



X.VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU OLGULARLA HEPATİTLER

İmmünosüprese Akut Hepatit B olgusu

Dr. Safiye KOÇULU

İstanbul Bilim Üniversitesi

Şişli Florence Nightingale Hastanesi

OLGU

- 62 yaşında, erkek hasta
- 78 kilo, boy 175 cm
- Emekli memur

Şikayet: HBsAg pozitifliğinin saptanması

Hikaye

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı ile 14.5.2015'de HLA tam uyumlu kardeş vericiden allojenik periferik kök hücre nakli yapılan hastanın rutin kontrollerinde karaciğer enzim yüksekliğinin saptanması üzerine yapılan tahlillerde HBsAg pozitif bulunması üzerine tarafımıza 13.06.2016 da yönlendiriliyor

OLGU

Özgeçmiş:

- Hipertansiyon (10 yıldır)
- Kasım 2010'da diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı 6 kür R-CHOP kemoterapisi ve radyoterapi, 2 yıl süre ile Rituksimab ile idame tedavisi
- Ağustos 2013'te otolog nakil
- Allojenik nakil sonrasında CMV antijenemisi tedavisi, eritrosit ve trombosit süspansiyon replasmanı için çok sayıda hastanede yatış

Allogenik nakil öncesi Serolojileri

- **Anti HAV Ig G: (+)**
- Anti HAV Ig M: (-)
- HBsAg : (-)
- **Anti HBc Ig G : (+)**
- Anti HBc Ig M : (-)
- Anti HCV : (-)
- Anti HIV: (-)
- Sifilis : (-)
- **CMV Ig G: (+)**
- CMV Ig M: (-)
- **EBV VCA Ig G: (+)**
- EBV VCA Ig M: (-)
- **Toksoplasma Ig G: (+)**
- Toksoplasma Ig M: (-)

Allojenik Kök Hücre Nakli Öncesi Hepatit Serolojileri

	Alıcı	Verici
HBsAg	Negatif	Negatif
Anti HBc Ig G	Pozitif	Negatif
Anti HBc Ig M	Negatif	Negatif
Anti HAV Ig G	Pozitif	Pozitif
Anti HAV Ig M	Negatif	Negatif
Anti HCV	Negatif	Negatif

- **Soygeçmiş:** özellik yok
- **Kullandığı ilaçlar :** Norvasc 5 mg tb 1x1
(Bactrim fort 2x1, aklovir 800 mg tb UDCA 250 tb 3x2 kesilmiş)
- **Fizik muayene:** Soluk görünüm dışında anlamlı patolojik bulgu yok

Başlangıç

- Lökosit:5120
- **Hb: 10.6 g/dL**
- **Htc: %31.8**
- **Trombosit: 131000**
- T.prt:6.41 g/dL
- Albumin:3.56
- FT3: 2.86 ng/dL
- FT4: 1.02 ng/dL
- TSH: 2.35 uIU/mL
- **BUN: 38,4 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.78 mg/dL**
- **AST: 169 U/L**
- **ALT: 286 U/L**
- **GGT: 294 U/L**
- **LDH: 221 U/L**
- **ALP:108 U/L**
- T.bil: 0.47 mg/dL
- D.Bil: 0.28 mg/dL
- INR:1.08
- P.zamanı: 12.7 sn

HBV DNA: 52.917.681 IU/mL

TEDAVİ

- HBsAg (+)
- Anti HBc Ig M (+)
- Anti HBc Ig G(+)
- HBe Ag (+)
- Anti- HBs (-)
- HBV DNA: 52.917.681 IU/ml

ENTEKAVİR
1X0,5 mg tb 48
saatte bir olucak
şekilde tedavisi
başlandı

1.hafta

- Lökosit: 4650
- **Hb :11.4 g/dL**
- **Htc: %34.7**
- Trombosit:124000
- T.prt: 6. 41 g/dL
- Albumin: 3.94 g/dL
- **BUN:35,6 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.72 mg/dL**
- **AST: 80U/L**
- **ALT: 137U/L**
- **GGT: 164U/L**
- **LDH: 187U/L**
- **ALP:109 U/L**
- T.bil: 0.38 mg/dL
- D.Bil: 0.24 mg/dL
- INR:1.06
- P.zamanı: 12.2 sn
- P.aktivite: %91

2.hafta

- Lökosit: 4940
- **Hb :11.7 g/dL**
- **Htc: %35.3**
- **Trombosit:118000**
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- **BUN:36,9 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.78 mg/dL**
- **AST: 64U/L**
- **ALT: 99U/L**
- **GGT: 82U/L**
- LDH: 180U/L
- ALP:78 U/L
- T.bil: 0.41 mg/dL
- D.Bil: 0.19 mg/dL
- INR:0.96
- P.zamanı: 11.2 sn
- P.aktivite: %91
- TİT:normal

3.hafta

- Lökosit: 5100
- Hb :12.1 g/dL
- Htc: %33.6
- **Trombosit:110000**
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- **BUN:36 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.8 mg/dL**
- TİT:normal
- **Ürik asit: 8.4 mg/dL**
- **AST: 53U/L**
- **ALT: 68U/L**
- **GGT: 127U/L**
- LDH: 180U/L
- ALP:78 U/L
- T.bil: 0.41 mg/dL
- D.Bil: 0.19 mg/dL
- INR:0.96
- P.zamanı: 11.2 sn
- P.aktivite: %91

1.ay

- Lökosit: 7100
- Hb :12.4 g/dL
- Htc: %36.2
- **Trombosit:136000**
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- **BUN:34,5 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.78 mg/dL**
- FT4:1 ng/dL
- TSH:2.34 uIU/mL
- Anti-Hbs: <0.01
- HBsAg: pozitif
- AST: 30U/L
- **ALT: 40U/L**
- GGT: 127U/L
- LDH: 180U/L
- ALP:78 U/L
- T.bil: 0.41 mg/dL
- D.Bil: 0.19 mg/dL
- INR:0.96
- P.zamanı: 11.2 sn
- P.aktivite: %91
- TİT:normal
- **Ürik asit: 8.4 mg/dL**

HBV DNA: 2.686.534 IU/mL

3.ay

- Lökosit: 6870
- Hb :11.9 g/dL
- Htc: %35
- Trombosit:135000
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- BUN:34,5 mg/dL
- Kreatinin: 1.9 mg/dL
- FT4:1 ng/dL
- TSH:2.34 uIU/mL
- Anti-Hbs: <0.01
- HBsAg: pozitif
- AST: 29U/L
- **ALT: 39U/L**
- **GGT: 117U/L**
- LDH: 221U/L
- ALP:88 U/L
- T.bil: 0.31 mg/dL
- D.Bil: 0.11 mg/dL
- INR:0.96
- P.zamanı: 11.2 sn
- P.aktivite: %91
- TiT:normal
- Ürik asit: 7.4 mg/dL

HBV DNA:2688 IU/mL

6.ay

- Lökosit: 7100
- Hb :12.4 g/dL
- Htc: %36.2
- Trombosit:136000
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- **BUN:34,5 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.78 mg/dL**
- FT4:1 ng/dL
- TSH:2.34 uIU/mL
- **CRP:4.33 mg/dL**
- Anti-Hbs: <0.01
- HBsAg: pozitif
- AST: 30U/L
- **ALT: 40U/L**
- **GGT: 127U/L**
- LDH: 180U/L
- ALP:78 U/L
- T.bil: 0.41 mg/dL
- D.Bil: 0.19 mg/dL
- INR:0.96
- P.zamanı: 11.2 sn
- P.aktivite: %91
- TİT:normal
- **Ürik asit: 8.4 mg/dL**

HBV DNA:733 IU/mL

- Hastanın soğuk algınlığı, geniz akıntısı semptomları var
- Eşi grip oluyor sonrasında hastada 3-4 gün sonra boğaz ağrısı, hapşıрма şikayeti başlamış
- İnfluenza A/B testi: negatif
- Strep A testi: pozitif

- Akut farenjit tanısı ile hastaya sefuroksim aksetil 2x500 mg tb başlandı (1 hafta)

7. Ay kontrol

- Lökosit: 5800
- Hb :12.5 g/dL
- Htc: %36.6
- **Trombosit:121000**
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- BUN: 36 mg/dL
- **Kreatinin: 1.8 mg/dL**
- FT4:1 ng/dL
- TSH:2.34 uIU/mL
- CRP:0.91 mg/dL
- Anti-Hbs: <0.01
- HBsAg: pozitif
- **AST: 61 U/L**
- **ALT: 101 U/L**
- **GGT: 127 U/L**
- LDH: 211 U/L
- ALP:72 U/L
- T.bil: 0.5 mg/dL
- D.Bil: 0.16 mg/dL
- INR:0.96
- P.zamanı: 11.2 sn
- P.aktivite: %91
- TİT:normal
- **Ürik asit: 8.4 mg/dL**

Yeniden artışın nedeni?

- İlaça bağlı?
- Wright testi: negatif
- Grubal widal testi: negatif
- CMV DNA PCR: negatif
- Anti-HDV: negatif

- Batın USG: Sağ böbrek parankiminde incelme

8.ay

- **Lökosit: 10650**
- **Hb :11,9 g/dL**
- **Htc: %34.5**
- Trombosit:153000
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- BUN: 37 mg/dL
- **Kreatinin: 1.8 mg/dL**
- **CRP:10.7 mg/dL**
- TİT:normal
- Ürik asit: 7.3 mg/dL
- AST: 27U/L
- **ALT: 45 U/L**
- **GGT: 92 U/L**
- LDH: 251 U/L
- ALP:62U/L
- T.bil: 0.5 mg/dL
- D.Bil: 0.16 mg/dL
- Lipaz:56
- Amilaz:81
- CK(totaL).79 U/L

9.ay

- Lökosit: 9430
- Hb :12.6 g/dL
- Htc: %37.5
- Trombosit:153000
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- **BUN: 37 mg/dL**
- **Kreatinin: 1.8 mg/dL**
- **CRP:2.38 mg/dL**
- AST: 28 U/L
- **ALT: 41U/L**
- GGT: 68 U/L
- LDH: 251U/L
- ALP:62 U/L
- Ürik asit: 7.3 mg/dL

HBV DNA:138 IU/mL

12. ay

- Lökosit: 7240
- Hb :14 g/dL
- Htc: %40.6
- Trombosit:157000
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin: 4.3 g/dL
- BUN: 37 mg/dL
- **Kreatinin: 1.8 mg/dL**
- CRP:0.53 mg/dL
- Anti-Hbs: <0.01
- **HbsAg: pozitif**
- AST: 26U/L
- **ALT: 37 U/L**
- GGT: 44U/L
- LDH: 202U/L
- ALP:67U/L
- T.bil: 0.3 mg/dL
- D.Bil: 0.13 mg/dL
- INR:0.96
- Ürik asit: 7.7 mg/dL
- Lipaz:56
- Amilaz:81

HBV DNA:25 IU/mL

15.ay

- Lökosit: 7240
 - Hb :14 g/dL
 - Htc: %40.6
 - Trombosit:157000
 - T.prt: 7 g/dL
 - Albumin: 4.3 g/dL
 - BUN: 37 mg/dL
 - **Kreatinin: 2 mg/dL**
 - CRP:0.53 mg/dL
 - **Anti-Hbs: <0.01**
 - **HbsAg: pozitif**
 - **AST: 130U/L**
 - **ALT: 263U/L**
 - GGT: 71U/L
 - LDH: 202U/L
 - ALP:63U/L
 - T.bil: 0.5 mg/dL
 - D.Bil: 0.19 mg/dL
 - INR:0.96
 - P.zamanı: 11.2 sn
 - P.aktivite: %91
 - TİT:normal
 - **Ürik asit: 8.1 mg/dL**
- HBV DNA: negatif**

18.ay

- Lökosit: 6460
- Hb :14.4 g/dL
- Htc: %41.5
- Trombosit:136000
- T.prt:6. 41 g/dL
- Albumin:3.94 g/dL
- BUN:31mg/dL
- **Kreatinin: 1.7mg/dL**
- Ürik asit: 6 mg/dL
- AST: 18U/L
- ALT: 21U/L
- GGT: 127 U/L
- LDH: 168 U/L
- ALP:52 U/L

HBV DNA: negatif
Anti-Hbs: 12.23 mIU
HbsAg: negatif

	HBsAg	HBV DNA
Başlangıç	(+)	52.917.681 IU/mL
1 Ay	(+)	2.686.534 IU/mL
3 ay	(+)	2688 IU/mL
6.ay	(+)	733 IU/mL
9.ay	(+)	138 IU/mL
12.ay	(+)	25 IU/mL
15.ay	(+)	(-)
18.ay	(-)	(-)

Clinical Practice Guidelines



CrossMark



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

Akut hepatit B de öneri

- Yetişkinlerde, Akut HBV Hepatitlerinin %95'i spesifik tedavi gerektirmez. Çünkü spontan şekilde tamamen iyileşirler. (Kanıt düzey, II-2, öneri 1)
- Sadece koagülopati veya uzamış klinik seyir ile karakterize şiddetli akut Hepatit B hastaları; karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmeli ve NA ile tedavi edilmeli (Kanıt düzeyi II-2, öneri 1)

Öneriler

- Kemoterapi veya immünsüpresif almaya aday bütün hastalar, immünsüpresif tedavi öncesi Hepatit B testleri için test edilmeli (kanıt düzeyi I, öneri 1)
- HBsAg-pozitif bütün hastalar tedavi veya profilaksi amaçlı olarak ETV yada TDF yada TAF kullanılmalı (kanıt düzeyi II-2, öneri 1)
- HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalar, eğer HBV reaktivasyonu için yüksek riske sahiplerse Anti-HBV profilaksisi almalılar (kanıt düzeyi II-2, öneri 1)

İmmünsüpresif Tedavi veya Kemoterapi Alacak Hastalar

- HBsAg (+) veya HBsAg (-) anti-HBc (+) yeni biyolojik ajanlar da dahil kemoterapi veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyon riski fazla
- Özellikle de **Rituksimab**'ı tek başına veya steroidlerle kombine şekilde kullananlarda risk yüksek
- **HBV reaktivasyon riski** yüksek (>%10) , orta (1-10%) ve düşük (<%1) olarak sınıflandırılır
- İmmünsüpresif tedavi öncesi HBsAg, Anti-HBs ve anti-HBc testleri yapılmalıdır.
- İmmun yetmezlikli hastalarda, Anti-HBs yanıtın oluşması için **yüksek doz veya tekrarlayan aşılar** uygulamak gerekebilir.

HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif Hastalar

- Bu grupta HBV reaktivasyon riski; viral profil, altta yatan hastalık ve kullanılan immünsüpresif tedavinin türü/süresine bağlı değişir
- Bu hastalar immünsüpresif tedavi öncesi HBV-DNA açısından taranmalı ve viremik bulunurlarsa HBsAg pozitif hastalar gibi tedavi edilmeliler.
- **Yüksek riskli grup (>%10)**, Rituksimab kullanmış veya kök hücre transplantasyonu yapılmış anti-HBc pozitif hastalara da **antiviral profilaksi önerilmektedir.**
- Profilaksi immünsüpresif tedavi sonlandıktan sonra en az 18 ay devam etmelidir. Profilaksi kesildikten sonra da en az 12 ay test monitörizasyonu devam etmelidir.

- Her ne kadar birkaç vakada LAM direnci bildirilse de LAM bu düzende güvenle kullanılabilir
- HBsAg (-) Anti HBc(+) ve yüksek immünsupresyon rejimlerini uzamış sürelerde alan hastalarda ETV, TDF veya TAF ile profilaksi de değerlendirilebilir

Orta Düzey HBV Reaktivasyon Riskli (1-10%)

- HBsAg (-) Anti HBc (+) hastalarda, profilaksi yerine **önleyici tedavi** genel olarak önerilmekte
- Anti HBc (+) hastalardaki asıl viral etkinlik **HBsAg'nin yeniden görülmesidir**

- Önleyici tedavi; HBsAg ve HBV-DNA tedavi süresince ve sonrasında her 1-3 ayda bir monitorize edilmesi ve serolojik değişiklik halinde ETV, TDF veya TAF tedavisine başlanmasıdır.
- Bazı seçilmiş klinik düzenlemelerde uzun süreli immün supresif tedavisi alan ve sınırlı test monitorizasyonu olan yada yeni biyolojikler için viral riski bilinmeyen hastalarda önleyici tedavi yerine evrensel profilaksi önerilir.

HBsAg pozitif hastalar

- Tüm HBsAg pozitif hastalar immünsüpresif tedavi veya kemoterapi kullanmadan önce, HBV enfeksiyonunun fazını teşhis etmek ve ileri değerlendirme için ilgili uzmana acilen yönlendirilmeli.
- Bütün bu hastalarda, tedavi veya profilaksi amacıyla potent NA tedavisine başlanmalı.
- Kronik Hepatit B hastaları tıpkı immunokompetan hastalar gibi ETV veya TDF veya TAF ile tedavi edilmeli. NA'ları bırakma ve izleme kuralları immunokompetan hastalarla aynı şekilde olmalıdır

Sonuç olarak

- Yüksek genetik bariyere sahip NA (ETV, TDF, TAF)'lar uzun süreli kullanımda etkili ve güvenli
- Dekompense karaciğer hastalığı, karaciğer transplantlarda, karaciğer dışı, akut hepatit B ve şiddetli kronik HBV akut alevlenmelerinde tek seçenek
- İmmünosupresyon altında olan hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesinde de tek seçenek

- HBV ilişkili komplikasyonların engellenmesi için hastaların düzenli takibi yapılmalı
- Uygun zamanda potent etkili ve direnç gelişim riski daha az olan ETV / TDV başlanarak tedavinin devamı sağlanmalı
- Serokonversiyon gelişen hastalarda tedaviden sonra 1 yıl boyunca her 3 ay da bir ALT takibinin yapılmalı