

Özel Hasta Gruplarında HBV İnfeksiyonu: Dekompanse Sirozlu Hastada KHB Yönetimi

Dr. Üner KAYABAŞ

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

Niğde

XI. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU (UVHS XI)
14-16 HAZİRAN 2019, AFYONKARAHİSAR

OLGU

- 59 yaşında erkek hasta 15 günden beri devam eden abdominal distansiyon
- Sistem sorgusunda halsizlik
- Özgeçmişinde hipertansiyon nedeni ile kalsiyum kanal bloker kullanımı dışında özellik yok.
- Fizik Muayene:
 - Vital bulguları normal, vücut ağırlığı 56 kg
 - Sistem muayenesinde karında distansiyon ve assit dışında bulgu yok.

Laboratuvar

Kan biyokimyası;

- kreatinin 0.96 mg / dL,
- BUN 16.1 mg/dL,
- total bilirubin 1.26 mg/dL,
- AST 39 U/L, ALT 20 U/L
- Viral belirteçleri;
 - HBsAg (+), AntiHBc IgG (+), HBeAg (+), AntiHCV (-), HBV DNA 37,200,000 IU / mL

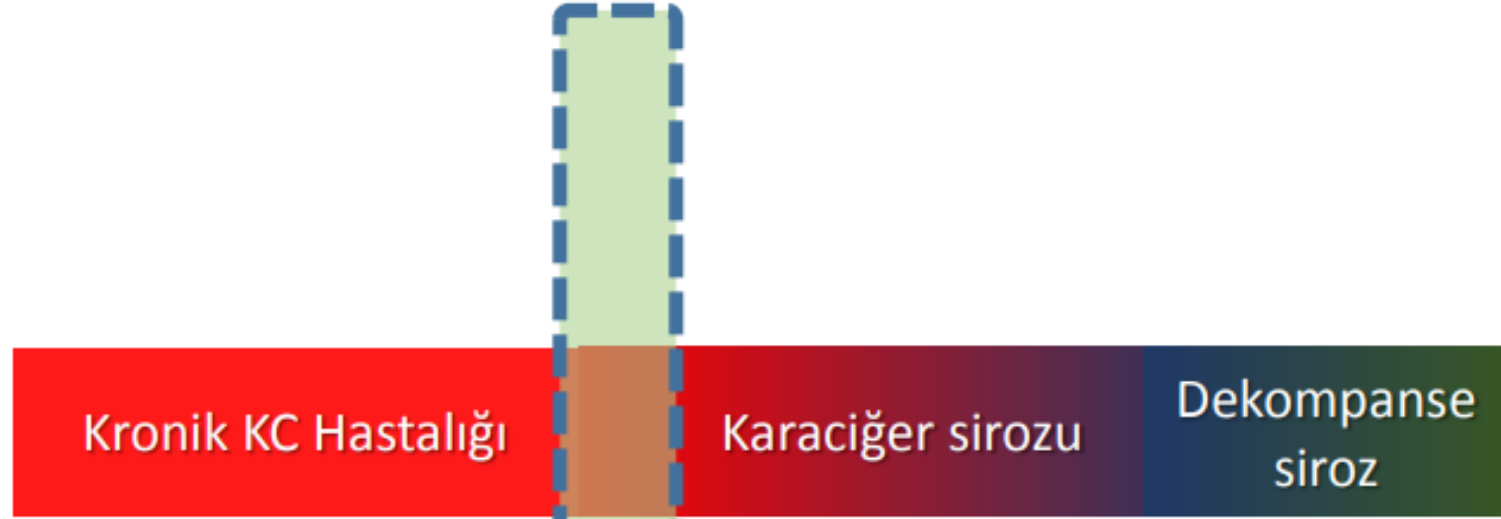
Tam idrar analizi; normal, eGFR ≥ 90 ml/dak

Karın bilgisayarlı tomografisi; karaciğer sirozu ve orta derecede asit

Hastaya HBeAg pozitif KHB'ye bağlı siroz

KARACİĞER SİROZU

- Değişik nedenlere bağlı oluşan kronik karaciğer hastalıklarının son evresi
- Kronik karaciğer hastalığında karaciğer sirozuna giden süreç, hastalığın nedenine göre ve hastadan hastaya farklı
 - Hepatit C sonrası siroz gelişmesi genelde 15-30 yıl
 - Delta virüsü ile süperenfekte olmuş B hepatitinde 1-2 yıl gibi kısa
- Siroz, portal basıncının artması ve karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmesine kadar klinik olarak sessiz ve asemptomatik olabilir
 - Genellikle kompanse siroz olarak adlandırılan sirozun bu asemptomatik aşamasında, hastaların yaşam kalitesi iyi ve hastalık tespit edilmeden ilerleyebilir



1. Asit
2. Varis kanaması
3. Hepatik ensefalopati
4. İkter

Olgu

- Child-Pugh skoru : 8 puan
- MELD skoru : 13 puan
- Takibin 4. gününde;
 - Tenofovir disoproksol fumarat (TDF) (300 mg/gün)
 - Assit kontrolü için furosemid (20 mg / gün) + spinonolakton (50 mg / gün)

KARACİĞER REZERVİ: Child-Pugh Sınıflaması

	1 puan	2 puan	3 puan
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dl)	<2	2-3	>3
SERUM ALBÜMİN (g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7-2.2	> 2.2
ASİT	Yok	Orta derece	Masif
HEPATİK ENSEFALOPATİ	-	Grade I-II (tedaviye yanıtli)	Grade III-IV (dirençli)

	Puan	Bir yıl sağkalım	İki yıl sağkalım
Child A	5-6	%100	%85
Child B	7-9	%81	%57
Child C	10-15	%45	%35

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ & 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ & 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ & 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)} \end{aligned}$$

Dialysis at least twice in the past week
Or [CVVHD](#) for ≥ 24 hours in the past week

No

Yes

Creatinine

Cr > 4.0 mg/dL is automatically assigned a value of 4.0

3.2

mg/dL ↵

Bilirubin

2.3

mg/dL ↵

INR

2.8

Sodium

132

mmol/L ↵

33 points

MELD Score (2016)*

52.6%

Estimated 3-Month Mortality

Copy Results 📋

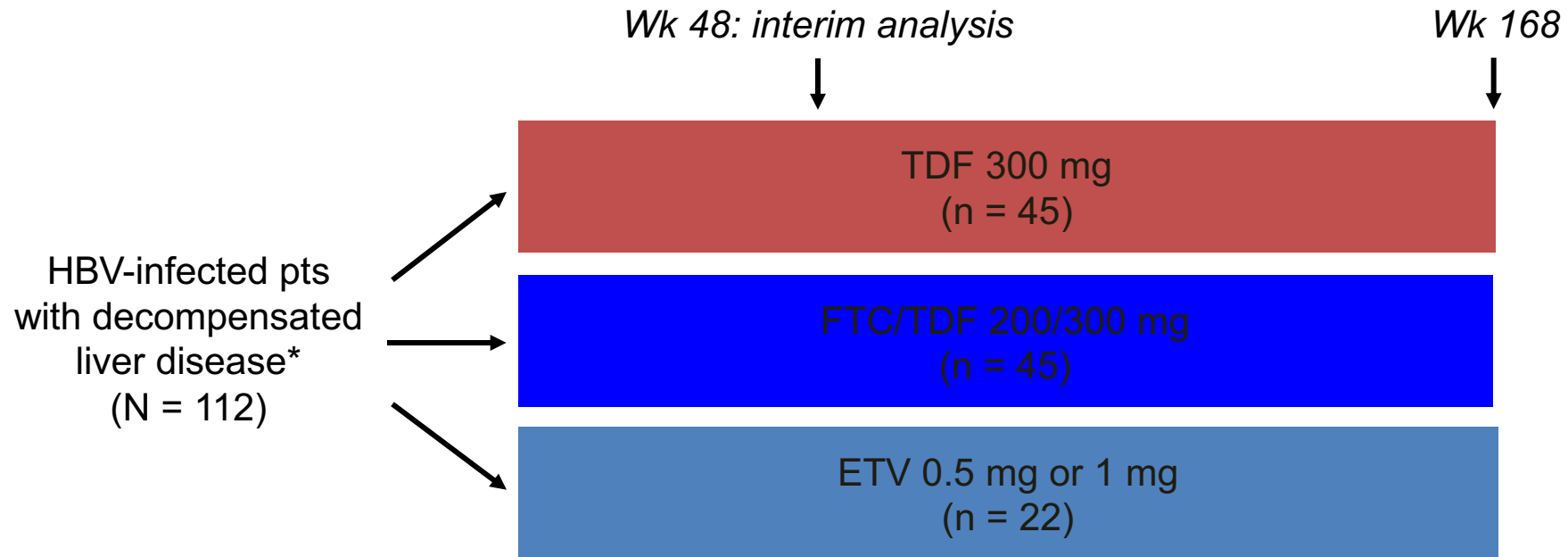
Next Steps >>>

SİROTİK HASTALARDA HEPATİT TEDAVİSİ

- Kronik hepatit B (KHB) infeksiyonun uzun dönem komplikasyonları olan siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) yılda 700.000'den fazla ölüm
- Aktif viral replikasyonu olan hastalarda 5 yıl içinde;
 - siroz gelişimi % 15-20 ve siroz hastalarında da % 15-20 dekompanse
 - bu hastalarda dekompanse siroz gelişmeye başladıktan sonra prognoz kötü ve 5 yıllık sağ kalım oranı % 14-35'tir.
- Yüksek serum hepatit B virüsü DNA seviyelerinin, hastalığın ilerleme riski ile ilişkili

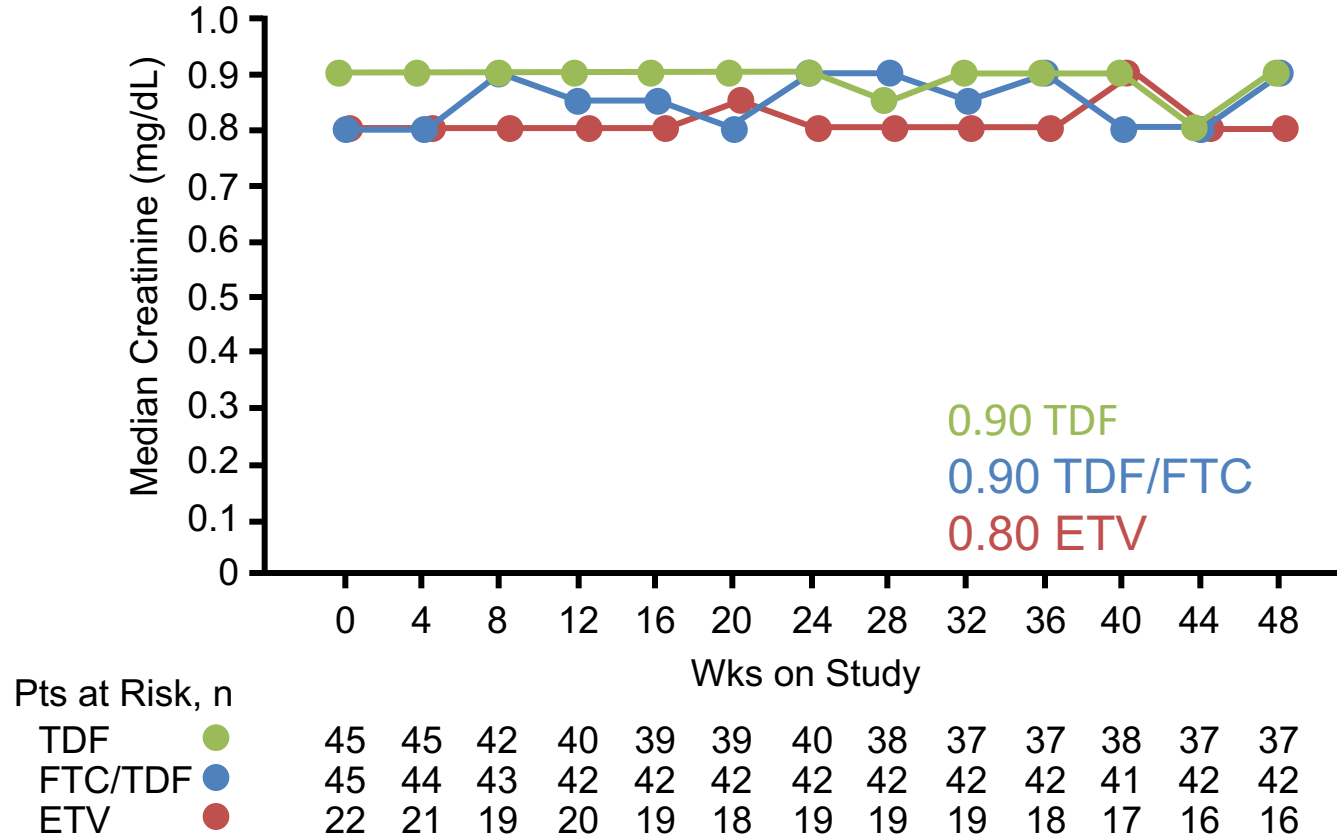
Study 0108: Dekompanse Sirozlu KHB'de TDF, emtricitabine (FTC) / TDF ve ETV'in Güvenliği

- Randomize, çift-kör faz II çalışma



*Patients with $< 2 \log_{10}$ copies/mL decrease in HBV DNA at Wk 8, with virologic breakthrough ($\geq 1 \log_{10}$ copies/mL increase from nadir on 2 consecutive determinations or consecutive HBV DNA ≥ 400 copies/mL after being < 400 copies/mL), or with HBV DNA levels > 400 copies/mL at or after 24 wks of treatment could begin open-label FTC/TDF; these patients considered failures in efficacy analysis.

Çalışma 0108: Median Serum Kreatinin



Hiçbir tedavi kolunda laktik asidoz vakası bildirilmedi

Study 0108: Hafta 48'de Etkinlik Sonuçları

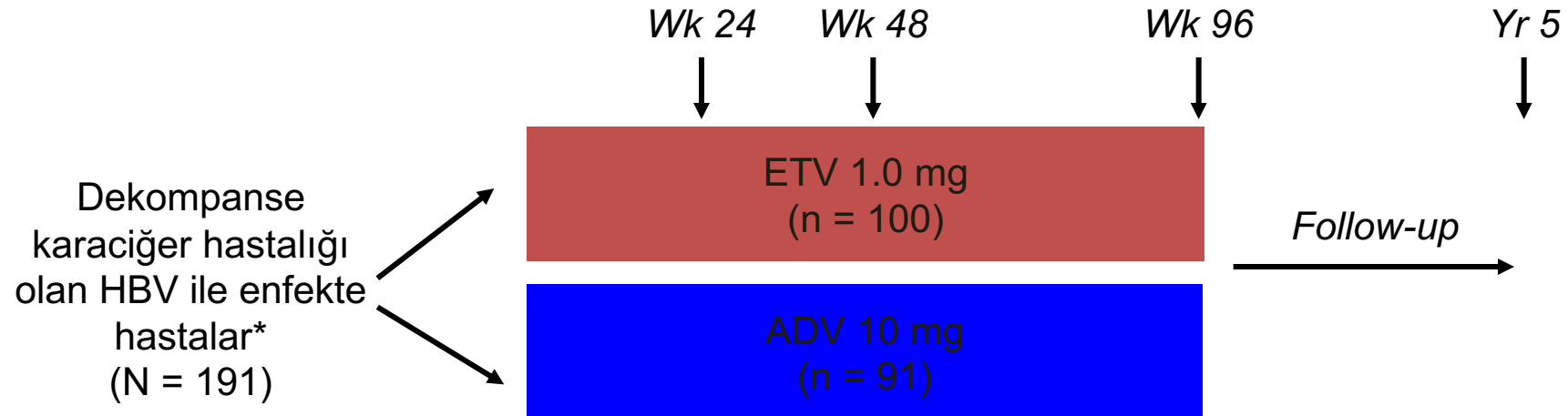
Efficacy Result	TDF (n = 45)	FTC/TDF (n = 45)	ETV (n = 22)
HBV DNA < 400 copies/mL, %	70.5	87.8	72.7
Median change in MELD score from baseline (IQR)	-2.0 (-12 to 3)	-2.0 (-18 to 4)	-2.0 (-10 to 1)
CTP score $\geq$ 2 point decrease, %	25.9	48.0	41.7
CTP score $\geq$ 2 point increase, %	0	2.6	0
Median change in serum ALT from baseline, U/L	-7.0	-16.5	-25.5
HBeAg loss, %	21.4	26.7	0
HBeAg seroconversion, %	21.4	13.3	0

Dekompanse Sirozlu KHB Hastalarının Tedavisinde Entekavir

- Bu veriler, dekompanse karaciğer hastalığı olan erişkin hastalarda entekavir kullanımı
 - $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL / dak}$ olan hastalarda doz 1,0 mg / gün'e çıkarılmalıdır
 - $\text{CrCl} < 50 \text{ mL / dak}$ ise uygun doz ayarlamaları önerilir
- Entekavir ile tedavi edilen dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar laktik asidoz açısından daha yüksek risk altında olabilir

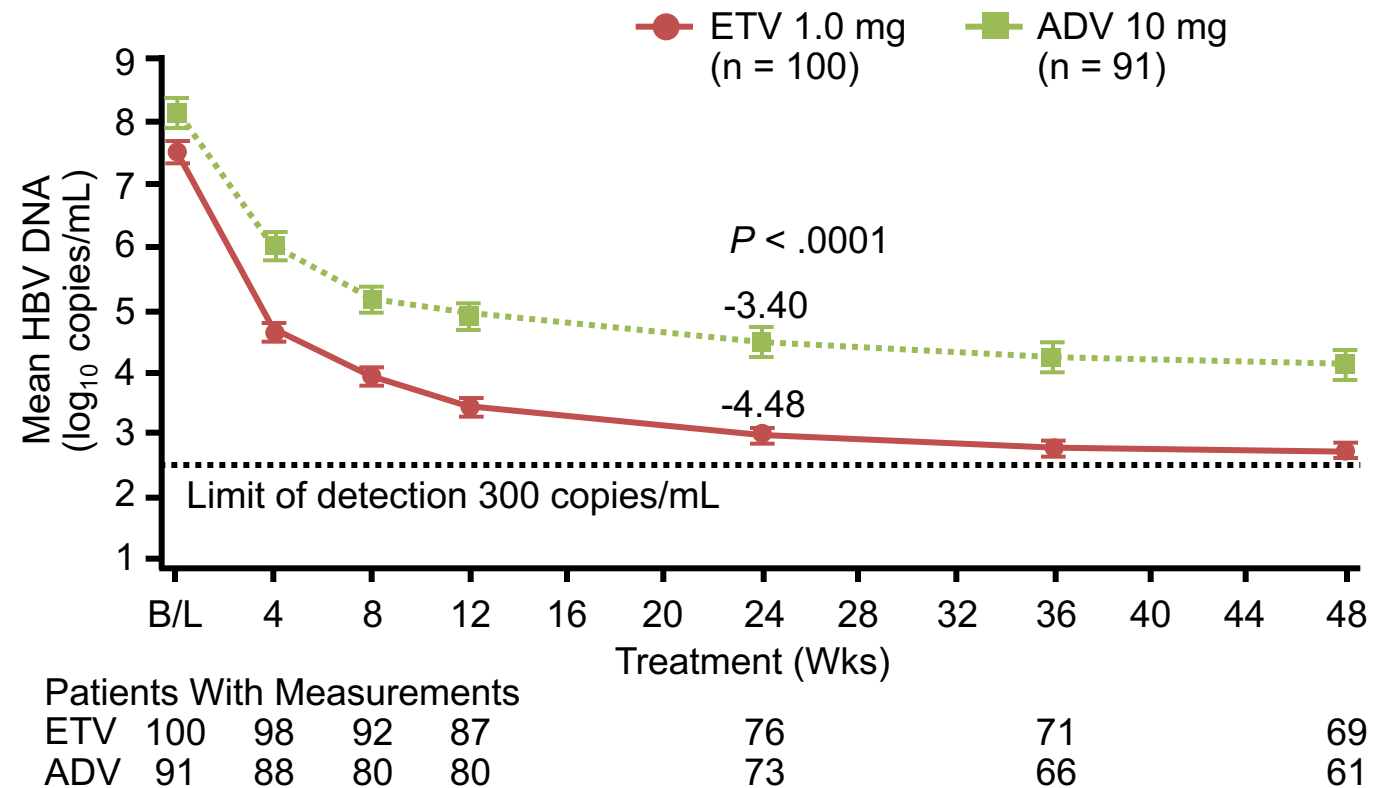
ETV-048: Hepatik Dekompansasyon Bulgusu Olan KHB Hastalarında ETV ve ADV

- Randomize, açık etiketli faz IIIb çalışması



- Birincil etkinlik son noktası: Hafta 24'te serum HBV DNA'sındaki ortalama azalma

ETV-048: Temelden Hafta 48'e Kadar Ortalama HBV DNA Değişimi



- Difference in HBV DNA responses favoring ETV persisted when analyzed by subgroup (LAMr or HBeAg status), although magnitude of differences varied

ETV-048: MELD / CTP Puanlarında İyileşme

Parameter	Wk 24		Wk 48	
	ETV	ADV	ETV	ADV
Mean MELD score change from BL (SE)	-2.0 (0.45)	-0.9 (0.46)	-2.6 (0.62)	-1.7 (0.50)
CTP score improvement or no worsening,* n/N (%)	66/100 (66)	65/91 (71)	61/100 (61)	61/91 (67)
CTP score $\geq$ 2 point reduction,* n/N (%)	32/100 (32)	22/91 (24)	35/100 (35)	25/91 (27)
CTP class improvement, [†] n/N (%)	25/93 (27)	22/81 (27)	35/93 (38)	29/81 (36)

*Noncompleter = failure.

[†]CTP class C/B to A only.

ETV-048: Dekompanse Sirozlu KHB Hastalarında ETV ve ADV'nin Güvenliği

Safety Parameter, n (%)	ETV (n = 102)	ADV (n = 89)
Any AE	91 (89)	86 (97)
Grade 3-4 AEs	55 (54)	42 (47)
Serious AEs	70 (69)	59 (66)
Discontinuation due to AEs	7 (7)	5 (6)
Death	23 (23)	29 (33)
Serum creatinine $\geq$ 0.5 mg/dL increase from baseline	17 (17)	21 (24)
ALT flare	2 (2)	18 (20)
HCC	12 (12)	18 (20)
Liver transplantation	11 (11)	3 (3)

- Grade 2 lactic acidosis reported in only 1 ETV-treated patient; it resolved on continued ETV and did not require treatment

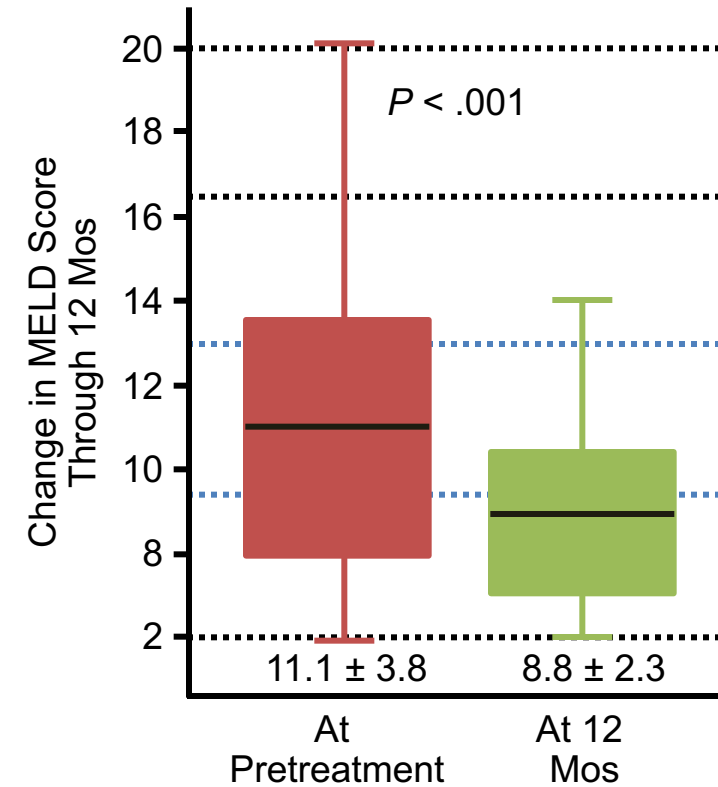
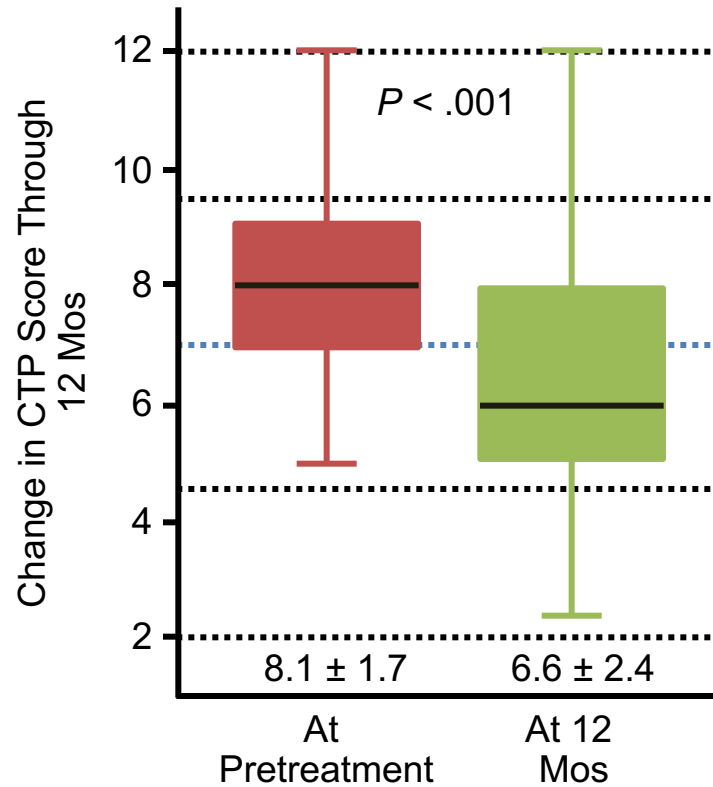
Dekompanse Sirozlu Naif KBH Hastalarında ETV'nin Etkinliği

- Prospektif, randomize olmayan çalışma: ETV 0.5 mg / gün ile tedavi edilen HBV ile ilişkili dekompanse sirozlu 70 hasta
- Dekompanse sirozlu 55 hasta ile kompanse sirozlu 144 hastada, ETV 0.5 mg / gün ile $\geq$ 12 ay boyunca tedavide virolojik yanıt

Characteristics, %	Compensated Group (n = 144)		Decompensated Group* (n = 55)	
	Mo 6	Mo 12	Mo 6	Mo 12
Serum HBV DNA undetectable	44.4	78.5	58.2	89.1
HBeAg seroconversion	17.8	24.4	18.5	22.2
HBeAg loss	25.6	41.1	33.3	48.1
ALT normalization	75.7	75.0	78.2	76.4

**P* values not significant for any parameter at any time point between compensated and decompensated group.

ETV ile Tedavi Edilen Dekompanse KHB Hastalarında CTP ve MELD Skorlarında iyileşme



- Kronik hepatit B'ye bağlı dekompanse sirozda karaciğer nakli akılda tutulmalı ve antiviral tedaviye başlanmalı
 - özellikle erken tedavi başlangıcında sonuçları iyileştirir
- Peg-IFN bu hasta grubunda güvenlik kaygıları nedeniyle kontrendike
- Nükleos(t)id analogları ile sürekli tedavi, hepatik dekompensasyon insidansını ve HCC riskini önemli ölçüde azaltır, klinik kötüleşmeyi geciktirir

- Entekavir veya tenofovir disoproksil fumarat (TDF), dekompanse sirozlu hastalarda tercih edilen birinci basamak ajanlar
- Tenofovir alafenamid (TAF), dekompanse sirozlu hastalarda çalışılmamıştır.
 - Ancak TDF'nin yan etkileri nedeniyle kullanılamadığı ve entekavirin kontrendike olduğu hastalarda TAF kullanımı düşünülebilir.

Olgu

- 10 günlük TDF tedavisinden sonra hastada;
 - karın ağrısı, kusma ve bitkinlik ile yeniden hastaneye yatış
 - vücut ısı 36.4 ° C, sistolik ve diyastolik kan basıncı sırasıyla 100 ve 60 mmHg
 - Vücut ağırlığı 54 kg (önceki başvurudan 2 kg daha az)
- Tekrar başvuruda göğüs ve karın grafisinde herhangi bir anormallik yok

Olgu

Table 1

Analytical findings including renal function data and liver function.

	Baseline (first admission)	TDF start	9 d (second admission)
AST, U/L	44	30	53
ALT, U/L	22	20	31
Total bilirubin, mg/dL	1.82	1.02	2.16
Albumin, mg/dL	3.0	ND	ND
Prothrombin time (INR)	52% (1.61)	48% (1.7)	51% (1.57)
Creatinine, mg/dL	1.04	0.98	1.4
eGFR, %	78	84	55
Urine volume, mL	1450	1950	1100

Olgu

- Akut böbrek hasarı gelişmiş olabilir, ancak idrar çıkışı normal (> 1000 ml/gün).
 - Bu nedenle diüretikler kesildi ve hacim kaybını önlemek için albumin başlandı.
- Spontan bakteriyel peritoniti (SBP) dışlamak için tanısal parasentez assit sıvısı analizi;
 - lökosit sayısı $< 250/\text{ml}$ [nötrofil % 60, lenfosit% 40]; kültür negatif
- C-reaktif protein (CRP) 1,59 mg/dL.

Olgu

- Akut böbrek hasarından şüphelenildiği için;
 - TDF dozu düşürüldü (300mg / 48 saat)
 - yoğun hidrasyon ve albümin infüzyonu
- İzlem parasentezi 7. günde yapıldı
 - assit lökosit sayısı 70/ml (Nötrofil% 29, lenfosit% 71).
 - SBP veya başka bir enfeksiyon kanıtı yok
- İlk TDF uygulamasının 13. gününde, karın ağrısı hafifledi ve kan testleri;
 - serum kreatinin, 1.15 mg/dL; BUN, 26.9mg / dL; ve GFR 82ml/dk
 - akut böbrek hasarı düzeliyor

Olgu

- TDF uygulamasının 15. gününde;
 - serum kreatinin 1.79 mg/dL, BUN 46.1 mg/dL, idrar çıkışı < 600 ml/gün
 - Tam idrar analizi normal, proteinüri ve hematüri yok
 - Kan gazı analizi;
 - pH : 7.341 (7.35-7.45)
 - pCO₂ : 29.7 mmHg (35-45 mmHg)
 - HCO₃ : 15.6 mEq/L (22-26 mEq/L)
 - laktat : 3.2 mmol/L'lik (< 2 mmol/L)
 - anyon boşluğu 15.4 mEq/L (8-12 mEq/L)

Yüksek anyon açığı olan laktik asidoz

Olgu

- TDF tedavisi 17. gününde;
 - pH 7.34
 - pCO₂ 27.4 mmHg
 - HCO₃ 14.5 mmol/L
 - laktat 5.5 mmol/L
 - anyon açığı 17.5 mEq/L
- Kan
 - kreatinin 2.74 mg/dL,
 - BUN 62.3 mg/dL,
- Santral venöz basınç normal
- Albümin ve yoğun hidrasyon
- TDF kesildi

Olgu

- İdrar çıkışı azalmaya devam etti (< 100 ml/gün),
- laktik asidoz ve akut böbrek hasarını kötüleştirdi
- hemodiyaliz başlandı
- İlk TDF uygulamasının 21. gününde;
 - serum laktat seviyeleri 10.3 mmol / L
- Sonraki 15 gün boyunca hemodiyalize rağmen laktik asidoz ve böbrek fonksiyonları düzelmedi.
- Hasta multiorgan yetmezliği ile öldü.

Laktik asidoz

- pH değeri 7.35 veya daha az olan ve 20 mmol/L veya daha az serum bikarbonat ile birlikte hiperlaktatemi ile birlikte yüksek anyon açığı olan asidoz durumu
- Laktik asidozun en sık nedenleri
 - hipovolemik duruma bağlı sepsis
 - doku hipoksisi

Gecikmiş serum laktat klirensi de laktik asidozun nedenidir.

- Özellikle, metformin, izoniazid, siyanid ve nükleosid reverse transkriptaz inhibitörleri gibi ilaçlar laktik asidozu indükleyebilir.

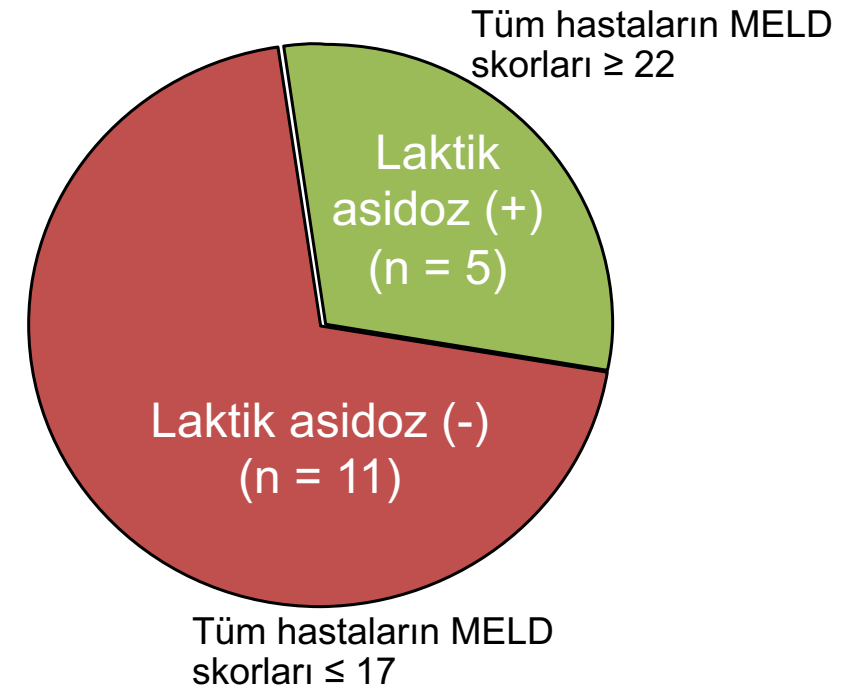
TDF'nin neden olduğu 4'ü ölümcül laktik asidoz vakası, hepsi HIV (+)

- Tüm hastalar mitokondriyal fonksiyonu bozabilecek diğer antiretroviral ilaçları kullanıyor

ETV ile Tedavi Edilen Dekompanse KHB Hastalarında Laktik Asidoz

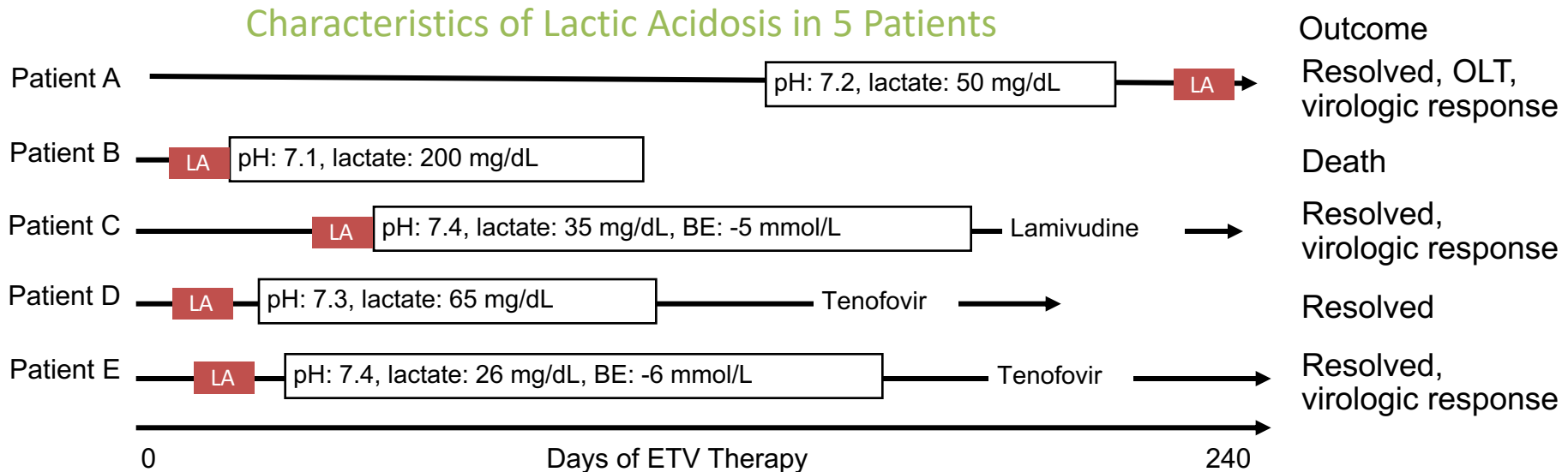
- ETV ile tedavi edilen dekompanse karaciğer sirozlu 16 hastanın değerlendirilmesi
- 5 hastada ETV başladıktan 4-240 gün sonra laktik asidoz gelişti
- Laktik asidoz korelasyonu
 - MELD skoru ($P = .002$),
 - INR ($P = .003$),
 - bilirübin ($P = .003$)
 - kreatinin ($P = .008$)

ETV ile Tedavi Sırasında Laktik Asidoz



ETV ile Tedavi Edilen Dekompanse KBH Hastalarında Laktik Asidozun Şiddeti / Sonuçları

- ETV kesildikten sonra düzelen laktik asidoz (n = 4)
- Laktik asidoza bağlı 1 ölüm
- Sonuç: ETV, MELD skoru yüksek KHB'ye bağlı dekompanse sirozlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır



Olgu

- Spironolakton ve furosemidin birlikte uygulanması metabolik asidozu etkilemiş olabilir.
 - Spironolakton kullananlarda ölümcül hiperkalemi ve hiperkloremik asidoz vakası
 - Spironolakton alan diğer birkaç vaka, sirozlu hastalarda hafif metabolik asidoz gösterdi ancak hepsi ölümcül değildi.
- Tüm olgularda hiperkalemi ve asidoz görülmesine rağmen, olguda serum potasyum düzeyi normal ve laktat düzeyi yüksek
 - spironolaktonun metabolik asidoz üzerindeki potansiyel etkileri ihmal edilememeli

Olgu

- Fanconi sendromu TDF kullanıcılarında nadir görülen başka bir renal komplikasyon
- Bu hastada, serum fosfat düzeyi 4.2 mg/dL idi ve hipofosfatemisi yok, glikozüri gözlenmedi.
- Fanconi sendromu olasılığı dışlandı.

Olgu

- Enfeksiyon, özellikle de SBP, enfeksiyon semptomları olmadan da sirotik hastalarda gelişebilir. Bu nedenle, laktik asidozun diğer nedenlerini açıkça dışlamak çok önemlidir.
- Hasta hastaneye yatırıldığında;
- vücut ısısı, vital bulgular, kan basıncı, lökosit sayısı, CRP ve göğüs röntgeni bulguları normaldi.
- Acil serviste ve tekrarlayan tanısal parasentez SBP'yi ekarte etmek için yapıldı. Enfeksiyon veya SBP bulgusu yok.

Olgu

- Akut tübüler nekroz ve glomerülonefrit, asidoza katkıda bulunabilir.
 - akut tübüler nekroz ve glomerülonefrit vakaları, proteinüri ve / veya hematüri ile birlikte.
 - olguda idrar analizi normal.

Olgu

- Olguda kan laktat seviyesi 3,2'den 10 mmol / L'ye yükselmiştir.
 - antivirallerin tetiklediği laktik asidoza gelişmiş olabilir
 - Ek olarak, bulantı, kusma ve karın ağrısı da dahil olmak üzere ana gastrointestinal semptomlar, HIV hastalarında TDF tedavisine bağlı laktik asidoz ile benzer

- TDF, KHB hastaları için birinci basamak tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.
- Laktik asidoz, ilk aşamada uygun tedaviye başlanmadığında ölüme yol açabilecek bir yan etki olabilir

Dekompanse Sirozlu KHB Hastalarında Antiviral Seçimi

Tenofovir	Entekavir
▪ Etkinlik ve güvenliği destekleyen sınırlı veri ▪ Bu popülasyonda belirli bir belirti yok ▪ Lamivudin direnci olan hastalarda tercih edilebilir ▪ Nefrotoksisite ile ilgili endişeler ▪ Tüm nükleozid analoglarında olduğu gibi laktik asidoz riski	▪ Etkinlik ve güvenliği destekleyen daha kapsamlı veriler ▪ Bu popülasyonda spesifik endikasyon 1,0 mg / gün ▪ Bu popülasyonda özel olarak çalışılmış ve rapor edilmiş laktik asidoz riski

Dinlediğiniz için teşekkür ederim....