibi tedavi edilmesi önerilmekte.
- HCV/HBV monoinfekte ve HCV koinfekte bireyler arasında kalıcı virolojik yanıt oranında fark yok.

Tedavi- EASL 2025

- Kronik HCV infeksiyonu olan HBsAg pozitif hastalar, HCV'ye özgü direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlarla tedavi edilmelidir (LoE [Level of Evidence] 2, güçlü öneri, güçlü konsensüs).

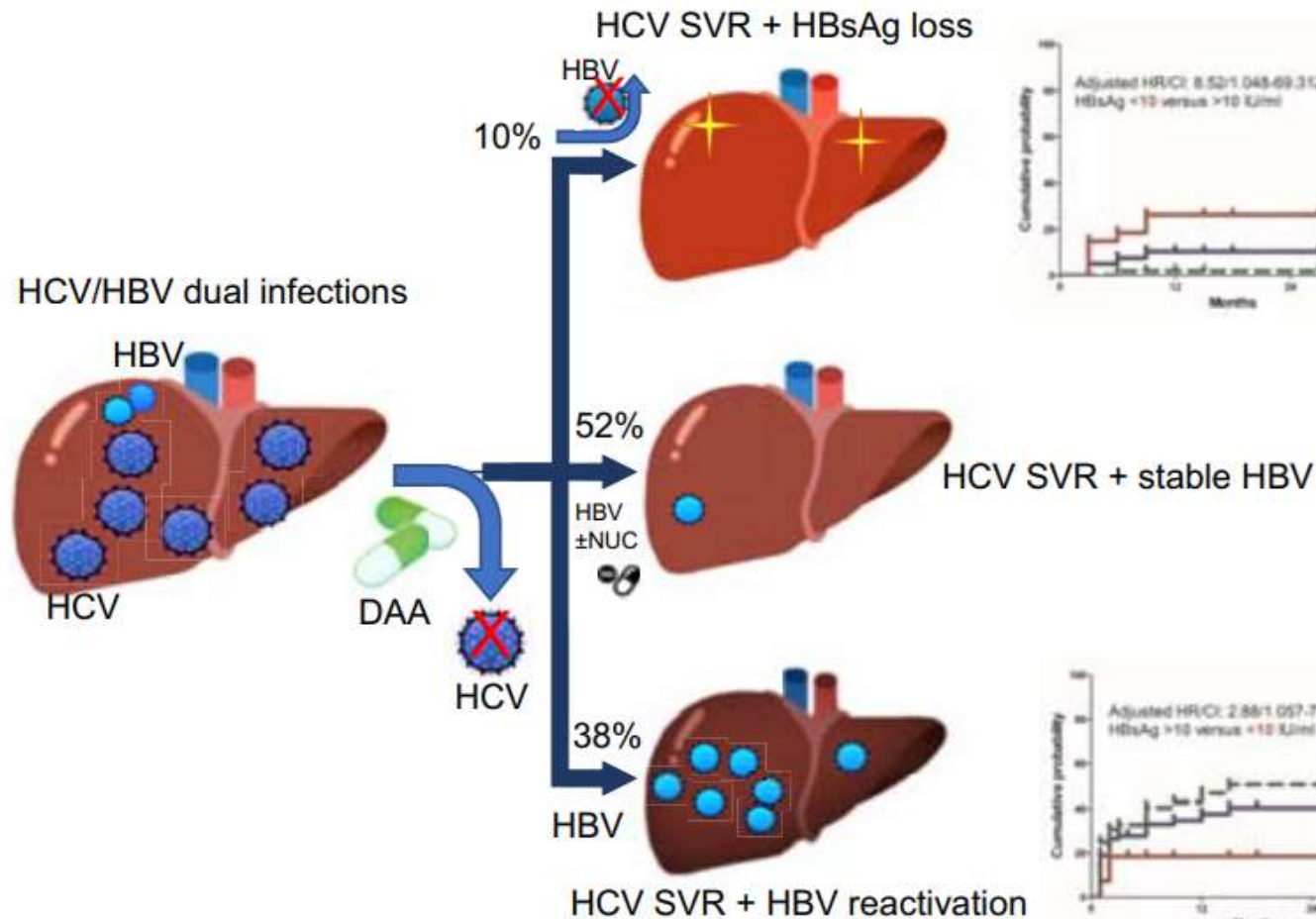
Tedavi- EASL 2025

- **Sirozlu** tüm koinfekte HBsAg pozitif hastalar (HBV DNA negatif olsa bile) HBV reaktivasyonunu önlemek için DEA tedavisi sırasında NA tedavisi almalıdır. (**LoE 2, güçlü öneri, güçlü konsensüs**).

Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection

- HBV/HCV koinfekte 79 hastada (13'ü eş zamanlı NA tedavisi altında)
 - 30'unda reaktivasyon (%38)
 - 6'sında HBV klinik reaktivasyon
 - Dördü sirotik
 - Üçünde karaciğer yetmezliği
 - İki hasta acil NA tedavisine başlanmasına rağmen exitus.
 - Siroz
 - Tedavi öncesi HBV DNA negatif.

HCV/HBV dual infections



20% (6/30) HBV clinical flare

33% (2/6) death

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,*}

- Tayvan'da HBV/HCV koinfekte hastalar üzerinde sofosbuvir/ledipasvir ile tedavi uygulanan prospektif bir çalışmada,
- 74 vakanın 39'unda HBV DNA'sında artış bildirilmiş
- Sadece 5 hastada iki kat ALT yükselmeleri görülmüş.
- 3 vakada antiviral tedavi başlanmış.

Tedavi- EASL 2025

- HCV'ye DEA tedavi sırasında reaktivasyonu önlemek için **profilaktik NA tedavisi**, kronik HBV monoinfeksiyon tedavisi endikasyonu olmayan hastalara (örn. HBV DNA <2.000 IU/ml, normal ALT ve ileri fibroz/siroz yokluğu) verilebilir (**LoE 2, zayıf öneri, güçlü konsensüs**).
- HBsAg pozitifliği olan inaktif taşıyıcılarda DEA'lar ile NA analogu eş zamanlı başlanır ve DEA tedavisinin bitiminden 12 haftaya kadar devam edilir.

Tedavi- EASL 2025

- DEA ile tedavi edilen kronik HCV infeksiyonu olan **HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif** bireylerde rutin profilaktik NA tedavisini destekleyen **kanıt yoktur.**
- HBV reaktivasyonundan klinik olarak şüpheleniliyorsa (ALT ve/veya AST düzeyleri yükseliyorsa)
 - HBV DNA testi yapılmalı ve
 - Gerekirse hepatit B için antiviral tedavi başlanmalıdır.

HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Last Updated: December 19, 2023
www.hcvguidelines.org

- Aktif HBV infeksiyonu tedavisi kriterlerini karşılayan hastalara, DAA tedavisi başlanmadan önce veya aynı anda HBV tedavisine başlanmalıdır.
- HBV DNA düzeyi düşük veya negatifse, SVR₁₂ değerlendirmesi yapılana kadar DEA tedavisi süresince profilaktik HBV tedavisi alabilir veya HBV DNA testi ile HBV reaktivasyonu açısından düzenli aralıklarla (4 haftada bir) izlenebilir.
- İzleme seçeneği tercih edilirse, DEA tedavisi öncesinde HBV DNA negatif veya ölçülemeyen bir hastada HBV DNA düzeyi >10 kattan fazla artarsa veya >1000 IU/mL ise HBV tedavisi başlanmalıdır.
- İzole Anti-HBc veya hem Anti-HBc hem de anti-HBs pozitif hastalarda HBV DNA'sının izlenmesi için net önerilerde bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak, DEA tedavisi sırasında ve/veya sonra ALT AST açıklanamayan bir artış olması durumunda bu hastalarda HBV reaktivasyonu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection

March 2024

- HCV DEA tedavisi başlayanlar, HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli ve tedavi sonrası olası HBV reaktivasyonu açısından izlenmelidir.
- HCV DEA tedavisi alan HBsAg pozitif kişilerde **orta düzeyde HBV reaktivasyonu riski** vardır
- Bu nedenle HBsAg pozitif kişiler, DEA tedavisi sırasında ve sonrasında bir nükleozid (t)id analogu ile tedavi edilmelidir.
- Tüm koinfekte kişiler, HCV enfeksiyonu sırasında serum ALT ve HBV DNA'sı ölçülerek izlenmelidir.

3. Presence of **coinfections** (such as HIV, hepatitis D or hepatitis C); **family history of liver cancer or cirrhosis**; **immune suppression** (such as long-term steroid use, solid organ or stem cell transplant); **comorbidities** (such as diabetes or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease); or **extrahepatic manifestations** (such as glomerulonephritis or vasculitis), regardless of the APRI score or HBV DNA or ALT levels.

(adults: strong recommendation, moderate evidence; adolescents: conditional recommendation, moderate evidence)

TREATMENT ELIGIBILITY

ANTIVIRAL
TREATMENT REGIMEN

TREAT ALL ADULTS and ADOLESCENTS (aged ≥ 12 years^c)
(including pregnant and non-pregnant women and girls of reproductive age) **WITH:**

1. **SIGNIFICANT FIBROSIS ($\geq F2$) or CIRRHOSIS (F4)** (regardless of HBV DNA or ALT levels)

- Clinical criteria for cirrhosis^d
- Non-invasive tests: **APRI >0.5 or transient elastography >7 kPa** (adults)^e

OR

2. **HBV DNA >2000 IU/mL AND ALT level $> \text{ULN}$ ^f**

OR

3. **PRESENCE OF any of following** (regardless of APRI score, HBV DNA or ALT level)

- Coinfection** (eg. HIV, HDV, HCV)
- Family history** of liver cancer or cirrhosis
- Immune suppression**
- Comorbidities** (eg. diabetes, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
- Extrahepatic manifestations** (eg. glomerulonephritis or vasculitis)

OR

In absence of access to HBV DNA assay

4. **PERSISTENTLY ABNORMAL ALT LEVELS ALONE^g**

INITIATE ANTIVIRAL THERAPY AND MONITOR^h

- TDF or ETV
- TDF + 3TC or TDF + FTC (if no access to TDF monotherapy)
- ETV or TAF in persons with osteoporosis or impaired kidney function or in children and adolescents

ALT
Persistently normal^h

AND

HBV DNA
 <2000 IU/mL

AND

Absence of
coinfections,
comorbidities,
immune suppression,
extrahepatic
manifestations
family history of liver
cancer or cirrhosis

DEFER
TREATMENT
AND MONITOR



World Health
Organization

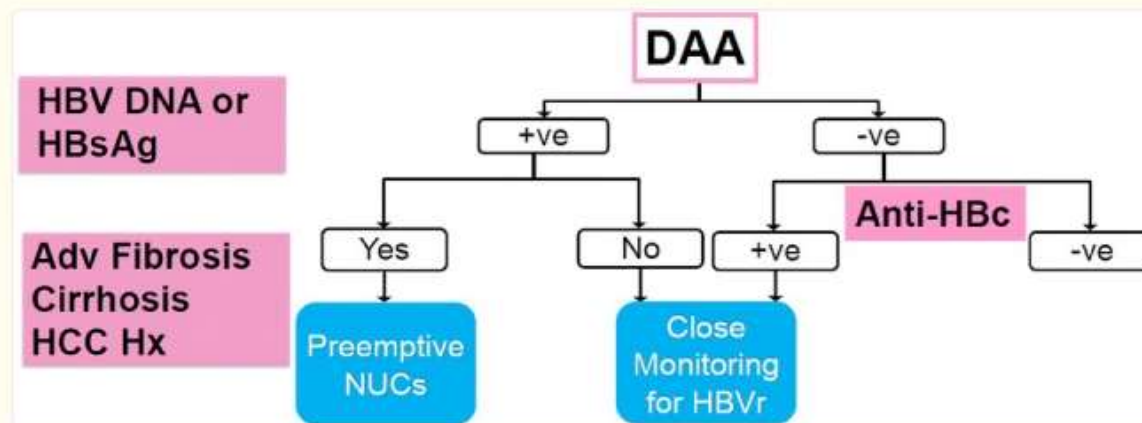
Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection

March 2024

HCV and HBV coinfection. People with both HBV and HCV coinfection have a much higher risk of developing an infiltrating and aggressive form of HCC and at a younger age than those with nodular HCC, suggesting accelerated hepatocarcinogenesis. Treatment for both HBV and HCV infections is generally required. Treating HBsAg-positive people with a nucleos(t)ide analogue during and after HCV direct-acting antiviral therapy is advisable because of the moderate risk of HBV reactivation for HBsAg-positive people (14-18).



APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation

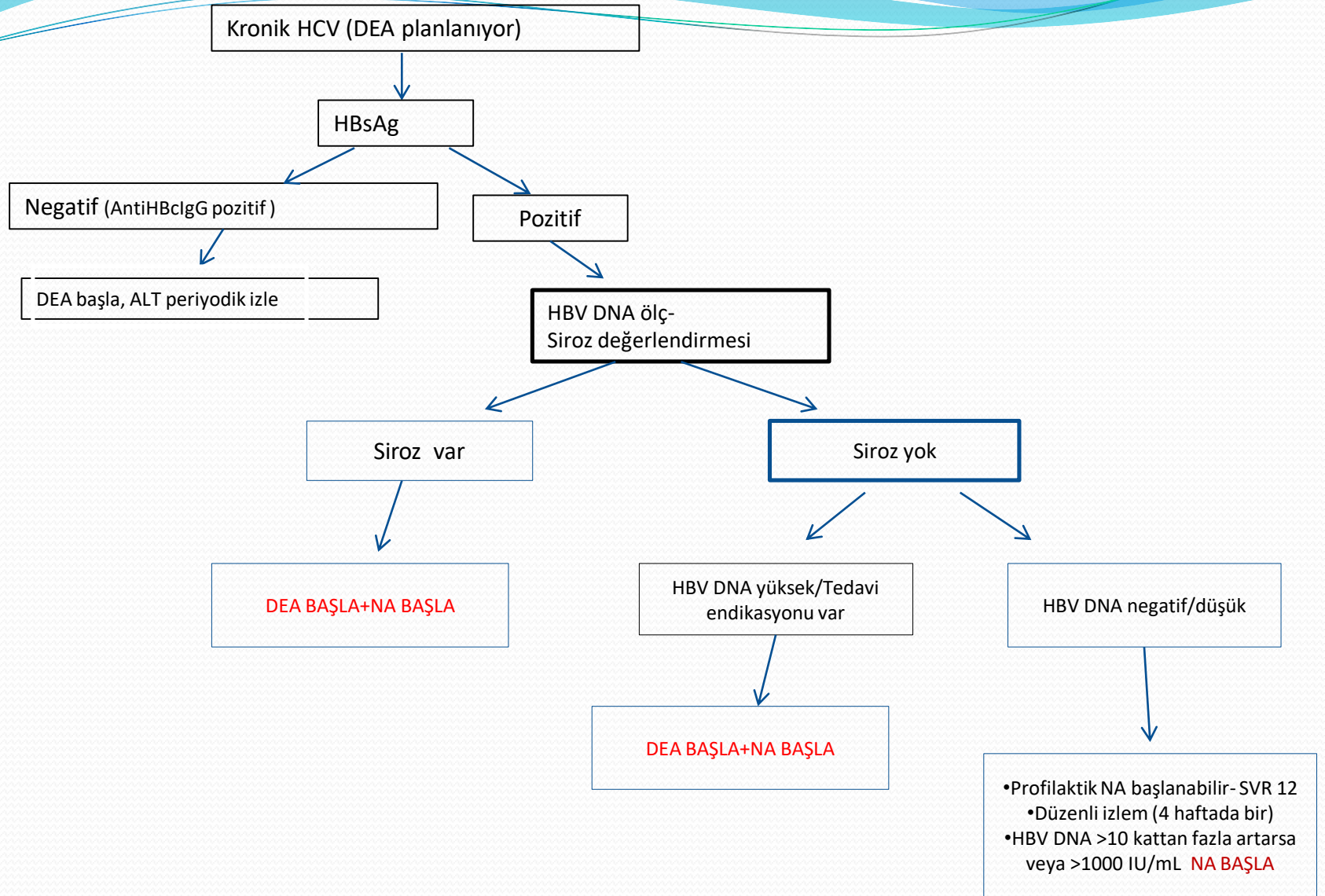


[Open in a new tab](#)

Surveillance/monitoring algorithm for patients co-infected with hepatitis C virus and hepatitis B virus (HBV) and treated with direct-acting antivirals (DAAs). *HCC Hx* history of hepatocellular carcinoma, *Adv Fibrosis* advanced liver fibrosis, *NUCs* nucleos(t)ides, *HBsAg* hepatitis B virus surface antigen, *anti-HBc* ant-hepatitis B virus core antibody, *HBVr* HBV reactivation and/or HBV DNA reappearance, *+ve* positive, *-ve* negative



ALGORİTMA NASIL OLMALI?





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ



Beni dinlediğiniz için teşekkürler..