

RIATTIVAZIONE DI HBV DURANTE TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è un problema di salute pubblica globale; si stima che ci siano 300 milioni di portatori di HBV nel mondo, di cui circa 600.000 muoiono ogni anno per danni epatici correlati alla presenza del virus [1]. Affinché l'infezione sia controllata è necessario un adeguato sistema immunitario dell'organismo, che sia in equilibrio tra immunità innata ed immunità acquisita. La prima infatti esplica la sua attività antivirale attraverso la produzione di interferone (IFN) di tipo I, che provvede allo sviluppo dell'immunità adattativa regolando la produzione, a sua volta, di citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α). Quest'ultima, difatti, è considerata una delle citochine maggiormente coinvolte nell'eradicazione dell'HBV [2]. Dall'altra parte, terapie che bloccano il TNF- α si sono mostrate responsabili della riattivazione dell'HBV [3, 4]. Gli antagonisti del TNF- α , come infliximab, etanercept e adalimumab, sono ampiamente utilizzati per il trattamento di molte patologie dermatologiche e reumatologiche e delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), e vanno a bloccare in maniera diretta l'azione del TNF- α ; ustekinumab, un agente biologico di più recente introduzione, inibisce invece indirettamente la produzione di TNF- α mediante interazione con l'interleuchina (IL) 23, e viene utilizzato nella gestione della psoriasi e dell'artrite psoriasica e della malattia di Crohn [5, 6]. Per tutti i biologici sopra citati è stata documentata la capacità di favorire la riattivazione dell'HBV, con una frequenza compresa tra 1 - 10% dei soggetti positivi per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg). La terapia con agente biologico inoltre può portare a grave epatite e/o insufficienza epatica nel 25-50% dei pazienti che non ricevono contemporaneamente un trattamento antivirale profilattico [7]. Risulta evidente, pertanto, come in questi pazienti sia richiesto uno stretto monitoraggio, sia clinico che laboratoristico, per garantire la sicurezza del trattamento con biologici in soggetti a rischio. Un recente studio, condotto retrospettivamente, ha preso in considerazione una popolazione di pazienti trattati con farmaci anti TNF- α e ustekinumab, risultati positivi dopo lo screening degli anticorpi anti-antigene core anti-epatite B (anti-HBc IgG), ai fini di individuare l'eventuale riattivazione dell'HBV [8].

DISEGNO DELLO STUDIO

Sono stati inclusi nell'analisi i soggetti con pregressa infezione da HBV (siero anti-HBc positivo, HBsAg negativo, anticorpi di superficie dell'epatite B [anti-HBs] positivi o negativi), trattati con un inibitore del TNF- α o con ustekinumab e con livelli di HBV DNA misurati all'inizio del trattamento e durante il follow-up.

I pazienti con HBsAg negativo, anti-HBc IgG positivi, **anti-HBs negativi** e HBV DNA negativi sono stati descritti come pazienti con **positività isolata per anti-HBc IgG**, mentre quelli con HBsAg negativo, anti-HBc IgG positivi, **anti-HBs positivi** e HBV DNA negativo sono descritti come soggetti con **infezione da HBV risolta**. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con diagnosi di infezione cronica da HBV e positivi per HBV DNA e/o con segni clinici di epatite all'inizio di trattamento biologico. I livelli di anti-HBs superiori a 10 IU/mL sono stati considerati positivi, e quelli al di sotto negativi. La riattivazione è stata definita come la rilevazione del DNA dell'HBV e/o la conversione dell'HBsAg in corso di follow-up (le valutazioni venivano fatte ogni 3 mesi).

RISULTATI DELLO STUDIO

Sono state esaminate le cartelle cliniche di 278 pazienti che avevano ricevuto un trattamento biologico per varie patologie (psoriasi, malattia di Crohn, spondilite anchilosante, artrite reumatoide). Sessanta pazienti presentavano segni di infezione pregressa da HBV. Di questi, non sono stati inclusi nell'analisi 13 pazienti perché la carica virale non era stata valutata all'inizio del trattamento, 11 pazienti, che avevano segni clinici di epatite a causa dell'uso concomitante di un altro farmaco (isoniazide in 10, metotrexato in 1), 5 pazienti con infezione cronica da HBV e 2 pazienti positivi al DNA dell'HBV all'inizio del trattamento. Pertanto, l'analisi finale ha incluso un totale di 29 pazienti con evidenza di infezione pregressa da HBV e in trattamento con un agente biologico. Tutti erano positivi alle IgG anti-HBc ed avevano un HBsAg negativo; 8 pazienti presentavano **positività isolata** per anti-HBc IgG (erano quindi HBsAb negativi), mentre 21 avevano un quadro di **infezione risolta** da HBV, cioè possedevano gli anticorpi contro l'HBsAg. L'età media dei pazienti era 50,7 anni, 21 (72,4%) pazienti erano di sesso maschile ed il follow-up medio era di 22 settimane (12-120 settimane). I farmaci biologici utilizzati erano adalimumab (n = 19, 65,5%), ustekinumab (n = 7, 24,1%), infliximab (n = 2, 6,8%) ed etanercept (n = 1, 3,4%). **Due pazienti che avevano iniziato adalimumab e 1 paziente che aveva iniziato infliximab hanno ricevuto la profilassi e non è stata osservata alcuna riattivazione durante il follow-up.** Cinque pazienti sono diventati positivi all'HBV DNA durante il follow-up (3 erano in terapia con adalimumab, 1 infliximab e 1 ustekinumab). Il tasso di riattivazione era del 17,2% tenendo in considerazione tutti i pazienti trattati con un agente biologico, ed è aumentato al 19,2% quando sono stati valutati solo i pazienti che non hanno ricevuto la profilassi. Nei pazienti senza elevazione delle ALT o conversione dell'HBsAg, la carica virale è tornata a zero dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento antivirale. Quattro (80%) di questi pazienti sono stati trattati con farmaci biologici per la psoriasi e 1 (20%) per l'artrite reumatoide. Dei 5 pazienti diventati positivi all'HBV DNA, la riattivazione del virus si è verificata nel 50% (4/8) dei pazienti con positività isolata per anti-HBc IgG, e solo nel 4,7% (1/21) dei pazienti con HBV risolta.

CONCLUSIONI

Il TNF- α è necessario per la proliferazione dei linfociti T HBV-specifici. Pertanto, la riattivazione dell'HBV è prevista quando si utilizzano farmaci che causano il blocco del TNF- α , poiché la presentazione dell'antigene HBV diminuisce e porta ad un aumento della replicazione virale [9]. La riattivazione dell'HBV durante l'uso di un inibitore del TNF- α o di ustekinumab (che inibisce il TNF- α indirettamente attraverso il blocco delle citochine IL-17 e IL-23) è stata riportata in percentuali che vanno dall'1% al 10% nei pazienti HBsAg-positivi e nell'1% dei pazienti negativi per HBsAg ma positivi per anti-HBc IgG [1]. Naturalmente bisogna considerare che spesso i pazienti in trattamento con farmaci biologici che bloccano il TNF- α assumono altresì immunosoppressori o steroidi, entrambi capaci di ridurre le difese immunitarie dell'organismo [4]. Purtroppo, in letteratura i dati sulla riattivazione dell'HBV in corso di terapia con anti TNF- α sono pochi e spesso consistono in case reports o casistiche numericamente insufficienti a fornire risultati conclusivi [7].

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ I pazienti che devono iniziare il trattamento con agenti biologici devono essere valutati per l'infezione da HBV
- ✓ La profilassi antivirale deve essere fortemente raccomandata nei pazienti con rischio di riattivazione dell'HBV DNA
- ✓ Sebbene sia probabile il ruolo protettivo degli anticorpi contro l'HBsAg nei confronti della riattivazione, l'HBV DNA deve essere valutato nei pazienti con evidenza di infezione pregressa da HBV, indipendentemente dal titolo di HBsAb
- ✓ Per i pazienti HBV DNA negativi, i livelli di ALT devono essere misurati ogni 3 mesi e HBV DNA e HBsAg ogni 6 mesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-9.
2. Carroll MB, Forgiione MA. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010; 9: 1021-9.
3. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 118.
4. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 221-44.
5. Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 28;24(32):3567-3582.
6. Shim HH, Chan PW, Chuah SW, Schwender BJ, Kong SC, Ling KL. A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases. *JGH Open*. 2018 Jun 20;2(5):223-234.
7. 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: 215-9.
8. Solay AH, Acar A, Eser F, Kuşcu F, Tütüncü EE, Kul G, Şentürk GÇ, Gürbüz Y. Reactivation rates in patients using biological agents, with resolved HBV infection or isolated anti-HBc IgG positivity. *Turk J Gastroenterol*. 2018 Sep;29(5):561-565.
9. Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Impaired Proliferation of Hepatitis B Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocytes. *J Virol* 2003; 77: 2469-76.