

XIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonu Sürecinde Özel Hasta Grupları

29 EYLÜL -1 EKİM 2023
Kayseri Şehir Hastanesi

 **VHÇG** KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



COVID-19

HEPATİTİS & COVID-19



SARS-CoV-2 ve Kronik Viral Hepatit

Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Olgu

- 36 yaş erkek hasta
- 2 gündür devam eden ateş, eklem ağrısı ve boğaz ağrısı (+)
- Öksürük (+)
- Nefes darlığı (+)
- Aralıklı olan bulantı ve kusma (+)
- Şuur değişikliği şikayetleri ile acil servise getirilmiş

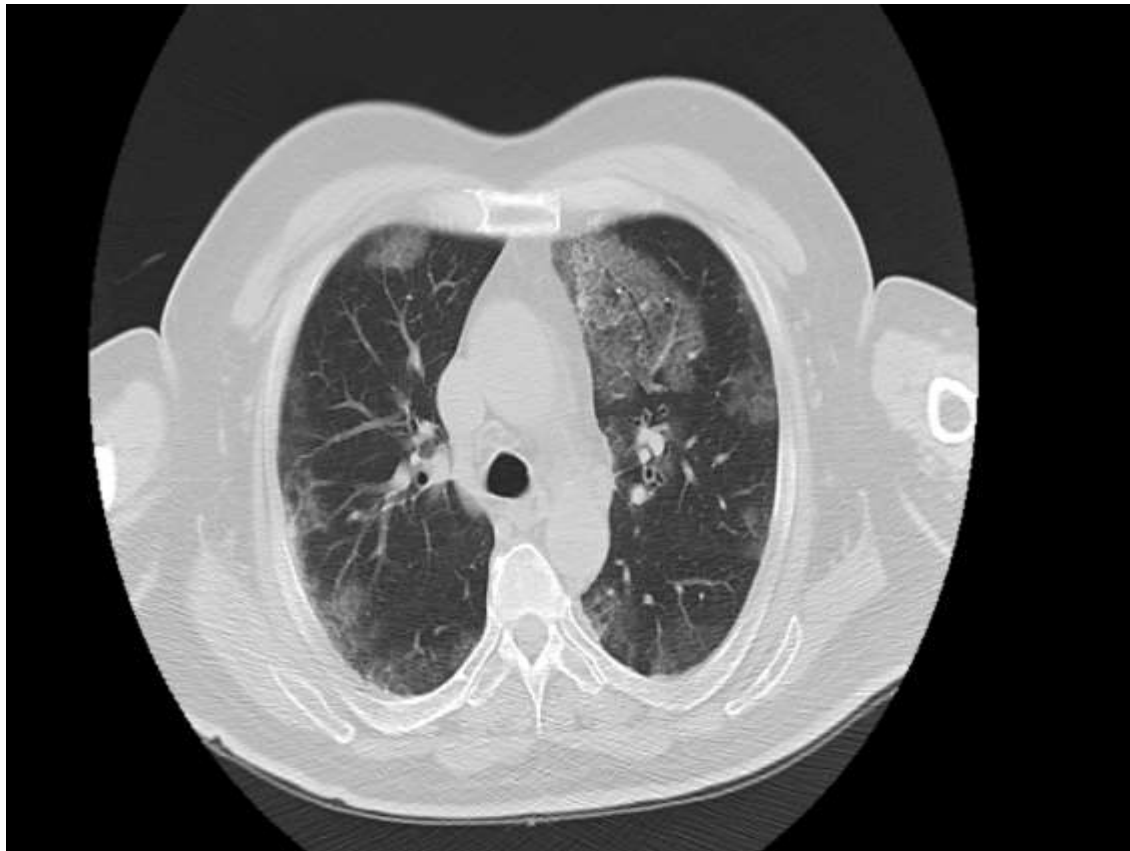
Özgeçmiş

- Bilinen herhangi bir alt hastalığı yok
- Operasyon öyküsü yok
- Seyahat öyküsü yok
- Yakın zamanda hastane başvurusu ve yatış öyküsü yok
- Hastanın COVID 19'lu birey ile teması (+)

FM

- A: 37.5°C, N: 88/dk, TA: 136/78 mmHg, SS:20/dk ve O₂:%88
 - GKS: 13/15
 - Skleralar hafif ikterik
 - Ense sertliđi yok
 - AC de dinlemekle SS azalmıř
 - Batın dođal HSM yok
- Hastanın çekilen Kranial BT ve MR'ında özellik yok

Toraks BT



Labaratuvar parametreleri

	1. gün	3. gün	7. gün	14. gün
WBC (4,8-10,7 10 ³ /μL)	19890	15600	6400	5600
Hb (14-18 g/dL)	13.1	14,2	15,0	15,3
Lenfosit (1,3-2,9 10 ³ /μL)	820	700	1000	1500
PLT (10 ³ /μL)	357000	350000	362000	360000
D-dimer (0-500 μg/L)	1100	800	500	400
Total bilirubin (0-1,4 mg/dL)	2.9	2.3	1.9	0.7
Direct bilirubin (0-0,3 mg/dL)	1.8	1.9	0.7	0.3
AST (0-40 U/L)	1200	1150	856	540
ALT (0-41 U/L)	758	745	548	212
ALP (40 -130 U/L)	212	170	133	135
GGT (10-71 U/L)	129	-	-	-
Albumin (3,5-5,2 g/dL)	3.5	3.2	3.0	3,4
INR (0,8-1,2)	0,7	1,0	1.1	0,8
CRP (0-5 mg/L)	17	12	10	4
Prokalsitonin (0-0,5 ng/mL)	0.59	-	0.09	0.03

Labaratuvar parametreleri

- HbsAg (+)
- HbeAg (-)
- Anti Hbc (+)
- Anti Hbe (+)
- Anti Hbs (-)
- HBV-DNA :1490 IU/mL
- COVID-19 PCR (+)
- Anti HCV(-)
- Anti HIV (-)
- Anti HAV Ig M(-)
- EBV Ig M (-)
- CMV Ig M (-)

Tartışılacak Konular

- Kronik Viral Hepatitin COVID-19'a etkileri ???
- COVID-19' un Kronik Viral Hepatite etkileri ???
- COVID-19 tedavisinde kullanılacak ilaçlara bağlı Hepatit Reaktivasyonu ???



COVID-19 Pandemisi



- Son güncel durum
 - Eylül 2023 itibariyle
 - Küresel olarak 770 milyondan fazla doğrulanmış vaka
 - 6.9 milyondan fazla ölüm
 - 55.728 olguda hastane yatışı
 - 615 olguda YBÜ'ne yatış
 - Yeni tanımlanan varyantlar arasında; **EG.5 (en yaygın) XBB.1.5, XBB.1.16**
 - Rapor edilen vakalar, küresel olarak test ve raporlamadaki azalma nedeniyle oranları doğru bir şekilde temsil etmemektedir

Kronik Hepatit B ve C Güncel Durum

• WHO

- Küresel olarak 296 milyon kişinin hepatit B
 - 58 milyon kişi ise Hepatit C
- Hepatit B'lerin tahminen %90'ına
 - Hepatit C'lerin %79'una teşhis konulamadığı
- Hepatit B olan kişilerin sadece %2'si
 - Hepatit C olan kişilerin ise %13'ünün tedavi gördüğü



• European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

- Hepatit B ve C dünyada her yıl toplamda 1,1 milyon ölüme
- 3 milyon yeni olguya neden olurken
- Yaklaşık 6 milyon kişi Kronik hepatit B ve C ile yaşıyor

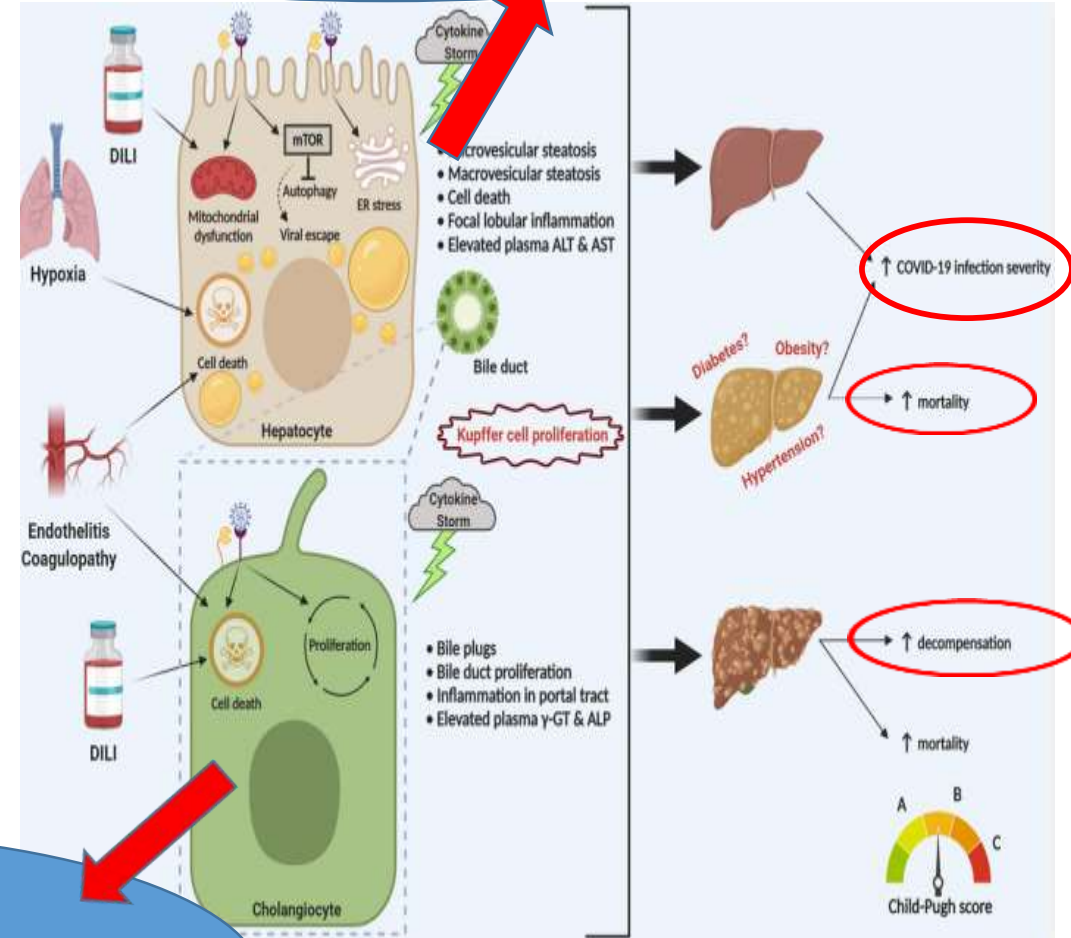
COVID-19 Patogenezi

□ ACE2, SARS-CoV-2 için ana viral reseptör

COVID-19'da

- SIRS
- Solunum yetmezliğinin neden olduğu hipoksik değişiklikler
- Koagülopatiye bağlı vasküler değişiklikler
- İlaça bağlı karaciğer hasarı
- Altta yatan karaciğer hastalığının alevlenmesi

- Orta derecede steatoz
- Lobüler ve portal inflamasyon
- Apoptotik/nekrotik odaklar
- ALT ve AST artışı



- Kolanjiyoselüler hasar
- Safra kanalı proliferasyonu
- Safra tıkaçı oluşumu
- GGT ve ALP artışı

**KRONİK VİRAL HEPATİTİN
COVID-19'A ETKİLERİ ???**

Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19

[Anand V. Kulkarni](#),¹ [Pramod Kumar](#),¹ [Harsh Vardhan](#),² [Madhum](#),³ [Juan Pablo Arab](#),⁴ [Roberto Candia](#),⁴ [Rupjyoti Talukdar](#),² [Mithun Sharma](#),⁵ [Raja Rao](#),¹ and [Duvvuru Nageshwar Reddy](#)²

- 107
 - COVID-19 hast
 - %24.
 - İlaç iliş
 - Ağır seyreden 158 ... anın %5... unda kr KC hastalığı görülmekte
- ✓ Kronik KC hastalığı olanlarda olmayanlara oranla ağır COVID-19 gelişme olasılığı, **0.81 (0.31-2.09; p=0.67)** kat fazla
- ✓ KCFT yüksek olan COVID-19 hastalarında mortalite (**OR-3.46 [2.42-4.95, p<0.001]**) daha yüksek

Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection

Liping Chen, Shaoping Huang, Jingmao Yang, Yin Chen, Zhiyin Shang, Hongzhou Lu , Jilin Cheng 

First published: 15 July 2020 | [View Article Online](#) | [DOI: 10.1093/jvh/vaa042](#) | Pages: 42

- 326 COVID-19 patients
- 2 patients with HBV co-infection
- HBV (+) patients had significantly higher levels of ALT, AST, and total bilirubin compared to HBV (-) patients
- KCFT patients had significantly higher levels of ALT, AST, and total bilirubin compared to non-KCFT patients
- HBV (+) patients had significantly higher levels of ALT, AST, and total bilirubin compared to HBV (-) patients
- Hastanede kalış süresi 14 gün (10-19) %80 olgu taburcu edilmiş
- Taburculuk oranı ve kalış süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark yok

Free access | Review article | First published online November 1, 2019

COVID-19 and Hepatitis B Infection

[Saleh A Alqahtani](#) and [Maria Buti](#) [View all authors and affiliations](#)

[All Articles](#) | <https://doi.org/10.3851/IMP3382>

Table 2. Liver abnormalities and clinical outcome of hepatitis B in patients with COVID-19

Authors

Li *et al.* [75]

Chen *et al.* [76]

Guan *et al.* [77]

Zha *et al.* [78]

Chen *et al.* [79]

Zou *et al.* [80]

Cai *et al.* [76]

- HBV ile koenfekte olan hastalarda KCFT de bir miktar deęişiklik olduğu
- Özellikle YBÜ de takip edilenlerde yüksek ALT ve AST seviyeleri kanıtlanmıştır
- Bazı çalışmalar SARS-CoV-2/HBV koenfeksiyonunda veya hastanede uzun süreli kalışta karaciğer hasarının ağırlaşması için hiçbir temel olmadığını göstermiş
- Bazıları ise, koenfeksiyonun COVID-19'un ciddiyeti ve kötü prognozu ile ilişkili olduğunu ve KCFT'nin takibini önermiştir

HBV
injury
tion
resented
of
evere
lay
orate
ize)
ared to
irrhosis
-CoV-2
on
ases

**COVID-19' UN
KRONİK VİRAL HEPATİTE ETKİLERİ ???**

Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis

Praveen Kumar-M,^{#1} Shubhra Mishra,^{#2} Daya Krishna Jha,² Jayendra Shukla,² Arup Choudhury,² Ritin Mohindra,³ Harshal S. Mandavdhare,² Usha Dutta,² and Vishal Sharma^{✉2}

- Meta-analiz
 - Kr karaciğ
 - En sık görü
yükseklikle
 - Hipoalbumi
 - Kötü b...nme, negatif nitrojen dengesi, hepatosit hasarına bağlı sentezin bozulması ve kortikosteroid tedavisi
- KCFT artışları
 - Şiddetli COVID-19 vakalarında, hafif COVID-19 vakaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur
- T (%23,4)

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

Rui Li
And
Che

- SARS-CoV-2 ve HBV koenfeksiyonu, COVID-19'un sonucunu önemli ölçüde etkilememekte
- SARS-CoV-2 ve HBV ile birlikte enfekte olan hastalarda daha şiddetli monositopeni veya trombositopeni, albümin üretimi ve lipit metabolizmasında daha fazla karaciğer fonksiyon bozukluğu
- COVID-19'un iyileşmesinden sonra geri dönüş

- COVID-19 hastalarında
- SARS-CoV-2
- SARS-CoV-2
- HBV
- 57 s
- KCF

değerlendirilmiştir

- Kontrol gruplarına kıyasla, SARS-CoV-2 ve HBV koenfekte hastalarda daha yüksek AST, ALT düzeyleri

Fatal – no. (%)	4 (8)	4 (7.14)	0.868
Recovered – no. (%)	46 (92)	52 (92.86)	1

Free access | Review article | First published online November 1, 2019

COVID-19 and Hepatitis B Infection

[Saleh A Alqahtani](#) and [Maria Buti](#)  [View all authors and affiliations](#)

[All Articles](#) | <https://doi.org/10.3851/IMP3382>

Table 1. Prevalence of HBV infection in COVID-19 patients in different studies and clinical outcomes

Authors

Guan *et al.* [

Chen *et al.* [

Chen *et al.* [

Li *et al.* [49]

Chen *et al.* [

Richardson *et al.* [

- Bazı çalışmalarda, KC hastalığının ciddiyeti veya hastanede kalış süresi açısından anlamlı fark bulunmazken
- Bazı çalışmalarda ise, HBV hastalarında daha şiddetli karaciğer hastalığı riski olduğu (%46,7'ye karşı %24) ve mortalite oranı arttığı (%13,3'e karşı %2,8) gösterilmiştir

Olguya geri dönecek olursak

TEDAVİ

- Hastada COVID-19 açısından
- Maske O2 tedavisi 4 (4)
- Mayi replasmanı
- Hepatik ensefalopati açığı
- Kortikosteroid, IL-1 ve IL-6 antagonistleri verirsek HBV reaktivasyonu olur mu ???

COVID 19
açısından
antiviral verelim



HBV açısından
antiviral
profilaksi
gerekir mi ???

**COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARA
BAĞLI REAKTİVASYON ???**



APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

George Lau^{1,2} · Ming-Lung Yu³ · Grace Wong⁴ · Alexander Thompson⁵ · Hasmik Ghazinian⁶ · Jin-Lin Hou⁷ · Teerha Piratvisit⁸ · Oidov Baatarjav⁹ · Saeed Hamid¹⁰ · Simone I. Strasburg¹¹ · Masao Omata¹² · Zhen-Wen Liu¹³ · Yong Chang¹⁸ · Jong-Won Park²⁴ · Shiv Kumar Sarin²⁹

HBV Reaktivasyon

1. Kronik HBV enfeksiyonunun alevlenmesi (HBsAg +)
 - HBV DNA düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre ≥ 2 log artış
 - Başlangıçta saptanamayan HBV DNA'sı olan bir kişide >100 IU/ml düzeyinde HBV DNA'nın saptanması
2. İmmünsüpresif tedavinin başlamasından sonra HBV'nin (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif) yeniden aktivasyonu
 - Ters HBsAg serokonversiyonu, HBsAg pozitif olması
 - HBsAg yokluğunda HBV DNA'nın ortaya çıkması veya saptanabilir hale gelir

HBV reaktivasyon açısından Risk kategorileri (APASL önerileri)

Table 4 Risk stratification of HBV reactivation among HBsAg-positive patients and HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients

Risk level	HBV serology	
	HBsAg(+)	HBsAg(-)/anti-HBc(+)
High (> 10%)	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day for ≥ 4 weeks</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Anthracyclines</p> <p>Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg < 10 IU/ml</p> <p>Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk):</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib</p>	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</p>
Moderate (1–10%)	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Steroid (median dose): 10–20 mg/day for ≥ 4 weeks</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>	<p>Anthracyclines</p> <p>Autologous hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>
Low (<1%)	<p>Methotrexate</p> <p>Azathioprine</p> <p>Steroid (low dose < 10 mg/day)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml</p>	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib</p> <p>DAA for HCV</p>
Uncertain (More studies needed, no prophylaxis recommendation until further evidence)	<p>Abatacept</p> <p>Tocilizumab</p> <p>Ibrutinib</p> <p>Natalizumab</p> <p>Ocrelizumab</p> <p>Ibritumomab</p>	<p>Immune Checkpoint inhibitors</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p>

Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome — what we know so far

Prajna Anirvan, Pankaj Bharali, Mrinal Gogoi, Paul J Thuluvath, Shivaram P Singh, Sanjaya K Satapathy

Anirvan P *et al.* Liver injury in COVID-19

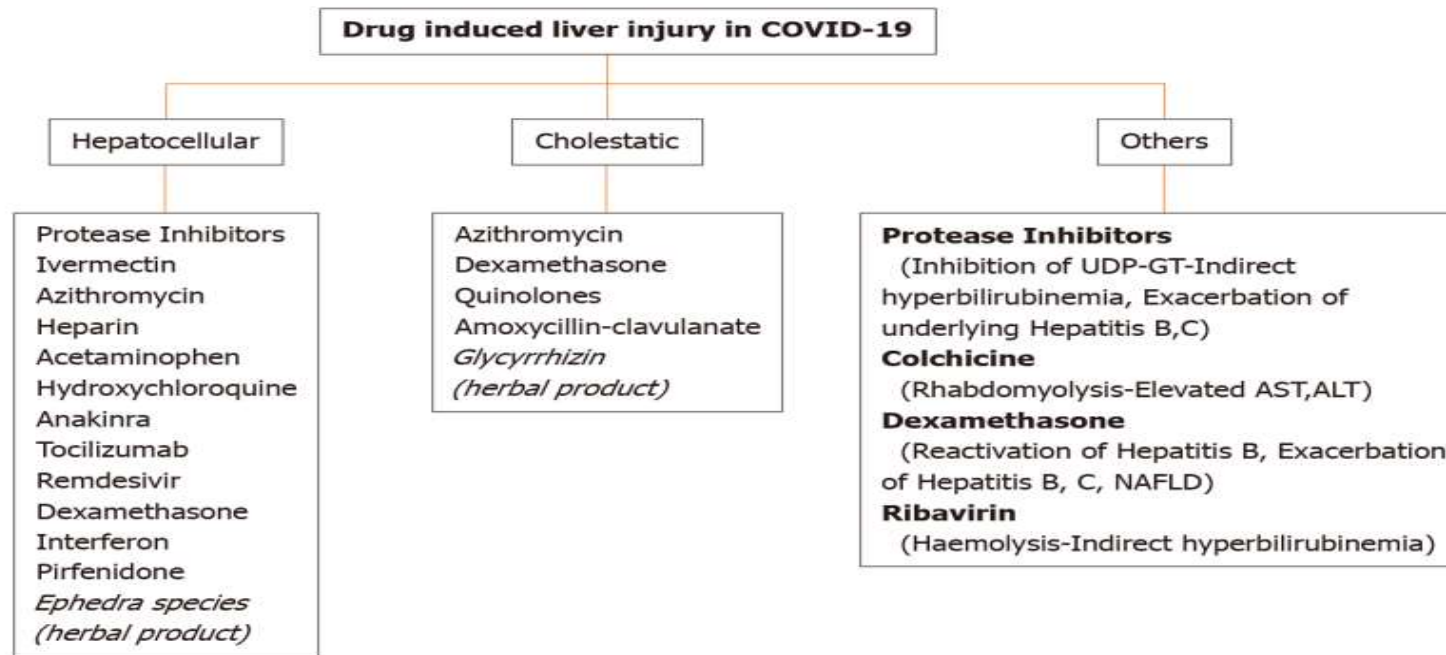


Figure 1 Spectrum of medications used in coronavirus disease 2019 likely to cause liver injury. COVID-19: Coronavirus disease 2019; UDP-GT: UDP-glucuronosyltransferase; NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease.

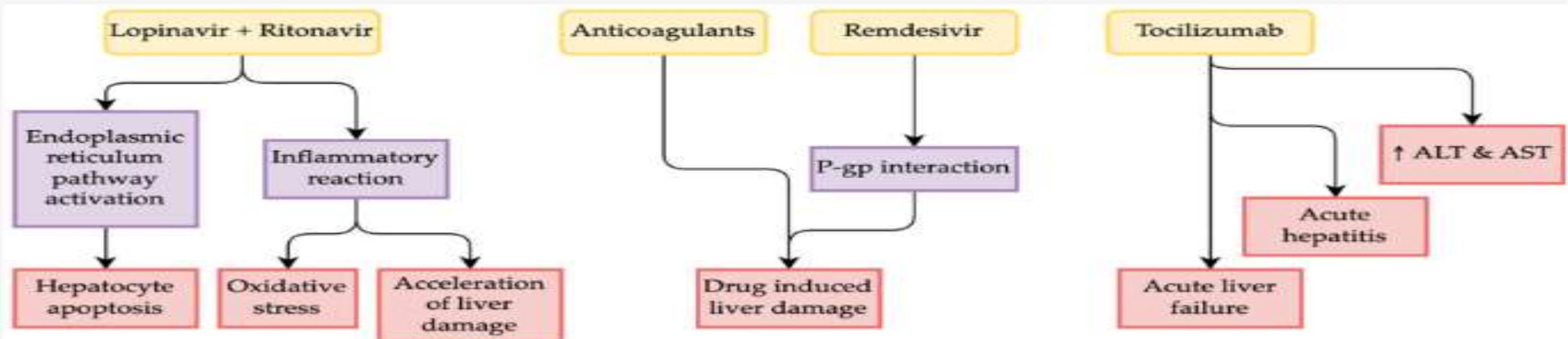


Open Access Review





Features of Liver Injury in COVID-19 Pathophysiological, Biological and Clinical Particularities

by Cristina Maria Marginean ¹ , Eliza Cinteza ^{2,3} , Corina Maria Vasile ^{3,4,*} ,
 Mihaela Popescu ^{5,*} , Viorel Biciusca ¹ , Anca Oana Docea ⁶, Radu Mitrut ⁷,
 Marian Sorin Popescu ⁸ and Paul Mitrut ¹

Figure 2. Drug hepatotoxicity due to COVID-19 treatment.




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

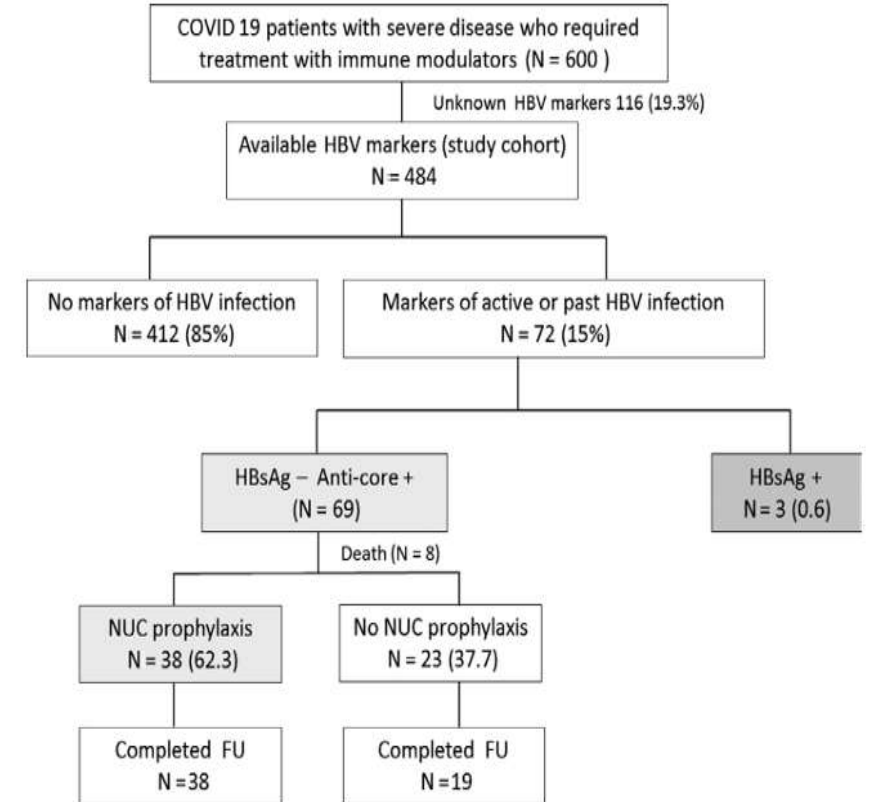
Sergio Rodríguez-Tajes^{1,2}  | Anna Miralpeix^{1,2} | Josep Costa^{2,3} | Ester López-Suñé⁴ |
Montserrat Laguno⁵ | Anna Pocurull¹  | Sabela Lens^{1,2}  | Zoe Mariño^{1,2} |
Xavier Forn^{1,2} 

- 600 ağır COVID-19 hastası
- %15'inde HBsAg (-)/ anti-HBc (+)
- En çok kullanılan immünsüpresif ilaçlar;
 - IL-6 reseptör antagonistleri (tosilizumab) 2 gün, (%72)
 - IL-1 reseptör antagonistleri (anakinra) 3 gün, (%11)
 - Janus kinaz inhibitörleri (barisitinib) 3 gün
 - Metilprednizolon 3 gün süreyle 250 mg/gün, ardından bir hafta süreyle 30 mg/gün kullanılmış, (%41)
 - Ağır pnömoni olan hastalarda 0,5 mg/kg/gün prednizon tedavisi en az 1 ay kullanılmış

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 Forn^{1,2} 

- Entecavir ile HBV reaktivasyon profilaksisi önerilmiş
- 38 (%62) hasta NA (entekavir) profilaksi alırken, 23 (%38) hasta almamış
- %72'sinde anti-HBs >10 IU/mL
- Takipte hiçbir HBsAg serokonversiyonu vakası olmamış
- 2 (%3) hastada (profilaksi almayan) HBV-DNA <15 IU/mL anti-HBs (-) ve KCFT normal



- HBsAg (+) olanlarda entekavir profilaksisi 6 ay
- İzole anti-HBc (+) hastalarda 1 ay
- Profilaksi alan/almayan hastalarda laboratuvarlar benzer
- Profilaksi almayan gruptan iki hastada reaktivasyon

- Ciddi COVID-19 hastalarında ve immünsüpresif tedavi gören HBV (+) hastalarda HBV reaktivasyonu riski düşük
- Anti-HBs (-) olanlarda taburculuk sonrası takip
- Mümkün değilse, kısa süreli antiviral profilaksi güvenli seçenek olabilir

Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus (HBV) and Tuberculosis (TB) and Complications of Hepatitis C Virus (HCV) Following Tocilizumab Therapy: A Systematic Review to Inform Risk Assessment in the COVID-19 Era

Cori Campbell¹, Monique I Andersson^{2, 3}, M Azim Ansari^{1, 4}, Olivia Moswela⁵, Siraj A Misbah⁶, Paul Klenerman^{1, 2}, Philippa C Matthews^{1, 2}

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



- Tosilizumab alan 8 gözlemsel kohort çalışması
- Takip, 1 aydan 9 yıla kadar değişen sürelerde gerçekleştirildi
- Bu hastalarda HBV oranının %0-11 arasında değişmekte
- HBV reaktivasyonu 3 kohortta bildirilmezken, bir Japon kohortunda oran %13'e çıkabilmekte
- HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalarda tosilizumab sonrası **HBVr riski %1-10**

Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus (HBV) and Tuberculosis (TB) and Complications of Hepatitis C Virus (HCV) Following Tocilizumab Therapy: A Systematic Review to Inform Risk Assessment in the COVID-19 Era

Cori Campbell ¹, Monique I Andersson ² ³, M Azim Ansari ¹ ⁴, Olivia Moswela ⁵, Siraj A Misbah ⁶, Paul Klenerman ¹ ², Philippa C Matthews ¹ ²

FULL TEXT LINKS



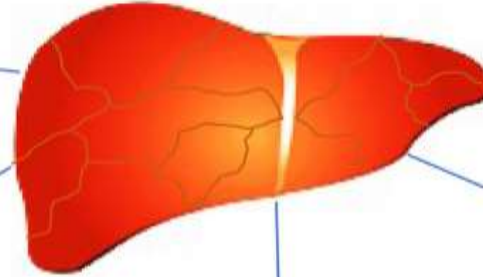
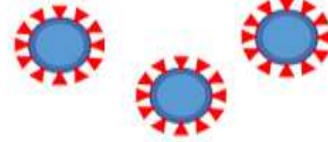
ACTIONS



- HCV durumunda, biyolojik tedavide alevlenmeler mümkündür
- Artık başarılı bir doğrudan etkili antiviral (DAA) tedavisi verilebilmektedir
- Enfeksiyon açısından risk faktörleri olan ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde açıklanamayan anormallikleri olan olgularda tedaviye başlanabilmesi için tarama yapılması önerilmektedir

REAKTİVASYONU ÖNLEMELİK İÇİN AASLD REHBER ÖNERİLERİ

- Kronik HCV
 - Birlikte COVID-19 var: Eğer tedavi alıyorsa devam et
 - Yeni tanıysa COVID iyileşene kadar bekle
 - COVID-19 yok: Tedavi et



- Kronik HBV
 - Birlikte COVID-19 var: tedaviye devam et
 - Endikasyon varsa HBV reaktivasyonu önlemek için tedavi başla
 - COVID-19 yok: Rehberlere göre yönet

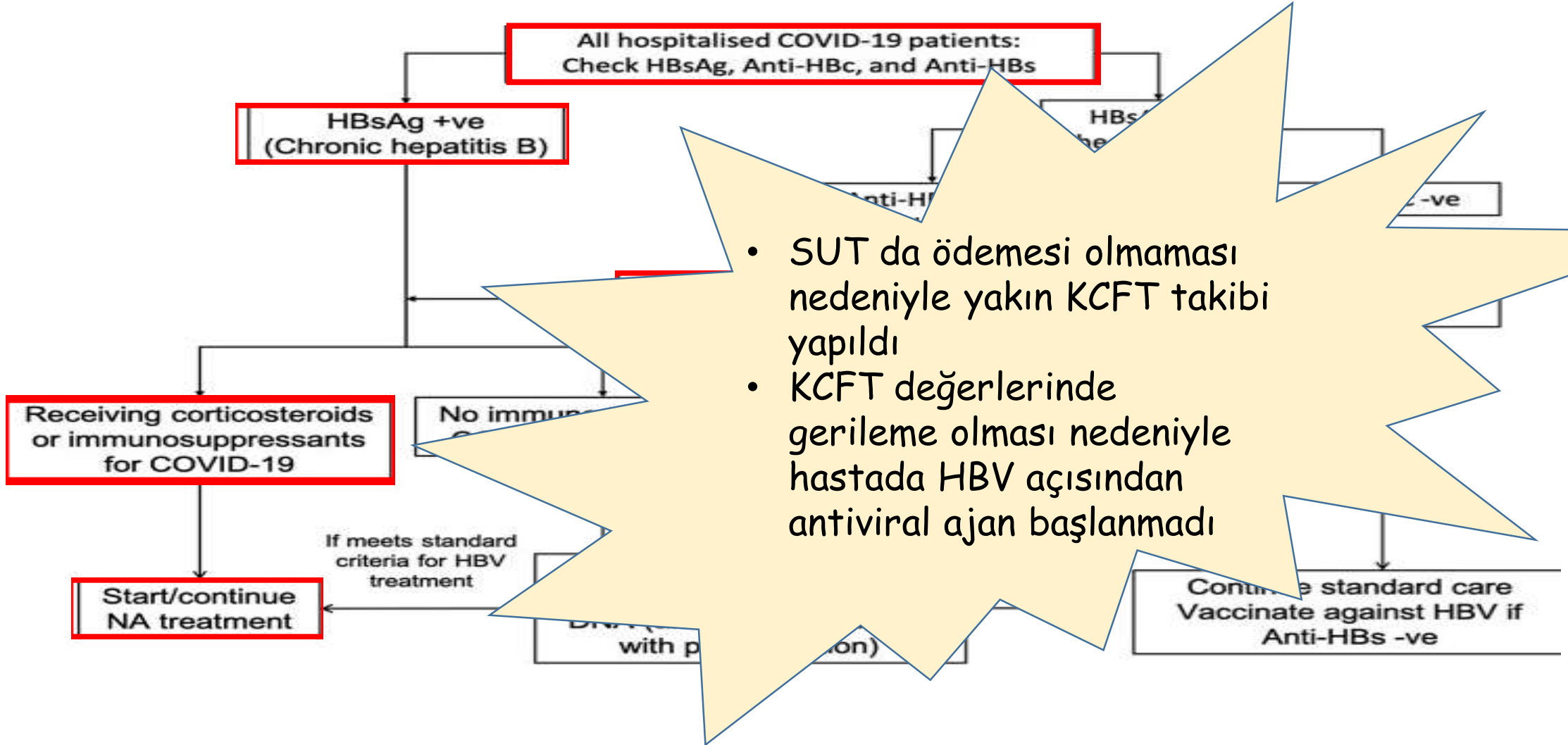
**Reactivation of Hepatitis B
(related to therapies such as
tocilizumab, prednisone)**

- COVID-19 Patient
Abnormal hepatic biochemistry**
- As part of systemic illness
 - Immune mediated
 - Direct SARS-CoV-2 infection
 - Other infections apart from COVID-19
 - Drug induced
 - Ischemic hepatic injury

**Tercih edilebilen ajanlar:
Entecavir, Tenofovir veya TAF**

*SARS-COV-2 refers to the viral strain *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; COVID-19 refers to the respiratory illness caused by SARS-COV-2

COVID-19 için immünsüpresif tedavi alacak HBV (+) hastalarda antiviral profilaksi



Peki biz ne yaptık



- Steroid tedavisi doz azaltılarak kesildi
- Steroid sonrası O_2 saturasyonları gerileyen hastada IL-1 veya IL-6 antagonist tedavisi açısından ihtiyaç oluşmadığı için tedavi başlanmadı
- 14. günün sonunda hasta polk de KCFT takibi HBVDNA kontrolü ve KC biyopsi planlanması açısından taburcu edildi



TEŞEKKÜRLER