

## Kemoterapi Alan Bir Hastada Gelişen Akut Hepatit B’de Lamivudin Deneyimi

*Lamivudine Experience in Acute Hepatitis B Developing in a Patient Under Chemotherapy*

Tayibe Bal, Yusuf Önlen, Feride İşitemiz, Vicdan Köksaldı-Motor, Ömer Evirgen, Ömer Faruk Kökoğlu, Sabahattin Ocak

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

### Özet

Akut hepatit B (AHB), %90 spontan iyileşmeyle sonlanır ve çoğunlukla antiviral tedavi gerektirmez. Ancak nadiren fulminan hepatit gibi daha ciddi karaciğer hasarıyla da sonuçlanabilir. Fulminan hepatite gidiş olasılığı immünoşüpre hastalarda, immünokompetan hastalara oranla daha yüksektir. Nedeni tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, immünoşüpre hastalarda kemoterapiyle ilişkili immünoşüpresyon, hepatit B virusu replikasyonunu artırarak fulminan hepatite gidiş olasılığını artırıyor olabilir. Bu varsayımına göre AHB gelişen immünoşüpre hastalarda lamivudin tedavisiyle viral yükte sürekli baskılanmanın sağlanması daha az konak yanıtına neden olarak, bu hastalarda fulminan hepatite gidiş riskini önlemede etkili olabilir. Bu yazıda, hematolojik malignite nedeniyle idame kemoterapisi almaktayken, AHB gelişen bir olgu sunuldu. Literatürdeki benzer vakalardan yola çıkarak lamivudin tedavisi verilen ve idame kemoterapisine devam edilen hastada tedavinin dördüncü haftasında transaminaz düzeyleri normal ve anti-HBs pozitif olarak saptandı. İmmünoşüpre olgularında AHB gelişmesi durumunda lamivudin tedavisinin etkinliği, tedavi süresi, kemoterapiye ara verilip verilmeyeceği ve ne zaman devam edilebileceği gibi pek çok soru yanıt beklemektedir. Literatürdeki birkaç olgu sunumu dışında, konuyla ilgili yol gösterici bir rehber bulunmadığından, bu vakadaki lamivudin deneyimi paylaşılmaya değer bulunmuştur.

*Klinik Dergisi 2014; 27(3): 118-20.*

**Anahtar Sözcükler:** Akut hepatit B, kemoterapi, lamivudin.

### Abstract

Acute hepatitis B (AHB) results 90% in spontaneous healing and often does not require antiviral therapy. It may rarely result in severe liver damage as fulminant hepatitis. The possibility of fulminant hepatitis is high in immunosuppressed patients than in immunocompetent patients. Although the exact cause is unexplained, immunosuppression associated with chemotherapy may increase the possibility of fulminant hepatitis by increasing hepatitis B virus replication in immunosuppressed patients. According to this hypothesis, in immunosuppressed patients with AHB, maintaining viral load suppression with lamivudine therapy may cause less host response and may be effective in preventing risk of fulminant hepatitis. A case in which AHB developed while receiving maintenance chemotherapy for haematological malignancy is presented. Based on similar cases in the literature, the patient was treated with lamivudine and maintenance chemotherapy was continued. In the fourth week of treatment, transaminase levels were normal and anti-HBs was positive. In immunocompromised patients in whom AHB develops, many questions such as the effectiveness of lamivudine treatment, duration of treatment, whether or not to suspend the chemotherapy and when to continue the chemotherapy are still unanswered. Lamivudine experience in this case is reported because there is no guide for this subject in the literature except few case reports.

*Klinik Dergisi 2014; 27(3): 118-20.*

**Key Words:** Acute hepatitis B, chemotherapy, lamivudine.

### Giriş

Hemato-onkoloji hastalarında hepatit B virusu (HBV) reaktivasyonu ve akut kazanılmış HBV enfeksiyonu riski artar. Bu risk artışı, hem hastalık hem de tedaviyle ilişkili faktörler nedeniyle hastaların kontamine kan ürünlerine maruz kalmasıyla bağlantılı olabilir (1).

Hemato-onkoloji hastalarındaki hepatite özel bir dikkat gösterilmesinin pek çok nedeni vardır. Reaktivasyon, tedaviye rağmen mortal sonuçlanabilir ya da reaktivasyon kemoterapi (KT) nin sonlandırılmasına neden olabilir; bu da hastaların sağkalımını azaltabilir (2).

*XII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (26-29 Mart 2014, Antalya) nde bildirilmiştir. Presented at the XIIth National Congress of Viral Hepatitis (26-29 March 2014, Antalya).*

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Tayibe Bal, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye  
Tel./Phone: +90 326 229 10 00 Faks/Fax: +90 326 245 51 49 E-posta/E-mail: dr.tayibal@gmail.com  
(Geliş / Received: 5 Eylül / September 2014; Kabul / Accepted: 3 Kasım / November 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.33



Bu yazıda KT öncesinde tüm hastaların HBV açısından taranmasının ve seronegatif hastalarda aşılamanın önemini vurgulamak amacıyla KT alan bir hastada gelişen akut hepatit B'deki lamivudin deneyimi sunuldu.

## Olgu

Akut myeloblastik lösemi M3 nedeniyle izlenen 28 yaşında kadın hasta, daha önce idarubisin hidroklorür, sitozin-arabinozid ve tretinoinden oluşan altı kür KT almıştı. Bir ay kadar KT'sine ara verilen hasta remisyonda kabul edilerek, idame KT'sinin merkaptopurin, tretinoin ve metotreksatla iki yıl daha sürdürülmesine karar verilmişti. İdame KT'sinin üçüncü haftasında bulantı, kusma ve halsizlik yakınmaları olan hastada transaminaz yükselmesi sonrasında bakılan hepatit serolojisinde akut hepatit B (AHB) ile uyumlu bulgular saptandı. KT sırasında sık kan transfüzyonu öyküsü olan hastada, son transfüzyon üç ay önce yapılmıştı. KT öncesinde hepatit serolojisi negatif olan hastaya, tedavi öncesi yeterli süre olmadığından hepatit B aşısı uygulanmamıştı. Hastanın fizik bakışında sağ üst kadranda hafif bir hassasiyet dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar incelemesinde aspartat aminotransferaz (AST) 1300 Ü/lt, alanin aminotransferaz (ALT) 1871 Ü/lt, laktat dehidrogenaz (LDH) 1614 Ü/lt, total bilirübin 1.01 mg/dl, direkt bilirübin 0.43 mg/dl, protrombin zamanı (PT) 14.2 saniye, trombosit sayısı 111 000/mm<sup>3</sup>, HBsAg negatif, anti-HBc IgM pozitif, anti-HCV negatif ve anti-HAV IgM negatif olarak saptandı. Abdominal ultrasonografi (USG)'de bir patoloji saptanmadı. Altı ay kadar önce yapılan tetkiklerinde HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs tetkiklerinin negatif olması nedeniyle hasta AHB olarak kabul edildi. Literatür araştırmamız sonucunda benzer vakalardan yola çıkarak 100 mg/gün lamivudin tedavisi başlandı ve idame KT'ye devam edildi. HBV DNA 98 IU/ml olarak saptandı. İzleminde PT, bilirübin, albümin ve trombosit düzeyleri normal seyretti. Lamivudin tedavisinin ikinci haftasında AST 44 Ü/lt, ALT 183 Ü/lt, HBsAg negatif, anti-HBs negatif olarak taburcu edildi. Lamivudin tedavisinin dördüncü haftasında yapılan poliklinik kontrolünde, ALT 59 Ü/lt, AST 30 Ü/lt, anti-HBs 167.9 pozitif, anti-HBc IgG pozitif olarak tespit edildi. Anti-HBs'nin pozitifleşmesine rağmen reaktivasyonun önlenmesi amacıyla antiviral tedavinin immünosüpresif tedavi sonrasında da altı ay daha devamı planlandı.

## İrdeleme

İmmünokompetan olgularda gelişen AHB tablosunda çoğunlukla antiviral tedavi önerilmezken, immünosüprese olgularda gelişen AHB tablosunda lamivudinle antiviral tedavi önerilmektedir (3). Belirtilmemiş olmakla birlikte, bunda immünosüprese hastalardaki akut reaktivasyon olgularında şiddetli hepatit ve fülminan hepatit sıklığının artmış olması etken olabilir. Sunulan olguda lamivudin tedavisi başlanmasının birincil nedeni de budur.

AHB gelişen hastalarda fülminan hepatik yetmezlik %1 oranında görülürken, bu oran hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında HBV enfeksiyonu persiste eden immünosüprese vakalarda yaklaşık %12'dir (4,5).

Petrosillo ve arkadaşları (5)'nin bildirmiş olduğu bir hematoloji kliniğindeki nozokomiyal hepatit B salgınında, enfekte

olan 11 hastadan 9'u fülminan hepatit nedeniyle kaybedilmiştir. Olası kaynağın, salgın öncesinde HBsAg-pozitif ve akut reaktivasyon gelişen bir hasta olduğu ve diğer sekiz hastada fülminan hepatite ilerleyen AHB tablosu geliştiği bildirilmiştir (5).

Hematolojik malignitesi olan HBV ile enfekte olgularda KT ile ilişkili immünosüpresyon, HBV replikasyonunu artırmaktadır (2). Bu durum fülminan hepatite gidiş riskindeki artış açıklayabilir.

Akut viral hepatitlerde karaciğer hasarının, yüzeğinde viral antijenleri eksprese eden enfekte hepatositlere karşı gelişen sitotoksik T hücrelerinin aracılık ettiği bir reaksiyona, yani konak yanıtına bağlı olduğu düşünülmektedir (6).

Bir hipoteze göre, akut HBV enfeksiyonu olan hastaların bir kısmında görülen şiddetli hepatit ve fülminan hepatik yetmezlik durumunda, antiviral ajanların kullanımıyla HBV DNA düzeylerinde meydana gelen hızlı azalma, HBV'ye karşı konak yanıtının da azalmasına neden olabilir (7).

Andreone ve arkadaşları (8)'nin karaciğer transplantasyonu sonrasında immünosüprese olan ve AHB gelişen 12 olguda yaptıkları bir çalışmada lamivudin tedavisiyle hastaların çoğunda viral replikasyonun sürekli inhibisyonu ve transaminazların normalleşmesi sağlanmıştır. Viral direncin yüksek olmasına rağmen, lamivudin tedavisinin HBsAg pozitifleştikten sonra ilk sekiz hafta içerisinde başlanmasının etkili ve güvenli olduğu görülmüştür. Hastaların hiçbirinde ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, sunulan bu olguda da şiddetli hepatit tablosu gelişmesi beklenmeden erken dönemde lamivudin tedavisi başlanmıştır.

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında AHB gelişen bir vakada immünosüpresif tedaviye devam edilirken, başlanan lamivudin tedavisiyle anti-HBs serokonversiyonu sağlanmıştır (9). Bu vakadan yola çıkarak sunulan bu olguda da hastanın mevcut KT'sine devam edilmiştir. Benzer şekilde immünosüpresif tedaviye rağmen lamivudin tedavisiyle anti-HBs serokonversiyonu gelişmiştir.

KT sonrasında anti-HBs-pozitif olgularda dahi reaktivasyon gelişebileceği bildirilmiştir (10). Bu nedenle, olgumuzda anti-HBs'nin pozitifleşmesine rağmen reaktivasyonun önlenmesi amacıyla antiviral tedaviye immünosüpresif tedavi sonrasında altı ay daha devam edilmesi planlanmıştır.

Hemato-onkolojik hastalarda AHB enfeksiyonu gelişmesi durumunda fülminan hepatit sıklığının artmış olması nedeniyle, tüm hastalarda KT öncesinde hepatit serolojisine bakılmalı ve seronegatif olanlar mutlaka aşılanmalıdır. Fülminan hepatit tablosunun lamivudinle tedavi edilebildiği bildirilmiş olmakla birlikte, KT'ye ara verilmesinin gerekmesi, hastaların sağkalımını azaltabilir. Bu nedenle AHB gelişmesi durumunda şiddetli hepatit tablosu gelişmesini beklemeden erken dönemde lamivudin tedavisinin başlanması daha güvenli olabilir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006; 43(2): 209-20. [CrossRef]

2. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007; 136(5): 699-712. [\[CrossRef\]](#)
3. Heathcote J, Elewaut A, Fedail S, *et al.* World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Management of acute viral hepatitis (December 2003) [Internet]. Milwaukee, WI: World Gastroenterology Organisation [erişim 20 Şubat 2014]. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/02\\_acute\\_hepatitis.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/02_acute_hepatitis.pdf).
4. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood.* 1999; 93(4): 1127-36.
5. Petrosillo N, Ippolito G, Solfarosi L, Varaldo PE, Clementi M, Manzin A. Molecular epidemiology of an outbreak of fulminant hepatitis B. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(8): 2975-81.
6. Wedemeyer H, Pawlotsky JM. Acute viral hepatitis. *In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011: 966-73.
7. Kumar M, Satapathy S, Monga R, *et al.* A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45(1): 97-101. [\[CrossRef\]](#)
8. Andreone P, Caraceni P, Grazi GL, *et al.* Lamivudine treatment for acute hepatitis B after liver transplantation. *J Hepatol.* 1998; 29(6): 985-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Efremov DG, Georgievski B, Cevreska L, Pivkova A, Panovska I. Lamivudine treatment for acute hepatitis B virus infection during allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(6): 515-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, Kohri M, Takahashi N. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(34): 5097-100. [\[CrossRef\]](#)