

Hepatit B Virusu (HBV) İnfeksiyonu Geçirmiş Hastada Bortezomib Kullanımı ve Otolog Kemik İliği Nakli Sonrası Gelişen HBV Reaktivasyonu

Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation Induced by Bortezomib Use and Autologous Bone Marrow Transplantation in a Patient Recovered From HBV Infection

Fatma Yılmaz-Karadağ¹, Pınar Ergen¹, Erman Öztürk², Özlem Aydın¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

HBsAg-pozitif, hematolojik maligniteli hastalarda yüksek doz kortikosteroid, rituksimab, antrasiklin grubu kemoterapi ajanı kullanılması ve kök hücre nakli yapılmaması durumlarında hepatit B reaktivasyonu gelişme riski yüksektir. Literatürde HBsAg-negatif, anti-HBc IgG- ve anti-HBs-pozitif olan, genellikle lenfoma tanılı hastalarda kök hücre nakli yapıldığında ya da kemoterapötik ajan olarak rituksimab kullanıldığında hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu bildirilmiştir. Olgu bazında bortezomib kullanan ve/veya kök hücre nakli yapılan HBsAg-negatif, multipl myelom tanısı almış hastalarda da HBV reaktivasyonu geliştiğini gösteren yayınlar vardır. Bu yazıda multipl myelom tanılı, HBV'ye karşı, enfeksiyonu geçirerek bağışıklığı gelişmiş; bortezomib kullanımı ve otolog kök hücre nakli sonrası HBV reaktivasyonuna bağlı akut hepatit tablosu gelişen ve lamivudinle başarıyla tedavi edilen bir olgu sunulmuştur. Bu makalede HBV enfeksiyonu geçirerek bağışıklık geliştirmiş olan ve kemoterapi/kök hücre nakli yapılacak hastalarda reaktivasyon hepatiti gelişme olasılığına karşı hepatit B serolojik göstergelerinin sıkı takip edilmesi gerektiğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. *Klinik Dergisi* 2017; 30(3): 146-8.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B reaktivasyonu, multipl myelom, bortezomib, hematopoetik kök hücre nakli.

Abstract

In hematologic malignancy patients with HBsAg positivity, the risk of hepatitis B reactivation is high in cases of high dose use of corticosteroids, rituximab, chemotherapy agents belonging to the anthracycline group and stem cell transplantation. HBV reactivation has been reported in the literature generally in HBsAg-negative, anti-HBc IgG- and anti-HBs-positive lymphoma patients in case of stem cell transplantation or use of rituximab as a chemotherapeutic agent. There are publications that report cases of HBV reactivation in HBsAg-negative multiple myeloma patients who have received bortezomib and/or stem cell. In this article, we present a multiple myeloma case with full recovery from HBV infection developing an acute hepatitis due to HBV reactivation after bortezomib use and autologous bone marrow transplantation. Finally, it was successfully treated with lamivudine. It is aimed to draw attention to the fact that hepatitis B serologic markers should be closely monitored for possibility of reactivation of hepatitis in candidates of chemotherapy/stem cell transplantation recovering from HBV infection. *Klinik Dergisi* 2017; 30(3): 146-8.

Key Words: Hepatitis B virus reactivation, multiple myeloma, bortezomib, hematopoietic stem cell transplantation.

Cite this article as: Yılmaz-Karadağ F, Ergen P, Öztürk E, Aydın Ö. [Hepatitis B reactivation induced by bortezomib use and autologous bone marrow transplantation in a patient recovered from hepatitis B virus infection]. *Klinik Derg.* 2017; 30(3): 146-8. Turkish.

14th International Euroasian Congress of Gastroenterology and Surgery ve 11. Ulusal Hepato Gastroenteroloji Kongresi (24-28 Eylül 2014, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir.

Presented at the 14th International Euroasian Congress of Gastroenterology and Surgery and 11th Turkish Congress of Hepato Gastroenterology (24-28 September 2014, Gazimağusa, Turkish Republic of Northern Cyprus).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Fatma Yılmaz-Karadağ, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: dr_fatma@hotmail.com

(Geliş / Received: 15 Mayıs / May 2017; Kabul / Accepted: 17 Ağustos / August 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.35



Giriş

Tüm dünyada yaklaşık olarak iki milyar insan hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olup yaklaşık 248 milyon kişide HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı geliştiği tahmin edilmektedir (1). Türkiye %4'lük HBsAg seroprevalansı ile orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (2). İmmünoşüpresif tedavilerin HBV reaktivasyonuna yol açtığı ve tedaviyi izleyerek etkinleşmeye başlayan bağışıklık sisteminin, hastalarda ciddi karaciğer hasarı ve yetmezliği veya ölüme neden olabileceği düşünülmektedir (3). Sistemik sitotoksik kemoterapi uygulananlarda, solid organ ya da kök hücre nakli yapılanlarda, romatoid artrit, psoriasis ya da irritabl barsak hastalığı nedeniyle immünoşüpresif ajan kullananlarda HBV reaktivasyonu gelişmektedir (3,4). HBV reaktivasyonu için risk faktörleri arasında genç yaş, erkek cinsiyet, HBeAg pozitifliği, kök hücre nakli, glukokortikoid, rituksimab ve antrasiklin grubu kemoterapi ajan kullanımı bildirilmiştir (5).

Bortezomib, son yıllarda multipl myelom tedavisinde sık kullanılan bir proteazom inhibitörüdür. Yan etkileri arasında nadir de olsa viral reaktivasyonunun görülebildiği bildirilmiştir (6). Bu yazıda, enfeksiyonu geçirerek HBV'ye karşı bağışıklık kazanmışken bortezomib kullanımı ve otolog kök hücre nakli sonrasında HBV reaktivasyonuna bağlı akut alevlenme gelişen ve lamivudinle başarıyla tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Altmış dört yaşında kadın, halsizlik ve bel ağrısı yakınmasıyla başvurmuş; spinal magnetik rezonans görüntülemesinde lomber vertebralarda kompresyon fraktürleri ve sonrasında yapılan kemik iliği biyopsisi değerlendirmesinde multipl myelom tanısı konulmuştu. Özgeçmişinde diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz ve astım vardı. Yaklaşık 40 yıl önce geçirilmiş bir karın operasyonu ve sarılık öyküsü bulunmaktaydı. Kemoterapi başlamadan önce HBsAg negatif, anti-HBs pozitif (31 mIU/ml), anti-HBc IgG pozitif ve anti-HCV negatif olarak bulunmuştu. Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan oluşan VCD kemoterapi protokolü dört kür uygulanmıştı. En son aldığı kür sonrası kontrol edilen aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri normal sınırlar içindeydi. Kemoterapiden yaklaşık iki ay sonra üç ay aralıkla iki kez yüksek doz melfalan uygulanarak otolog kök hücre nakli yapılmıştı.

Kemoterapi uygulamasından yaklaşık 10 ay ve nakilden dört ay sonraki kontrolde, AST 715 Ü/l ve ALT 1102 Ü/l olarak saptanan; HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBe ve anti-HBc IgM pozitif, anti-HBs, anti-HAV IgM/IgG ve anti-HCV ise negatif olarak bulunan hasta, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine sevk edilmişti. Hastanın halsizlik dışında herhangi bir yakınması yoktu ve fizik muayenede patolojik bulguya rastlanmadı. Total/direkt bilirübin 1.41/0.96 mg/dl; serum protein, albümin ve protrombin zamanı ise normaldi. HBV DNA düzeyi 1 228 233 IU/ml olarak saptandı. Laboratuvar bulguları, kronik hepatit B reaktivasyonu olarak değerlendirilip hastaya oral lamivudin (100 mg/gün) tedavisi başlandı. Tedaviye başladıktan 15 gün sonra yapılan kontrollerinde AST/ALT 68/248 Ü/l olup bilirübin düzeyi azalırken, tedavinin üçüncü ayında karaciğer enzimleri ve bilirübin düzeyi

normale döndü. HBV DNA düzeyinde 2 log'dan fazla azalma gözlemlendi. Tedavinin altıncı ayında hasta kontrole gelmezken tedavinin sekizinci ayında incelenen HBV DNA düzeyi, HBsAg ve anti-HBc IgM negatifleşti. Dokuzuncu ayda, düşük titrede anti-HBs pozitifliği saptandı. Antiviral tedavinin 12. ayında anti-HBs titresini 227 IU/ml olarak saptanan hastanın lamivudin tedavisi kesildi. Kemoterapinin tekrar edilmesi durumunda anti-HBs düzeyine bakılmaksızın yeniden antiviral profilaksi başlanması planlanarak hasta izlemeye alındı.

İrdeleme

Sistemik sitotoksik kemoterapi uygulanan inaktif HBV taşıyıcılarında viral reaktivasyon gelişme oranı %20-70 ve mortalite % 5-40 olarak değişmektedir (7). Antiviral profilaksinin, HBV reaktivasyonu gelişmesi riskini azalttığı gösterilmiştir (3).

Bortezomid, multipl myelom tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmış bir proteazom inhibitörüdür. Karaciğer toksisitesi nadir yan etkilerinden biri olmakla birlikte karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir (6). Literatürde son yıllarda bortezomid ile ilişkili HBV reaktivasyonu olguları bildirilmektedir (8-11). Goldberg ve arkadaşları (8), 72 yaşında izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan erkek hastada bortezomid tedavisinden yaklaşık 4 ay sonra HBV reaktivasyonu gelişimi ve entakavir tedavisine karşın fulminan karaciğer yetmezliği sonucu ölüm bildirmişlerdir. Tanaka ve arkadaşları (9) ise başlangıçta anti-HBs-pozitif olan 72 yaşındaki erkek hastada 10 kür bortezomid ve deksametazon tedavisi sonrası HBV reaktivasyonu geliştiğini, entakavir tedavisi başladıktan bir ay sonra HBV DNA düzeyinde negatifleşme olduğunu bildirmişlerdir. Hussain ve arkadaşları (10) da geçirilmiş hepatit B öyküsü olan 73 yaşındaki kadın hastada beş kür bortezomid kullanımından yaklaşık sekiz ay sonra HBV reaktivasyonu geliştiğini bildirmişlerdir (10). Almaghrabi ve arkadaşları (11)'nin yayımladıkları multipl myelom tanılı olguda ise VCD kemoterapi protokolü uygulamasından ve otolog kök hücre nakli yapılmasından önce hasta anti-HBs pozitifken tedavi sonrası izleminde anti-HBs-negatif olduğu gözlemlenmiştir. Bu hastaya hepatit B aşısı uygulanmasına karşın geç dönemde HBV reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir.

Alojenik kök hücre nakli yapılan geçirilmiş hepatit B öyküsü olan hastalarda ortalama 17.5 ay sonra HBV reaktivasyonu gelişebileceği bildirilmiştir. Kemoterapi öncesi anti-HBs titresini 10 IU/ml'nin altında olanlarda HBV reaktivasyonu gelişme riskinin, anti-HBs titresini yüksek olanlara göre beş kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (4).

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2017 yılında yayımlanan kılavuzda, kemoterapi ve immünoşüpresif tedavi verilecek tüm kişilerin HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG yönünden taranması; HBsAg-pozitif olanlara entakavir, tenofovir disoproksil fumarat ya da tenofovir alafenamid başlanması önerilmektedir. HBsAg-negatif ve anti-HBc IgG-pozitif olan rituksimab kullanacak veya kök hücre nakli yapılacak hastalara da benzer şekilde antiviral profilaksi uygulanması gerekliliği vurgulanmıştır. Antiviral ajan kullanımı süresince ve tedavi kesildikten sonra 12 ay boyunca 3-6 ayda bir kez karaciğer enzimleriyle birlikte HBV DNA kontrolü yapılması gerektiği belirtilmiştir (12).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği 2015 yılında immünoşüpresif tedavi alan hastalarda hepatit B reaktivasyonunu

önlemek ve tedavi etmek amacıyla bir kılavuz yayımlamıştır. Burada hepatit B reaktivasyonu gelişme olasılığını, immüno-süpresif ajana ve hepatit serolojisine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç grupta kategorize edilmiştir. HBsAg ve/veya anti-HBc IgG-pozitif olan antrasiklin grubu kemoterapötik ajan, rituksimab veya yüksek doz steroid kullanan hastalar yüksek riskli kabul edilmiş; bu hastalara antiviral profilaksi başlanması önerilmiştir (5).

Sonuç olarak, bu olguda hastanın anti-HBs titresi 10 İÜ/ml'dan fazla olduğu için kemoterapi uygulaması sırasında antiviral profilaksi yapılmamış; ancak kemoterapi uygulamasından yaklaşık 10 ay ve otolog kök hücre naklinden 4 ay sonra HBV reaktivasyonuna bağlı akut alevlenme gelişmiştir. Bu hastalarda viral reaktivasyonu önlemek için serolojik HBV göstergeleri araştırılmalı ve immüno-süpresif tedavi öncesinde HBsAg-, anti-HBc IgG- ve anti-HBs-negatif olanlar aşılmalıdır. HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak HBsAg- veya anti-HBc IgG-pozitif olarak saptanan, immüno-süpresif tedavi veya kök hücre nakli yapılacak hastalara antiviral profilaksi verilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1546-55.
- Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(11): 1020-6.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008; 148(7): 519-28.
- Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(9): 1049-59.
- Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015; 148(1): 215-9.
- Menashe J. Managing and avoiding bortezomib toxicity. *Commun Oncol*. 2007; 4(8): 480-4.
- Hwang JP, Vierling JM, Zelenetz AD, Lackey SC, Loomba R. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review. *Support Care Cancer*. 2012; 20(11): 2999-3008.
- Goldberg R, Smith E, Bell S, Thompson A, Desmond PV. Bortezomib monotherapy in patients with multiple myeloma is associated with reactivation of hepatitis B. *Intern Med J*. 2013; 43(7): 835-6.
- Tanaka H, Sakuma I, Hashimoto S, et al. Hepatitis B reactivation in a multiple myeloma patient with resolved hepatitis B infection during bortezomib therapy: case report. *J Clin Exp Hematop*. 2012; 52(1): 67-9.
- Hussain S, Jhaj R, Ahsan S, Ahsan M, Bloom RE, Jafri SM. Bortezomib induced hepatitis B reactivation. *Case Rep Med*. 2014; 2014: 964082.
- Almaghrabi MM, Fortinsky KJ, Wong D. Severe acute hepatitis B in HBV-vaccinated partner of a patient with multiple myeloma treated with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone and autologous stem cell transplant. *Case Reports Hepatol*. 2017; 2017: 2463953.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-98.