

HCV/HBV Koinfeksiyonu Olan Hastaya Yaklaşım



Dr.Merve Sefa Sayar

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Sunum Planı

- Epidemiyoloji
- Koinfeksiyon ve viral etkileşimler
- Koinfeksiyon klinik tablolar
- Tedavi
- HCV tedavisi esnasında HBV reaktivasyonu
- Rehber önerileri
- Korunma

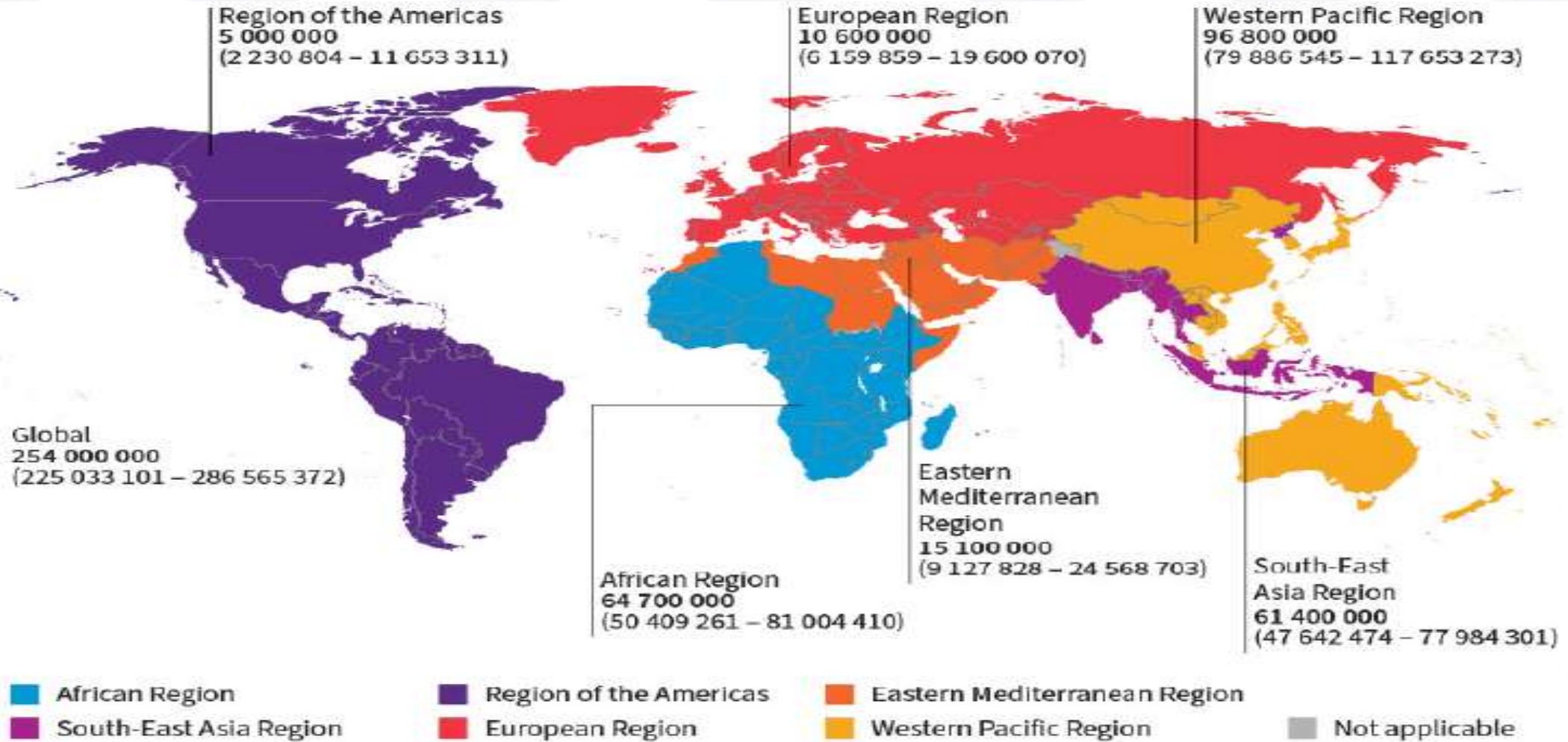
Epidemiyoloji

- Hepatit C ve B virüsleri, tüm dünyada karaciğer hastalığının en yaygın iki nedeni
 - Dünyada 2022 yılında;
 - 304 milyon viral hepatit
 - 254 milyon Hepatit B
 - 50 milyon Hepatit C
- ~ 242 000 kişinin HCV ye bağlı öldüğü tahmin ediliyor
 - Siroz, hepatosellüler karsinom

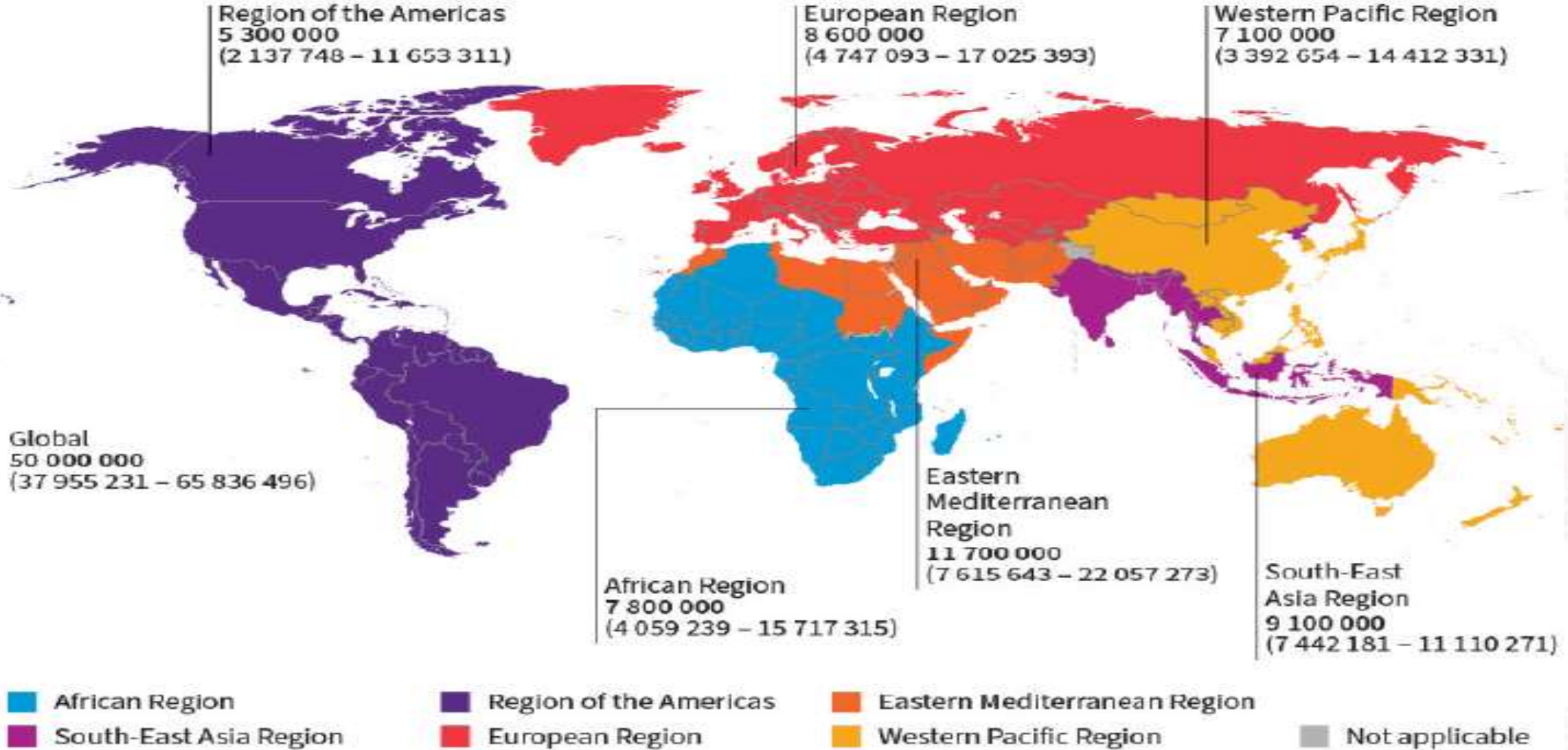
* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

** WHO, Global hepatitis report 2024 Action for access in low- and middle-income countries

Epidemiyoloji - HBV



Epidemiyoloji - HCV



***Çin, Hindistan, Endonezya, Pakistan, Rusya Federasyonu ve Amerika Birleşik Devletleri**

Epidemiyoloji

- HCV/HBV koinfeksiyonu
 - HBs Ag pozitif hastalar
 - HCV pozitif hastalar
- Araştırma popülasyonu
- Çalışma yapılan bölge

Ref, Ülke148	Çalışma popülasyonu	Vaka sayısı (n)	Koinfekte kişiler
Tyson ve ark., USA	Anti-HCV	102971	%13
Bini ve ark., USA	Anti-HCV	1257	%5.8
Siddiqui ve ark., USA	Anti-HCV	743	%3
Chen ve ark., Çin	HBsAg	712	%14.47
Li ve ark., Çin	HBsAg	193	%11.39
Tsatsralt-Od ve ark., Mongolia	Kronik Kc Hast	207	%7.7
Liaw ve ark., Taiwan	HBsAg	1498	%12
Ohkawa ve ark., Japonya	HBsAg	156	%12.8
Chakravarti ve ark., Hindistan	Kronik Kc Hast	150	%16
Semnani ve ark., İran	HBsAg	139	%12.3
Gaeta ve ark., İtalya	HBsAg	837	%7
Voiculescu ve ark., Romanya	Tıbbi muayeneler	2540	%0.24

Epidemiyoloji, Türkiye

- 20 yaş üzeri 1502 kişi
- Anti-HCV pozitif **% 0.6 (n:9)**
 - Anti HCV + AntiHbc IgG pozitif **% 33.3 (n:3/9)**
- HbsAg + HCV pozitiflik durumu **% 0.07 (n:1)**

Kolaylı CC ve ark., *Mikrobiyol Bul* 2024

Epidemiyoloji, Türkiye

- Türk Hepatit Kayıt Çalışması, 1998-2011 arasında
- 10 hastaneden 10.165 hepatit hasta verisi
 - HCV/HBV koinfeksiyon 99 hastada (974/100.000, ~ **%1**) koinfeksiyon saptandı
 - **% 8.1 (sekiz hasta) HCV RNA + HBV DNA pozitif**
 - **% 87.5 HCV enfeksiyonu dominant**

Aygen B ve ark., *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013

Epidemiyoloji, Türkiye

- Anti HCV - pozitif 800 örnek
- **Anti HCV + HBsAg pozitiflik oranı %2.4 (19/800)**
 - 13 (%68) HBV DNA pozitif
 - 14 (%74) HCV RNA pozitif
 - 9 (%47) HBV DNA ve HCV RNA birlikte pozitif
 - Dört örnekte sadece HBV DNA pozitif,
 - Beş örnekte ise sadece HCV RNA pozitif
 - Bir örnekte hem HBV DNA hem de HCV RNA negatif

HCV / HBV Epidemiyolojisi

- Epidemiyolojik ve bulaşma özellikleri ortak
 - Yüksek endemik bölgelerdeki hastalar
 - İV ilaç kullanıcıları
 - Eşcinsel erkekler
 - Güvenli olmayan medikal aletlerin kullanımı (örn; kontamine iğneler)
 - Korunmasız cinsel ilişki

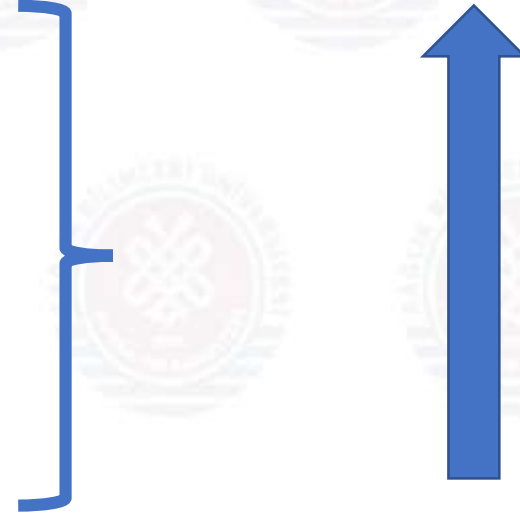
HCV / HBV Epidemiyolojisi

- Hepatit B ve Hepatit C birlikteliği sık görülen hasta grupları
 - IV ilaç kullanıcıları
 - Hemodializ
 - Homoseksuel erkekler
 - Mahkumlar
 - HIV ile yaşıyan hastalar
 - Organ nakli hastaları
 - β - talasemi hastaları
 - Düşük ve orta gelirli ülkelerden gelen göçmenler
 - Sağlık çalışanları

HCV / HBV Epidemiyolojisi

- Koinfeksiyon vs Monoinfeksiyon

- Ciddi karaciğer hastalığı
- Siroz
- Hepatosellüler karsinom
- Mortalite



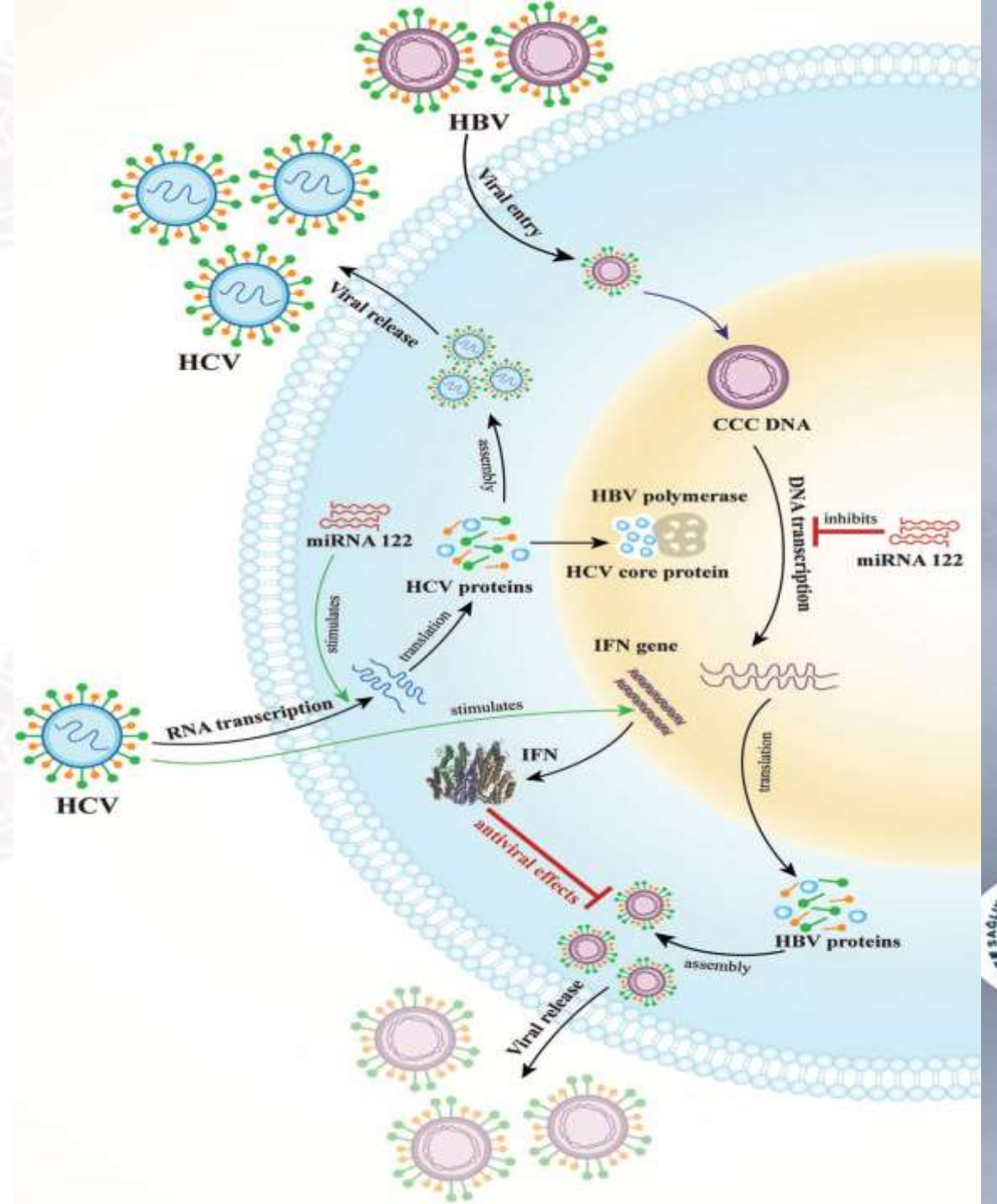
Viral etkileşim

- HCV/HBV koinfeksiyonunda dört patern olabilir
 - Kodominant
 - HBV dominant
 - HCV dominant
 - Hepsi non reaktif

- Asyalılarda HCV/HBV koinfeksiyon durumunda HBV baskın!
- Non Asya grubunda HCV baskın !

Nguyen ve ark., *HEPATOLOGY* 2011

- **Tfh** hücreleri (Tfh 1 , Tfh 2)!
- **Serum HBsAg seviyeleri!**
- HCV tedavi edildiğinde **azalan hepatik interferon yanıtı!**
- **RIG-I benzeri helikaz (RLH) yolağı** aktivasyonu!
- Hepatositte rekabet ortamı oluşması! (**miRNA 122**)



Viral etkileşim

- Anti-HCV ve HBsAg pozitif, Anti HDV negatif; koinfekte 103 kişi
 - 2 aylık periyotlarla 12 ay takip
 - 758 serum örneği
- **HBV/HCV aktif % 23 (n: 24)**
- HBV aktif/HCV inaktif % 13 (n:15)
- **HBV inaktif/HCV aktif % 47 (n: 49)**
- HBV/HCV inaktif % 14 (n: 15)

Viral etkileşim

- 1918 IV ilaç + vs 1526 HCV + kan donörü; spontan HCV klirens
 - Koinfekte hastalardan HBV DNA PCR ≥ 2000 IU/mL grupta spontan HCV klirensi yüksek
 - Kan donörü grubunda çok değişkenli analizlerde,
 - Kadın cinsiyeti 4.3 kat
 - HBsAg pozitifliği 7.15 kat
 - IL28B rs8099917 TT genotipi 4.1 kat



HCV RNA klerensinde en GÜÇLÜ ilişki HBV enfeksiyonu ile!

Viral etkileşim

- **HepG2-NTCP/CD81/Mir122** hücreleri kullanılarak
 - **HBsAg, HBeAg seviyesi:** HBV monoinfeksiyonu > HBV/HCV koenfeksiyon
 - **Hücre içi HCV RNA seviyesi:** Monoinfeksiyon vs koinfeksiyon fark **YOK**
- **HCV/HBV her virüsün infeksiyon oranına etkisi nedir?**
 - Her iki virüsünde koinfeksiyon vs monoinfeksiyon **BENZER**
- **HCV infeksiyonu HBV replikasyonunu nasıl etkiler?**
 - HCV replikasyonu HBV transkripsiyonunu **ENGELLEYEBİLİR**

HCV/HBV klinik senaryolar

- **Akut koinfeksiyon:** HBV ve HCV aynı anda, akut hepatit
- **HCV süperinfeksiyonu:** Kronik Hepatit B hastasında akut HCV
- **HBV süperinfeksiyonu:** Kronik HCV hastalarında akut HBV
- **Kronik HCV/HBV koinfeksiyon:** Serum HCV RNA ve HBV DNA pozitifliğinin bir arada bulunması
- **Okült HBV infeksiyonu:** HBsAg negatif Kronik HCV hastasında serum ve/veya karaciğerde HBV-DNA saptanması

Akut koinfeksiyon

- HCV/HBV koinfeksiyon nadir (İtalya 0.11/100 000, 2022 yılı*)
- IV ilaç kullanıcılarında yaygın
- **Monoenfeksiyona göre**
 - HBsAg ortaya çıkış daha geç
 - HBsAg antijenemisi daha kısa
- Bifazik alanin transaminaz yüksekliği olabilir
- **Spontan klerens daha sık**
- Akut karaciğer yetmezliği %1'den az

*<https://www.epicentro.iss.it/epatite/Bollettino-Seieva>

Konstantinou ve ark., *Annals of Gastroenterology*, 2015

Fasano ve ark., *viruses*, 2024

HCV süperinfeksiyonu

- Asya, Güney Amerika ve Sahra Altı Afrika sık
- HBeAg serokonversiyonu ve/veya HBsAg serokonversiyonu
- Fulminan hepatit görülme ihtimali artar
- Kronikleşme durumunda ----- > Siroz ve HCC artar

HCV süperinfeksiyonu

- 93 KHB + HCV süper infeksiyonu
 - Mortalite % 10
 - Hepatik yetmezlik % 11
 - Dekompansasyon % 34
- 64 KHB + HCV süper enfeksiyonu (1 yıldan uzun takip edilen)
 - HBsAg seroklrensi % 10.9
 - HBV DNA deęişimi % 7.8
 - Siroz gelişimi % 31.3
 - Hepatoselüler karsinom gelişimi % 9.4

HBV süperinfeksiyonu

- Avrupa ve Amerika'da sık
- Kronik HCV + Akut HBV gelişiminde

- Fulminan hepatit
- Hepatik ensefalopati
- Asit

İNSİDANS



HBV süperinfeksiyonu

- Anti HCV (+) Akut HBV vs. Anti HCV (-) Akut HBV
 - KHC + AHB hastalarında
 - Ciddi klinik tablo % 34.5 (vs. % 6.9)
 - HBeAg klirensi yüksek (% 75.9) (vs. % 37.9)
 - Anti HBs oluşumu % 63.6 (vs.%70)
- Akut dönemde HCV RNA negatifliği görülebildi (24 hasta başlangıçta HCV RNA PCR sonucuna sahip)
 - Ancak uzun dönem takiplerde HCV RNA durumu dalgalı
 - 24 hastanın 18'i (% 75) 30. ayda pozitifleşti

Kronik HCV/HBV koinfeksiyon

Serumda HCV RNA ve HBV DNA pozitifliğinin birlikte saptanması durumu

Akut HBV sonrası yada HCV/HBV süperinfeksiyonlarından sonra görülebilir!

Okkült HBV infeksiyonu

- Kronik HCV

- *Kronik HCV hastalarında tedaviye direnç sebep olur?
- *Klinik öneme sahip değil ?
- *KHC tedavisinde yanıt etkisi yok?

Koinfekte Hastalarda Tedavi

- HCV/HBV koinfeksiyonu olan kişiler için bir tedavi stratejisi oluşturmadan önce
 - **Dominant virüs belirlenmeli**
 - Dominant virüs tedavi edilmeli
 - Non dominant virüsün reaktivasyonuna dikkat et

Tedavi başlangıcı

- HCV ve HBV replikasyonunu değerlendirir
 - HBs Ag ve Anti-HBs
 - Anti HBc IgG
 - HBe Ag ve Anti-HBe
 - HBV DNA seviyesi
 - Anti HCV ve HCV RNA seviyesi

**HCV
DOMİNANT**

Tedavi

PEG IFN

-

DEA için iki soru

- 1. PEG IFN + Ribavirinden daha etkili mi?**
- 2. Reaktivasyon ?**

HCV/HBV koinfekte hastalarda DEA ile tedavi sonuçları

- HCV/HBV ko-enfekte hastalar; sofosbuvir/ledipasvir
 - Çok merkezli bir çalışma
- 111 hasta (% 61 HCV genotip 1, % 39 genotip 2; % 16 kompanse siroz)
- % 100 Kalıcı virolojik yanıt +
- Post DEA 12. haftada KVV devam ediyordu

- HBV tedavi yanıtını etkilemedi!

DEA altında HBV reaktivasyon durumu

Authors (year) [references]	Total patients (n)	Observation periods (months post-EOT)	Patients with increases of HBV DNA greater than 1 log ₁₀ IU/mL or HBV DNA reappearance [n (%)]	Monthly incidence of HBV reactivation or HBV DNA reappearance (%/month)
<i>HBsAg-positive patients</i>				
Gane et al. (2006) [75]			7 (87.5)	29.2
Doi et al. (2006) [76]			2 (50)	16.7
Kawagishi et al. (2006) [77]			2 (50)	16.7
Yeh et al. (2006) [78]			7 (100) ^e	33.3
Mucke et al. (2006) [79]			4 (50) ^b	16.7
Wang et al. (2017) [75]	10	3	3 (33.3) ^d	11.1
Tamori et al. (2018) [76]	12	3	3 (25) ^c	8.3
Liu et al. (2018) [77]	109	3	39 (35.8) ^a	13
Total	162	3	67 (41.4)	18.1 (8.33–33.3)
<i>HBsAg-negative patients positive for anti-HBc antibody and/or anti-HBs antibody</i>				
Yeh et al. (2006) [78]			0 (0)	0
Wang et al. (2017) [75]			0 (0)	0
Doi et al. (2006) [76]			3 (1.9)	0.63
Kawagishi et al. (2006) [77]			4 (2.6)	0.87
Ogawa et al. (2006) [80]			4 (6.3)	2.1
Tamori et al. (2018) [76]	765	3	1 (0.1)	0.33
Total	1317	3	12 (0.91)	0.61 (0–2.1)

Malign lenfoma, sitotoksik ilaç kullanımı olan kanser hastaları ile benzer (~ 40%)

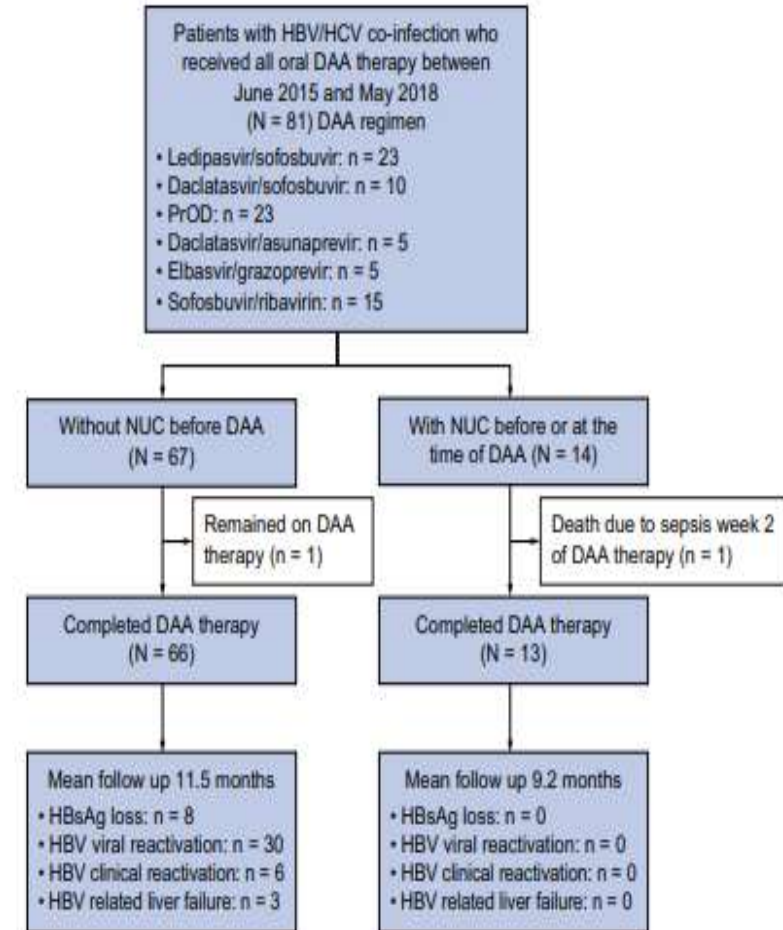
Meme kanseri için KT alan hastalardan daha düşük yada eşit risk var

HBsAg hepatitis B surface antigen, anti-HBc anti-hepatitis B core antibody, anti-HBs anti-hepatitis B surface antibody, EOT end of treatment, n number



HCV/HBV koinfeksiyon DEA reaktivasyon etkisi

- **HBV reaktivasyon %38 (n:30)**
 - DEA alırken HBV reaktivasyon; % 76.7 (23/30)
 - Post DEA dönemde
 - 3.ay (n = 3), 6.ay (n = 2), 12.ay (n = 1), 24.ay (n = 1)
 - Post DEA dönemde kümülatif HBsAg reaktivasyonu olasılıkları
 - 27.9%, 34.7%, 40.4%, ve 45.4%



HCV/HBV Koinfeksiyonunda Rehberler ne diyor?

EASL 2020

- **HBsAg pozitif**; tedavi ver
 - DEA kesildikten sonra 12 hafta daha devam et
 - HBV tedavisi kesilirse periodik takibe devam et
- **HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif**; aylık serum ALT seviyelerinin takibi yapılmalı
 - Serum ALT yükselirse ileri değerlendirme

APASL 2019

- **HBsAg pozitif (ileri fibroz, siroz, HCC öyküsü +)**; tedavi ver
- **HBsAg pozitif (ileri fibroz, siroz, HCC öyküsü -)**; tedavi ver (A1) yada DEA verirken ve sonrasında **24 hafta** boyunca **YAKIN** takip et (B1)
- **HBsAg negatif, Anti-HBc IgG pozitif**; serum ALT seviyelerini takip et
 - Serum ALT yükselirse ileri değerlendirme

Rehberler ne diyor?

TÜRKİYE HEPATİT C TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

- **Kronik B hepatiti;** tedavi kriterlerini karşılayanlarda HBV için antiviral tedavi başla
 - Hepatit B tedavi endikasyonu yok; **HBsAg pozitif = Antiviral profilaksi başla**
 - Post DEA dönemde 12 hafta kullanılmalı
- Hepatit B ilaçları kesildikten sonra da hastayı HBV alevlenmesi yönünden takip etmek gerekli
- **HBsAg negatif, Anti-HBs ve/veya anti-HBc IgG pozitif;** HBV reaktivasyonu nadir
 - DEA tedavi sırasında aralıklı olarak serum ALT takibi yapılmalı
 - **Hepatit C yönünden kalıcı cevap elde edildiği halde ALT normale inmeyen hastalarda HBV DNA tayini yapılmalıdır**

Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi, 2023

- **HBV/HCV koinfeksiyonu**, baskın virus belirlenerek monoinfekte hastalarda olduğu gibi tedavi edilmeli
- **DEA tedavisi alacak ve HBsAg test sonucu pozitif**: Tüm hastalara HBV için tedavi süresince ve tedavi sonrasında 12 hafta boyunca potent nükleoz(t)id analogu ile profilaksi verilmeli
- DEA tedavisi alacak tüm HCV tanılı hastalarda **HBsAg test sonucunun negatif** olması durumunda **anti-HBc IgG** bakılmalı
 - **Anti-HBc IgG pozitif**: HCV tanılı hastalarda okült hepatit B varlığı araştırılmalı ve hastalar reaktivasyon açısından yakından takip edilmeli

Korunma



HCV hastalarında HBV aşılması (Tek doz vs Çift doz)

- 64 kronik HCV, 32 sağlıklı kontrol (SK)
- Tek doz vs Çift doz; HBV aşı yanıt
 - Anti HBs < 10 mIU/mL = Yanıtsız
 - Anti HBs = 10 -99 mIU/mL = Serokonversiyon
 - Anti HBs \geq 100 mIU/mL = Seroprotektif

Serokonversiyon oranı

Tek doz KHC %30, **Çift doz KHC %37.5**, Tek doz SK %29.5

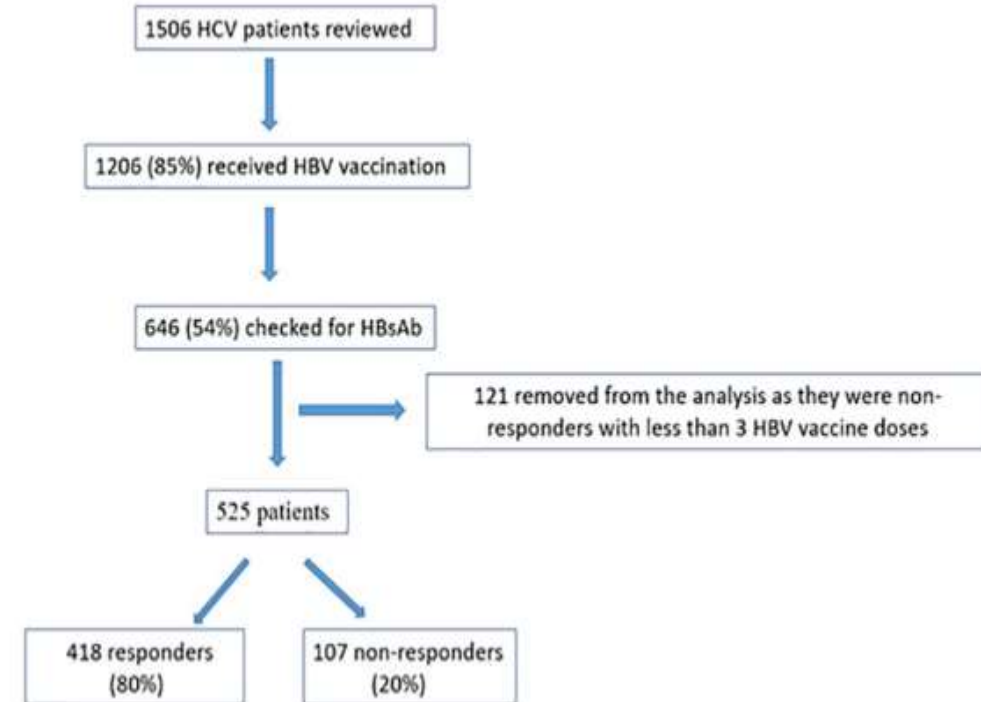
Seroproteksiyon oranı

Tek doz KHC %65.6, Çift doz KHC %62.5, Tek doz SK %53.1



HCV hastalarında HBV aşılması

- HBV aşılması uygulanırken serum HCV RNA PCR pozitifliği saptanan hastalar dahil edildi
- Anti Hbs ≥ 12 mIU/mL pozitif kabul edildi
- **Primer Aşılama:** 0., 1., ve 6. aylarda, **tek doz**
 - Her iki grupta da 3 veya daha fazla doz aşılama olan hastaların **%80'inde Anti Hbs oluştu!**
- **Klinik değişkenler** (*IV madde kullanımı, DM, HD, alkol*) ve **virolojik değişkenler** ile aşı yanıtı arasında **ilişki saptanmadı!**



Teşekkürler

