

Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Hepatit B Prevalansının Değerlendirilmesi ve Profilaksinin Yeri

Evaluation of the Prevalence of Hepatitis-B and the Role of the Prophylaxis in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma

Müzeyyen ASLANER AK¹ , Birsen SAHİP² 

¹ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hepatit B virüs (HBV), kemoterapi alan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bu çalışmada amacımız tedavi almış olan Non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastalarında hepatit B serolojisi, hepatit B aktivasyonu ve profilaksi alma durumlarını araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: 2013-2020 yılları arasında tedavi edilen NHL hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelenerek HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG parametreleri ve demografik bilgileri kaydedildi.

Bulgular: 147 hastasının 117'sinde Anti-HBc IgG bakılmış olup 52 (%45)'si reaktif, 65 (%55)'i nonreaktif idi. HbsAg bakılan 136 hastanın 2 (%1.5)'si reaktif 134 (%98.5)'ü nonreaktifi. 127 hastada Anti-HBs bakılmış olup, antikor bakılanlardan 20 tanesi (%16) reaktif, 107 tanesi (%84) nonreaktifi. Anti-HBc IgG reaktif 52 hasta ve HBsAg reaktif iki hastaya antiviral tedavi başlanmış ancak iki hasta antiviral tedaviye devam etmeyerek mortal seyretmiştir.

Sonuç: Anti-HBc IgG ya da HBsAg pozitif olan ve immünsüpresif tedavi alacak tüm hastalar reaktivasyon riski açısından değerlendirilmeli ve risk faktörlerine göre profilaksi planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Non-hodgkin lenfoma; Hepatit B virüs; Profilaksi

ABSTRACT

Objective: Hepatitis B virus (HBV) is one of the important reasons of the mortality and morbidity in patients receiving chemotherapy. We aimed to investigate the serology of HBV, prophylaxis status and HBV reactivation status in patients with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) who received therapy.

Patients and Methods: The data of the patients with NHL who received chemotherapy between 2013-2020 were retrospectively evaluated and demographic characteristics, HBsAg, Anti-HBs and Anti-HBc IgG levels were recorded.

Results: 117 of 147 patients were checked for Anti-HBc IgG and 52 patients (45%) were reactive, 65 patients were nonreactive (55%). HBsAg were tested in 136 patients and 2 of them were reactive (%1.5) and 134 of them (%98.5) were nonreactive. One hundred twenty seven patients were checked for Anti-HBs and 20 of them (16%) were reactive and 107 of them (84%) were nonreactive. Fifty two patients have reactive Anti-HBc IgG and two patients have reactive HBsAg results and they received antiviral therapy, nevertheless 2 of them were not used the antiviral therapy regularly, so they died.

Conclusion: All patients, who were expected to receive immunosuppressive therapy and had reactive Anti-HBc IgG or HBsAg, should be evaluated for the risk of HBV reactivation and according to the risk factors, eligible patients should receive prophylactic antiviral therapy.

Key Words: Non-hodgkin lymphoma; Hepatitis-B virus; Prophylaxis

Makale atfı: Aslaner Ak M, Sahip B. Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda hepatit B prevalansının değerlendirilmesi ve profilaksinin yeri. LLM Dergi 2021;5(3):57-60.

Yazışma Adresi

Müzeyyen ASLANER AK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bölümü,
Zonguldak-Türkiye

Geliş: 22.11.2021 - Kabul: 23.12.2021

E-posta: drmaslaner@hotmail.com

GİRİŞ

HBV, Hepadnaviridae ailesine ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür (1). Bu küçük virüs, bir RNA ara maddesi aracılığıyla çoğalır ve konakçı DNA'ya entegre olma yeteneğine sahiptir (2). HBV, hem akut hem de kronik hepatite neden olabilmekle beraber hepatosellüler karsinom ile de yakın bir bağlantısı vardır (3). HBV meni, kan ya da vajinal sıvı gibi vücut sıvılarıyla bulaşır. Virüsün en yaygın bulaşma yolları anneden bebeğe geçiş, kan transfüzyonu ya da cinsel temastır (4). HBV enfeksiyonu küresel bazda epidemik oranlara ulaşmıştır. Dünyada HBV ile kronik olarak enfekte 350 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir (5). NHL, lenfoid dokulardan köken alan lenfoproliferatif malignitelerin alt tipidir. 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde NHL yeni tanı 81560 vaka beklenirken 20720 vakada ise NHL'ye bağlı ölüm öngörülmektedir (6). Kronik aktif HBV, NHL lenfogenezinde rol oynar. NHL hastalarında kemoimmünoterapi daha önce HBV ile karşılaşmış hastalarda HBV reaktivasyonuna yol açabilir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce tüm kılavuzlar HBV'nin serolojik testlerinin değerlendirilmesini önermektedir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-hepatit B core antikoru (Anti-HBc IgG) pozitif olan hastalara kemoimmünoterapi başlamadan önce profilaktik olarak entekavir veya tenofovir gibi antiviral ajan başlanması ve bu tedaviye kemoterapi tamamlandıktan sonra

da 6 ile 12 ay boyunca devam edilmesi önerilmektedir (2). Bizim amacımız Anti-CD20 (rituksimab) tedavisine başlamadan önce NHL ve kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında HBV prevalansını değerlendirmek ve profilaksinin önemini vurgulamaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2013-Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemiz Erişkin Hematoloji Kliniği'nde (123), dış merkez hematoloji kliniklerinde (24) tanı almış ve tedavi için merkezimize başvurmuş NHL hastalarında retrospektif olarak Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul (Tarih 07/04/20121 karar no: 2021/07) onayı alınarak yürütülmüştür. Tüm bilgiler elektronik dosyalardan toplanmıştır. Araştırma grubunun yaş, cinsiyet, hepatit antijenleri, antiHBs, Anti-HBc Ig G antikoru gibi serolojik belirteçlerle hastalık tanılarını değerlendirilmiştir. Sürekli verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirilerek, normal dağılım veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan sürekli veriler ortanca (25.p-75.p) ile verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde ki-kare analizi uygulandı. $p < 0.05$ düzeyi istatistikî yönden anlamlı kabul edildi. Ayrıca NHL tanılı hastaların serolojik belirteçlerinin, hepatit B aktivasyonu ve profilaksi alma durumları değerlendirildi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri (n=147)

Özellikler	n	%
Yaş ortanca	65 (57,72) yıl	
Cinsiyet		
Kadın	83	56.5
Erkek	64	43.5
Ritüksimab tedavisi alma	147	100
Hbsag Değerlendirilen		
Reaktif	2	1.5
Non reaktif	134	98.5
Anti Hbs		
Reaktif	20	16
Non reaktif	107	84
Anti Hbc IgG		
Reaktif	52	45
Non reaktif	65	55
Hepatit B için antiviral profilaksi alan	54	36.7
Tanılar		
DBBHL	102	69.3
Mantle hücreli lenfoma	21	14.2
Foliküler lenfoma	8	5.5
Marjinal zone lenfoma	11	7.5
KLL	5	3.5
Tanı merkezi		
Merkez	123	84
Dış merkez	24	16

TARTIŞMA ve SONUÇ

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, viral replikasyon ile konağın bağışıklık tepkisi arasındaki etkileşim yoluyla belirlenir. HBV, serolojik iyileşme kanıtı olanlar dahil, enfeksiyonlu tüm hastaların vücudunda kalıcıdır. Bu nedenle, HBV enfeksiyonu öyküsü olan ve immünosupresif tedavi alan bireyler, reaktivasyon ve hastalığının alevlenmesi açısından risk altındadır. NHL tedavisinde rituksimab başta olmak üzere siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon gibi çeşitli immünosupresif ajanlar kullanılmaktadır (7). Standart kemoterapiye rituksimab eklenmesinin, NHL hastalarında tedavi sonucunu iyileştirdiği bilinmekle beraber HBV reaktivasyonu ile de ilişkilendirilmiştir (8). HBV taşıyıcısı olup özellikle rituksimab gibi monoklonal antikor içerikli kemoterapi alan hastalarda %70 oranında HBV reaktivasyonu gözlenirken, %5 ile %50 oranında mortalite bildirilmiştir (9). HBV'nin reaktivasyonu kemoterapinin ertelenmesine veya uzun süreli ara vermesine yol açmakla birlikte sağkalım süresini de olumsuz yönde etkilemektedir (10, 11). Bu nedenle, gerekli durumlarda immünosupresif ajan alacak hastaların HBV reaktivasyon riskinin belirlenmesi büyük önem taşımakla birlikte tedaviden önce HBV durumunu belirlemek için Anti-HBs, HBsAg ve Anti-HBc IgG taranması önerilmektedir (12). Kemoimmünoterapi, HBV'nin replikasyonunda artışa yol açmakta ve konağın immün cevabını azaltarak hepatositlerde hasar oluşturarak enfeksiyona yol açmaktadır (11,13). İmmün sistemin bu durumda hepatositlere saldırması için zaman gereklidir (14). HBV reaktivasyonu genellikle konakçı immün sisteminin iyileşmesinden sonra kemoterapi kürleri arasında ya da tedavinin sonunda ortaya çıkabilmektedir (11,15). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD) tarafından yakın zamanda yayınlanan kılavuzların her ikisi de rituksimab tedavisi alan hastaların Anti-HBV profilaksisi almasını önermektedir (16,17). AASLD, immünosupresif tedavinin tamamlanmasından sonra Anti-HBV profilaksisinin en az altı ay (rituksimab alan hastalar için en az 12 ay) devam etmesi gerektiğini öne sürerken, EASL ise profilaksisinin en az 12 ay (rituksimab bazlı tedavi için en az 18 ay) olmasını önermekle (18) beraber profilaksisinin optimal süresi konusunda net bir fikir birliği belirlenmemiştir. Anti-HBc IgG reaktif olan 52 hasta ile HBsAg reaktif olan iki hastamıza Gastroenteroloji kliniğinde antiviral profilaksi başlandı. Tedaviye 12 ay boyunca devam edildi. Bu hastalarımızdan iki tanesi çeşitli nedenlerden dolayı başlanmış olan profilaktik tedaviye devam etmedi. Geri kalan 52 hastanın hiçbirinde tedavi süresince hepatit B reaktivasyonu izlenmezken, kemoterapi öncesi başlanan profilaktik tedaviye devam etmeyen iki hastamızda ise kemoterapi kürleri devamında HBV reaktivasyonuna bağlı akut fulminan hepatik yetmezlik gelişerek mortal seyretti. Mortal seyreden bu iki hastamızın anti-HBc

IgG reaktif , anti-Hbs ve HBsAg non reaktif. Hastalarımızdan bir tanesi kronik renal yetmezlik evre 5 olup rutin diyaliz hastası iken diğer hastamızın ise koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu mevcuttu. Hastalarımızdan birinde tedavinin beşinci ayında diğerinde ise tedavinin altıncı ayında HBV reaktivasyonu oldu. Evre 4 NHL tanılı olan iki hastamızın dördüncü ay yanıt değerlendirmesi tam remisyonla uyumluydu. Geç HBV reaktivasyonu beklendiği kadar nadir değildir. Bu nedenle immünosupresif tedavi veya profilaktik antiviral tedavinin kesilmesinden bir yıl sonra bile HBV DNA ve ALT düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önemlidir (18). Geç HBV reaktivasyonu riski yüksek olan hastalarda optimal profilaksi süresini belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm hastalarımıza hepatit serolojisi bakılırken anti-HBc IgG'nin bazı hastalarda istenmemiş olması ve çalışma için hasta sayısının kısmı yetersiz olması çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerini oluşturmaktadır.

İmmünsüpresif tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka HBV açısından taranmalıdır. Serolojik olarak HBV enfeksiyonu pozitif olan özellikle rituksimab içerikli tedavi alacak tüm hastalar reaktivasyon riski açısından değerlendirilmeli ve profilaksi planlanmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 07.04.2021, Karar no: 2021/7).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: MAA, BS; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MAA, BS; Verilerin toplanması: MAA; Makalenin yazımı: MAA, BS; Onaylama: MAA, BS.

KAYNAKLAR

1. Cao X, Wang Y, Li P, Huang W, Lu X, Lu H. HBV reactivation during the treatment of Non-Hodgkin lymphoma and management strategies. *Front Oncol* 2021;11:2566.
2. Kelling M, Sokol L, Dalia S. Hepatitis B Reactivation in the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Control* 2018;25(1):1073274818767879.
3. Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and Non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 2011;117(6):1792-8.
4. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(5):a021410.

5. Kalinka E, Drozd Sokółowska J, Waszczuk-Gajda A, Barankiewicz J, Zalewska E, Symonowicz I, et al. Hepatitis B virus screening in patients with Non-Hodgkin Lymphoma in clinical practice in Poland—a report of the Polish Lymphoma Research Group. *Arch Med Sci* 2020;16(1):157-61.
6. Board PDQ Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries [Internet]: National Cancer Institute (US); 2021.
7. Ansell SM. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90 (8):1152-63.
8. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in Non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013;57(3):209-14.
9. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(3):156-66.
10. Bayrak S, Güneş ME, Tekeşin K, Akar E, Tural D. Gastrointestinal kanserlerde viral hepatit prevalansı ve reaktivasyon oranları. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2018;14:394-7.
11. Büyükşimşek M, Toğun M, Yetişir AE, Mirili C, Oğul A, Tohumcuoğlu M, Paydaş S. Lenfoma hastalarında hepatit B ve C prevalansının değerlendirilmesi. *Namık Kemal Tıp Derg* 2020;8(1):48-51.
12. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12(5):562-8.
13. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004;83(5):270-5.
14. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113(14):3147-53.
15. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Republished paper: Managing HBV in patients with impaired immunity. *Postgraduate medical journal* 2011;87(1025):223-38.
16. Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Lampertico P, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-98.
17. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-99.
18. Tsai YF, Yang CI, Du JS, Lin MH, Tang SH, Wang HC, et al. Rituximab increases the risk of hepatitis B virus reactivation in Non-Hodgkin lymphoma patients who are hepatitis B surface antigen-positive or have resolved hepatitis B virus infection in a real-world setting: a retrospective study. *Peer J* 2019;7:e7481.