

XIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonu Sürecinde Özel Hasta Grupları

29 EYLÜL – 1 EKİM 2023
Kayseri Şehir Hastanesi

 **VHCG** KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



VİRAL HEPATİTE BAĞLI SİROZ

Dr. Tuba Damar Çakırca

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

OLGU SUNUMU

- 57 Y, Erkek hasta
- Suriye uyruklu, 2014 yılından beri Türkiye'de yaşıyor
- DM hastası, Ocak 2018'den itibaren 2. basamak DH dahiliye bölümünde takibe alınıyor.
- Takiplerinde karaciğer enzim yüksekliği! (Kasım-2018)

- HbsAg: 7561 (pozitif)
- AntiHbs: negatif
- HbeAg: negatif
- **AntiHbe: pozitif**
- Anti HbcIgG: pozitif
- Anti HbcIgM: negatif
- Anti HAV IgM: negatif
- Anti HAV IgG: pozitif
- Anti-HCV: negatif



- ALT:225 U/L
- AST: 244 U/L
- GGT:114 U/L
- ALP: 70 U/L
- LDH: 183 U/L
- Total bil:0,89 mg/Dl
- Direkt bil: 0,43
- Alb: 4,9 g/Dl
- Cre: 0.7

- WBC: 4500
- PLT: 124.000

- PT: 13,7
- INR:1,17
- Aptt: 27,6

- AFP: 42,4

- Delta antikoru: pozitif
- Delta antijeni: negatif

- HBV-DNA: 11 IU/mL
- HDV-RNA: 1.328.000 IU/mL



Rapor

ÜST ABDOMEN US İNCELEME

Karaciğer konturları düzenli olup boyutları normal sınırlardadır. Karaciğer parankim ekosu homojendir. Kistik veya solid lezyon saptanmamıştır. Hepatik ven ve portal ven kalibrasyonları normaldir.

Safra kesesi konturları, boyutları ve duvar kalınlığı normaldir. Kese lümeninde taş izlenmemiştir. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları doğaldır.

Pankreas baş ve gövde büyüklüğü normal, parankimi homojendir. Pankreatik kanal normal genişliktedir. Pankreas kuyruk kesimi gaz artefaktları nedeniyle değerlendirilemedi.

Her iki böbrek yerleşimi, boyutu, parankim ekojenitesi ve kalınlığı normaldir. Her iki böbrekte taş, kitle, hidronefroz izlenmemiştir.

Dalağın konturu düzenli olup boyutları normal sınırlardadır. Dalak parankim ekosu doğaldır.

Hastaya karaciğer biyopsisi yapılıyor

- HAI: 10/18
- Fibrosis: 3/6

Child-Pugh Sınıflaması

	1 puan	2 puan	3 puan
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dl)	<2	2-3	>3
SERUM ALBUMİN (g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7-2.2	> 2.2

5 points

Child Class A

Life Expectancy : 15-20 years

Abdominal surgery peri-operative mortality: 10%

Child B

7-9

%81

%57

Child C

10-15

%45

%35

TEDAVİ



KLİNİK UZLAŞI RAPORU

- HDV RNA-pozitif hastalarda ALT normalse 3 ayda bir kontrol edilmeli HDV RNA pozitifliği sürerse tedavi verilmelidir.

Ayaz, Celal, et al. "Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu." (2014).

SUT

koşulu aranmayan durumlar sağlık raporunda açık olarak belirtilir.

4.2.13.2 - Kronik Hepatit D (=Delta) tedavisi

(1) Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda interferon veya pegile interferonlar, kronik hepatit B'deki kullanım süre ve dozunda kullanılabilir. Bu hastalardan Kronik Hepatit B tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir. (Anti HDV(+) ve HBV DNA sonucu reçete veya raporda belirtilir.) Biyopsisi ile ilgili hepatit B'deki belirtilen genel prensipler esas alınır.

veya "ALT düzeyine bakılmaksızın fibrozis ≥ 2 ",

olan hastaların tedavisine interferonlar veya pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.

(2) İnterferonlar veya pegile interferonlar ile tedavi;

a) Klasik interferonların toplam dozu haftada 30 milyon, ayda 120 milyon üniteyi geçemez.

b) Erişkin hastalarda interferonlar ve pegile interferonlar ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalar ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ olan hastalarda kullanılabilir. İnterferonlar ve pegile interferonlar kronik hepatit B hastalarında en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir.

c) Çocuklarda interferon tedavi süresi 24 haftadır. Bu grup hastalarda 24 haftalık tedavinin bitiminden en az 1 yıl sonra bu maddenin birinci fıkrasının b bendinde tarif edilen koşulları yeniden taşıyan hastalara en fazla 24 haftalık ikinci bir interferon tedavisi daha verilebilir.

(3) Erişkin hastalarda oral antiviral tedavisi günde 100 mg lamivudin, 600 mg telbivudin, 245 mg tenofovir disoproksil

Şubat-2019

Pegileinterferon alfa-2a tedavisi başlanıyor

TAKİP «Sirotik Hastada IFN Alırken Nelere Dikkat Edelim?»



■ KOMPANSE SİROZLARDA KHD ENFEKSİYON TEDAVİSİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

- *Yakın izlem ile interferon (pegile interferon) tedavisi denenebilir. Yan etki ve dekompensasyon riski fazladır*
- *Gerektiğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılmaya çalışılır.*

	ALT	HDV-RNA	HBV-DNA
16.01.2019	142	1.328.000	11
4. HAFTA	141	???	0
12. HAFTA	29	???	0
24. HAFTA	24	???	0
48. HAFTA	28	???	25

Tedavi sonu...

- ALT: 22.2 U/L
- AST: 36.2 U/L
- GGT: 57 U/L
- Total bil:0,62 mg/Dl
- Direkt bil: 0,23
- Alb: 4,7 g/Dl
- Cre: 0.87

- WBC: 2900
- PLT: 75.000

- PT: 12.5
- INR:1.05
- Aptt: 25.3

- AFP: 2.6

TARİH	HDV-RNA
16.01.2019	1.328.000
17.02.2020	156500
28.07.2020	0

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi



Tedavi Yanıtının Deęerlendirilmesi

- **Biyokimyasal yanıt:** ALT düzeyinin normalleşmesi
- **Histolojik yanıt:** İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda 2 veya daha fazla birim azalma saptanmasıdır
- **Tam virolojik yanıt:** Tedavi sonunda HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi
- **Kalıcı virolojik yanıt:** HDV RNA'nın tedaviden sonraki 6ay-1yıl süreyle negatifliği
- **Kısmi virolojik yanıt:** HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az 2 log azalması
- **Yanıtsızlık:** 6. ayda HDV RNA'da 3 log'dan az düşüş olmasıdır.

Ayaz, Celal, et al. "Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu." (2014).

KLİMİK UZLAŞI RAPORU

- HDV RNA pozitif, ALT yüksek olan hastalarda, birinci yılda HDV RNA negatifleşirse tedavi sonlandırılabilir.
- Hasta 6 ay süreyle, 2 ayda bir yakın izleme alınır; eğer virolojik relaps varsa ve özellikle transaminazlar yükselmişse tedavinin yeniden başlanması, tedavinin birinci yılı sonunda HDV RNA pozitifse tedavinin iki yıla tamamlanması önerilir.

Ayaz, Celal, et al. "Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu." (2014).

Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy

- Tedavi kesildikten 6 ay sonra HDV RNA negatif olan 16 hastanın, 9'unda bu süreden sonra en az bir defa HDV RNA pozitif saptanmış
- Hastaların tedavi kesildikten sonra muhtemelen en az 3 yıl süre ile nüks açısından izlenmeye devam edilmesi gerekmekte; «kalıcı virolojik yanıt yerine süregiden virolojik yanıt»

Merck, Novartis, Roche, and Siemens. He consults for and advises AbbVie, Biotech, Boehringer Ingelheim, Eiger, Falk, IST, Janssen-Cilag, Medgenics, Novira, Transgene, and ViiV. Dr. Yurdaydin advises and is on the speakers' bureau for Merck and Gilead. He is on the speakers' bureau for Roche and Novartis. Dr. Zeuzem consults and advises AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead, Idenix, Janssen, Merck,

1. Yurdaydin, C. (2017). Diagnosis, management and treatment of hepatitis delta virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol*, 28(2), S84-S89.
2. Heidrich, B., Yurdaydin, C., Kabacam, G., Ratsch, B. A., Zachou, K., Bremer, B., HIDIT-1 Study Group. (2014). Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*, 60(1), 87-97.

Temmuz 2020

- ALT: 43 U/L
- AST: 48 U/L
- Total bil:0,96 mg/DI
- Alb: 4,4 g/DI
- Cre: 0.84

- WBC: 5200
- PLT: 179.000

- PT: 13.1
- INR:1.1

- AFP: 1.8

- **HBV-DNA:10.900 IU/ml**
- **HDV-RNA: negatif**

	ALT	HDV-RNA	HBV-DNA
16.01.2019	142	1.328.000	11
4. HAFTA	141	???	0
12. HAFTA	29	???	0
24. HAFTA	24	???	0
48. HAFTA	28	???	25
Tedavi sonu 6. ay	43	0	10.900

TEDAVİ- Ek öneriniz olur mu?



- KHD'de en etkili tedavi yüksek doz ve sürede IFN ve PegIFN'dir. Bu hastalardan KHB tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenmelidir
- IFN tedavisinin uygun olmadığı dekompanse siroz hastalarında karaciğer nakline kadar geçiş tedavisi olarak potent bir NA kullanılabilir.

Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009; 50(3): 661-2.

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57(1): 167-85.

Yurdaydın C, Keskin O. Kronik hepatit delta infeksiyonunda güncel tedavi yaklaşımları. In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 395-403.

Ağustos-2020

ENTEKAVİR tedavisi başlanıyor.

TARİH	ALT
28.07.2020	43
21.12.2020	109
26.02.2021	155
29.06.2021	248
21.12.2021	289
30.03.2022	167
8.08.2022	168
11.08.2023	215

TARİH	HDV-RNA
16.01.2019	1.328.000
17.02.2020	156500
28.07.2020	0
21.12.2020	15000
26.02.2021	92220
29.06.2021	766300
21.12.2021	253500
30.03.2022	966600
10.08.2022	1118000
11.08.2023	46540000

Eylül-2023

- ALT:105 U/L
- AST: 82 U/L
- GGT: 108 U/L
- ALP: 125 U/L
- LDH: 149 U/L
- Total bil:0,86 mg/Dl
- Direkt bil: 0,35
- Alb: 3,9 g/Dl
- Cre: 1.03

- WBC: 4730
- PLT: 133.000

- PT: 13,6
- INR:1,09
- Aptt: 23

- AFP: 29,7

Yöntem

Tetkikin Adı	Özofagoskopi, gastroskopi,	Verilen Madde Bilgisi	
Cihaz Adı/Marka/Model	Endoskopi Cihazı	Madde Miktar Bilgisi	
Alınan Doz Bilgisi		Madde Veriliş Yolu	SIVI Oral Rektum
Tetkikin Yeri:			

Çekim Tekniği

Karşılaştırma

Bulgular

Sonuç- Öneriler

STEK NEDENİ:

ALET: FUJINON VIDEOENDOSKOPI

PRE-MEDİKASYON: XYLOCAİN %10

Özofagus lümen ve mukozası normal. Z çizgisi ve diafragmatik kısıkaç 41. cm'de geçilmekte.

Retrofleksiyonda kardial normal.

Fundus mukozası normal. Korpus ve antrum mukozası eritemli ve ödemli. Pilor forme.

Bulbusda milimetrik bir kaç adet erozyon görüldü ve duodenum ikinci kıta lümen ve mukozası normal izlendi.

**ENDOSKOPİK TANI: PANGASTRİT
EROZİV BULBİT**

NOT:Üst gis endoskopide varis izlenmedi.

Cinsiyet : Erkek
Yaşı : 57
Protokol No : 2299
Birim : Ultrason 3

İstem Doktor : TUBA DAMAR ÇAKIRCA
İstem Servis : Enfeksiyon polikliniği 05
İstem Tarih : 883819.2.603553377.7
Kabul Tarih : 13.09.2023 10:36:45
Onay Tarih : 13.09.2023 10:39:43
Accession No : 763578996

Yapılan İşlem : Abdomen Us, Tüm

TÜM ABDOMEN US

Batın içi yoğun gaz nedeni ile inceleme suboptimaldir.

Karaciğer normal şekil ve büyüklüktedir. **Parankim ekojenitesi grade 1 hepatosteatoz lehine artmıştır.** Solid veya kistik yapıda kitle lezyonu saptanmamıştır. Portal ve hepatic venler normal genişliktedir. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları normal genişliktedir.

Safra kesesi normal boyutlardadır. Duvar kalınlığı normaldir. Safra kesesi lümeninde patoloji saptanmamıştır.

Pankreas ve orta hat vasküler yapılar batın gazı nedeniyle değerlendirilemedi .

Dalak normal boyutlardadır. Parankimi homojendir. Splenik ven normal genişliktedir.

Her iki böbrek lokalizasyonda olup boyutları normaldir. Parankim kalınlıkları ve ekojeniteleri normaldir. Toplayıcı sistemlerde dilatasyon saptanmamıştır.

Batın içerisinde serbest sıvı izlenmemiştir.

Mesane konturları düzenlidir. Duvar kalınlığı normaldir. Lümeninde patolojik oluşum saptanmamıştır.

Hastamız...

- İnterferon deneyimli
- Kompanse sirotik
- Entekavir alıyor
- HDV-RNA ve ALT yüksek...

TAKİP

Faz-3 ilaçlarına erken
erişim??

SİROTİK HASTA

■ PORTAL HİPERTANSİYON

- *Varis kanaması*
- *Asit*
 - Spontan bakteriyel peritonit
 - Hepatorenal sendrom
- *Hepatik ensefalopati*
- *Hepatopulmoner HT*

■ KARACİĞER FONKSİYON BOZUKLUĞU

- *Sarılık*
- *Hepatik ensefalopati*
- *Koagülasyon bozukluğu*



HCC

HER VİZİTTE

- Kompanse ? Dekompanse?
- HCC ?
- Acil müdahale gereği var mı?
- Varis varlığı-kanaması?
- Hepatik ensefolapati?
- Spontan bakteriyel peritonit?
- Trombosit düşüklüğü komplikasyonları?
- Beyaz küre düşüklüğü komplikasyonları?

HDV TEDAVİ SERÜVENİ...

Prednisone	Ribavirin	Famciclovir
Azathioprine	Thymosin	Adefovir
Levamisole	Interferon α	Tenofovir
Acyclovir	Pegylated interferon α	Clevudine
Adenine arabinoside	Lamivudine	Entecavir

Ufukta neler var?

<i>Active drugs</i>	<i>Administration route</i>	<i>Mechanism of action</i>	<i>Side effects</i>	<i>Duration of treatment</i>
Peg-IFN alfa	Subcutaneous weekly	Immunomodulator Induces IFN-stimulated genes	Flu-like syndrome Fatigue Depression Reduction in WBC and Plt count	48 weeks
Peg-IFN lambda	Subcutaneous weekly	Immunomodulator Induces IFN-stimulated genes	As for Peg IFN alfa, but milder Hyperbilirubinemia	48 weeks
Bulevirtide	Subcutaneous daily	Entry inhibitor	Asymptomatic increase in bile acid level in the blood	24-48 weeks Maintenance therapy and combination with Peg-IFN under study
Lonafarnib + ritonavir	Oral daily	Prenylation inhibitor	Mild gastrointestinal	24-48 weeks
Nucleic acid polymers (NAPs)	Intravenous weekly	HBsAg release inhibitor; assembly inhibitor	Transient ALT elevation	24-48 weeks





TEŞEKKÜR EDERİM...