

COVID-19 Hastalarında Kronik Viral Hepatit Yönetimi

Doç. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Tıp Fakültesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Sunum İçeriği

- COVID-19 ve Karaciğer Hasarı
- COVID-19 ve Kronik Viral Hepatitler
- COVID-19 Hastalarında HBV Reaktivasyon
- EASL ve AASLD takip önerileri

Viral Hepatitler ve COVID-19

Tüm KC kanserlerinin %78'i kronik hepatitlere bağlı

Viral hepatitler dünyada her yıl 1.34 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır

DSÖ 2030'a kadar viral hepatit hedefleri:

- ❖ 6-10 milyon enfeksiyonu <1 milyon altına düşürmek
- ❖ 1.4 milyon ölümü <500,000 altına düşürmek

COVID-19 Olgu
Küresel: 517 milyon

- ABD: 81.8 Mn
- Hindistan: 43.1 Mn
- Brezilya: 30.6 Mn
- Fransa: 28.2 Mn
- Almanya: 25.3 Mn
- Türkiye: 15 Mn

COVID-19 Ölüm
Küresel: 6.25 Milyon

- ABD: 996 Bin
- Hindistan: 524 Bin
- Brezilya: 664 Bin
- Fransa: 144 Bin
- Almanya: 137 Bin
- Türkiye: 98.846

COVID-19 Pandemisi

- Yaşamın tüm alanlarında etkili
- Pandeminin etkileri ve yayılımı daha ne kadar sürecek?
- Kür sağlayacak tedavi yok
- Aşı uygulamasında sorunlar
- Tüm dünyada özellikle kronik hastalıkları olan kişiler hem COVID-19 hem de kronik hastalıklarının yönetimi açısından ciddi risk taşımakta



- Kronik hastalık tanı ve tedavilerinin ertelenmesi rasyonel değil!

COVID-19 ve Karaciğer Hasarı



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



ORIGINAL ARTICLE

The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis



Haizhou Wang^{a,b}, Peishan Qiu^{a,b}, Jing Liu^{a,b}, Fan Wang^{a,b},
Qiu Zhao^{a,b,*}

Çin, 3024 hasta

❖ 16 çalışmada

❖ %0.8-11 oranında kronik karaciğer komorbiditeleri varlığı

❖ **%2.6-53 oranında ALT, AST, T. bilirubin düzeylerinde yükseklik,**

%6-98 oranında albümin düzeyinde anormallik

❖ **Ağır COVID-19 olgularında ve ölenlerde** daha fazla karaciğer disfonksiyonu

COVID-19 and Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jawad Ahmed ¹, Tehlil Rizwan ¹, Farheen Malik ¹, Raniyah Akhter ², Mehreen Malik ³, Junaid Ahmad ⁴, Abdul Wasay Khan ⁵, Muhammad A. Chaudhary ^{6, 7}, Muhammad Shariq Usman ⁸

521 makaleden kriterlere uyan 27 araştırma

- ❖ 2.900 hasta ağır, 7.184 hasta ağır olamayan COVID-19
- ❖ Karaciğer hasarı kriteri: Transaminazların normal üst limitin üç katından fazla olması
- ❖ Karaciğer hasarı oranı %15.7 (%9.5-23), eşlik eden kronik KC hastalığı olanlarda hasar anlamlı olarak yüksek ($p < 0.001$)

- COVID-19'a bağlı KC hasarı olmakta
- Hasarın oranı hastalığın ağırlığı ile orantılı
- Hasar virüs, ilaçlar veya her ikisinden mi kaynaklanmakta ???



[Cureus](#). 2020 Jul; 12(7): e9487.

Published online 2020 Jul 31. doi: [10.7759/cureus.9487](https://doi.org/10.7759/cureus.9487)

Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review

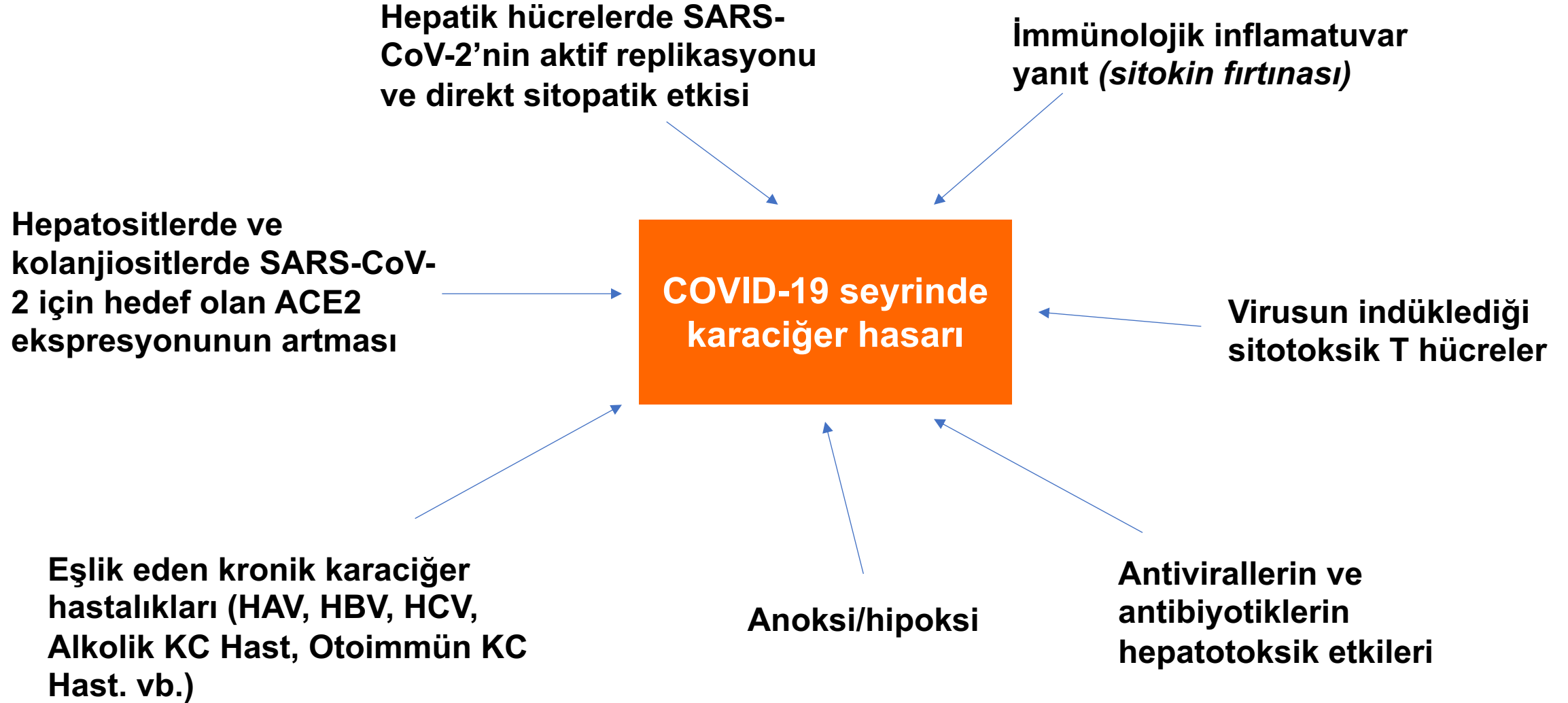
Monitoring Editor: Alexander Muacevic and John R Adler

[Atit Ghoda](#)^{✉1} and [Manoj Ghoda](#)²

23 makale

- ❖ Bilirubin ve ALP yüksekliği sırasıyla COVID-19 hastalarında %6.96-%5.21, kontrol grubu olarak alınan **toplum kaynaklı pnömoni** olgularında %6.14-%15.8
- ❖ **ALT düzeyleri** ağır COVID-19 olgularında yükselmekte
- ❖ Akut karaciğer yetmezliği nadir görünmekte ve sadece izole olgu raporlarında tanımlanmıştır

COVID-19'da Karaciğer Hasarı Mekanizmaları



COVID-19 ve Kronik Hepatitler

- ❖ KHB, COVID-19'un seyrini etkileyebilecek önemli bir karaciğer hastalığı
 - ❖ **HBV infeksiyonunun doğal ve edinsel bağışıklık üzerine etkileri**
- ❖ SARS-CoV-2'nin adaptif immün yanıt üzerinden kontrolsüz inflamatuvar yanıt tepkimesi



Lokal ve sistemik doku hasarı



Bağışıklık fonksiyonunda bozulma ve karaciğer hasarında artma

- ❖ Koinfeksiyonun seyri ve karşılıklı etkileşimi ortaya koyacak verilere gereksinim var!

Characteristics of Liver Function in Patients With SARS-CoV-2 and Chronic HBV Coinfection



Xiaojing Zou,^{*,a} Minghao Fang,^{*,a} Shusheng Li,^{*} Liang Wu,[‡] Bing Gao,[§] Hong Gao,^{||} Xiao Ran,^{*} Yi Bian,^{*} Renjie Li,^{*} Shanshan Yu,^{*} Jianmin Ling,^{*} Donghui Li,^{*} Deying Tian,^{||} and Jiao Huang[#]

- Çin’de **SARS-CoV-2 ve kronik HBV** koinfeksiyonu olan 105 hasta
- ❖ Yaş ortalaması 62 yıl, %52.38’i erkek, %97 HBeAg negatif, %12.38 oral antiviral kullanımı
 - ❖ **Hastaların 14 (%13.3)’ünde karaciğer hasarı**
 - ❖ 10 hastada ortalama 8 gün sonra iyileşme, **4 hasta** hızlı ilerleme ile akut karaciğer yetmezliği nedeniyle **kaybedilmiş**
 - ❖ Karaciğer hasarı olan hastalarda
 1. **Şiddetli COVID-19 oranı** daha yüksek ($p<0.042$)
 2. **Kronik HBV’lilerde akut karaciğer yetmezliği, kardiyak hasar ve şok** gibi komplikasyonlar daha yüksek oranda ($p<0.05$)
 3. **Ölüm oranı** daha yüksek ($p<0.004$)

Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection – a retrospective study

Rui Liu^{1*} | Li Zhao^{2*} | Xiaoming Cheng^{3*} | Huan Han^{1*} | Cong Li² | Dong Li¹ | Andrew Liu⁴  | Guosheng Gao⁵ | Feng Zhou⁶ | Fang Liu⁷ | Yingan Jiang⁸ | Chengliang Zhu¹ | Yuchen Xia² 

Guruplar (n=220)	Cinsiyet E/K	Yaş ort. (yıl)	HBsAg ort (IU/ml)	HBeAg (IU/ml)
SARS-CoV2 +, HBV + (n=50)	29/21	63	1721	Negatif
SARS-CoV2 +, HBV - (n=56)	31/25	61.5	-	
Kronik HBV kontrol grubu (n=57)	32/25	59	4811	Negatif
Sağlıklı kontrol grubu (n=57)	33/24	59	-	

Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection — a retrospective study

Rui Liu^{1*} | Li Zhao^{2*} | Xiaoming Cheng^{3*} | Huan Han^{1*} | Cong Li² | Dong Li¹ |
Andrew Liu⁴  | Guosheng Gao⁵ | Feng Zhou⁶ | Fang Liu⁷ | Yingan Jiang⁸ |
Chengliang Zhu¹ | Yuchen Xia² 

- ❖ HBV infeksiyonu COVID-19 seyrini etkilemiyor
- ❖ Sitokin düzeyleri açısından koinfekte olanlarla olmayanlar arasında fark yok
- ❖ Koinfekte hastalarda daha şiddetli **monositopeni ve trombositopeni**
- ❖ Koinfekte olanlarda **albümin ve lipid metabolizması** daha bozuk
- ❖ Koinfekte hastaların yönetiminde dikkatli olunmalıdır!



COVID-19 Among Patients With Hepatitis B or Hepatitis C: A Systematic Review

Hossein Mirzaie ¹, Mohammad Vahidi ², Mostafa Shokoohi ^{3,1}, Maryam Darvishian ⁴, Hamid Sharifi ¹, Heidar Sharafi ⁵ and Mohammad Karamouzian ^{6,*}

- 941 araştırmadan uygun bulunan 27 makale
- **232 HBV, 22 HCV** hastası
- COVID-19 ve hepatit virusları ile koinfekte olgularda **hepatik tutulum yaygındır ve mortalite riski yüksektir**
- Hepatitli hastalarda morbiditeyi azaltmak için hastalar çok dikkatli izlenmeli ve patogenezi açıklayacak daha kapsamlı araştırmalar yapılmalı

RESEARCH ARTICLE

Association between chronic hepatitis B infection and COVID-19 outcomes: A Korean nationwide cohort study

Seong Hee Kang^{1,2} , Dong-Hyuk Cho³ , Jimi Choi⁴, Soon Koo Baik^{1,2}, Jun Gyo Gwon^{5*}, Moon Young Kim^{1,2*} 

- ❖ Ocak-Haziran 2020, 204,418 kişi SARS-CoV-2 tanınıyor
 - ❖ PCR pozitif hasta sayısı; 7,723
 - ❖ Negatif kontrol grubu 46.231
 - ❖ COVID-19 olguları arasında KHB oranı: %3.5
 - ❖ Kontrol grubunda %5.4
- ❖ COVID-19 + HBV koenfeksiyonu hastalığın şiddetini ve mortaliteyi artırmadı

*W**J**G**World Journal of
Gastroenterology*Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>*World J Gastroenterol* 2021 March 7; 27(9): 782-793DOI: [10.3748/wjg.v27.i9.782](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i9.782)

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

MINIREVIEWS

Interaction between hepatitis B virus and SARS-CoV-2 infections

Tian-Dan Xiang, Xin Zheng

- Derlemede, SARS-CoV-2 ve HBV koenfeksiyonu ile ilgili çalışmalar özetlenmiş ve kronik hepatit B ile COVID-19 arasındaki etkileşim araştırılmış
- Veriler kısıtlı ancak kronik HBV enfeksiyonunun çoğu durumda COVID-19'un şiddetini ve olumsuz sonuçları arttırmadığı saptanmış
- Hastalığın seyri sırasında HBV reaktivasyonu mümkündür. Karaciğer fonksiyonu ve hepatit B ile ilgili göstergeler düzenli olarak izlenmelidir
- Bulguların ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir



High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19

Massimo Iavarone^{1,*}, Roberta D'Ambrosio¹, Alessandro Soria², Michela Triolo³,
Nicola Pugliese^{4,5}, Paolo Del Poggio⁶, Giovanni Perricone⁷, Sara Massironi^{8,9},
Angiola Spinetti¹⁰, Elisabetta Buscarini¹¹, Mauro Viganò¹², Canio Carriero¹⁰, Stefano Fagiuoli³,
Alessio Aghemo^{4,5}, Luca S. Belli⁷, Martina Lucà⁸, Marianna Pedaci^{11,13}, Alessandro Rimondi^{1,13},
Maria Grazia Rumi^{12,13}, Pietro Invernizzi^{8,9}, Paolo Bonfanti², Pietro Lampertico^{1,14}

- ❖ COVID-19'u olan **50 sirotik** hasta
- ❖ **30 günlük mortalite oranı %34**
- ❖ **KC fonksiyonları bozulan hastalarda mortalite daha yüksek**
- ❖ Akciğer ve karaciğer hastalığının ciddiyeti mortalite için bağımsız risk faktörleri

COVID-19 Hastalarında HBV Reaktivasyon Riski



Original Article

Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection

Jiaye Liu,^{1*} Tingyan Wang,^{2*} Qingxian Cai,¹ Liqin Sun, Deliang Huang,¹ Guangde Zhou,¹ Qing He,¹ Fu-Sheng Wang,³ Lei Liu¹ and Jun Chen¹

- ❖ Kronik hepatit B'li olan COVID 19 hastalarında karaciğer fonksiyon testlerindeki değişim ve HBV reaktivasyonunu inceleyen araştırma
- ❖ Kr. HBV'nin COVID-19'a etkisi
- ❖ COVID-19'un Kr. KHB'ye etkisi
- ❖ HBV ile koinfekte hastalarda reaktivasyon analiz edilmiş

Original Article**Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection**

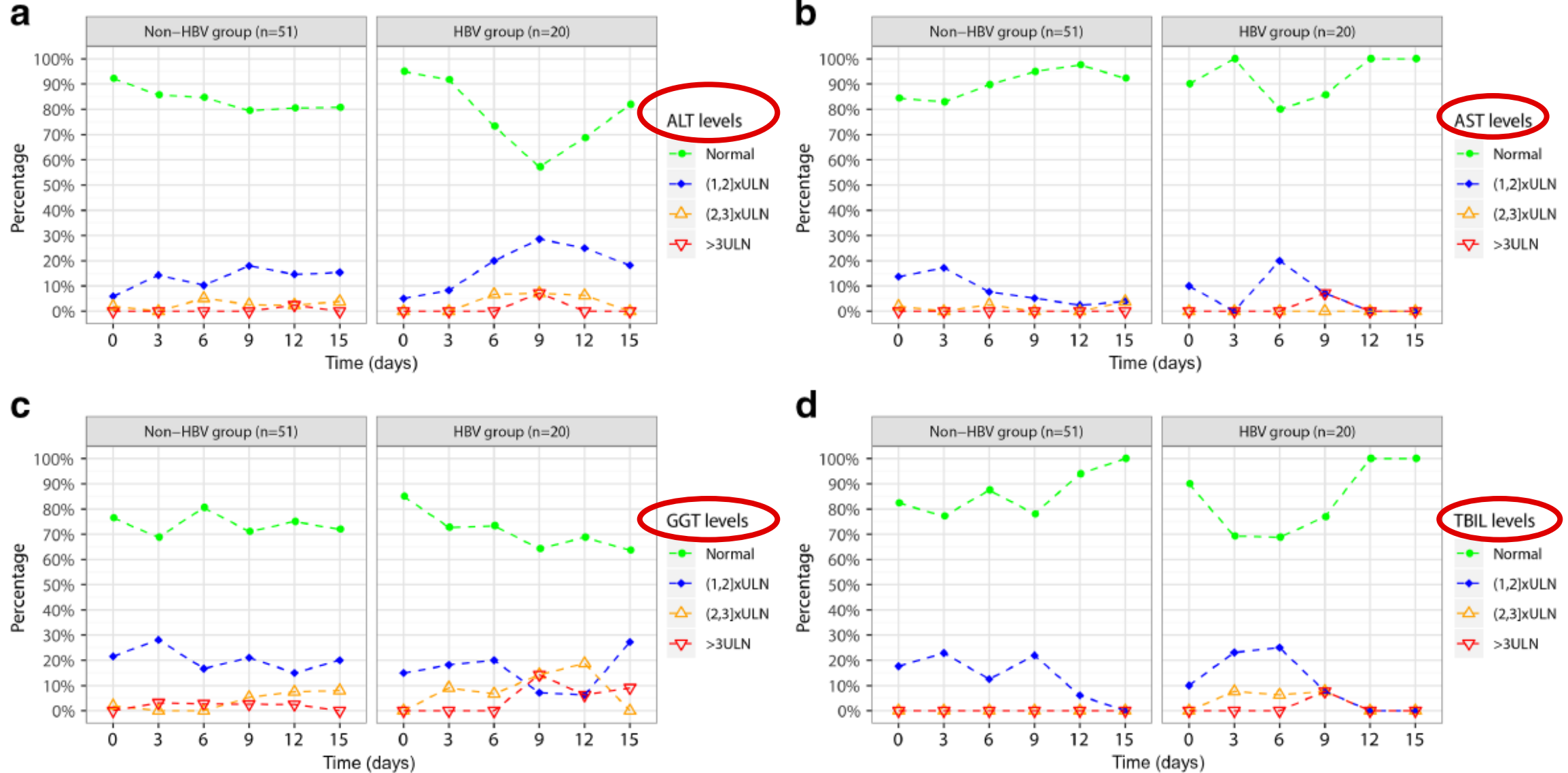
Jiaye Liu,^{1*} Tingyan Wang,^{2*} Qingxian Cai,¹ Liqin Sun, Deliang Huang,¹ Guangde Zhou,¹ Qing He,¹ Fu-Sheng Wang,³ Lei Liu¹ and Jun Chen¹

HBV'nin
COVID-
19'a etkisi

- ❖ **SARS-CoV-2 klirensi** HBV olmayan grupta ortalama 14 gün, HBV grubunda ortalama 21 gün ($p=0.1$)
- ❖ **Ağır COVID-19 progresyonu** HBV olmayan grupta %31.4 ve HBV grubunda %30 oranında ($p=0.9$)

ALT, AST, GGT ve T. Bilirubin artışı açısından HBV'li olan veya olmayanlar açısından farklılık yok ($p>0.05$)

COVID-19'un
KHB'ye etkisi





Original Article

Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection

Jiaye Liu,^{1*} Tingyan Wang,^{2*} Qingxian Cai,¹ Liqin Sun, Deliang Huang,¹ Guangde Zhou,¹ Qing He,¹ Fu-Sheng Wang,³ Lei Liu¹ and Jun Chen¹

- ❖ HBV ile koinfekte hastalar reaktivasyon açısından risk altındadır ve karaciğer fonksiyon testlerinin yanında HBV DNA ile dikkatli bir şekilde takip sürdürülmelidir!
- ❖ SARS-CoV-2 infeksiyonu HBV koinfeksiyonu olsun veya olmasın karaciğer disfonksiyonuna yol açabilir

ORIGINAL ARTICLE

Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy

Sergio Rodríguez-Tajes^{1,2}  | Anna Miralpeix^{1,2} | Josep Costa^{2,3} | Ester López-Suñé⁴ |
Montserrat Laguno⁵ | Anna Pocurull¹  | Sabela Lens^{1,2}  | Zoe Mariño^{1,2} |
Xavier Forns^{1,2} 

İmmünomodülatör tedavi gereken ağır COVID-19 hastaları (n=600)

HBV göstergeleri bilinmeyenler n=115 (%19.3)

**Hepatit göstergeleri olanlar
(n=484)**

**HBV infeksiyonu olmayanlar
n=412 (%85)**

**Aktif veya geçirilmiş HBV infeksiyonu olanlar
n=72 (%15)**

**HBsAg -, anti-HBc +
(n=69)**

**HBsAg +
n=3 (%0.6)**

Ölüm n=8

**NA profilaksisi alanlar
n=38 (%62.3)**

**NA profilaksisi almayanlar
n=23 (%37.7)**

**Takibi tamamlananlar
n=38**

**Takibi tamamlananlar
n=19**

❖Uygulanan immünomodülatör tedaviler:

❖İnterlökin-6 reseptör antagonistleri (tosilizumab, siltuksimab), interlökin-1 reseptör antagonistleri (anakinra), Janus kinaz inhibitörleri (barisitinib), yüksek doz kortikosteroidler

❖İzole anti-HBc pozitif hastalara antiviral profilakside 1 ay entekavir

❖Profilaksi verilen ve verilmeyen hastalar arasında başlangıç özellikleri ve laboratuvarlar değerleri benzer

❖Profilaksi almayan grupta iki hastada (%3) reaktivasyon gelişmiş

❖İyileşmiş HBV infeksiyonu olan ağır COVID-19 hastalarında kullanılan immünosüpresif tedavilerle HBV reaktivasyon riski düşüktür!



Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper

Tobias Boettler,¹ Philip N. Newsome,^{2,3} Mario U. Mondelli,⁴ Mojca Maticic,^{5,6} Elisa Cordero,⁷ Markus Cornberg,^{8,9} Thomas Berg^{10,*}

JHEP Reports 2020 vol. 2 | 100113

Patients with chronic liver disease (including compensated cirrhosis)



- Visits to specialized centres can be postponed
- Routine laboratory testing can be performed locally/off-site
- Use telemedicine/visits by phone wherever possible

Specific considerations for

Patients with viral hepatitis:

- No increased risk of a severe course of COVID-19
- Send follow-up prescriptions for patients on antiviral therapy by mail

Patients with NAFLD or NASH:

- May suffer from diabetes, hypertension and obesity, putting them at increased risk of a severe course of COVID-19

Patients with autoimmune liver disease:

- We currently advise against reducing immunosuppressive therapy. Reduction should only be considered under special circumstances after consultation with a specialist
- Emphasis on the importance of vaccination for *Streptococcus pneumoniae* and influenza

Patients with compensated cirrhosis:

- Consider delaying hepatocellular carcinoma surveillance and screening for varices. Individualized and non-invasive risk assessment should be applied for stratification (see also section on “Liver-related diagnostic procedures”)

Viral hepatitis nedeniyle
izlenen hastalarda
COVID-19'un daha
ağır seyretme riski
yoktur!

COVID-19 sürecinde bazı karaciğer hastaları yüksek risk taşıyabilir



Yüksek riskli hastalar:

- >60 yaşında
- KVVH, DM, akciğer hastalığı



İmmün baskılama



Bağıışıklık etkileme koşulları

- Siroz
- Otoimmün hepatit
- Nakil hastaları



Birçok potansiyel terapötik ajan
hepatotoksisite riskine sahiptir

Eşlik eden hastalıklar durumu ciddileştirebilir!



Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic



Tobias Boettler,^{1,†} Thomas Marjot,^{2,†} Philip N. Newsome,^{3,4} Mario U. Mondelli,⁵ Mojca Maticic,^{6,7} Elisa Cordero,⁸ Rajiv Jalan,⁹ Richard Moreau,^{10,11} Markus Cornberg,^{12,13} Thomas Berg^{14,*}

EASL-ESCMID Raporu- Neler yapılmalı?

- Başlanmış olan tedavilere mutlaka devam edin
- Antiviral tedavi alanlarda takip için teletıp ve yerel laboratuvar testlerini kullanın, takip reçetelerini postayla gönderin
- Pandemi sırasında COVID-19 olmayan hastalarda HCV ve HBV tedavisi genel kılavuzlara göre başlatılmalı
- COVID-19'lu hastalarda, HBV ve HCV tedavisinin başlatılması hasta iyileşene kadar ertelenmeli
- Şiddetli akut HBV veya HBV alevlenme olan COVID-19 hastalarında, vaka bazında antiviral tedaviye başlama kararı verilmeli

EASL-ESCMID Raporu- Neler yapılmalı?

- İnterferon alfanın COVID-19 ile ilişkili sistemik inflamasyon üzerindeki bilinmeyen etkisi göz önüne alındığında, COVID-19 pandemisi sırasında HBV'li hastalar diğer moleküller tercih edilmeli
- Kortikosteroid, tosilizumab veya diğer immünosupresif ajanlar alan kronik, okkult veya iyileşmiş HBV ve COVID-19 hastalarında, viral alevlenmeyi veya reaktivasyonu önlemek için antiviral tedavi kullanmayı düşünün

EASL-ESCMID Raporu- Neler yapılmalı?

- COVID-19 seyrinde siroz, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortalite oranı yüksek olduğu için viral tarama testleri mutlaka yapılmalı
- KHB hastaları yakından izlenmeli
- DSÖ eliminasyon hedeflerine ancak etkili tarama, tanı ve profesyonel hizmet bağlantısı kurularak ulaşılabilir

COVID-19 ve HBV Birliktelięi Yönetim Önerisi- AASLD



Hasta KHB tedavisi alıyorsa, tedaviye devam edin!

Hastada COVID-19 yoksa hepatit B tedavisi başlamak kontrendike değildir!

COVID-19'u olan bir hastada, alevlenme şüphesi varsa ya da hastaya immünosüpresif tedavi başlanacaksa HBV tedavisi başlanması kontrendike değildir ve tedavi düşünülmelidir!

