

Epatite B. Terapie immunosoppressive e rischio di riattivazione

S. Ricca Rosellini^a, R.M. Dorizzi^b, C. Cancellieri^c, E. De Vergori^a, V. Lunedei^a, I. Manzi^a, A. Simone^a, F. Pieraccini^d, E. Ricci^a

^aU.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, ^bU.O. Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, ^cU.O. Malattie Infettive, ^dFarmacia Ospedaliera Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni", Azienda Unità Sanitaria Locale di Forlì

"Une pensée est une chose aussi réelle qu'un boulet de canon."
Joseph Joubert, 1801

Riassunto

La riattivazione dell'epatite B nei pazienti sottoposti a chemioterapia e a terapia immunosoppressiva è associata ad una significativa morbosità e mortalità. Il rischio di riattivazione dell'epatite B è più alto nei pazienti sottoposti a chemioterapia per emopatie maligne ed è stato descritto in seguito a numerosi trattamenti immunosoppressivi. La riattivazione dell'epatite B può essere prevenuta con la somministrazione orale di analoghi nucleosidici/nucleotidici. La profilassi con lamivudina durante chemioterapia o terapia immunosoppressiva è risultata efficace nel ridurre la frequenza della riattivazione dell'epatite B e la mortalità correlata. La ricerca dell'infezione da virus B e l'eventuale trattamento, per profilassi, con lamivudina sono mandatori in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia o terapia immunosoppressiva.

Summary

Hepatitis B. Risk of reactivation following immunosuppressive therapy

Hepatitis B reactivation in patients undergoing cancer chemotherapy and immunosuppressive therapy is associated with significant morbidity and mortality. The risk of reactivation of hepatitis B is highest in patients undergoing chemotherapy for haematological malignancies and it has been described after several immunosuppressive treatments. Hepatitis B reactivation can be prevented by prophylactic therapy with oral nucleoside/nucleotide analogues. Lamivudine prophylaxis during chemotherapy or immunosuppressive therapy is effective in reducing the rate of hepatitis B reactivation and related mortality. All patients undergoing chemo- or immunosuppressive therapy should be screened for hepatitis B infection and started on lamivudine prophylaxis.

Key-words: Hepatitis B reactivation, chemotherapy, immunosuppressive therapy.

I pazienti con un'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) presentano un rischio importante di riattivazione dell'infezione in seguito alla somministrazione di una terapia immunosoppressiva.

Quest'argomento è stato affrontato in modo autorevole di recente dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)^{1,2}, dall'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)³, dallo Scottish Viral Hepatitis Group e dallo Scottish Diagnostic Virology Group⁴; queste linee guida sono state integrate con le più recenti indicazioni dei National Institutes of

Health (NIH)⁵ e dell'European Association for the Study of the Liver (EASL)⁶.

L'osservazione della riattivazione della replicazione virale nei pazienti sottoposti a chemioterapia (in particolare quando associata a steroidi), chemioembolizzazione per epatocarcinoma, terapie immunosoppressive con rituximab per i linfomi o con infliximab - o altri *anti-tumor necrosis factor* (TNF) - e steroidi o immunosoppressori per malattie infiammatorie intestinali, patologie dermatologiche o artrite reumatoide, ha suggerito l'opportunità di preparare una sintesi di quanto

Tabella I. Forza delle raccomandazioni secondo l'Infectious Diseases Society of America.

| Qualità dell'evidenza: | |
|-------------------------------------|--|
| I. | Evidenza da più di un trial clinico randomizzato controllato |
| II. | Evidenza da più di un trial clinico ben progettato, senza randomizzazione; da studi di coorte o caso-controllo; da casistiche multiple o da risultati molto evidenti di trial sperimentali non controllati |
| III. | Evidenza basata su opinioni di autorità rispettate, sull'esperienza clinica, studi descrittivi o conclusioni di comitati di esperti |
| Forza della raccomandazione: | |
| A. | Buona evidenza a supporto della raccomandazione |
| B. | Moderata evidenza a supporto della raccomandazione |
| C. | Debole evidenza a supporto della raccomandazione |

pubblicato e una semplice guida per il clinico.

Le raccomandazioni fornite (Tab. I), misurate nella loro forza e in base alla qualità delle evidenze a supporto, sono state classificate secondo le indicazioni fornite dall'Infectious Diseases Society of America (IDSA) e modificate dal workshop italiano di Stresa.

Il problema clinico

La riattivazione dell'infezione da virus dell'epatite B indotta dalla chemioterapia è nota da anni. Galbraith⁷, del gruppo londinese di Roger Williams, osservava già nel 1975 che per prevenire l'epatite fulminante da HBV alla sospensione di una terapia citotossica era necessario valutare in anticipo la presenza di HBsAg, seguire i pazienti alla sospensione della terapia e trattare con steroidi le iniziali elevazioni delle transaminasi, per evitare un'evoluzione che spesso era fatale.

È noto come l'immunosoppressione indotta dalla chemioterapia provochi una rapida crescita della replicazione virale⁸. La ricostruzione del sistema immunitario alla sospensione del trattamento può determinare, infatti, una risposta immune cellulo-mediata diretta contro gli epatociti infetti determinando un'elevazione delle transaminasi o un'epatite acuta, sino a un'evoluzione fulminante e alla morte. Questa evenienza è stata descritta nei pazienti HBsAg positivi e, con minor frequenza, anche in quelli con solo anticorpi per HBV⁹. Il quadro di danno epatico che ne deriva può influenzare negativamente la prognosi dei pazienti e la loro possibilità di giovare di altri trattamenti¹⁰.

Nonostante non vi sia un uniforme consenso nel definire una riattivazione da HBV questa è caratterizzata dall'elevazione delle transaminasi e dell'HBV-DNA. Il rischio di riattivazione nei pazienti HBsAg positivi trattati con chemioterapia varia dal 20 al 50 per cento. I trattamenti comprendenti alte dosi di steroidi o rituximab presentano un rischio più elevato di riattivazione. I pazienti con alti livelli di HBV-DNA pre-terapia, maschi e con transaminasi maggiori del-

Tabella II. Cause di elevazione persistente delle transaminasi, non correlata a virus ed alcol, e test diagnostici indicati.

| |
|---|
| • NAFLD: glicemia, colesterolo, colesterolo HDL, trigliceridi, ecografia |
| • Malattia celiaca: anti-transglutaminasi |
| • Emocromatosi: ferro, transferrina (saturazione della transferrina), ferritina |

l'intervallo di riferimento hanno un maggior rischio di riattivazione¹¹. La mortalità secondaria alla riattivazione varia dal 5 al 37 per cento¹² ed è del 60 per cento nelle epatiti più gravi¹³.

Sebbene meno comune, la riattivazione può presentarsi nei pazienti HBsAg negativi, ma positivi per anticorpi come HBcAb o HBsAb, soli o in combinazione. In questi pazienti la frequenza della riattivazione è minore rispetto agli HBsAg positivi e, in genere, non supera il 5 per cento. La frequenza di epatite fulminante in questi casi di riattivazione, al contrario, è particolarmente elevata (37.5 per cento)¹⁴.

Come valutare i pazienti

Considerando il rischio elevato di riattivazione dell'epatite B nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva, e la conseguente morbilità e mortalità, è indicato valutare tutti questi casi con esami specifici.

L'inquadramento della situazione virologica e della malattia è molto importante per la scelta terapeutica, poiché il rischio di eventi clinici o di mortalità legati alla riattivazione dell'epatite B nel soggetto con fegato sano, rispetto al paziente con malattia cronica, è molto diverso.

Diagnosi di primo livello nei pazienti con ALT all'interno dell'intervallo di riferimento

Nei pazienti con transaminasi all'interno dell'intervallo di riferimento che devono affrontare una terapia immunosoppressiva è indicata una valutazione generale con emocromo, creatinina, bilirubina, gamma-GT, fosfatasi alcalina, AST, ALT, proteine totali ed elettroforesi proteica, INR ed ecografia dell'addome superiore. Devono essere ricercati i seguenti marcatori: HBsAg, HBsAb, HBcAb, anti-HCV. Nei pazienti HBsAg o anti-HCV positivi è prudente valutare anche il test per anti-HIV.

Diagnosi di primo livello nei pazienti con ALT maggiori dell'intervallo di riferimento

Oltre alle indagini eseguite, una volta esclusa un'etiologia alcolica, molto frequentemente alla base di elevazione persistente delle transaminasi non correlata a virus, devono essere considerate nella diagnosi differenziale la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), la malattia celiaca e l'emocromatosi e possono essere utilizzate le indicazioni contenute nella Tabella II.

In caso di negatività, si procederà con ulteriori ipotesi di più specifica competenza epatologica.

Tabella III. Virus B: classificazione sierologia.

| Marker | HBsAg + attivo | HBsAg + inattivo | HBsAg - HBeAb + | Vaccinazione |
|-----------|----------------|------------------|-----------------|--------------|
| HBsAg | + | + | - | - |
| HBeAg | +/- | - | - | - |
| HBV DNA | >2.000 UI/ml | <2.000 UI/ml | - | - |
| HBcAb-IgM | +/- | - | - | - |
| HBcAb | + | + | + | - |
| HBeAb | +/- | +/- | +/- | - |
| HBsAb | - | - | +/- | + |
| Epatite B | Sì | No | No | No |

Diagnosi nei pazienti risultati HBsAg positivi

La ricerca di una infezione da HBV potrà essere approfondita con l'analisi di antigeni (HBeAg), anticorpi (HBeAb) e viremia (HBV-DNA).

L'assetto sierologico può portare a differenti ipotesi diagnostiche riassunte nella Tabella III e confrontate con l'assetto di chi è HBsAg negativo o vaccinato.

La determinazione HBeAg e HBeAb non è indicata nella valutazione di routine della positività per HBsAg, ma è mandatoria nei casi a rischio di riattivazione.

I pazienti con HBV-DNA superiore a 2.000 UI/ml (circa 10.000 copie/ml) devono essere considerati, anche in base alle transaminasi, all'antigene "e", all'ecografia e all'eventuale biopsia epatica. La diagnosi di malattia epatica preliminare alla terapia è sempre raccomandata (AIII). Questi pazienti, che saranno valutati più per una terapia che per una profilassi, hanno un elevato rischio di riattivazione virale nel momento in cui viene sospeso il trattamento e possono richiedere una terapia protratta¹¹.

Diagnosi nei pazienti HBsAg negativi e HBcAb positivi

In questi casi è indicato valutare HBeAb e HBV-DNA anche se, con i metodi usuali, HBV-DNA in genere risulta negativo. In questi soggetti la presenza di marcatori di pregresso contatto col virus B (HBsAb e/o HBcAb), induce a considerare tutti i soggetti HBcAb come potenziali portatori occulti. I pazienti HBsAb negativi possono essere vaccinati contro l'HBV: dopo 2-4 settimane dovrebbero comparire gli anticorpi HBsAb. In questa situazione è improbabile una riattivazione virale. In caso di persistente negatività di HBsAb la ricerca di HBV-DNA potrebbe essere positiva con metodi molto sensibili¹⁵.

Diagnosi nei pazienti anti-HCV positivi

L'infezione da HCV sarà confermata dal dosaggio qualitativo dell'RNA virale: utile, in casi selezionati e solo in previsione della terapia specifica, la ricerca del genotipo di HCV. Il test quantitativo per HCV-RNA, al momento meno sensibile del test qualitativo, viene utilizzato per controllare la risposta al trattamento. Può essere indicata la biopsia epatica per valutare istologi-

camente la flogosi e la fibrosi e quantificarle.

La diagnosi d'infezione da virus C non richiede una profilassi specifica e non controindica un trattamento immunosoppressivo, pur potendo influenzare la prognosi a lungo termine¹⁶.

Come trattare e prevenire la riattivazione

Occorre distinguere, fra i pazienti che hanno necessità di terapia immunosoppressiva, quelli che hanno necessità di essere trattati e quelli che devono essere protetti. In Figura 1 è riportato un sintetico algoritmo diagnostico e terapeutico.

Paziente HBsAg positivo con attiva replicazione virale

I pazienti portatori cronici con attiva replicazione virale (HBV-DNA >2.000 UI/ml) candidati a una terapia immunosoppressiva in ambito oncologico, ematologico, gastroenterologico, reumatologico, nefrologico, dermatologico o per trapianto, devono essere trattati (AII). Questa condizione si associa, infatti, alla positività di HBeAg o HBeAb e alla presenza di malattia epatica nella maggior parte dei casi.

• Quando trattare

Vengono trattati, prima della terapia immunosop-

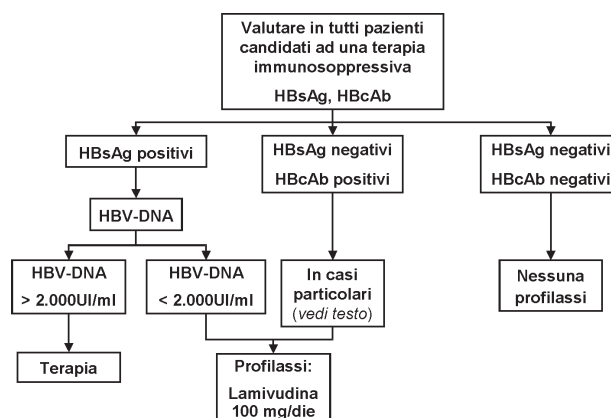


Figura 1. Virus B: prevenzione della riattivazione (Da Rif. 4 modificato).

Tabella IV. Profilassi con lamivudina nel paziente HBsAg + inattivo.

| Linee guida (anno) | Quando cominciare | Quando terminare |
|---|---------------------|------------------|
| AASLD Guidelines (2007) ³ | All'inizio | 6 mesi dopo |
| Italian Workshop, Stresa (2008) ² | 2-4 settimane prima | Non specificato |
| Scottish Viral Hepatitis (2008) ⁴ | 1 settimana prima | 6 mesi dopo |
| National Institutes of Health (2008) ⁵ | Prima della terapia | Sino al termine |
| EASL (2009) ⁶ | All'inizio | 12 mesi dopo |

pressiva, nello stesso modo dei pazienti immuno-competenti.

- *Come trattare*

L'interferone non è in genere proposto poiché questi pazienti, per le patologie associate e per la necessità di affrontare trattamenti impegnativi, non potrebbero sopportarne gli effetti collaterali (CIII). La scelta, tra gli analoghi nucleosidici/ nucleotidici, può essere indirizzata verso farmaci con elevata potenza e bassa resistenza, come l'entecavir. Il tenofovir può essere considerato in casi selezionati. Può essere anche utilizzata una combinazione fra un analogo nucleotidico e un analogo nucleosidico. Un secondo farmaco può essere aggiunto in caso di risposta sub-ottimale o mancata risposta alla terapia (CIII).

Paziente HBsAg positivo inattivo

In questi pazienti le transaminasi sono all'interno dell'intervallo di riferimento, HBeAb è positivo e la viremia è inferiore a 2.000 UI/ml ed è molto rara la presenza di una malattia epatica.

È quindi indicata la profilassi prima di una chemioterapia o di un trattamento immunosoppressivo con anti-TNF, anti-CD20, anti-CD56, dosi di steroidi >7.5mg/die per periodi prolungati, ciclofosfamide, metotrexate, leflunomide, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina e micofenolato.

- *Quando trattare*

La profilassi dovrebbe essere iniziata da 1 a 4 settimane prima della terapia immunosoppressiva (CIII).

- *Come trattare*

Le strategie di profilassi contro la riattivazione dell'epatite B si sono concentrate sulla lamivudina, un analogo nucleosidico. Dato che la durata della terapia è limitata, e il rischio della comparsa di resistenze è modesto, la lamivudina può essere utilizzata, nei pazienti mai trattati, come prima scelta (CIII). Esistono buone evidenze che un trattamento con lamivudina, iniziato prima della chemioterapia o della terapia immunosoppressiva, possa prevenire la riattivazione dell'epatite B nei pazienti HBsAg positivi. Una recente meta-analisi ha dimostrato come la lamivudina riduce sia la riattivazione virologica e clinica che la mortalità¹⁷. Questo trattamento è risultato, inoltre, ben tollerato e non ha determinato effetti collaterali significativi. I dati disponibili suggeriscono che la profilassi è superiore al trattamento rinvia-

to sino al momento del riconoscimento di una riattivazione virale ed è quindi raccomandata in tutti i pazienti HBsAg positivi che devono affrontare una terapia immunosoppressiva¹⁸. La letteratura riguardo ai nuovi e numerosi analoghi nucleosidici/nucleotidici è meno ricca. Per trattamenti superiori a 12 mesi può essere preferito l'adefovir o, per la rapidità d'azione, l'entecavir.

La lamivudina deve essere somministrata durante la terapia immunosoppressiva e per 6-12 mesi dopo l'interruzione della stessa. La Tabella IV riporta la sintesi delle indicazioni delle linee guida pubblicate che dimostra l'assenza di consenso circa il momento più opportuno per iniziare e terminare la profilassi.

La terapia va controllata misurando le transaminasi ogni mese e HBsAg e HBV-DNA ogni 3 mesi o quando le transaminasi risultano maggiori dell'intervallo di riferimento. Un aumento di oltre 10 volte dell'HBV-DNA richiede la ricerca di resistenze alla lamivudina o agli altri nucleosidi/nucleotidi prescritti. Essendo noto il rischio di riattivazione dopo l'interruzione della profilassi il paziente deve essere controllato per un anno dopo l'interruzione della terapia.

Paziente HBsAg negativo, HBcAb positivo

In questi casi, dato il più basso rischio di riattivazione, possono essere adottate differenti strategie, per evitare la necessità di una profilassi universale. Sarebbe importante dosare concentrazioni di HBV-DNA anche molto basse (<100 copie/ml) per identificare i portatori occulti dell'infezione. Ma queste metodiche molto sensibili non sono disponibili in tutti gli ospedali; e nessuno studio ha dimostrato l'efficacia di una simile strategia. È stata proposta la vaccinazione dei pazienti HBcAb positivi e HBsAb negativi con l'obiettivo che una risposta alla vaccinazione possa prevenire una riattivazione¹⁵. È, tuttavia, dimostrato che HBsAb non impedisce sempre la riattivazione e nessuno studio ha confermato l'efficacia di una simile strategia.

I pazienti HBsAg negativi e HBcAb positivi, in particolare se affetti da malattie ematologiche e trattati con fludarabina, trapianto di midollo, anticorpi monoclonali (anti-CD20, anti-CD52) devono essere sottoposti a profilassi (BIII). La futura disponibilità di esami particolarmente sensibili per il dosaggio di HBV-DNA

potrà smentire un approccio di questo tipo.

- *Quando trattare*

La profilassi dovrebbe essere iniziata da 1 a 4 settimane prima della terapia immunosoppressiva (CIII).

- *Come trattare*

La lamivudina è il farmaco di prima scelta: deve essere somministrata durante la terapia immunosoppressiva e per 6 mesi dopo l'interruzione della stessa. La terapia va controllata dosando le transaminasi ogni mese e HBsAg e HBV-DNA ogni 3 mesi o quando le transaminasi risultano maggiori dell'intervallo di riferimento. Un aumento di oltre 10 volte dell'HBV-DNA richiede la ricerca di resistenze alla lamivudina o agli altri nucleosidi/nucleotidi prescritti. Essendo noto il rischio di riattivazione dopo l'interruzione della profilassi il paziente deve essere controllato per un anno dopo l'interruzione della terapia.

Conclusioni

1. Valutazione preliminare

I test per l'epatite B (HBsAg, HBsAb, HBcAb) e per l'epatite C (anti-HCV) debbono essere eseguiti prima di iniziare una chemioterapia o una terapia immunosoppressiva.

2. Terapia e prevenzione

La profilassi antivirale è raccomandata per i pazienti HBsAg positivi prima di una chemioterapia o di una terapia immunosoppressiva.

I pazienti HBsAg positivi e attivi (con HBV-DNA >2.000 UI/ml) devono continuare la terapia sino al raggiungimento degli obiettivi del trattamento.

I pazienti HBsAg positivi e inattivi (con HBV-DNA <2.000 UI/ml) devono continuare la terapia per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della chemioterapia o della terapia immunosoppressiva.

La lamivudina è da preferire in quanto si prevede in genere una durata complessiva del trattamento relativamente breve (inferiore a 12 mesi) In questi pazienti non è indicato l'interferone.

Bibliografia

1. Marzano A (coordinatore) per l'AIHF. Profilassi e terapia dell'epatite B nei pazienti immunocompromessi. Torino, 13-14 maggio 2005.
2. Carosi C, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: Recommendation from an Italian workshop. *Digestive and Liver Diseases* 2008; 40:603-17.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-39.
4. Barclay S, Pol S, Mutimer D, Benhamou Y, Mills PR, Hayes PC, et al. The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol* 2008; 42:104-15.
5. National Institutes of Health. Consensus development conference statement. Management of hepatitis B. October 20-22, 2008.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50 (2009), doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001. <http://www.jhep-elsevier.com/article/PIIS0168827808007800/related> (data di consultazione: 27.12.2008).
7. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975; 2:528-30.
8. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 1076-81.
9. Lok AS, 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.
10. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43:209-20.
11. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306-11.
12. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer* 1996; 78:2210-5.
13. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2925-30.
14. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131:59-68.
15. 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.
16. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2008; 22:117-26.
17. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hep* 2008; 15: 89-102.
18. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125:1742-9.