

Успешност ламивудина у лечењу реактивације хроничне инфекције вирусом хепатитиса Б код болесника на имуносупресивној терапији

Наташа Поповић¹, Неда Стојковић-Швиртлих¹, Јасмина Симоновић-Бабић¹, Иван Боричић², Нада Томановић², Никола Митровић¹, Драган Делић¹

¹Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за патолошку анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Реактивација хроничне инфекције вирусом хепатитиса Б (*HBV*) током имуносупресивне терапије или хемиотерапије често настаје код особа које су носиоци површинског антигена за хепатитис Б (*HBsAg*), али може настати и код оних који су *HBsAg*-негативни и анти-*HBc* позитивни. Примена ламивудина у лечењу реактивације хроничне *HBV* инфекције доводи до повољног исхода код највећег броја болесника. У раду је приказан ефекат примене ламивудина у лечењу реактивације хроничне *HBV* инфекције као последице примене имуносупресивне терапије.

Прикази болесника Прва болесница, стара 35 година, с хроничном *HBV* инфекцијом, лечена је преднизолоном због саркоидозе плућа. После четири месеца код болеснице се значајно повећала активност аминотрансфераза уз појаву иктеруса. Патохистолошки налаз биоптата јетре показао је хронични Б вирусни хепатитис, снажне активности у стадијуму брзо настале цирозе. Болесница је лечена ламивудином уз постепено смањење дозе преднизолоне, што је довело до њеног потпуног клиничког и биохемијског опоравка. Друга болесница, стара 40 година, *HBsAg*-негативна, с анамнестичким податком о прележаном акутном хепатитису Б, лечена је хемиотерапијом због неходжкинског (*non-Hodgkin*) лимфома. Након трећег циклуса хемиотерапије значајно се повећала активност аминотрансфераза; хемиотерапија је прекинута, али је настављен даљи пораст активности аминотрансфераза. У том тренутку код болеснице је утврђена *HBsAg*-позитивност, а *PCR* анализом откривена значајна репликација вируса. Терапија ламивудином довела је до опоравка болеснице и омогућила наставак хемиотерапије.

Закључак Уколико дође до реактивације хроничне *HBV* инфекције услед примене имуносупресивне терапије, овакво лечење треба обуставити и одмах започети антивирусну терапију. Ламивудин снижава ниво *HBV* ДНК, побољшава ток болести и омогућава даљу примену имуносупресивне терапије и хемиотерапије.

Кључне речи: хронична *HBV* инфекција; имуносупресивна терапија; ламивудин

УВОД

Инфекција вирусом хепатитиса Б (*HBV*) широко је распрострањена у свету. Процењује се да су око 350 милиона људи хронични носиоци површинског антигена за хепатитис Б (*HBsAg*) [1]. У природном току хроничне *HBV* инфекције, под којом се подразумева постојање *HBsAg*-позитивности дуже од шест месеци, у сваком тренутку може доћи до реактивације болести. То је појава активне некроинфламације јетре, праћене троструким повећањем вредности аминотрансфераза, и може настати код болесника који су неактивни носиоци *HBsAg* или код оних с прележаним акутним хепатитисом Б, тј. *HBsAg*-негативних, односно анти-*HB core* (анти-*HBc*) позитивних [1-4]. Реактивација најчешће настаје као последица нарушеног имунског система домаћина услед придружене инфекције (нпр. вирусом хумане имунодефицијенције), малигне болести, а као чест узрок издваја се примена имуносупресивне терапије, нарочито кортикостероида [2, 3, 5-9]. Уколико дође до реактива-

ције хроничне *HBV* инфекције током имуносупресивне терапије или хемиотерапије, лечење је потребно обуставити и започети антивирусну терапију неким од аналога нуклеотида или нуклеозида [2, 10]. Примена ламивудина показала се делотворном у лечењу већине болесника код којих је наступила реактивација хроничне *HBV* инфекције [10, 11].

Циљ рада био је да се прикаже ефекат ламивудина у лечењу реактивације хроничне *HBV* инфекције код *HBsAg*-позитивне болеснице са саркоидозом која је примала кортикостероиде, као и *HBsAg*-негативне и анти-*HBc* позитивне болеснице са неходжкинским (*non-Hodgkin*) лимфомом (*NHL*) на хемиотерапији циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (протокол *CHOP*).

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Жена стара 35 година примљена је у фебруару 2010. године на болничко лечење у Кли-

Correspondence to:

Nataša POPOVIĆ
Indire Gandi 5
11000 Beograd
Srbija
nanika1984@yahoo.com

ници за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије због жутица беоњача и коже и тамније пребојености урина. У биохемијским анализама на пријему уочена је повећана активност аминотрансфераза и билирубина, уз продужено протромбинско време: аланин-аминотрансфераза (*ALT*) 1961 *U/l*, укупни билирубин 238 $\mu\text{mol/l}$, *PT* 15,8 *s* (57,6%). Године 2002. болесница је откривена *HBsAg*-позитивност, уз *HBeAg*-негативност и анти-*HBe* позитивност. До фебруара 2010. болесница није имала тегоба у вези са болешћу јетре, а вредности аминотрансфераза биле су у границама референтних. У октобру 2009. болесница је постављена дијагноза саркоидозе плућа, те је започето лечење преднизолоном у дози од 30 *mg* дневно. У тадашњим биохемијским анализама вредности аминотрансфераза биле су у границама референтних. Вирусолошким анализама потврђен је *HBsAg* у крви. После четири месеца терапије, без контроле параметара функције и некрозе јетре, код болеснице се појавило жутило, уз значајно повећање вредности аминотрансфераза (*ALT* 1731 *U/l*), те је упућена у нашу установу.

На пријему болесница је била иктерична, уз остали неупадљив физикални налаз. У вирусолошким анализама *HBsAg* и анти-*HBe* антитела су била позитивна, а *HBeAg*, анти-*HCV* антитела и анти-*HAV* антитела *IgM* и *IgG* класе негативна, чиме је искључена пратећа инфекција овим хепатотропним вирусима. Узимајући у обзир податак о примени кортикостероида и дугогодишњој *HBsAg*-позитивности, што је указивало на реактивацију хроничне *HBV* инфекције, започето је лечење ламивудином у дози од 100 *mg* дневно. Истовремено, уз договор са пулмологом, постепено је смањивана доза преднизолонa до дозе одржавања од 5 *mg* на дан.

После четири недеље лечења стање болеснице се побољшало, као и вредности биохемијских параметара: *ALT* 107 *U/l*, билирубин 66 $\mu\text{mol/l}$, *PT* 14,2 *s* (69%). Патохистолошки налаз биоптата јетре открио је постојање лимфоцитних инфилтратa у портним просторима, спојних субакутних порто-централних некроза у нодуларно организованом паренхиму јетре, понегде само с ретикуларном потком на месту спојних некроза, што је указивало на хронични Б вирусни хепатитис, снажне активности, у стадијуму брзо настале цирозе. Болесница је пуштена кући уз савет да настави примену ламивудина.

На контролном прегледу у априлу 2010. године добро се осећала, а биохемијске анализе показатеља некрозе и функције јетре биле су у границама референтних вредности. Настављено је лечење ламивудином. У међувремену, пулмолог је обуставио примену преднизолонa и закључио да је саркоидоза у ремисији.

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Жена стара 40 година јавила се у Хепатолошку амбуланту Клинике за инфективне и тропске болести КЦС у октобру 2008. У јуну исте године постављена јој је дијагноза *NHL*; започето је лечење према *CHOP* про-

токолу. Болесница је у шеснаестој години прележала акутни хепатитис Б и тај податак је био познат хематологу. Пре почетка хемиотерапије урађене су биохемијске и вирусолошке анализе у којима су вредности аминотрансфераза и билирубина биле у границама референтних, док *HBsAg* није било.

Шест недеља од почека лечења запажена је повећана активност аминотрансфераза и билирубина (*ALT* 75 *U/l*, билирубин 37 $\mu\text{mol/l}$), а након трећег циклуса, при вредности *ALT* од 288 *U/l*, хемиотерапија је прекинута. Две седмице касније, у октобру 2008, супруг болеснице је оболео од акутног хепатитиса Б, те је она поново упућена у нашу установу.

На пријему болесница је била иктерична, уз остали неупадљив клинички налаз, доброг општег стања, без тегоба, али су вредности аминотрансфераза и билирубина и даље биле повећане (*ALT* >1000 *U/l*, укупни билирубин >200 $\mu\text{mol/l}$). Одбила је предложену хоспитализацију, те је настављено амбулантно праћење у нашој установи. У серолошким анализама утврђена је *HBsAg*-позитивност, уз постојање анти-*HBe* антитела, док су анти-*HAV* и анти-*HEV* антитела *IgM* класе, анти-*HCV*, анти-делта антитела и *HBeAg* били негативни. Квантитативном и квалитативном *PCR* анализом потврђена је значајна репликација вируса (*HBV* ДНК 1.560.000 *k/ml*) и постављена дијагноза реактивације *HBV* инфекције. Започето је лечење ламивудином у дози од 100 *mg* дневно, уз обуставу *CHOP* терапије, што је смањило активност аминотрансфераза на вредност *ALT* од 108 *U/l* после пет недеља. У децембру 2008, при вредности *ALT* од 55 *U/l*, настављена је *CHOP* терапија. Болесница је у целости примила још четири предвиђена циклуса. Поновно повећања вредности аминотрансфераза није било, а настављено је и лечење ламивудином, које је продужено још годину дана по завршетку хемиотерапије.

На контролним прегледима у септембру 2009. и марту 2010. године болесница се добро осећала, а вредности аминотрансфераза и билирубина биле су у границама референтних. У серолошким анализама одржавала се *HBsAg*-позитивност, а *PCR* анализом *HBV* ДНК се није могла установити. *NHL* је био у ремисији.

ДИСКУСИЈА

Имуносупресивна терапија је један од најчешћих узрока реактивације хроничне *HBV* инфекције, јавља се код 14-73% *HBsAg*-позитивних болесника, а стопа морталитета је од 3,7% до чак 40% [3, 8, 10]. Најчешће се јавља током и након хемиотерапије малигних болести, првенствено лимфома [5, 6, 7]. Међутим, имуносупресивна терапија немалигних болести, попут реуматолошких и аутоимунских, такође може бити повезана с настанком реактивације [11, 12]. У литератури нису описани случајеви реактивације хроничне *HBV* инфекције код болесника на имуносупресивној терапији у лечењу саркоидозе плућа, што чини нашу болесницу посебно занимљивом. Употреба кортикостероида,

чија дуготрајна примена подиже ниво *HBsAg* и *HBV* ДНК у хепатоцитима, а смањује функцију Т-лимфоцита, други је значајан фактор ризика за настанак реактивације и повезана је с тежом клиничком сликом болести [8, 9]. Непостојање *HBeAg*, односно постојање мутираног *HBV*, што је био случај код обе приказане болеснице, такође је фактор ризика за настанак реактивације хроничне *HBV* инфекције [13].

Током примене имуносупресивне терапије и хемиотерапије долази до убрзаног умножавања *HBV*, а по њеној обустави настаје опоравак имунског система и имунски посредовано разарање хепатоцита [3, 13]. Зато повећању вредности аминотрансфераза за две-три недеље претходи пораст нивоа *HBV* ДНК, што је први знак реактивације хроничне *HBV* инфекције [8, 13].

Реактивација може протећи без симптома, међутим, знатно чешћи је манифестни облик, с могућношћу развоја фулминантног хепатитиса и последичним смртним исходом [4, 5, 10]. Настанак реактивације хроничне *HBV* инфекције захтева прекид или одлагање терапије, што погоршава прогнозу основне болести [6, 10].

Уколико се појави реактивација *HBV* инфекције током примене имуносупресивне терапије, лечење треба обуставити и започети антивирусну терапију нуклеозидним или нуклеотидним аналозима, као што су ламивудин, телбивудин, адефовир или ентекавир [2, 10, 14, 15]. Не треба користити имуномодулаторну терапију интерфероном због његовог супресивног деловања на коштану срж [1, 2, 15]. Ламивудин се показао као безбедан лек с минималним нежељеним ефектима, чија примена доводи до брзог смањења нивоа *HBV* ДНК, веће стопе *HBeAg* сероконверзије, нормализације активности аминотрансфераза и побољшања хистолошког налаза биоптата јетре [12, 14, 16]. Примена ламивудина у терапији реактивације хроничне *HBV* инфекције побољшава њен ток, а омогућава и наставак имуносупресивне терапије [14, 16, 17].

Код обе приказане болеснице је одмах по откривању реактивације хроничне *HBV* инфекције у терапију уведен ламивудин, и у оба случаја ток болести био је клинички повољан. Прва приказана болесница се субјективно потпуно опоравила, иако је реактивација била тешког облика, о чему сведочи патохистолошки налаз биоптата јетре у којем је описана брзо настала цироза. Код болеснице са *NHL* увођење ламивудина у терапију довело је до смањења активности аминотрансфераза у серуму, а након два месеца настављена је *СНОР* терапија, коју је болесница добро поднела до краја, без реактивације *HBV* инфекције. Употреба ламивудина омогућила је даљу примену хемиотерапије у пуној терапијској дози и у предвиђеном трајању, што је довело до повољног исхода основне болести, тј. постизања ремисије *NHL*, која се одржавала до последњег контролног прегледа у марту 2010. године, скоро годину дана по завршетку хемиотерапије.

И поред доказане ефикасности ламивудина, у одређеном броју случајева долази до појаве фулминантног

хепатитиса са смртним исходом, што се објашњава тиме да ламивудин није био благовремено уведен у терапију [17]. Оно што је право решење и тренутна препорука европског (*EASL*) и америчког удружења за студије болести јетре (*AASLD*) јесте профилактичка примена нуклеозидног или нуклеотидног аналога код свих *HBsAg*-позитивних болесника код којих се планира имуносупресивна терапија или хемиотерапија [1, 2, 14, 15]. Највећа искуства у профилакси су са ламивудином у дози од 100 mg дневно, чија се примена препоручује недељу дана пре започињања, током и још шест месеци (по савету *AASLD*), односно дванаест месеци (по савету *EASL*) по обустави имуносупресивне терапије [1, 2, 14]. Профилакса ламивудином значајно смањује вероватноћу реактивације хроничне *HBV* инфекције, а уколико се она јави, клиничка слика болести је лакша, са знатно мањим ризиком за настанак фулминантног хепатитиса [14, 16].

Реактивација хроничне *HBV* инфекције код *HBsAg*-позитивних особа је добро позната компликација имуносупресивне терапије и хемиотерапије. Оно што се често превиди јесу *HBsAg*-негативни, анти-*HBc*-позитивни болесници, што је био случај код друге приказане болеснице. Показано је да се деценијама након прележаног акутног хепатитиса Б и губитка *HBsAg* некада може одржавати репликација *HBV* на ниском нивоу захваљујући ковалентно везаној циркуларној *HBV* ДНК која перзистира у једрима инфицираних хепатоцита, због чега су и ови болесници у ризику од настанка реактивације током или након примене имуносупресивне терапије [4]. Ово се догађа код око 5% болесника [4]. Међутим, оно што их одликује јесте честа појава фулминантног хепатитиса који се јавља у чак до 26% случајева, због чега никако не смемо занемарити болеснике с оваквим серолошким статусом и анамнестичким податком о прележаном акутном хепатитису Б [4]. За њих тренутна званична препорука јесте редовно мерење нивоа *HBV* ДНК и увођење ламивудина при његовом првом порасту, а пре повећања активности аминотрансфераза [1, 2]. Међутим, с обзиром на проблем редовног бележења нивоа виремије и значајан проценат јављања фулминантног облика болести, требало би размотрити обавезну профилаксу и код ових болесника.

На крају, и поред ефикасности ламивудина у лечењу реактивације хроничне *HBV* инфекције, потребно је нагласити неопходност примене скрининга на вирусне маркере *HBV* инфекције код свих болесника код којих се планира имуносупресивна терапија или хемиотерапија, и то не само *HBsAg*, већ и анти-*HBc* анти тела [1, 14]. У случају *HBV* болесника (*HBsAg* и анти-*HBc* негативни) саветује се активна имунизација *HBV* инфекције, а у случају *HBsAg* или анти-*HBc* позитивности, профилактичка терапија ламивудином пре, током и најмање шест месеци после примене имуносупресивне терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL. Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50:227-42.
2. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50:1-36.
3. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002; 3:333-40.
4. Unemura T, Kiyosava K, Kumada H and the Japan de novo hepatitis B research group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *CID.* 2008; 47:52-6.
5. Lok ASF, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology.* 1991; 100:182-8.
6. Liang R, Lok ASF, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol.* 1990; 8:261-70.
7. Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, Hanson RG, Peters M, Avigan MI, et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med.* 1986; 104:12-7.
8. Cheng AL, Hsiung CA, Su JJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology.* 2003; 37:1320-8.
9. Hanson RG, Petzers MG, Hoofnagle JH. Effects of immunosuppressive therapy with prednisolone on B and T lymphocyte function in patients with chronic type B hepatitis. *Hepatology.* 1986; 6:173-9.
10. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int.* 2008; 2:152-62.
11. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assesment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:983-9.
12. Katz LH, Frazer A, Gayter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: sistematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2008; 15:89-102.
13. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology.* 2001; 120:1009-22.
14. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007; 136:699-712.
15. Konsenzus o dijagnostici, lečenju i eliminaciji hroničnog virusnog hepatitisa B (i delta). Available from: <http://www.yuga.org.rs/pdf/kHBV%20i%20HDV.pdf>.
16. 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; 113:3147-53.
17. Silvestri F, Ermacora A, Sperotto A, Patriarca F, Zaja F, Damiani D, et al. Lamivudine allows completion of chemotherapy in lymphoma patients with hepatitis B reactivation. *Br J Haematol.* 2000; 108:394-6.

The Efficacy of Lamivudine in the Treatment of Reactivation of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Patients on Immunosuppressive Therapy

Nataša Popović¹, Neda Stojković-Švirtlih¹, Jasmina Simonović-Babić¹, Ivan Boričić², Nada Tomanović², Nikola Mitrović¹, Dragan Delić¹

¹Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Reactivation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection often occurs in hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive patients undergoing immunosuppressive or chemotherapy, but can also occur in HBsAg negative, anti-HB core positive patients. Treatment of HBV reactivation with lamivudine results in favourable outcome in the majority of patients. The aim of the authors was to show the effect of lamivudine therapy to HBV reactivation caused by immunosuppressive therapy.

Outline of Cases The first patient was a 35-year-old woman with chronic hepatitis B virus infection who underwent prednisolone therapy for pulmonary sarcoidosis. Four months after the beginning of the therapy she presented with jaundice and a significant increase in serum aminotransferase level. Liver biopsy showed chronic viral B hepatitis of strong activity in the stage of rapidly developed cirrhosis. The patient was treated with lamivudine with slow reduction of prednisolone doses, which resulted in full clinical and biochemical recovery. The second

patient was a 40-year-old HBsAg negative female with a previous history of resolved acute B hepatitis who received chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. After the third cycle of chemotherapy a significant increase in aminotransferase level occurred, chemotherapy was discontinued, but aminotransferase level still increased. At that moment she was found to be HBsAg positive, and PCR analysis detected a high viral load. Lamivudine treatment resulted in the patient's recovery and allowed further chemotherapy.

Conclusion In case of the reactivation of chronic HBV infection during immunosuppressive therapy, it should be stopped and antiviral therapy should be immediately initiated. The use of lamivudine results in rapid suppression of serum HBV DNA, improves the outcome and enables the continuation of immunosuppressive and chemotherapy.

Keywords: chronic HBV infection; immunosuppressive therapy; lamivudine