
Kemoterapi Alan Lenfomalı Hastalarda HBV Reaktivasyonu ve Lamivudin Tedavisi: Dört Olgu[#]

İlhan AFŞAR*, Mustafa PEHLİVAN**, Aslı Gamze ŞENER*, Metin TÜRKER*

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İZMİR

ÖZET

İmmünsüpresif ya da sitotoksik tedavi alan kronik hepatit B (KHB)'li hastalarda, hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonuna bağlı olarak akut hepatit ya da fulminan hepatit gelişmektedir. Böylece hastaların tedavisi kesilmek zorunda kalmaktadır. Lamivudin bir nükleozid analogudur ve revers transkriptaz enzim aktivitesini inhibe eder. Lamivudin 1999 yılında KHB için geliştirilen ilk oral preparattır. Lamivudin interferonla karşılaştırıldığında daha az yan etkiye sahip ve güvenle kullanılacak bir ilaçtır. Bu makalede kemoterapi alan HBV taşıyıcısı lenfomalı dört olguda HBV reaktivasyonunu ve lamivudin tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini bildirdik.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, Viral aktivasyon, Hepatit B virüsü, Lamivudin

SUMMARY

HBV Reactivation and Lamivudine Treatment in Patients with Lymphoma Undergoing Chemotherapy: Four Cases

Chronic hepatitis patients undergoing immunosuppressive or cytotoxic treatment may develop acute hepatitis or fulminant hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus (HBV) and these patients may lose their lives after their treatments are discontinued. Lamivudine which was the first oral drug developed against chronic hepatitis in 1999 is a nucleoside analogue, and it shows its effect by inhibiting reverse transcriptase enzyme. Lamivudine has also been shown to be relatively safe for its side effects when compared with the interferon treatment. In this article we reported the HBV reactivation in four cases of HBV carriers with lymphoma to whom chemotherapy was applied, and the effectiveness and safety of the lamivudine treatment.

Key Words: Lymphoma, Viral activation, Hepatitis B virus, Lamivudine

[#] 2. Ulusal Viroloji Kongresi (13-17 Eylül 2005, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

İmmünsüpresif veya sitotoksik tedavi alan kronik hepatit B (KHB)'li hastalarda hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonuna bağlı olarak akut hepatit ya da fulminan hepatit gelişmekte ve hastalar kaybedilmektedir^[1]. Karaciğer hasarı için immün aracılıklı mekanizma tanımlanmıştır. Kısaca; kemoterapi (KT)'nin immün sistemi baskılamasıyla artmış viral replikasyon sonucu infekte hepatosit sayısı artar. Tedavi kesildiğinde immün sistemin restorasyonu başlar. T-hücre aracılıklı mekanizma sonrası infekte hepatositlerde yıkım başlar ve karaciğer hasarı gelişir. Hepatit sonucu daha sonraki KT kürü kesilmek zorunda kalınır. Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun yüksek doz KT'ye gereksinim duyulması ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) planlanması HBV reaktivasyonu sonucu durdurulabilir. Sonuçta hastanın tedavisi yarım kalıp hasta kaybedilebilir^[2].

Lamivudin bir nükleozid analogudur ve revers transkriptaz enzim aktivitesini inhibe eder. Öncelikli olarak "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" enfeksiyonu için kullanılmıştır. HBV'nin hepatositlerdeki replikasyon yolunda revers transkripsiyona gereksinim duyması lamivudinin etkinliğini ortaya çıkarmıştır. Bu ajanın kronik HBV taşıyıcılarında kullanılması düşünülmüştür^[3].

HBV enfeksiyonu tüm dünyada görülür, özellikle gelişmiş ülkeler dışındaki ülkelerde daha fazla rastlanmaktadır. Ülkemizde HBV enfeksiyonunun prevalansı %5'tir. Bu oran doğu bölgelerinde daha yüksektir^[4]. Ülkemiz yönünden düşünüldüğünde HBV enfeksiyonunu karşımıza sık çıkacak bir problem olarak algılayabiliriz.

Bu makalede; KT alan HBV taşıyıcısı lenfomalı dört olguda HBV reaktivasyonu sonucu kullanılan lamivudinin etkinliği ve güvenilirliği bildirilmektedir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya hematolojik maligniteli KT alan ve KT sırasında HBV reaktivasyonu gelişen hastalar alındı. Reaktivasyon alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin normalden en az iki kat artması HBV-DNA'nın pozitif olması durumu olarak tanımlandı^[5]. Hastaların HBV-DNA'sı ayda bir kez, ALT düzeyi ayda iki kez ölçüldü. Lamivudine (Zeffix, Glaxo-Wellcome, brantford, UK) 100 mg/gün dozunda transaminazların yükselmeye başladığı tarihte başlandı ve son KT'nin altı ay sonrasına kadar devam edildi.

HBV-DNA düzeyleri kantitatif olarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile ölçüldü. Kısaca; nükleik asit eldesi için hasta serumlarından 200 µL örnek RoboGene® Quantification

kit (Roboscreen, Almanya) kullanılarak ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı. HBV-DNA'nın saptanması için 20 µL (mikst, primer ve taqMan prob) (Roboscreen, Almanya) ve 5 µL ekstraksiyon ürünü karışımı ABI prism 7700 (Applied, Biosystems, Foster City, CA) ile çalışıldı. ALT ise Abbott Aeroset (Abbott Laboratories, USA) cihazı ile enzimatik yöntem kullanılarak çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda hematoloji kliniğinde yatan hematolojik maligniteli KT alan ve HBV reaktivasyonu gelişen hastalar irdelenmiştir. Toplam dört hasta bildirilmiştir. Hastalar sırasıyla periferik T-hücreli Hodgkin lenfoma (PTHL), difüz büyük B-hücreli Hodgkin lenfoma (DBBHL), mikst selüler Hodgkin lenfoma (MSHL) ve villöz lenfositik splenik lenfoma (VLSL) idi. İki hasta erkek ve iki hasta kadındı. Hepatit C virüsü (HCV) ve HIV yönünden negatif olan hastaların HBV göstergeleri sırasıyla; HBsAg pozitif, HBeAg negatif, total anti-HBc pozitif, anti-HBc IgM negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBs negatif idi.

Birinci hasta; erkek, 47 yaşında ve PTHL tanısı almış hasta idi. Hasta CHOP tedavisi alırken beşinci kürde HBV reaktivasyonu görüldü. HBV-DNA düzeyi 3.8×10^4 genom/mL ve ALT düzeyi 62 IU/mL olarak saptandı. Lamivudin tedavisi başlanan hastada HBV-DNA 12. haftada negatifleşirken, ALT altıncı haftada normal düzeylere indi.

İkinci hasta; kadın, 38 yaşında, difüz büyük hücreli nonHodgkin lenfoma (DBBHNL) tanısı almıştı. CHOP tedavisi alırken dördüncü kürde HBV-DNA'nın 4×10^5 genom/mL ve ALT düzeyinin 612 IU/mL'ye çıkmasıyla HBV reaktivasyonu gelişti. Lamivudin tedavisi sonrası üçüncü haftada HBV-DNA saptanmayacak düzeye inerken, ALT altıncı haftada normal düzeye indi.

Üçüncü hasta; erkek, 41 yaşında, MSHL tanısı olan hasta idi. ABVD tedavisi alırken üçüncü haftada HBV reaktivasyonu gelişti. HBV-DNA 1.3×10^7 genom/mL ve ALT seviyesi 104 IU/mL olarak saptandı. Lamivudin tedavisi sonrası HBV-DNA beşinci haftada negatifleşirken, ALT düzeyi yedinci haftada normal düzeye indi.

Dördüncü ve son hasta, 60 yaşında, kadındı. Hasta VLSL tanısı almıştı. Hasta siklofosamid ve fludarabin tedavisi alırken, altıncı haftada HBV-DNA $> 10^8$ genom/mL ve ALT 281 IU/mL saptanmasıyla HBV reaktivasyonu gelişti. Lamivudin tedavisi sonrası HBV-DNA yedinci haftada, ALT sekizinci haftada normal düzeye indi.

Olgularımızın özellikleri, tanısı, tedavisi, HBV-DNA ve ALT düzeyleri ile lamivudinin etkisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastalarda HBV reaktivasyonu sırasıyla 5., 4., 3. ve 6. kürden sonra görüldü. ALT düzeylerinin yükselmesi ve HBV-DNA'nın saptanmasıyla birlikte, bir sonraki KT kürü yapılmadan lamivudin başlandı. Hastalarda sırasıyla 6., 7. ve 8. hafta sonra ALT ölçümü normal düzeylere gelince diğer KT kürlerine devam edildi. İlk üç hastaya altı kür, son hastaya sekiz kür KT uygulandı. Hastaların son KT'lerinden sonra altı ay daha lamivudin profilaksisine devam edildi. Hastaların son KT'den sonra da ayda iki kez ALT düzeyleri kontrol edildi.

Hastaların hiçbirinde tekrar HBV reaktivasyonu olmadı ve tüm KT kürleri tamamlandı. Sonuçta hastalar remisyona girdi.

TARTIŞMA

Son yıllarda hematolojik maligniteli hastalarda yüksek doz KT ve KİT sık uygulanan durumlardır. HBV taşıyıcılığı bu tip hastalarda problem olmaya başlamış ve KT'nin tamamlanabilmesi için antiviral tedaviye gereksinim duyulmuştur^[2]. Glikokortikoidler birçok KT protokolünde bulunur ve HBV reaktivasyonu için en önemli predispoze faktördür^[6]. Steroidsiz KT, HBV reaktivasyonu riskini azaltır^[7]. Bununla birlikte steroidsiz tedavi NHL'li hastalarda uygulanabilir görülmemektedir. Bu yüzden HBV reaktivasyonuna bağlı hepatik yetmezliği önlemek için koruyucu ve spesifik tedaviye gereksinim vardır^[8].

HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit olguları birçok araştırmacı tarafından incelenmiş, özellikle taşıyıcılığın yüksek olduğu ülkelerde ciddi sorunlar ortaya çıkmıştır. Kumagi ve arkadaşları, lenfomalı HBV taşıyıcısı KT alan hastaların %37.8'inde hepatik yet-

mezlik geliştiğini ve %41'inin öldüğünü belirtmişlerdir^[1]. Liang ve arkadaşları, lenfomalı hastaların %21'inde HBV reaktivasyonu geliştiğini belirtmişlerdir^[9]. Yine bir çalışmada, Çinli HBsAg taşıyıcısı lenfomalı hastaların %47'sinde HBV reaktivasyonu görülmüş ve %5 oranında, ölüm olmuştur^[6]. Japonya'da yapılan bir çalışmada, lenfomalı hastaların %53'ünde HBV reaktivasyonu görülürken, yüksek mortalite (%24) oranları gerçekleşmiştir^[10].

Olgularımızda olduğu gibi, HBeAg negatif prekor mutant durumlarında HBV reaktivasyonu görülmektedir. Prekor mutant virüsün "wild" tip HBV'ye göre daha sık reaktif olabileceğini öne süren çalışmalar vardır^[11]. HBeAg negatif Japon hastaların %50'sinde HBV reaktivasyonu ile beraber hepatit gelişirken, HBeAg pozitif hastaların %12.5'inde reaktivasyon gelişmiş ve prekor mutant enfeksiyonlarında daha fazla mortaliteye rastlanmıştır^[1,12]. Lamivudinin HBeAg negatif hastalarda ilk yıl kullanımında etkili olduğu görülmektedir. Hastaların %96'sında ALT düzeyleri normalleşmekte ve PCR ile takipte HBV-DNA %68 oranında negatifleşmektedir. Buna karşın ilk yıl sonrası tedavide yanıt oranı düşmektedir. Lamivudine karşı 18 aylık tedavide %48, 24 aylık tedavide ise %58 oranında direnç gelişmektedir^[13].

Serum ALT düzeyleri tedaviye yanıt gösteren biyokimyasal göstergedir ve normalleşen ALT düzeyleri günümüzde klinik takipte önemlidir^[5]. ALT normalleşme ve yükselmelerini takip etmek, HBV tedavisini takip etmemize yardımcı olur^[14]. Önemli olmasına karşın geçici yükselmeler HBeAg serokonversiyonunda görülebilir. İnterferon (IFN) tedavisi sırasında dört-sekiz hafta sonra ALT alevlenmeleri görülebilir, tedavi başarısı hakkında öngörü sağlayabilir^[14]. Buna karşın, IFN dışı yeni terapötiklerde ALT alevlenmeleri tedavinin etkisizliğinin ve ilaç direncinin

Tablo 1. Olguların özellikleri ve dağılımı

Hasta	Cinsiyet/yaş	Tanı	Prehepatit kür ve tedavi	HBV-DNA düzeyi (genom/mL)	ALT düzeyi	Lamivudinin etkisi*	
						Antiviral etki/hafta	Biyokimyasal etki/hafta
1	E/47	PTHL	5/CHOP	3.8×10^4	62	12/6	
2	K/38	DBBHL	4/CHOP	4×10^5	612	3/6	
3	E/41	MSHL	3/ABVD	1.3×10^7	104	5/7	
4	K/60	VLSL	6/FC	$> 10^8$	281	7/8	

*Antiviral etki: Lamivudin tedavisi alırken HBV-DNA'nın saptanmadığı hafta, Biyokimyasal etki: Lamivudin tedavisi alırken ALT'nin normal düzeye düştüğü hafta.

PTHL: Periferik T-hücreli Hodgkin lenfoma, DBBHL: Difüz büyük B-hücreli Hodgkin lenfoma, MSHL: Mikst selüler Hodgkin lenfoma, VLSL: Villöz lenfositik splenik lenfoma.

göstergesi olabilir^[13,15]. Takip ettiğimiz hastalarda ALT normalizasyonu yaklaşık altı-yedi haftada görüldü ve ALT seviyeleri tekrar yükselmedi.

Olgularımızda lamivudin 100 mg/gün dozunda kullanıldı ve dört olguda da HBV reaktivasyonu tedaviye yanıt verdi. Lamivudin dozunun yoğun immünsüpresif olgularda 100 mg/gün olarak başlanabileceği gibi bazı olgularda 150 mg/gün lamivudin kullanılabilirliği bildirilmektedir^[2,7,12,16]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 100 mg/gün lamivudin kullanılarak sekiz hastada HBV reaktivasyonu görülmezken, lamivudin kullanılmayan 10 hastanın beşinde reaktivasyon ortaya çıktığı bildirilmiştir^[4].

Hastalarda lamivudine bağlı yan etki görülmemiştir. Nükleozid analoglarının yan etki yönünden IFN gibi diğer antiviral ajanlara göre daha uygulanabilir olduğu bilinmektedir. Nükleotid/nükleozidlerle yapılan tekli tedavide en büyük problem, ilaç direnci olarak görülmektedir. Buna karşın IFN tedavisinde direnç görülmemekte ve adefovir dipivoksil ile yapılan tedavide %3.9 (üç hafta sonra) gibi düşük düzeyde direnç görülebilmektedir. Lamivudin tedavisinin dördüncü yılında %70 gibi yüksek oranlarda direnç gelişebilir^[17,18]. Bu şekilde yüksek direnç oranları istenmeyen ciddi sonuçlar doğurabilir. Hastalık yeniden alevlenebilir, histolojik iyileşme tersine döner ve sirozla birlikte son dönem karaciğer yetmezliği gelişebilir. Birçok çalışmada, lamivudin direncinin polimeraz genindeki YMDD mutasyonlarına bağlı olduğu bildirilmiştir^[4]. İmmün baskılı olmayan kronik HBV taşıyıcılarındaki iki yıllık kullanımda %14-40 arasında direnç geliştiği bildirilmiştir^[19-21]. Bu yüzden lamivudin tedavisi uygulanırken lamivudin direncinin iyi takip edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

“American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)” HBV taşıyıcısı immünsüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun %20-50 oranında görülebileceğini ve lamivudin profilaksisi yapılmasını önermektedir^[22]. Hastalarımızda immünsüpresif tedavi planlanmasına karşın lamivudin profilaksisine başlanmaması, hastaların başka merkezlerde tedaviye başlanıp hastanemize gelmesi ve sosyal nedenlerden dolayıdır.

Sonuç olarak; HBsAg pozitif lenfomalı hastalarda KT sırasında HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir. Bu hastalarda 100 mg/gün lamivudin tedavisine başlayarak reaktivasyonun önlenilebileceği, son KT'den sonra en az altı ay devam edilmesi ve lamivudin direncinin takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, et al. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: An epidemiological study in Japan. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl 1):107-9.
2. Silvestri F, Ermacora A, Sperotto A, et al. Lamivudine allows completion of chemotherapy in lymphoma patients with hepatitis B reactivation. *Br J Haematol* 2000;108:394-6.
3. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
4. Idilman R, Arat M, Soydan E, et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepat* 2004;11:141-7.
5. Lok AS, McMahon BJ, AASLD. Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-61.
6. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
7. Cheng AL. Steroid-free chemotherapy decreases the risk of hepatitis flare-up in hepatitis B virus carriers with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996;87:1202.
8. Al-Taie OH, Mork H, Gassel AM, Wilhelm M, Weissbrich B, Scheurlen M. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: Case report and review of the literature. *Ann Hematol* 1999;78:247-9.
9. Liang RH, Lok AS, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol* 1990;8:261-70.
10. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer* 1996;78:2210-5.
11. Maguire CM, Crawford DH, Hourigan LF, Clouston AD, Walpole ET, Powell EE. Case report: Lamivudine therapy for submassive hepatic necrosis due to reactivation of hepatitis B following chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:801-3.
12. Kawai Y, Ikegaya S, Hata M, et al. Successful lamivudine therapy for post-chemotherapeutic fulminant hepatitis B in a hepatitis B virus carrier with non-Hodgkin's lymphoma: Case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2001;80:482-4.
13. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B (Human Study). *Hepatology* 2000;32:847-51.
14. Wonk DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
15. Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V, et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219-26.
16. Stroffolini T, Andriani A, Bibas M, Barlattani A. Successful treatment with lamivudine for reactivated hepatitis B infection following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2002;81:48-9.

17. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-96 (Epub 2003 Mar 5).
18. Qi X, Snow A, Thibault V, et al. Long-term incidence of adefovir dipidoxil resistance in chronic hepatitis B patients after 144 weeks of therapy. *J Hepatol* 2004;40:20.
19. Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: Antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1618-28.
20. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-take over by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998;27:1711-6.
21. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-7.
22. www.cdc.gov/NCIDOD/DISEASES/HEPATITIS/b/aasld_update_chronichep_b.pdf

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. İlhan AFŞAR

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Yeşilyurt-İZMİR

e-mail: iafsar@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 01.05.2006

Kabul Tarihi: 12.10.2006