

Epatite B e C e terapia con anti-TNF- α

Chiara Giannitti

Sezione di Reumatologia

Dipartimento Medicina Clinica e Scienze Immunologiche

Università di Siena





il 10% della popolazione occidentale è affetta da una patologia autoimmune

prevalenza mondiale di infezione da virus dell'epatite C: 3%

prevalenza HCV in Italia: 4,4% (Sud-Italia: 20%)

300 milioni HBV+ nel mondo

 **Associazione frequente malattie autoimmuni e HCV/HBV**



terapia



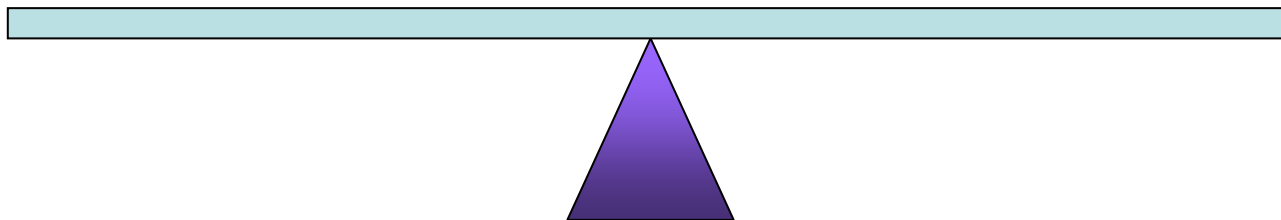
Immunosoppressione e/o corticosteroidi in pazienti con HCV/HBV

Troppo

- Favorisce replica virale
- Facilita progressione epatopatia
- > incidenza epatotossicità

Troppo poco

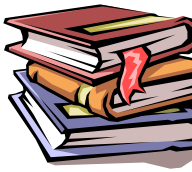
- peggioramento della malattia autoimmune
- gravi conseguenze per il paziente



Buon equilibrio tra il controllo della malattia autoimmune e la prevenzione di una recidiva HCV/HBV

La riattivazione dell'epatite B è una complicanza possibile (40%) nei pazienti con infezione cronica sottoposti a immunosoppressione

studi in pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia, fattori di rischio: maschio, giovane età, alti valori ALT e HBV DNA ($>3 \times 10^5$ copie/ml) al basale (Yeo W. Hepatology 2006)



In reumatologia, riattivazione dell'epatite B è stata riportata con

- Cloroquina (Helbling B. Schweiz Med Wochenschr 1994)
- Azatioprina (Mok MY. Clin Exp Rheumatol 2000)
- Methotrexate (Narvaez J. J Rheumatol 1998; Ito S. Arthritis Rheum 2001)
- boli metilprednisolone/ciclofosfamide; idrossicloroquina; sulfasalazina (Tsai FC. Dig Dis Sci 2006)
- Rituximab, in combinazione con prednisolone, ciclofosfamide, doxorubicina e vincristina nel linfoma, non quando usato per LES e AR (Dai MS. Ann Hematol 2004; Perceau G. Br J Dermatol 2006)
- Micofenolato mofetile, nella nefrite membranosa HBV-associata e in seguito a trapianto renale, non nella nefrite proliferativa lupica (Sayarlioglu H. Ann Pharmacother 2005)

riattivazione epatite cronica B in seguito a immunosoppressione

1. aumentata replicazione virale (aumento HBV DNA, HBeAg)
2. alla cessazione della terapia immunosoppressiva, ripristino funzione immune, con rapida distruzione immuno-mediata degli epatociti infetti, con iperstimolazione delle risposte immuni dell'ospite (mediate dai T linfociti citotossici contro antigeni virali sugli epatociti), che culminano in apoptosi

- LT citotossici HBV-specifici producono anche TNF- α , aumentano i livelli di TNF- α nel siero e negli epatociti dei pazienti con epatite B cronica
- TNF- α partecipa alla risposta immune dell'ospite specifica contro HBV
- TNF- α down-regola replica di HBV negli epatociti in modelli animali di infezione da HBV
- topi TNF- α knockout mostrano un deficit di risposta dei LTc HBV- specifici

Sistema TNF- α /TNF R ha un ruolo importante nel promuovere la clearance virale nell' infezione da HBV



anti-TNF possono comportare la riattivazione di HBV

Indicazioni alla terapia anti-virale nell'epatite B cronica:

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 in press

Aumento persistente ALT (≥ 3 misurazioni oltre il doppio del limite superiore di normalità in 6 mesi)

Positività HBeAg e/o HBV DNA (HBVDNA > 2.000 UI/ml ~ 10.000 copie/ml)

Biopsia epatica prima della terapia, non obbligatoria, utile per escludere altre cause di rialzo transaminasi (steatosi, epatite da farmaci) e per quantificare la fibrosi, necrosi e/o cirrosi HBV-correlate

Analoghi Nucleosidici rappresentano il trattamento di scelta

Lamivudina: ben tollerata;

efficace nel rallentare la progressione in cirrosi, $<$ incidenza scompenso epatico

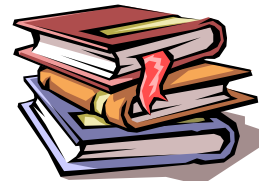
limiti principali: sviluppo YMDD mutazioni se presa a lungo;

possibile riesacerbazione epatite B alla sua cessazione

Tenofovir e Entecavir: usati in seconda battuta in pazienti con resistenza alla lamivudina

uso degli anti-TNF- α in pazienti con epatite B cronica

- 1 caso di epatite fulminante dopo la II° infusione di Infliximab in pz con m. di Still dell'adulto HBsAg+, anti-HBc IgG e anti-HBe [Michel M, J Rheumatol 2003]
- Riattivazione HBV dopo Infliximab e MTX in 1 AR pz HBsAg+, anti-HBc, anti-HBe. Interruzione della terapia con successiva somministrazione di lamivudina: efficace [Ostuni P. Ann Rheum Dis 2003]
- 3 pz con m. Crohn, anti-HBs e anti-HBc in terapia con Infliximab. Alla sospensione, riattivazione in 2 casi. Se lamivudina + Infliximab, questo era ben tollerato, senza aumenti nella carica virale o riacutizzazione epatite cronica [Esteve M. Gut 2004]
- Riattivazione in 1 SpA +HBsAg e anti-Hbe trattato con Infliximab, poi controllato con lamivudina [Wendling D. Ann Rheum Dis 2005]
- transitoria riattivazione transaminasi e aumento HBV DNA dopo una dose di Infliximab in 1 pz con Crohn HBsAg+, HBeAg+ e anti-HBe [Ueno. Dig Dis Sci 2005].
- 1 pz SpA HBsAg+. Infliximab +Lamivudina per 1 anno: efficace, HBV DNA e ALT stabili. [Oniankitan O.J Rheumatol 2004]
- 3 portatori asintomatici (HBsAg+, antiHBc e antiHBe): anti-TNF+ lamivudina. Transaminasi normali, senza aumento carica virale [Roux CH, Rheumatology 2006]
- 1 pz con AR e epatite B cronica (HBeAg-) trattato con lamivudina+ Infliximab, poi etanercept: efficace e ben tollerato, senza riattivazione epatite [Calabrese. Ann Rheum Dis 2004]
- In 1 pz con AR e amiloidosi renale, HBV DNA non rilevabile dopo 1 anno con infliximab, ma aumento ALT [Anelli. Arthritis Rheum 2005]
- 1 pz con AR HBsAg+,anti HBcAg,HBeAg+ trattata con etanercept e lamivudina. Dopo 6 mesi:HBV DNA e HBeAg-,miglioramento AR [Benucci. J Clin Rheum 2008]



CONCLUSIONI (1)

- Ruolo terapia antivirale a scopo preventivo resta dibattuto per i pazienti reumatici che necessitano di terapie immunosoppressive a lungo (resistenza), in contrasto coi pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia per un periodo definito di tempo, dove la lamivudina a scopo preventivo si è dimostrata efficace.
- Sembra comunque, in studi recenti su pazienti in terapia con anti-TNF α , che la lamivudina sia efficace nel prevenire la riacutizzazione dell'epatite cronica B, anche se mancavano gruppi di controllo che potessero confermarne la reale efficacia. Si è avuta comunque riattivazione virale in quei pazienti non trattati con lamivudina.

(Oniankitan O. J Rheumatol 2004; Roux CH. Rheumatology (Oxford)2006; Calabrese LH. Ann Rheum Dis 2006; Vassilopoulos D. Curr Opin Rheumatol 2007; Thong BYH. Ann Acad Med Singapore 2007)



continuo monitoraggio di transaminasi e viremia, soprattutto all'inizio e al termine della terapia, che va infatti sospesa con cautela perchè spesso si ha riacutizzazione

epatite B

Casi di grave riacutizzazione dell' epatite dopo terapia con anti-TNF

Casi senza problemi

Necessarie ulteriori conferme

epatite cronica da HCV e TNF- α

- La patogenesi della distruzione degli epatociti nell'infezione cronica da HCV sembra mediata da una up-regulation di citochine infiammatorie, compreso il TNF- α

(Zylberberg H, J Hepatol 1999; Kakumu S, Clin Exp Immunol 1997)

- TNF- α è risultato aumentato nell'infezione HCV

(Nelson DR, Dig Dis Sci 1997; Kallinowski B, Clin Exp immunol 1998)

- Alti livelli di TNF- α sono associati ad una prognosi peggiore, risultando implicati nella refrattarietà alla terapia con IFN

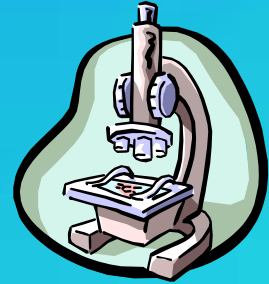
(Larrea E. Hepatology 1996)

- Persistenza di questa citochina anche quando HCV RNA diviene non rilevabile durante la terapia, risulta correlato a una recidiva

(LH Calabrese. Ann Rheum Dis 2004)

- Nell'epatite C, il blocco del TNF- α potrebbe essere benefico: il TNF - α sembra coinvolto nella patogenesi della fibrosi epatica tramite stimolazione delle vie apoptotiche

(Aslanidis S. Clin Rheumatol 2007)



Anti- TNF- α

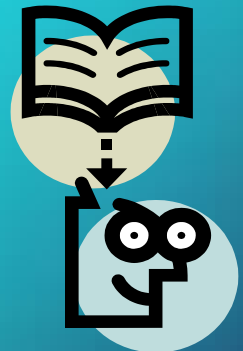
- **TNF**: ruolo chiave - nella patogenesi dell'AR

- nei meccanismi di difesa dell'ospite, soprattutto nella risposta infiammatoria immuno-mediata agli agenti infettivi:

➔ anti-TNF α aumentano la suscettibilità alle infezioni?

(Ellerin T, Arthritis Rheum, 2003)

- ad oggi **non ci sono linee-guida** per il corretto uso di tali agenti nei pazienti con infezioni croniche come l'epatite C, ma solo segnalazioni in letteratura



Sicurezza ed efficacia di Etanercept come adiuvante alla terapia standard nell' infezione da HCV

Studio pilota randomizzato, doppio cieco di fase II della durata di 24 settimane in pazienti con infezione cronica da HCV

Gruppo 1 (n=19) : INF α -2b + ribavirina + ETN (25 mgx2/sett)

Gruppo 2 (n=25) : INF α -2b + ribavirina + placebo

Obiettivo primario: normalità di ALT e assenza di HCV RNA alla 24° sett

Entrambi endpoints raggiunti in 7/25 pazienti (28%) del gruppo placebo rispetto a 11/19 (58%) nel gruppo con etanercept (p = 0.04)



Maggiore risposta biochimica e virologica, senza effetti collaterali, nel gruppo trattato con anti-TNF α

Anti- TNF α in pazienti HCV + (circa 80)



- Campbell** (2001), **Biancone** (2002), **Esteve** (2004) 1 Crohn. **Holtmann** (2003) 2 Crohn
- Peterson JR.** Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. Ann Rheum Dis 2003 (24 pz)
- Oniankitan O.** Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. J Rheumatol 2004 (1AR HCV pz, 1 SpA HBV)
- Calabrese LH.** Safety of anti-TNF therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. Ann Rheum Dis 2004 (18 pz)
- Parke FA.** Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. Arthritis Rheum 2004 (5 pz)
- Roux CH.** Safety of anti-TNF alpha therapy in RA and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. Rheumatology (Oxford) 2006 (3 pz HCV e 3 pz HBV)
- Nathan DM.** Hepatitis B and C virus infections and anti-TNF-alpha therapy: guidelines for clinical approach. J Gastroenterol Hepatol 2006.
- Marotte H.** Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. Rheumatology (Oxford) 2007 (9 pz)
- Magliocco MA.** Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C infection: report of 3 cases. J Am Acad Dermatol 2004
- Linardaki G.** Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant HIV and HCV infection. J Rheumatol 2007
- Aslanidis S.** Inhibition of TNF-alpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: 2 cases. Clin Rheumatol 2007 (1SpA, 1PsA)
- Cansu DU.** Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. J Rheumatol 2008 (4 RA HCV, 1 HBV SpA)
- Cavazzana I.** Treatment with etanercept in 6 patients with chronic HCV infection and systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2008 (4RA, 1PsA, 1PM)

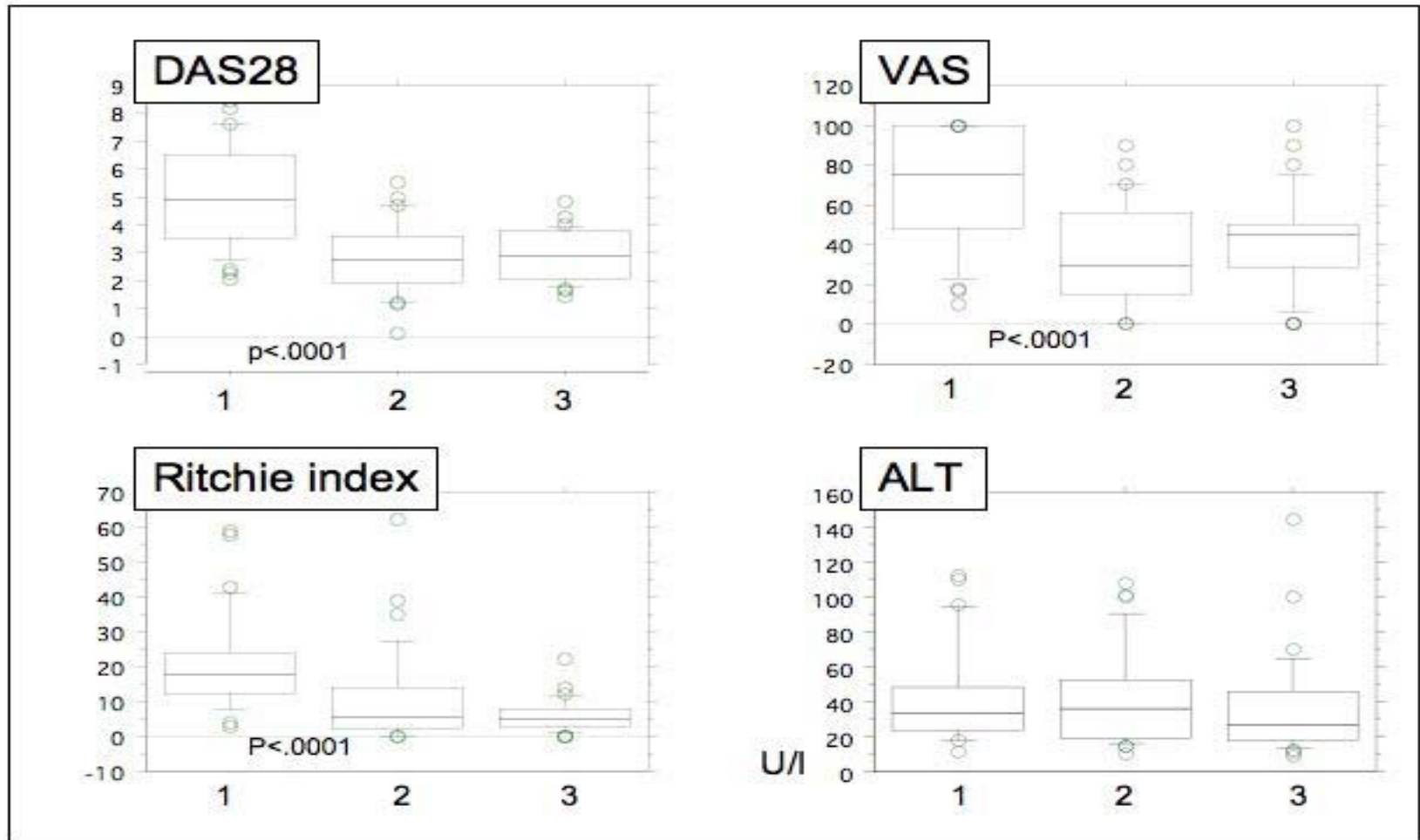
Safety of anti-TNF α therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection

Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, Triolo G, Valentini G, Valesini G, for the GISEA group.

J Rheumatol 2008;35(10):1944-9

- 31 HCV+ pz (23F, 8M), età media 59 ± 13 , durata di malattia 13 ± 11.5 anni sono stati retrospettivamente inclusi nello studio
- AR attiva (DAS28 > 3.2)
- Terapia con anti-TNF α (infliximab 11, etanercept 17, adalimumab 3)
- Sicurezza ed efficacia sono state valutate dopo 3 mesi e all'ultimo controllo del paziente

DOPO 3 MESI (2) E ALL' ULTIMO CONTROLLO (3)

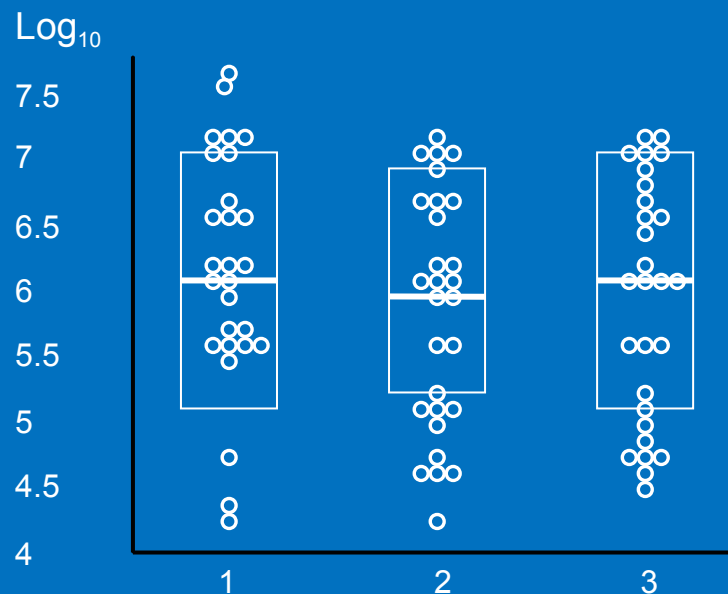


Un miglioramento clinico-serologico è stato registrato al 3° mese

DAS28 da 5.2 ± 1.6 a 2.78 ± 1.3 ($p < 0.0001$); general health on vas da 69 ± 29 a 35 ± 27 ($p < 0.0001$), Ritchie index da 21.6 ± 13.9 a 10.1 ± 3.7 ($p < 0.0001$), VES da 36 ± 25 to 28 ± 22 mm/h ($p = 0.04$)

All' ultimo controllo 61% pazienti continuavano anti-TNF-alpha, con benefici persistenti dopo 2 ± 11 mesi di follow-up. Transaminasi (ALT) e viremia non hanno mostrato significative variazioni

HCV RNA in 31 pazienti trattati con anti-TNF- α



Safety of anti-TNF α therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection

Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, Triolo G, Valentini G, Valesini G, (GISEA group)

J Clin Rheumatol 2008; 14(10): 644-9

2 pazienti con AR e concomitante infezione da HCV

Clin Rheumatol
DOI 10.1007/s10067-006-0412-1

BRIEF REPORT

Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF- α agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection

Francesca Bellisai · Chiara Giannitti ·
Alessandro Donvito · Mauro Galeazzi

Received: 28 June 2006 / Accepted: 12 July 2006
© Clinical Rheumatology 2006

Abstract We describe two cases of rheumatoid arthritis (RA) patients and concomitant hepatitis C virus infection (HCV), treated with cyclosporine A (CsA) and anti-TNF- α agents. SGOT/SGPT and HCV-RNA serum levels remained unchanged longer than 1 year of treatment. No side effects were registered. We suggest that combination therapy with CsA and TNF- α blockers should be considered safe and

orders including RA, and there are enough evidences in the literature showing that CsA also exerts antiviral effects, being able to inhibit HCV replication both in vivo and vitro [1–6]. Anti-TNF- α blockers are immunosuppressant agents used to treat severe forms of RA, but post-marketing analysis have clearly demonstrated an increased susceptibility to infections in patients under anti-TNF treatment [7]. Nevertheless, although limited in number, there are reports in the literature suggesting that anti-TNF therapy is safe in patients with chronic HCV infection and coexisting RA [8]. Herein we describe two patients with severe RA, also positive for RNA-HCV, who were treated with CsA and

1. RIDUZIONE CARICA VIRALE
2. ASSENZA DI EFFETTI SULLA FUNZIONALITA' EPATICA
3. BUON CONTROLLO AR

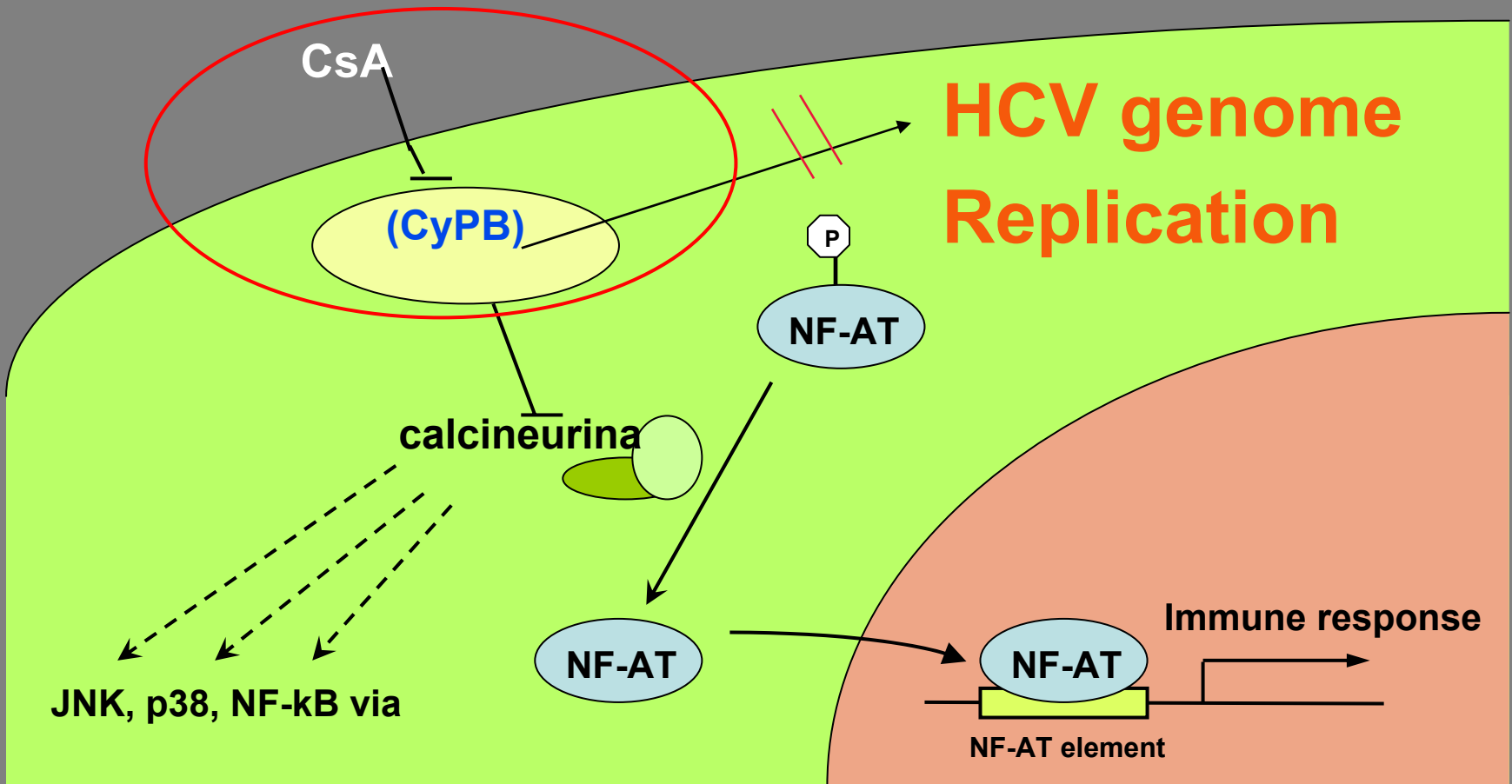
CsA

- Ciclosporina A (CsA) è un farmaco **immunosoppressore** largamente usato per il trattamento delle malattie autoimmuni e nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo
- I dati in letteratura mostrano che CsA può inoltre esercitare un **effetto inibitorio sulla replicazione di HCV**, sia in vitro che in vivo:
 - altamente specifico, ottenuto tramite l'inibizione della ciclofillina B
 - inibizione della calcineurina, responsabile dell'effetto immunosoppressivo
- I dati in letteratura mostrano che CsA può sopprimere la crescita cellulare e la produzione di collagene nelle cellule stellate epatiche:
effetto anti - fibrogenetico



CsA può assumere un importante ruolo terapeutico in pazienti con disordini autoimmuni e concomitante infezione cronica da HCV

Mechanism of action



32 PAZIENTI **HCV+** (24 donne e 8 uomini), età media 59,67 anni:

- Artrite Reumatoide: 22 pazienti
- Artrite Psoriasica: 2 pazienti
- Crioglobulinemia Mista: 3 pazienti
- Sindrome di Sjogren: 1 paziente
- Connettivite Indifferenziata: 1 paziente
- Artrite Reumatoide + Crioglobulinemia Mista: 3 pazienti

TRATTAMENTO: **CsA** 3 mg/Kg/die
steroidi (max 12.5 mg/die)

follow-up: **9 mesi**

Controllo ogni 3 mesi di:

- SGOT/SGPT
- Carica Virale
- Quadro Clinico

Pazienti con effetti collaterali: 8

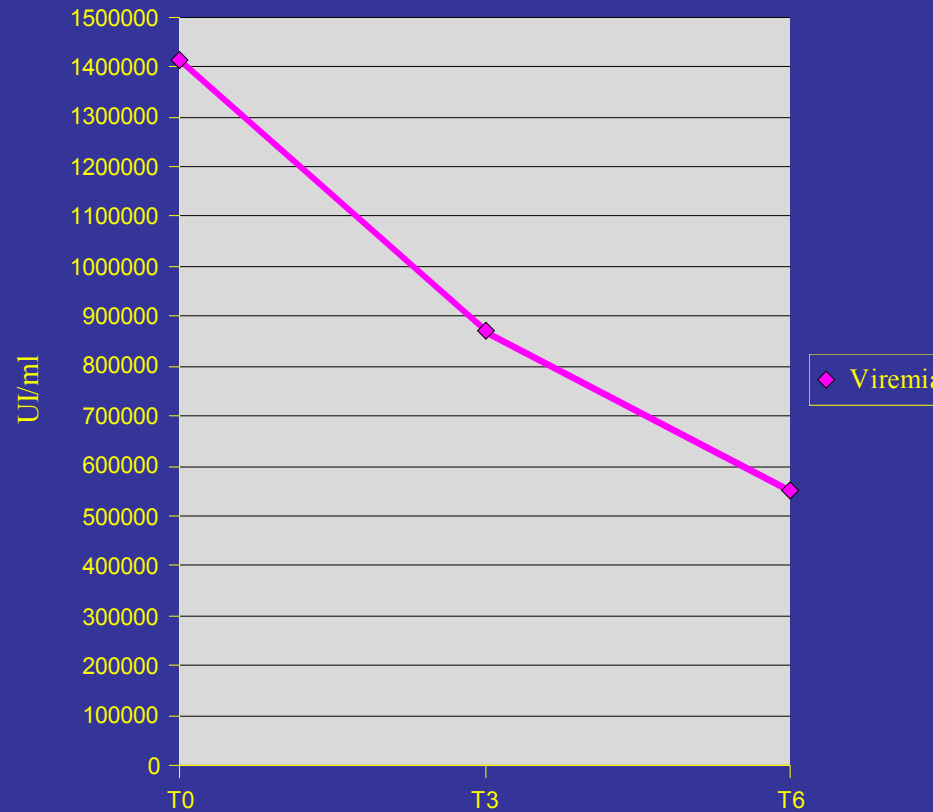
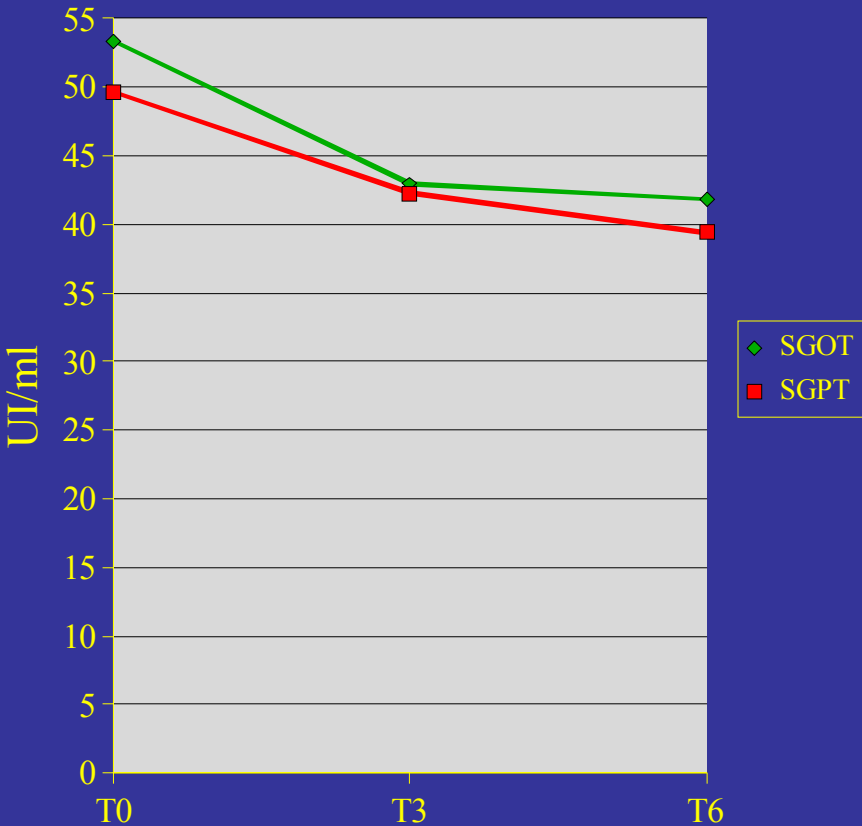
- Iperensione: 4
- Ipertricosi: 1
- Ipercreatininemia transitoria: 1
- Iperensione e ipercreatininemia: 2



No drop out

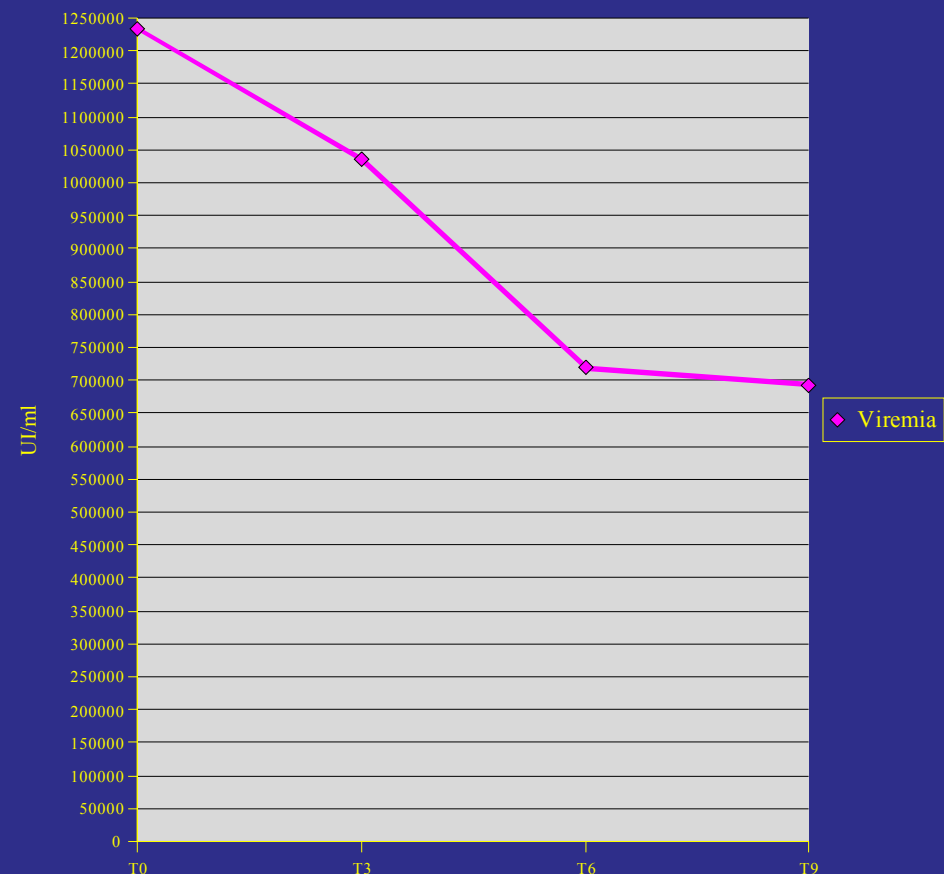
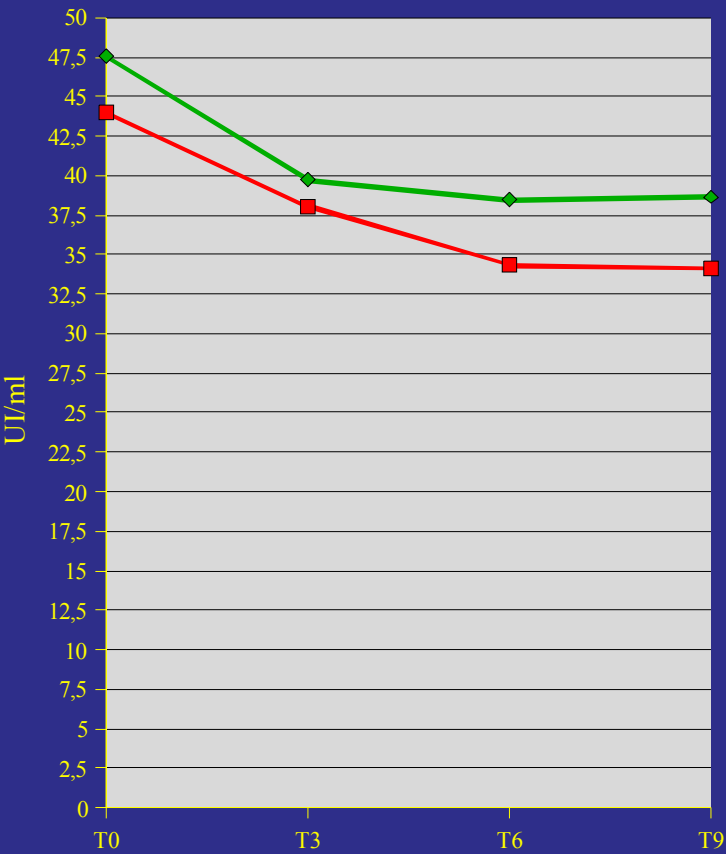
RISULTATI

Parametro	PTS	T0	T3	T0-T3 (%)	T6	T0-T6 (%)	P
SGOT (UI/l)	32	53,34 ± 38,11	42,96 ± 28,39	19,41	41,81 ± 28,33	21,62	0,0001
SGPT (UI/l)	32	49,62 ± 28,35	42,28 ± 42,28	14,8	39,4 ± 22,63	20,6	0,0011
Viremia (UI/ml)	24	$1,4 \times 10^6 \pm 1,6 \times 10^6$	$8,69 \times 10^5 \pm 1 \times 10^6$	37,93	$5,49 \times 10^5 \pm 5,82 \times 10^5$	60,79	0,0013



RISULTATI

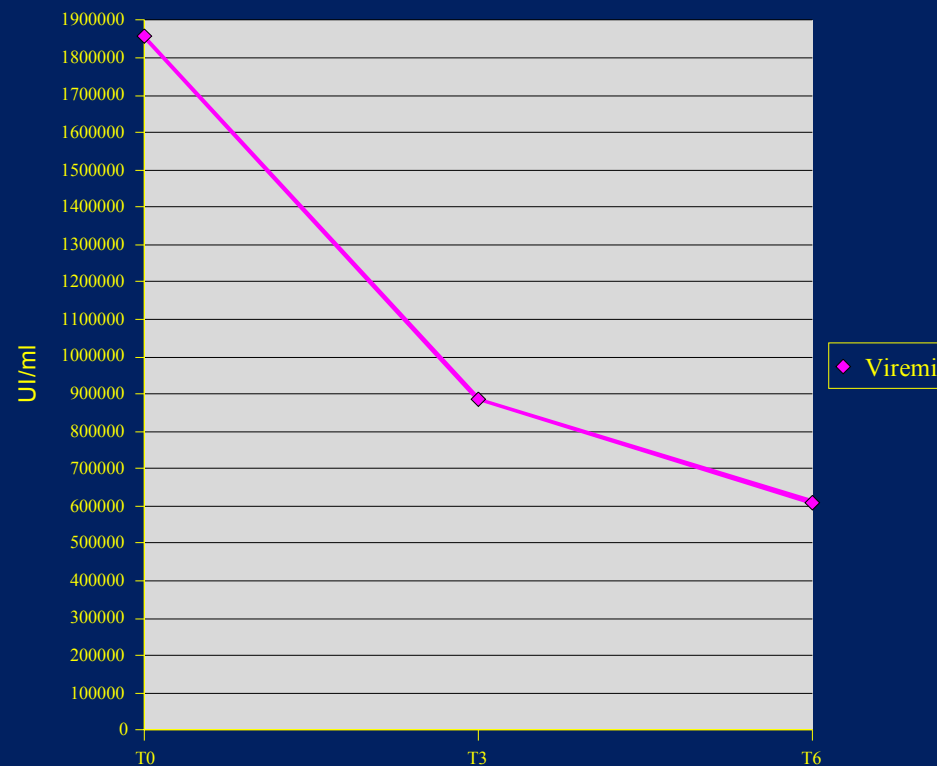
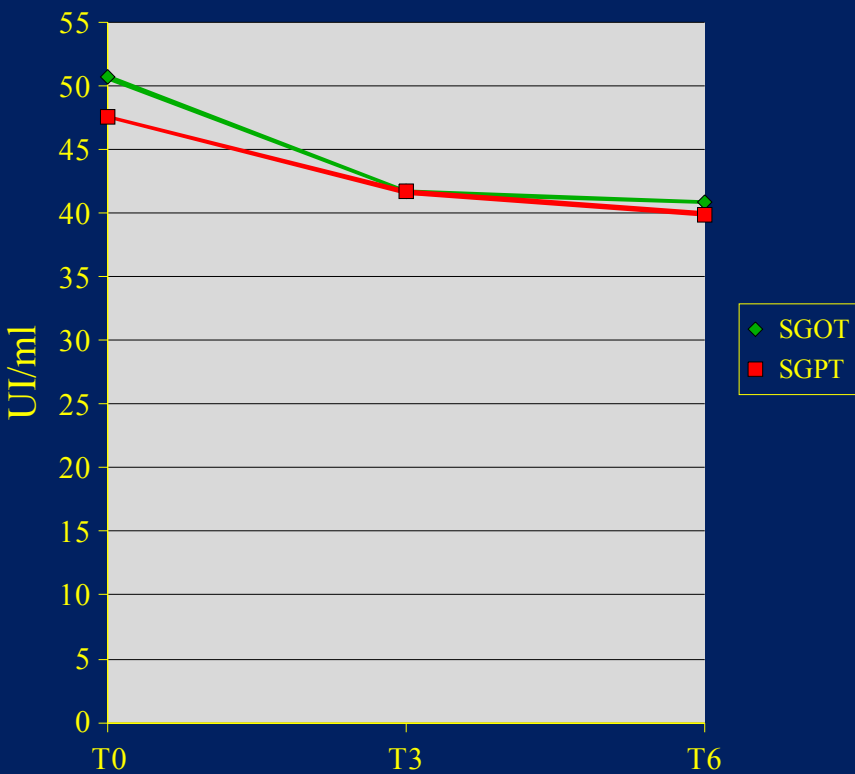
Parametro	PTS	T0	T3	T0-T3 (%)	T6	T0-T6 (%)	T9	T0-T9 (%)	P
SGOT (UI/ml)	15	47,53 ± 29,58	39,73 ± 21,74	16,42	38,46 ± 19,9	19,9	38,66 ± 19,83	18,67	0,068
SGPT (UI/ml)	15	44 ± 24,7	38,6 ± 19,9	18,79	34,33 ± 15,48	21,98	34,13 ± 14,3	22,44	0,1146
Viremia (UI/ml)	11	1,23 x 10 ⁶ ± 1,59 x 10 ⁶	1,03 x 10 ⁶ ± 9,78 x 10 ⁵	12,27	7,18 x 10 ⁵ ± 7,52 x 10 ⁵	41,63	6,92 x 10 ⁵ 7,52 x 10 ⁵	43,74	0,0099



RISULTATI

GRUPPO ARTRITE REUMATOIDE

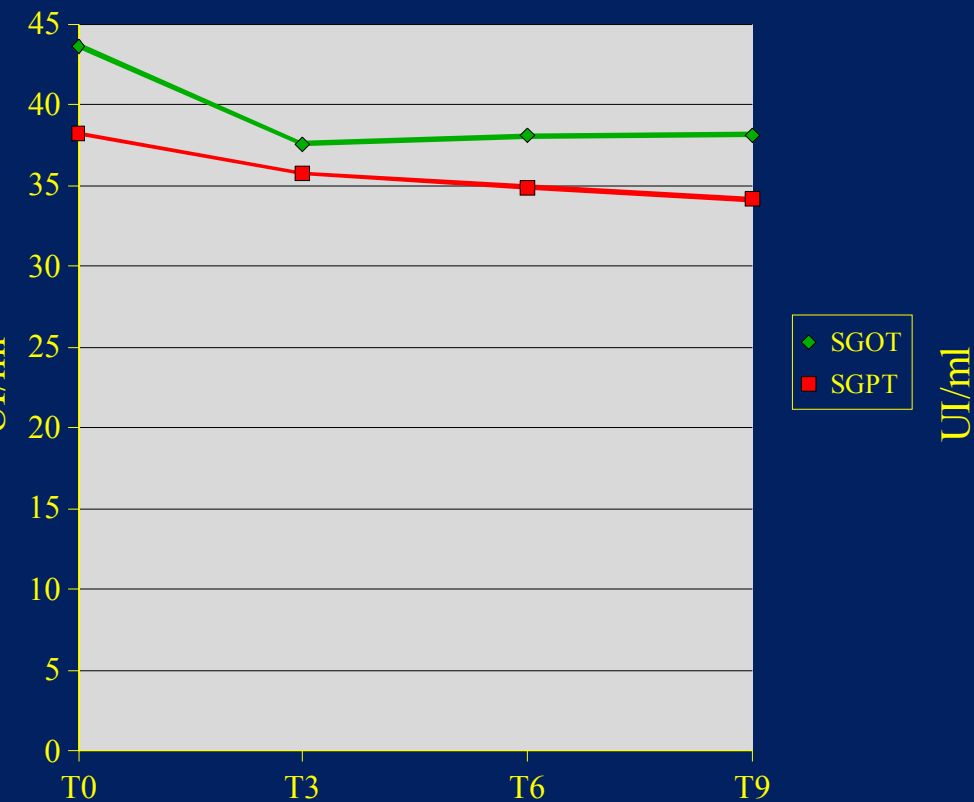
Parametro	PTS	T0	T3	T0-T3 (%)	T6	T0-T6 (%)	P
SGOT (UI/l)	25	50,68 ± 32,52	41,72 ± 27,41	17,68	40,92 ± 26,75	19,26	0,0001
SGPT (UI/l)	25	47,6 ± 25,98	41,72 ± 22,93	12,36	39,92 ± 22,91	16,14	0,0222
Viremia (UI/ml)	18	1,85 x 10 ⁶ ± 2,28 x 10 ⁶	8,84 x 10 ⁵ ± 9,94 x 10 ⁵	52,22	6,11 x 10 ⁵ ± 6,27 x 10 ⁵	66,98	0,0028



RISULTATI

GRUPPO ARTRITE REUMATOIDE

Parametro	PTS	T0	T3	T0-T3 (%)	T6	T0-T6 (%)	T9	T0-T9 (%)	P
SGOT (UI/ml)	12	43,66 ± 25,92	37,58 ± 23,77	13,93	38,08 ± 22,37	12,79	38,16 ± 22,21	12,6	0,0254
SGPT (UI/ml)	12	38,25 ± 15,55	35,75 ± 14,97	6,54	34,91 ± 17,16	8,74	34,16 ± 14,96	10,7	0,4368
Viremia (UI/ml)	8	1,42 x10 ⁶ ± 1,81 x10 ⁶	9,68 x10 ⁵ ± 7,56 x10 ⁵	31,84	8,77 x10 ⁵ ± 7,93 x10 ⁵	38,24	8,51 x10 ⁵ ± 8,22 x10 ⁵	40,08	0,1426



STUDIO PROSPETTICO IN APERTO ...



- 6 PAZIENTI (4 donne e 2 uomini), età media 56 anni (SD = 16,02)
- DIAGNOSI: - Artrite Reumatoide (criteri ACR)
- infezione cronica da HCV (anti-HCV e valutazione quantitativa HCV RNA tramite PCR)
- durata media dell'AR: 12,6 anni
dell'infezione HCV: 8,1 anni
- Criteri esclusione: co-morbidità importanti
- Tutti i pazienti erano positivi per il fattore reumatoide ad alto titolo
- Tutti i pazienti erano negativi per HIV, HBV, non riferivano un consumo di alcool superiore alla norma e non avevano effettuato terapia antivirale

PAZIENTI E METODI

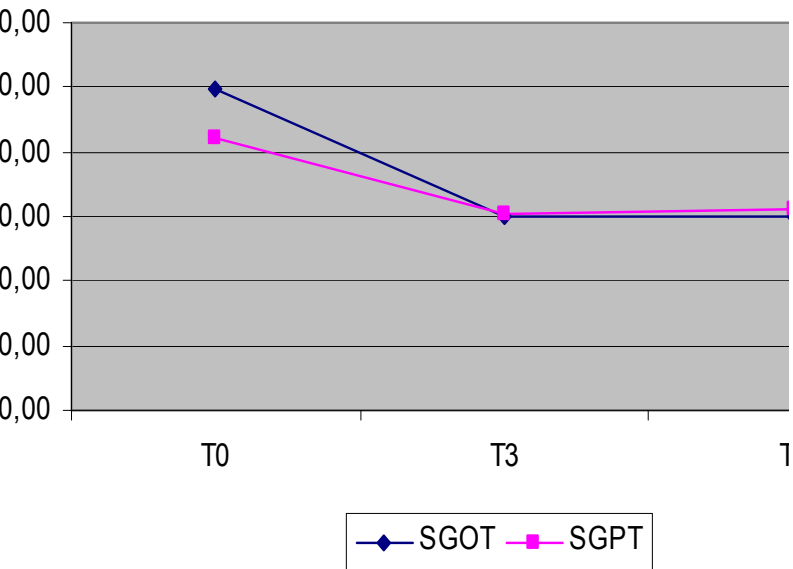
- TRATTAMENTO: **CsA** 3 mg/Kg/die
anti-TNF α (3 pazienti Enbrel, 3 pazienti Humira)
steroidi a basso dosaggio
FANS/ analgesici al bisogno
- FOLLOW-UP: **12 mesi**
- Controllo ogni 3 mesi di: - SGOT/SGPT
- Carica Virale
- Quadro Clinico
- No effetti collaterali rilevanti
- ANALISI STATISTICA: test di Friedman
- $p < 0.05$: significativo



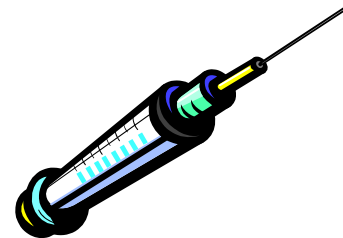
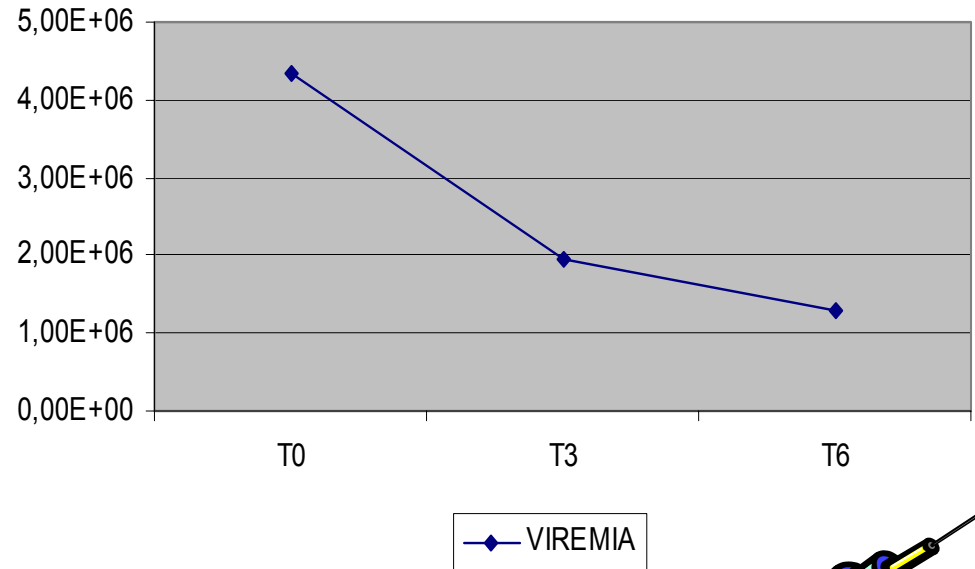
RISULTATI

	P.ts	T0	T3	T0-T3%	T6	T0-T6%	P
SGOT (UI/l)	6	49,67	30,00	39,60	29,83	39,93	0,05
SGPT (UI/l)	6	42,17	30,33	28,06	31,00	26,48	0,18
Viremia (UI/ml)	6	4,33E+06	1,94E+06	55,35	1,28E+06	70,42	0,02

TRANSAMINASI



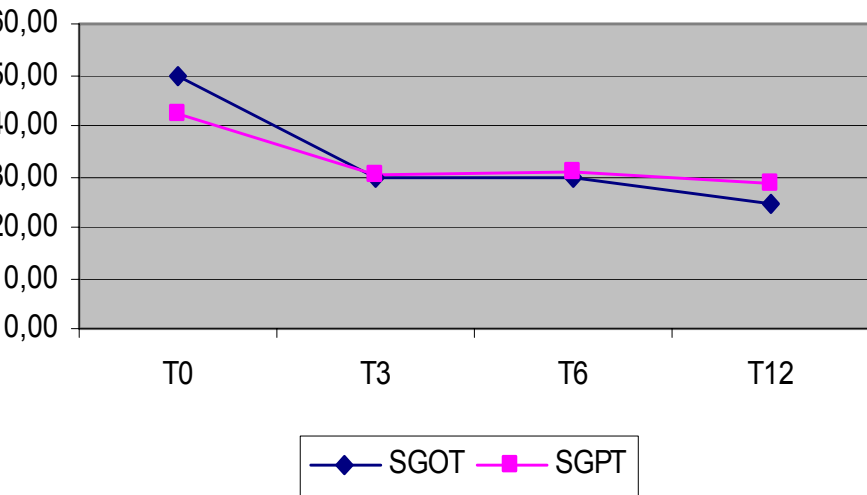
VIREMIA



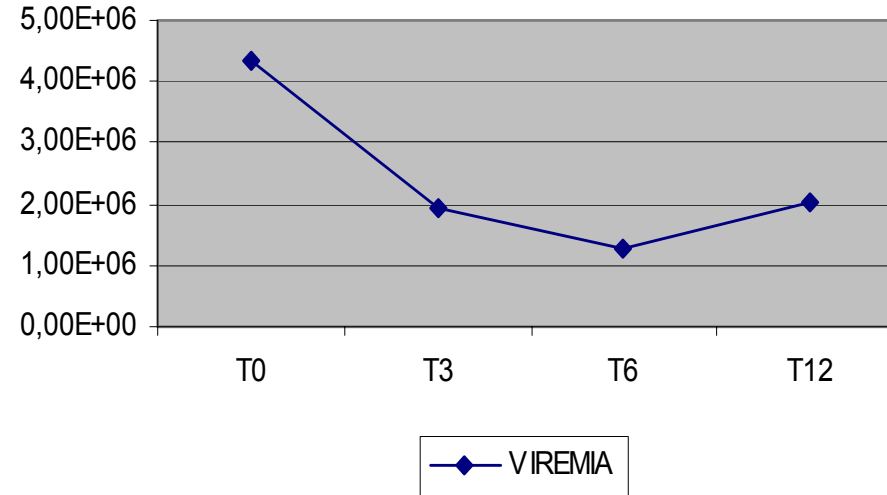
RISULTATI

	P.ts	T0	T3	T0-T3%	T6	T0-T6%	T12	T0-T12%	P
SGOT (U/l)	6	49,67	30,00	39,60	29,83	39,93	24,67	50,33	0,08
SGPT (U/l)	6	42,17	30,33	28,06	31,00	26,48	28,83	31,63	0,33
viremia (U/ml)	6	4,33E+06	1,94E+06	55,35	1,28E+06	70,42	2,03E+06	53,20	0,05

TRANSAMINASI



VIREMIA



	Mean T0 months	Mean T12 months	Decrease %	P
DAS28	5,27±0,38	2,98±0,63	43,45	0,0156

CONCLUSIONI

Anti-TNF α sembrano sicuri nei pazienti con AR che presentano anche infezione cronica da HCV e utili

La terapia di combinazione CsA+anti-TNF α sembra molto **efficace** nel controllo dell'evoluzione dell'AR e nel controllare meglio carica virale e transaminasi rispetto ai soli anti-TNF-a nei pazienti con AR e infezione cronica da HCV

ali risultati apportano nuove evidenze che possono essere di ausilio nella pratica clinica nel trattamento di questo particolare gruppo di pazienti. trials più estesi sono necessari per confermare i risultati emersi dal nostro studio preliminare