

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



HBV'ye Bağlı Karaciğer Nakli ve Takip

Prof. Dr. Ebru ORUÇ

SBÜ Adana Şehir Uygulama ve Araştırma Merkezi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

30.09.2023/ Kayseri

OLGU

- 59 yaş, erkek
- Tetkik için başvurduğu hekimi tarafından sarılık ve karaciğer enzim yüksekliği nedeni ile acil servisimize yönlendirilmiş
- Ameliyat, kan transfüzyonu, perkutan yaralanma, dişe girişim ve şüpheli cinsel temas öyküsü yok
- Bitkisel ürün kullanımı ve alkol tüketimi yok
- Eşi ve kızının Hepatit B nedeni ile ilaç kullanımı mevcut
- Hepatit açısından daha önce tetkik edilmemiş
- e-Nabız bilgilerine göre Nisan 2021 ait AST/ALT: 70/115

OLGU

- Özgeçmiş: DM (9 yıldır)
- Soygeçmiş: Özellik yok
- Kullandığı ilaçlar:
Janumet 2x1
- Fizik Muayene:
Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere
A:36°C, N:110/dk, TA:150/90 mmHg, SS:18/dk
Skleralar ve mukozalar ikterik
Akciğer sesleri dinlemekle doğal
Kalp ritmik ek ses yok üfürüm yok
Batın doğal HSM yok

Laboratuvar Tetkikleri

✓ AST: 1411 U

✓ ALT: 1382 U

✓ Tbil/ Dbil: 5

✓ GGT: 168 U

✓ LDH: 781 U

✓ ALP: 127 U

✓ HB: 13.3 g/dL

✓ BK: 7700

✓ PLT: 194.000

✓ Glukoz: 154

HbsAg (+) 320.17 S/CO

AntiHbs (+) 123.77 IU/L

HbeAg (+) 1.228 S/CO

AntiHBe: (+) 0.07 S/CO

Anti-HCV (-)

Anti-HIV (-)

Anti-HAV IgG (+)

g/L

Görüntüleme Tetkikleri

➤ Batın USG:

- Karaciğer ödemli ve hipoeekoik görünümde olup parankimi **kaba granüler** görünümündedir (parankimal hastalık?)
- Safıra kesesi hidropik görünümde olup. Kese duvar kalınlığı ve ekojenitesi artmış ödemli görünümündedir
- **Dalak üst sınır boyuttadır (UA: 131mm)**
- Batında serbest sıvı gözlenmemiştir

EK TETKİK OLARAK NE İSTEYELİM

- ✓ Anti-HBc-IgM
- ✓ Anti-HBc-IgG
- ✓ Delta antikoru
- ✓ HBV DNA



OLASI TANI

- ✓ Akut Hepatit B
- ✓ Kronik Hepatit B Akut Alevlenme



AHB ve KHB Akut Alevlenme Ayrımını Nasıl Yaparız?

Kronik Hepatit B Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İÜ/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 İÜ/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

Klinik Dergisi 2014; 27(.zel Sayı 1): 2-18



KHB AKUT ALEVLENME

AKUT HEPATİT B

- ← ✓ AİLEDE HBV ÖYKÜSÜ
- ← ✓ İKTER →
- ← ✓ SPLENOMEGALİ →
- ← ✓ ASİT
- ← ✓ TRANSAMİNAZ ARTIŞ →
- ← ✓ Anti-HBc-IgM (-)
- ← ✓ Anti-HBc-IgG (+)
- ← ✓ HBV DNA YÜKSEKLİĞİ →

Antiviral Tedavi Başlayalım Mı?

AKUT B HEPATİTİ ANTİVİRAL ENDİKASYONLARI

- ✓ Fulminant hepatit
- ✓ Ağır akut hepatit (herhangi biri)
 - ✓ INR>1.6
 - ✓ Bil>10 mg/dL
- ✓ Sürüncemeli seyir (Bil>10mg/dL, > 4 hafta)
- ✓ İmmunsuprese hasta
- ✓ Eşlik eden HCV veya HDV
- ✓ Zeminde kronik karaciğer hastalığı

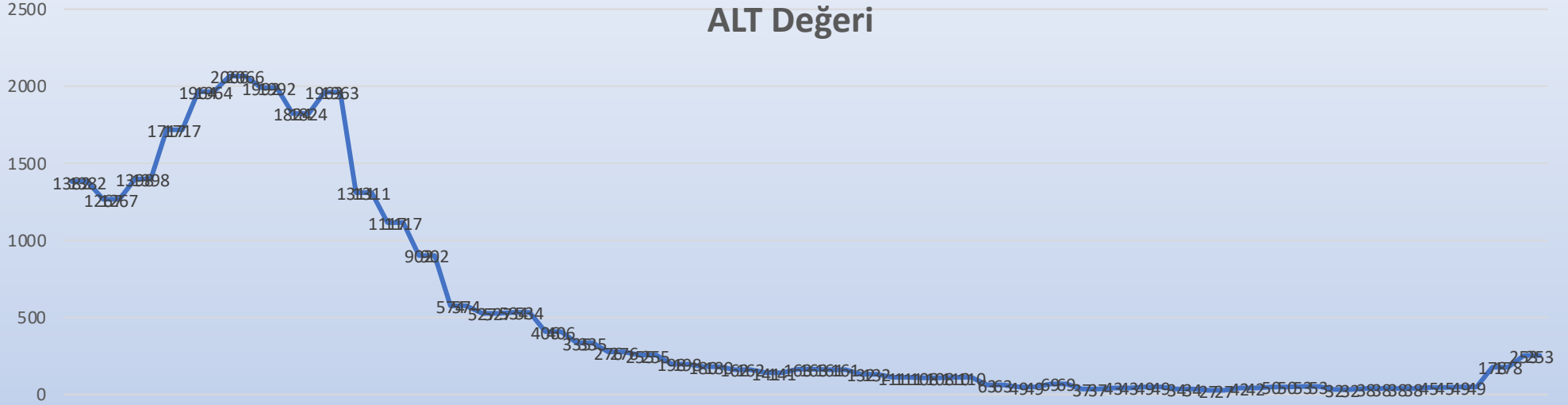


OLGUMUZA DÖNERSEK

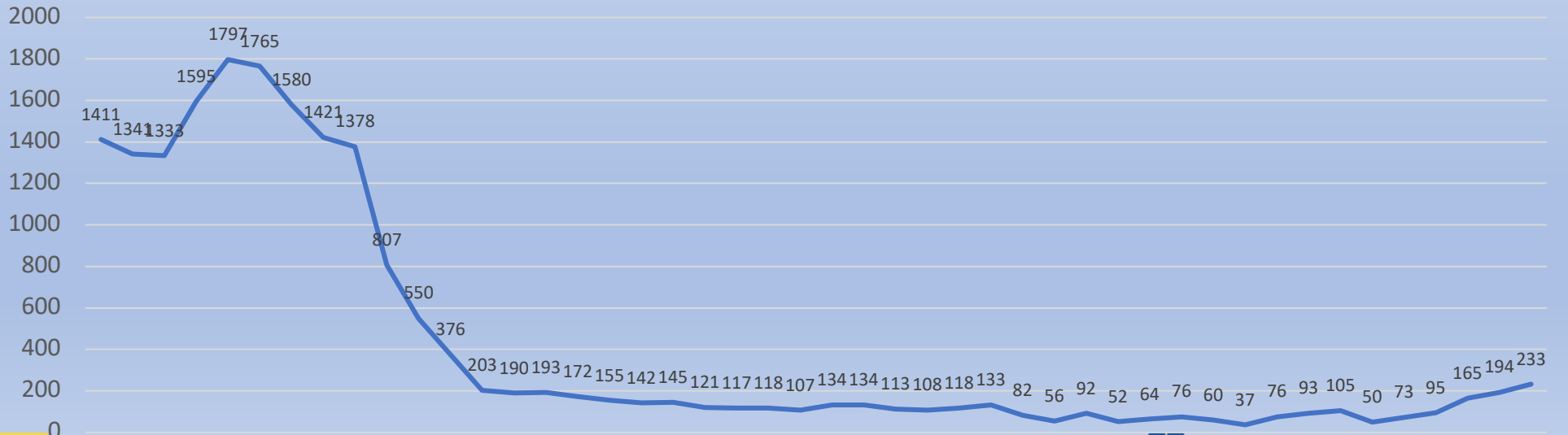
- ✓ Hasta servise yatırıldı ve karaciğer koruma diyeti
- ✓ Oral anti-diyabetik ilacı kesildi ve insülin tedavisi başlandı
- ✓ Parenteral hidrasyon
- ✓ **Tenofovir 1x245 mg**
- ✓ Ursactive 2x500 mg
- ✓ Laktuloz şurup 3x1 ölçek
- ✓ Günlük AST/ALT, Tbil/Dbil, INR, KŞ, elektrolit, bilinç takibi
- ✓ Hasta ve yakınlarına donör hazırlığı için bilgi verildi

19.05.2022- 25.06.2022 Laboratuvar Deęerleri

ALT Deęeri



AST Deęeri



19.05.2022-25.06.2022 Laboratuvar Deęerleri

Total Bilirubin Deęeri



Direkt Bilirubin Deęeri



19.05.2022- 25.06.2022 Laboratuvar Deęerleri

INR Sonucu



PTL Deęeri



25.06.2022 Tarihli Deęerlendirmede

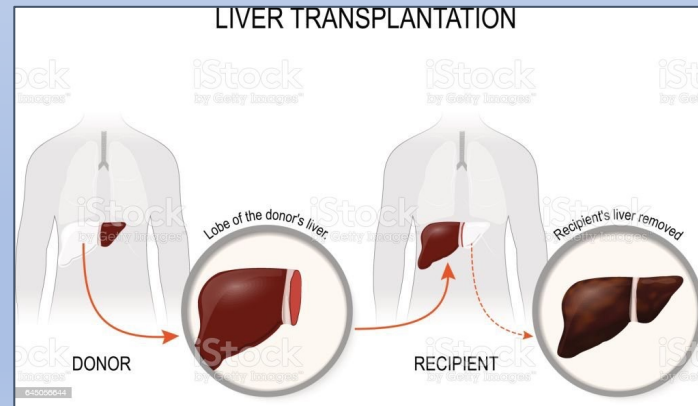
- ✓ Konuşması yavaşlamış
- ✓ Zaman oryantasyonu sınırlı
- ✓ Flapping tremor (+)
- ✓ Masif asit
- ✓ INR: 2,20, Tbil: 20, Krea: 2.1
- ✓ Evre 1 HES tablosu
- ✓ ABY için Entekavir'e geçilmiş

✓ KHB zemininde akut fulminant karaciğer yetmezliği düşünöldü



Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu

- Akut fulminant KC yetmezliği
- Dekompanse KC hastalığı
- HSK



Tek küratif tedavi seçeneği

BU DURUMDA OLGUMUZA NE YAPILDI?

- ✓ Transplantasyon cerrahi ekibi tarafından 26.06.2022 tarihinde canlıdan karaciğer nakli yapıldı

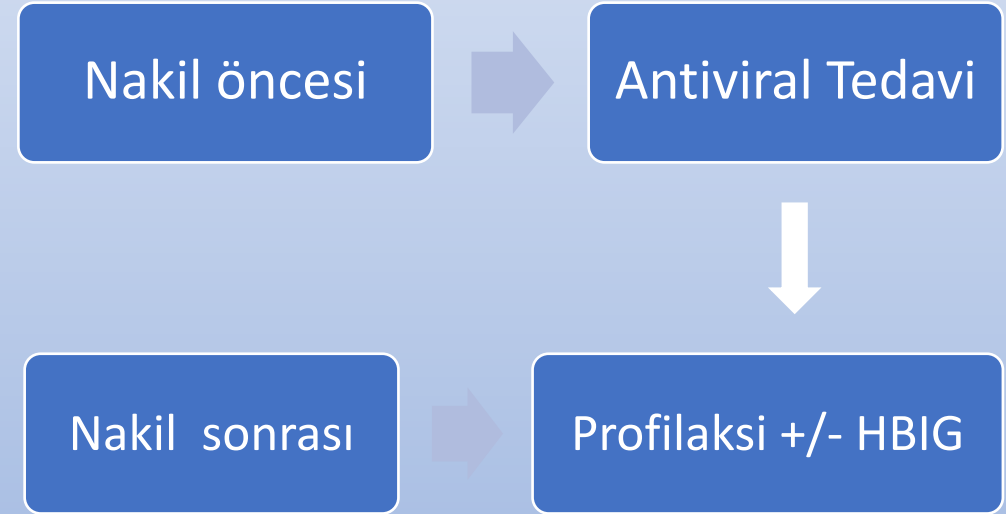
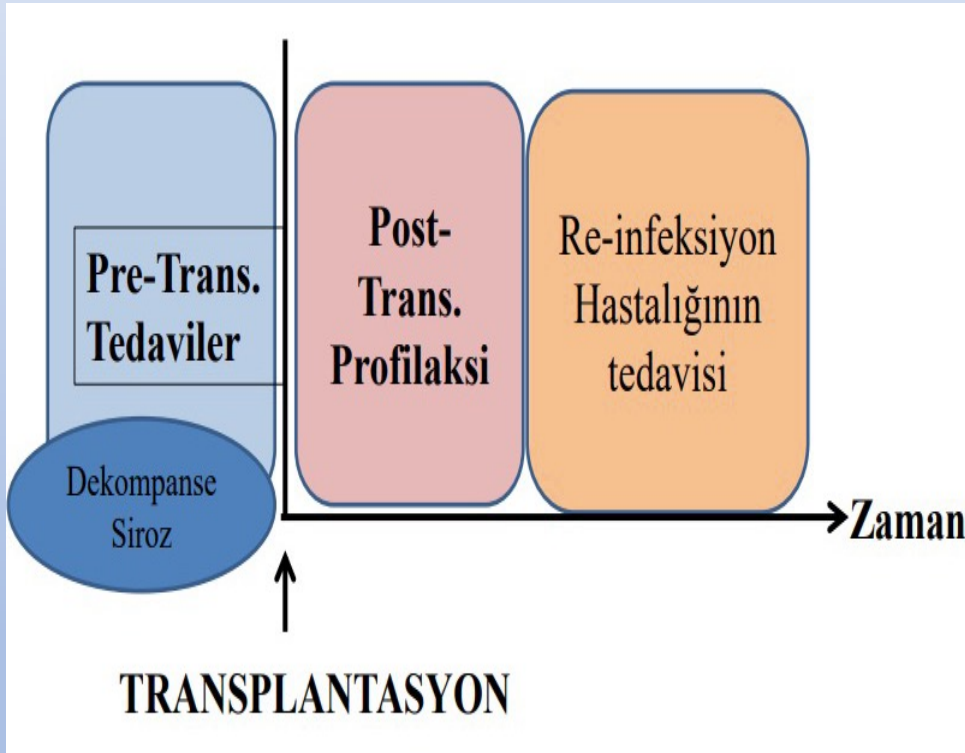


HBV
YÖNETİMİ
NASIL
OLMALIDIR



Karaciğer Nakil- HBV

Hepatit B Yönetimi



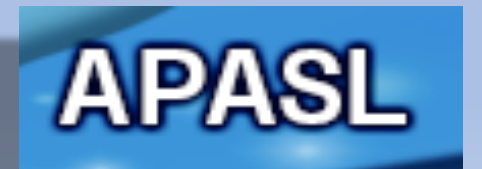
HBV-Nakil Öncesi Tedavi

- ✓ İki ana hedef için verilir
 - Dekompansé siroz olan hastada siroza bağlı komplikasyonları geciktirmek, klinik stabilizasyon sağlamak ya da nakli geciktirmek
 - İkinci olarak da antiviral baskılanma sağlayarak nakil sonrası dönemde re-infeksiyonu engellemek

Liver International. 2021;41:1448–1461.

HBV-Nakil Öncesi Tedavi

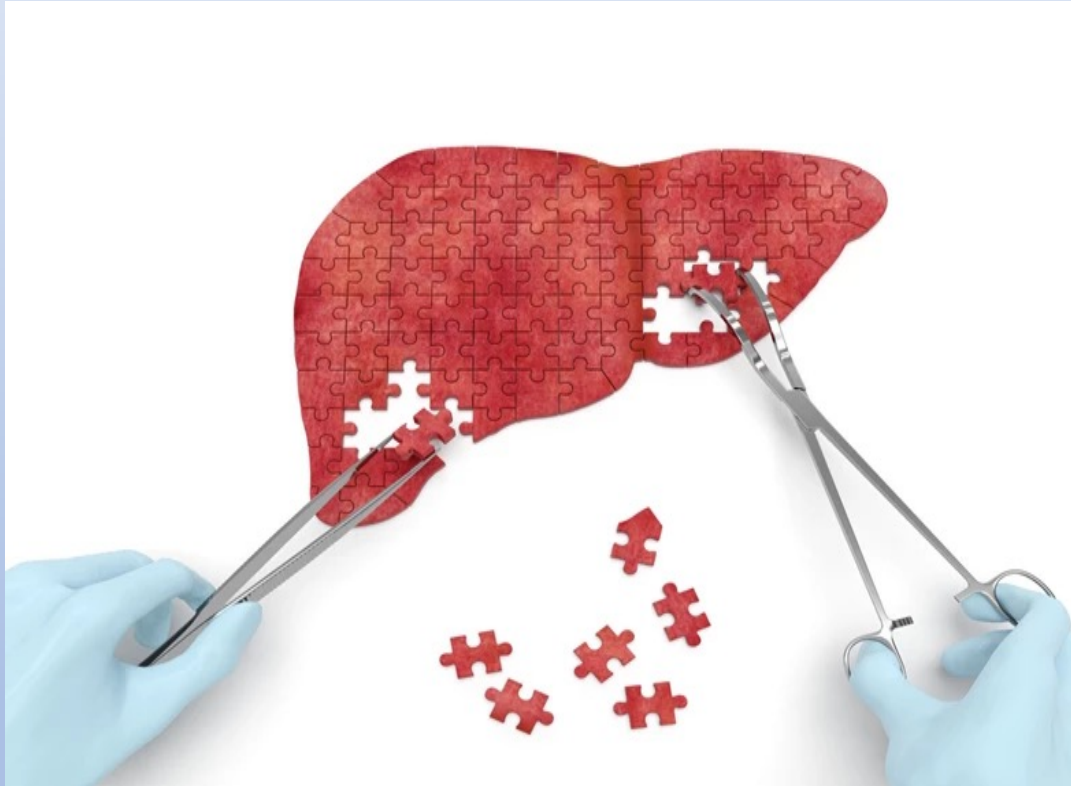
- ✓ ALT ve HBV DNA düzeyine bakılmaksızın dekompanse siroz hastalarında hemen başlanmalı
- ✓ LAM, ADV, LdT, ETV, TDF, TAF Kombinasyonlar
- ✓ Yüksek genetik bariyere sahip ajanlar tercih edilmeli
- ✓ Entekavir ve tenofovir kullanılan en potent NA' lardır
- ✓ ETV nefrotoksite riskinin yüksek olduğu hastalarda öncelikli tercih edilmelidir, laktik asidoz nadir bir komplikasyonudur



OLGUMUZA BİZ NE YAPTIK?

- ✓ Nakil öncesi TDF
- ✓ Akut böbrek yetmezliği nedeni ile Entekavir

Nakil Sonrası Nelerle Karşılaşabiliriz?



Sorun olmayabilir

HBV re-enfeksiyonu olabilir

De novo enf/ reaktivasyon

Mutant HBV enfeksiyonu

Rejeksiyon

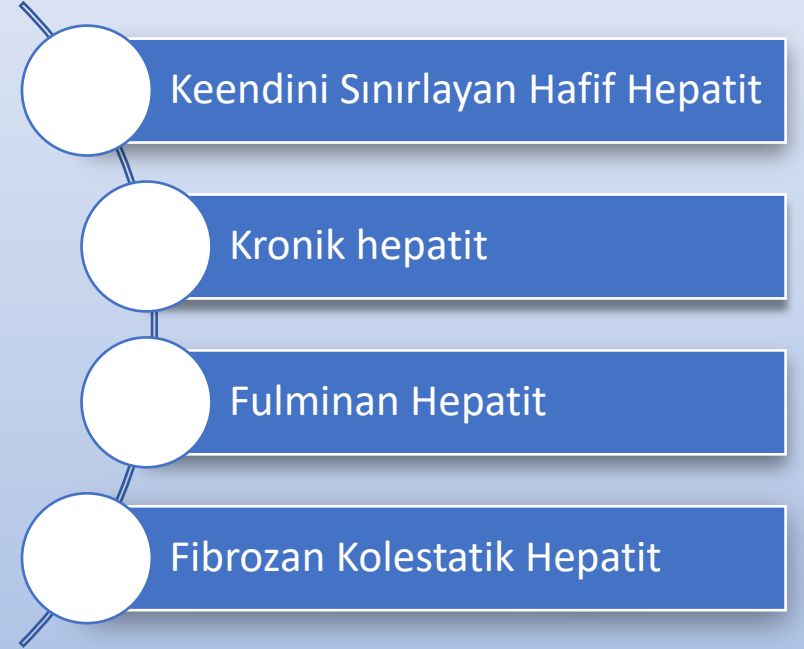
Nakil Sonrası Profilaksi

- ✓ HBV'nin tam eradikasyonu çok nadirdir
- ✓ Nakil sonrası lenf nodu, dalak, periferik kan PMNL ve diğer organlarda HBV persiste etmeye devam eder
- ✓ Nakil esnasında dolaşımda bulunan viral partiküller yeni greft için sorun yaratabilir
- ✓ İmmünsupresyona bağlı olarak artmış viral replikasyon
- ✓ Ana hedef yeni grefti viruslerden korumak ve re-infeksiyonu engellemek

Viruses. 2023;15(5):1037

Nakil Sonrası HBV Re-infeksiyon

Greft enfeksiyonu



Journal of Liver Transplantation 2021;4:100046



Nakil Sonrası HBV Re-infeksiyonu Önlenmesi

Nakil Sonrası Profilaksi Nasıl Olmalıdır?



Nakil Sonrası Profilaksi

- ✓ HBV profilaksisi ile nakil sonrası HBV nüksünün önlenmesi oldukça önemli (Graft ve hasta sağkalım süresini uzatmakta)
- ✓ Bu amaçla nakil sonrası dönemde
 - **Hepatit B immünglobülin (HBIG)** ile birlikte
 - **TDF**
 - **ETV**
 - **TAF** gibi potent antivirallerin kullanılması önerilmekte

Graft enfeksiyonu riskini <%5'e düşürür

Hepatit B
İmmünoglobulin
Uygulaması
Nasıl
Yapılır



Hepatit B İmmünglobulin

✓ Etki Mekanizması;

- Dolaşımdaki viral partiküllerin immün kompleksler oluşturarak nötralizasyonu
- Ekstrahepatik alanlardan viryon çıkışında rol alan reseptörlerin blokajı
- HBIG endositoz yoluyla hepatosite girer ve hücre içindeki HBsAg ile ilişkiye girerek hücreden HBsAg sekresyonunu da azaltır
- Enfekte hücrelerin antikora bağımlı sitotoksisite ile

lizise

Viruses. 2023;15(5):1037

The Role of Antiviral Prophylaxis in Preventing HBV and HDV Recurrence in the Setting of Liver Transplantation

	Risk of HBV Recurrence
Low	<ul style="list-style-type: none">● HBV-DNA undetectable or <4 log at the time of LT● HBeAg negativity at the time of LT● Good compliance with antiviral therapy
High	<ul style="list-style-type: none">● HBV-DNA ≥ 4 log at the time of LT● HBeAg positivity at the time of LT● History of antiviral resistances● Poor adherence to antiviral therapy● HIV coinfection● Acute-on-chronic liver failure as an indication for LT
Special population	<ul style="list-style-type: none">● HCC● HDV coinfection

Anhepatik Faz HBIG



HBV nüksünü önleme açısından düşük risk grubunda bulunan hastalarda; anhepatik fazda 5 000 IU, yüksek risk grubunda olanlara ise 10 000 IU iv yolla HBIG uygulanması önerilir

- ✓ Diğer kılavuzlar ya risk grubuna ayırmadan farklı doz önerisinde bulunmuş ya da doz önerisinde bulunmamış



- ✓ Naklin ilk 7 günde günlük doz 2000 IU'yi ve HBsAg serokonversiyonu oluncaya kadar HBIG uygulamasına devam edilir
- ✓ Yedinci gün sonunda HBsAg ve anti-HBs titresi bakılmalı, HBsAg pozitif ise 7 gün daha günlük 2 000 IU HBIG verilmelidir

- ✓ Karaciğer nakli sonrası dönemde HBV nüksünü önlemek için idame HBIG uygulaması olarak, aylık 2 000 IU HBIG uygulanır



- ✓ İdame anti-HBs titresinin 50 IU/L üzeri olması hedeflenmelidir. HBIG dozunun anti-HBs titresine bakılarak ayarlanması uygun bir yaklaşım olup anti-HBs titresini >200 IU/L olması durumunda HBIG dozu atlanır

24 Ağustos 2023 – SUT HBIG Ödeme Kriterleri

4.2.12.A - Spesifik immünglobulinlerin kullanım ilkeleri

(1) Hepatit B ve tetanoz immünglobulinlerinin ayakta tedavide, sadece Sağlık Bakanlığının onay verdiği endikasyonlarda ve dozlarda olmak üzere uzman hekim raporuna dayanılarak uzman hekimler tarafından birer aylık dozda reçete edilmesi halinde bedelleri Kurumca karşılanır

(2) Hepatit B immünglobulini (HBİg)'nin, Hepatit B virüs yüzey antijeni (HbsAg) taşıyan hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası enfeksiyon profilaksisi endikasyonunda belirlenen risk grubuna göre aşağıdaki durumların rapor/reçetede belirtilmesi halinde bedelleri Kurumca karşılanır

24 Ağustos 2023 – SUT HBIG Ödeme Kriterleri

a) Risk grupları ve kriterleri aşağıda yer almaktadır:

1) Yüksek risk grubu hastalar;

a) Karaciğer nakli öncesi HBV DNA pozitif olan veya

b) Karaciğer nakli öncesi HBeAg pozitif olan veya

c) Karaciğer nakli öncesi hepatoselüler kanseri bulunan veya

ç) Delta virüs veya HIV ile ko-enfekte olan veya

d) Karaciğer nakli öncesi antiviral tedaviye direnç öyküsü ya da uyumsuzluğu olanlardır.

2) Düşük risk grubu hastalar; karaciğer nakli öncesi HBV DNA negatif olanlardır.

24 Ağustos 2023 – SUT HBIg Ödeme Kriterleri

b) Karaciğer naklinin anhepatik fazında; yüksek risk grubu hastalarda 10.000 IU, düşük risk grubu hastalarda 5.000 IU HBIg kullanılması halinde bedelleri Kurumca karşılanır.

c) Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalara nakilden sonra;

1) 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIg kullanılabilir. Nakilden 7 gün sonra HBsAg ve AntiHBs düzeylerine bakılır. HBsAg negatif olması durumunda ve/veya AntiHBs düzeyi >100 IU/l ise aylık 2.000 IU HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilir.

2) Nakilden 7 gün sonra HBsAg pozitif olması durumunda ve/veya AntiHBs düzeyi <100 IU/l 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIg kullanılabilir. Nakilden 14 gün sonra AntiHBs düzeylerine yeniden bakılır. AntiHBs düzeyi >100 IU/l ise aylık 2.000 IU HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilir.

24 Ağustos 2023 – SUT HBIG Ödeme Kriterleri

3) Nakilden 14 gün sonra AntiHBs düzeyinin <100 IU/l olması halinde 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIg kullanılabilir. Bu sürenin de sonunda AntiHBs düzeyinden bağımsız olarak aylık 2.000 IU HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilir.

(Ek: RG- 25/08/2022- 31934/ 25-a md. Yürürlük: 03/09/2022)

4) Nakilden 14 gün sonra HBsAg negatif ve AntiHBs düzeyi >100 IU/l ise aylık 2.000 IU SC HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilebilir. Bu sürenin de sonunda AntiHBs düzeyinden bağımsız olarak aylık 2.000 IU SC HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilir

Merkezimizin Uygulaması

- Anhepatik fazda:
 - Yüksek risk grubu: 10 000 IU
 - Düşük risk grubu: 5000 IU
- Nakil sonrası:
 - 2000 IU/ gün HBIg 7 gün, 7.gün Hbsag ve AntiHBs bakılıyor. HbAg (-) ve /veya AntiHbs>100 IU ise aylık 2000 IU HBIg
 - 7.gün HbAg (+) ve veya AntiHbs<100 IU ise 7 gün 2000 IU/gün HBIg veriliyor. AntiHbs>100 IU ise aylık 2000 IU HBIg
 - Nakilden 14 gün sonra AntiHbs<100 IU ise 7 gün 2000 IU/gün HBIg. Süre sonunda AntiHbs'den bağımsız aylık 2000 IU HBIg

Hepatit B İmmünoglobulin Ne Zaman Kesilmelidir





Kısa süreli HBIG (süre ve doz belirtilmemiş)



Düşük risk grubunda olan hastalarda HBIG uygulaması nakilden 1 yıl sonra kesilebilir. Potent NA tedavisine devam edilir.





- ✓ Yüksek risk grubunda yer alan hastalarda ise nakilden sonra HBV nüksünü engellemek için NA ile birlikte HBIG tedavisinin uzun süreli verilmesi önerilir

24 Ağustos 2023 – SUT HBlG Ödeme Kriterleri

ç) HBlg idame tedavileri için düzenlenen her reçetede HBsAg veya HBV DNA sonuçları yer almalıdır;

1) HBsAg veya HBV DNA sonucunun pozitif olması durumunda HBlg tedavisi sonlandırılır.

2) Düşük risk grubu hastalarda her halukarda karaciğer naklinden 1 yıl, yüksek risk grubu hastalardan karaciğer nakli öncesi hepatoselüler kanseri bulunan hastalarda karaciğer naklinden 10 yıl, diğer yüksek risk grubu hastalarda karaciğer naklinden 5 yıl sonra HBlg tedavisi sonlandırılır. Delta virüs veya HIV ile ko-enfekte olan hastalarda ise karaciğer naklinden sonra ömür boyu HBlg tedavisi devam eder.

OLGUMUZA DÖNECEK OLURSAK

- ✓ Olgumuz yüksek risk grubunda
 - ✓ Anhepatik fazda 10 000 IU HBIG iv verildi
 - ✓ 7. günde Antihbs > 100 IU aylık 2000 IU uygulamasına geçildi

- İlk yıl 3 ay ara ile klinik, serolojik ve biyokimyasal değerlendirme, ardından 3-6 ay ara ile kontrol
- 3-6 ayda bir ultrasonografi yapılmalı

OLGUMUZA DÖNECEK OLURSAK

23.08.2023 Tarihli kontrolünde;

➤ Entekavir tedvaisine devam

Anti-Hbs 71.27 IU/L

HBsAg (-)

ALT: 33 IU/L

AST: 22 IU/L

INR: 1.04 Sn

HBV DNA (-)

ÖZET OLARAK

- ✓ Çoğu hastanın nakil öncesi NA tedavisi almasıyla ve HBV DNA (-) olarak karaciğer nakline girmesiyle
- ✓ Nakil sonrası potent NA tedavileri ve HBIG profilaksisiyle nakil sonrası hepatit B rekürrensi olasılığı çok azalmıştır
- ✓ Nakil sonrası NA tedavisi şarttır. HBIG profilaksisi değişken öneriler...
- ✓ Düşük riskli hastalarda HBIG profilaksisi kısa sürede kesilmesi
- ✓ Yüksek riskli hastalarda uzun süreli veya ömür boyu HBIG profilaksisi gerekir. Süresi konusunda universal bir tavsiye yoktur