

PREVENCIÓN DE REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS TRATADOS CON BIOLÓGICOS

Prof. Adj. Dra. Graciela Pérez Sartori
Marzo 2015



Invitados

- Prof Agda Dra. Nelia Hernández. Clínica de Gastroenterología
- Prof. Mercedes Naviliat Cátedra de Reumatología
- Prof. Adj. Inés Corbacho. Cátedra de Reumatología
- Asistente Dalia Sosa



Historia clínica

- Paciente de SF, 59 años
- AP:
 - ✓ diabetes insulino requirente, glaucoma, cardiopatía isquémica.
 - ✓ HTA
 - ✓ Hipotiroidismo
 - ✓ Artritis reumatoidea diagnosticada hace 26 años. Seropositiva, poliarticular. Tratamiento actual Hidroxicloroquina 200 mg día, prednisona 20 mg día.
 - ✓ Inmunizaciones antigripal anual, antineumococica 23 valente en 2013



- ✓ Se plantea inicio de biológicos en 2013 (anti TNF). En valoración previa se diagnostica tuberculosis pulmonar confirmada por LBA (en ese momento FAMES asociados y prednisona).
- ✓ Recibe tratamiento completo anti tuberculoso
- ✓ Se suspende inicio de biológicos hasta finalizar el tratamiento.
- ✓ 2014 se opta por Rituximab en lugar de anti TNF por AP de tuberculosis



- Valoración previa al inicio de Rituximab 2014 según Fondo Nacional de Recursos:
 - ✓ Ex laboratorio: hemograma, F y E hepático, función renal, glicemia sin alteraciones
 - ✓ VHC no reactivo
 - ✓ VIH no reactivo
 - ✓ VDRL No reactivo
 - ✓ Chagas No reactivo
 - ✓ Ag HBs NO REACTIVO (en varias oportunidades 2009, 2013, 2014)
 - ✓ Urocultivo sin desarrollo



¿Cómo procede?

- A. Indica vacuna de hepatitis B tres dosis 0, 1 y 3 meses y luego realiza anti HBs
- B. Indica vacuna de hepatitis B tres dosis 0, 1 y 6 meses y luego realiza anti HBs
- C. Solicita serología completa que incluya además Anti HBs y Anti HBc



- Se procedió a indicar vacunación Hepatitis B con el esquema habitual y serología posterior
- Anti HBs reactivo 9,5 UI/ml
- Ag HBs no reactivo



¿Cómo procede?

- Autoriza el inicio de Rituximab
- Indica 3 dosis más de vacuna de hepatitis B y serología posterior
- Indica una dosis más de vacuna de hepatitis B y serología posterior
- Solicita serología que incluya anti HBc



Se le solicitó serología completa y según resultado revacunación. La paciente se administra una cuarta dosis y se realiza paraclínica

- HBs Ag negativo
- Anti HBs Ac 10,5
- HBcAc **positivo**



Se le solicitó serología completa y según resultado revacunación. La paciente se administra una cuarta dosis y se realiza paraclínica

- HBs Ag negativo
- Anti HBs Ac 10,5
- HBcAc **positivo**

Patrón de Hepatitis B resuelta



¿Cómo procede?

- Autoriza el inicio de Rituximab
- Existe riesgo de seroreversión y flare. No autoriza
- Existe riesgo de seroreversión y flare. Solicita carga viral, F y E hepático y hace seguimiento durante el tratamiento con igual paraclínica
- Existe riesgo de seroreversión y flare. Inicia lamivudina
- Existe riesgo de seroreversión y flare. Inicia tenofovir



Preguntas

- ¿Cuál es el Riesgo de reactivación de hepatitis B en pacientes reumatológicos tratados con prednisona, FAME (metotrexate, leflunomida, Hidroxicloroquina), Biológicos
- ¿Son menos riesgosos los Anti TNF que el Rituximab?
- ¿Que medidas preventivas se pueden tomar?





U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Drug Safety Communications

Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab)

Anuncio de seguridad

El 25 de septiembre, 2013: La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ha aprobado cambios en la información para recetar los medicamentos Arzerra (ofatumumab) y Rituxan (rituximab) que suprimen el sistema inmunitario y combaten el cáncer, para añadir un nuevo Recuadro con advertencia que informe sobre el riesgo de reactivación de una infección con el virus de la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés). Las etiquetas

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm370638.htm>



A fin de reducir el riesgo de reactivación del HBV, recomendamos que los profesionales de la salud:

- Determinen con todos los pacientes, por medio de pruebas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc), si están infectados con el HBV antes de iniciar el tratamiento con Arzerra o Rituxan.
- Consulten con expertos en hepatitis respecto al control y uso de terapia antiviral contra el HBV cuando los análisis identifican que los pacientes corren el riesgo de reactivación del HBV, dada la evidencia de una infección previa con HBV.
- Hagan seguimiento de pacientes con evidencia de una infección previa de HBV a fin de identificar indicios de hepatitis B o reactivación del HBV durante la terapia con Arzerra o Rituxan, y durante varios meses después del tratamiento, ya que las reactivaciones ocurrieron varios meses después de terminada la terapia con estos medicamentos
- Los pacientes con reactivación del HBV durante el tratamiento con Arzerra o Rituxan deben dejar de usar el medicamento y empezar un tratamiento apropiado para el HBV. Además se debe descontinuar toda quimioterapia

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm370638.htm>



- Luego de infección por VHB el DNA persiste en pequeñas cantidades en los núcleos de los hepatocitos incluso en individuos con infección resuelta
- La replicación viral y enfermedad depende del balance entre la inmunidad y el virus
- Pacientes con infección activa, inactiva o resuelta con uso de inmunosupresores pueden reactivar VHB

Curr Hepatology Rep (2014) 13:235–244



- HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo, con o sin anti-HBs (VHB resuelta u oculta) MAYORÍA tienen VHB DNA indetectable en sangre
- HBsAg-positivo y anti-HBc-positivo (infección crónica, hepatitis crónica activa niveles DNA VHB varían de indetectable 20 [IU]/ml a $>1,000,000,000$ ($>9 \log_{10}$) IU/ml .

Curr Hepatology Rep (2014) 13:235–244



Inmunosupresión (corticoides, biológicos, antraciclinas, metotrexate, azatioprina, etc) el balance virus-inmunosupresor y puede inducir reactivación:

- Aumento de replicación viral.
- Aumento de aminotransferasas
- Aumento de bilirrubina
- Con o sin clínica de hepatitis que puede llevar al fallo hepático fulminante

Curr Hepatology Rep (2014) 13:235–244



Dinámica de la reactivación

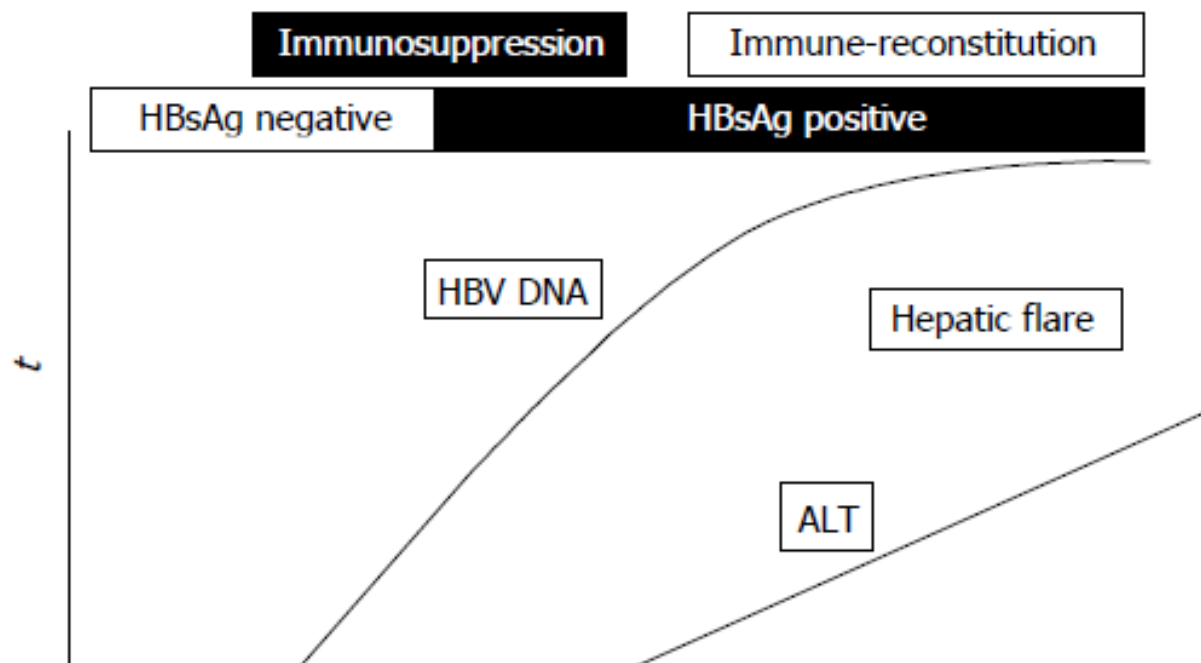


Figure 1 Virological and biochemical dynamics of reactivation of occult hepatitis B infection. HBV: Hepatitis B virus; ALT: Alanine aminotransferase; HBsAg: Hepatitis B surface antigen.

World J Hepatol 2014 June 27; 6(6): 384-393

Factores de mayor riesgo de reactivación

- Sexo masculino
- HBs Ag positivo
- VHB DNA > 2000
- Anti HBc positivo y Anti HBs negativo
- Desaparición de anti HBs durante el tratamiento
- Cáncer hematológico sobre todo linfoma tratado con R-CHOP.
- QT por tumores sólidos, s/t cáncer de mama
- HBsAg + y cáncer de mama reactivan 25-40%

Curr Hepatology Rep (2014) 13:235–244



Table 1 Medical conditions associated with a risk for HBV reactivation in HBsAg carriers and patients with occult HBV infection receiving chemo- or immunotherapy

Disease/procedure
Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma
Bone marrow and stem cell transplantation
Multiple myeloma, Waldenstrom macroglobulinemia, acute lymphoblastic and myeloid leukemia, chronic myeloid and lymphocytic leukemia
Idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome
Breast, gastric, renal, nasopharyngeal, liver gastric and small cell lung cancer
Organ transplantation (liver, renal, heart)
Human immunodeficiency virus infection
Inflammatory bowel disease
Polymyalgia rheumatica
Rheumatoid arthritis
Ankylosing spondylitis
Psoriasis

Fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (Anti TNF)

recent analysis evaluated the clinical and laboratory manifestations and outcome in 257 case reports and patient series with positive HBV markers treated by anti-TNF α of various brands at a mean follow-up of 14 months.⁵⁴ In this relatively

an anti-TNF agent, 35 HBsAg-positive patients (39 %) experienced HBVr, among whom five developed associated liver failure with death resulting in four [57]. Among the 168 HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients, nine (5 %) experienced HBVr, with one case of fatal acute liver failure. Reactivation risk was higher with infliximab compared to other anti-TNF agents, and with concomitant use of other immunosuppressive drugs. In another investi-

Curr Hepatology Rep (2014) 13:235–244

Seminars in Liver Disease Vol. 33 No. 2/2013



Anticuerpos monoclonales

- Rituximab en pacientes con cáncer con anti HBc +, HBs Ag negativo aumentaba el riesgo en 6 veces de reactivación
- Reporte en FDA de 109 casos fatales de reactivación VHB por Rituximab

En más de la mitad de ellos el screening fue inadecuado por sólo testear HBs Ag

Curr Hepatology Rep (2014) 13:235–244



Safety of Long-Term Biologic Therapy in Rheumatologic Patients With a Previously Resolved Hepatitis B Viral Infection

Michèle Barone,¹ Antonella Notarnicola,² Giuseppe Iopalo,² Maria Teresa Viggiani,³ Francesco Sebastiani,³ Michele Covelli,² Florenzo Iannone,² Alfonso W. Avolio,⁴ Alfredo Di Leo,³ Iaca Cantarini,⁵ and Giovanni Iapadula²

European and Asian studies report conflicting data on the risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatologic patients with a previously resolved HBV (prHBV) infection undergoing long-term biologic therapies. In this patient category, the safety of different immunosuppressive biologic therapies, including rituximab, was assessed. A total of 1218 Caucasian rheumatologic patients, admitted consecutively as outpatients between 2001 and 2012 and taking biologic therapies, underwent evaluation of anti-HCV and HBV markers as well as liver amino transferases every 3 months. Starting from January 2009, HBV DNA monitoring was performed in patients with a prHBV infection who had started immunosuppressive biologic therapy both before and after 2009. Patients were considered to have elevated aminotransferase levels if values were $>1 \times$ upper normal limit at least once during follow-up. We found 179 patients with a prHBV infection (14 treated with rituximab, 146 with anti-tumor necrosis factor- α , and 19 with other biologic therapies) and 959 patients without a prHBV infection or other liver disease (controls). The mean age in the former group was significantly higher than the controls. Patients with a prHBV infection never showed detectable HBV DNA serum levels or antibody to hepatitis B surface antigen/hepatitis B surface antigen seroconversion. However, when the prevalence of elevated aminotransferases in patients with prHBV infection was compared to controls, it was significantly higher in the former group only for aminotransferase levels $>1 \times$ upper normal limit but not when aminotransferase levels $>2 \times$ upper normal limit were considered. *Conclusion:* Among patients with a prHBV infection and rheumatologic indications for long-term biologic therapies, HBV reactivation was not seen; this suggests that universal prophylaxis is not justified and is not cost-effective in this clinical setting. (*Hepatology* 2015; 00:000-000)

- Datos previos conflictivos de reactivación en hepatitis B resuelta y biológicos
- Estudio prospectivo, en Italia, 1218 pac reumatológicos con biológicos \pm FAME y prednisona 2001-2009
- 179 pac con hepatitis B resuelta: 14 con Rituximab, 146 Anti TNF, resto con otros
- **NO presentaron reactivación, no seroreversión ni carga viral detectable**

Barone et al. *Hepatology*. Vol 0 2015
(ahead of publication)

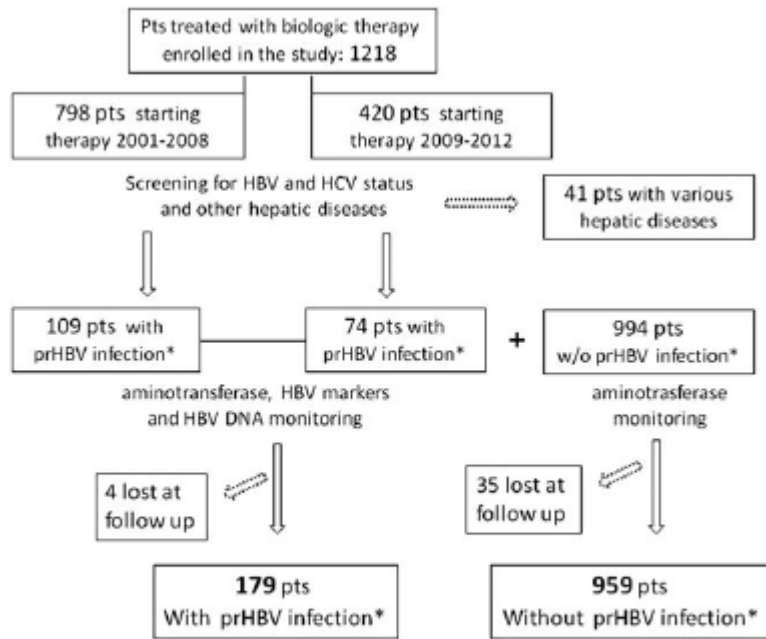


Fig. 1. Study design. *A previously resolved HBV infection. Abbreviation: Pts, patients.

- Monitorización F y E hepático c/3 meses en casos y controles
- Monitorización serología VHB en casos c/3 meses
- Monitorización carga viral c/12 m en casos desde 2009

Barone et al. Hepatology. Vol 0 2015
(ahead of publication)

Table 1. Demographic Characteristics and Type of Rheumatologic Treatment in Patients With and Without prHBV Infection

	With prHBV	Without prHBV
No. patients	179	959
Age (mean \pm SD)	57.3 \pm 9.6	52.3 \pm 13.3
Sex (f/m)	104/75	679/280
Diseases		
Psoriatic arthritis	54 (30.1%)	213 (22.2%)
Rheumatoid arthritis	58 (32.4%)	400 (41.7%)
Spondyloarthritis	43 (24.0%)	204 (21.3%)
Ankylosing spondylitis	17 (9.4%)	59 (6.1%)
Others	7 (4.0%)	83 (8.7%)
Patients with rituximab \pm other biologic therapy	14 (7.8%)	178 (18.5%)
Treatment duration*	32.2 (15-46)	27.5 (13-38)
Patients with anti-TNF-alpha alone	146 (81.5%)	537 (56%)
Treatment duration*	54.8 (22-84)	43.8 (17-70)
Patients with other biologic therapies \pm anti-TNF-alpha	19 (10.6%)	244 (25.5%)
Treatment duration*	17.2 (5- 30)	15.7 (4-31)
Patients receiving also DMARDs	135	806
Treatment duration*	50.4 (16-86)	40.6 (8-82)
Patients receiving also prednisone at low dose	82	683
Treatment duration*	42.1 (17-63)	35.9 (13-60)
Patients receiving also prednisone at high dose	7	108
Treatment duration*	21.6 (5-34)	17.5 (10-31)

*Months (median [interquartile range]).



¿Cómo actuar para evitar hepatitis B aguda o reactivación en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores o quimioterapia?

1. Guía EASL
2. Guía SADI



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver

A) candidatos para quimioterapia o inmunosupresores HBsAg-positivo

- Se debe testear carga viral VHB
 - Administrar NA* durante el tratamiento y 12 meses luego con cualquier nivel de HBV DNA
- (A1). Lamivudina puede ser suficiente con (<2000 IU/ml) si la duración de la inmunosupresión es corta (B1).
Con mayor carga viral o mayor duración entecavir or tenofovir (C1).

* NA Análogos nucleosídicos/nucleotídicos

Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185 179



B) Candidatos a inmunosupresión HBsAg-negativo, anti-HBc positivo

- Testear Carga viral VHB
- VHB DNA detectable tratar como en A (C1)

Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185 179



c) HBsAg-negativo, anti-HBc positivo Anti HBs positivo o negativo con HBV DNA indetectable,

- Seguimiento con transaminasas, VHB DNA y tratar con NA antes de la elevación de las transaminasas (C1).
- Monitorear cada 1 a 3 meses dependiendo del tipo de inmunosupresión y las comorbilidades
- Algunos expertos recomiendan Px con lamivudina en los que reciben Rituximab o regímenes combinados para tratamiento de neoplasias hematológicas, si son anti HBs negativos o si no se puede asegurar el seguimiento de cerca (C2).
- NA profilaxis para anti-HBc positivos que reciben transplante hematopoyético (C2). Duración del tratamiento no clara

Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185 179



Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. SADI

- ANTI TNF
 - HBsAg+, la reactivación es del 37%
 - Sólo HBcAc+. Reactivación 5%
 - Mayor reactivación con Infliximab que con Etanercept

- HBsAg positivo con enfermedad activa se indica tratamiento y control de la enfermedad antes de iniciar anti-TNF.
- HBsAg positivo y asintomático, profilaxis antiviral dos a cuatro semanas previas a anti-TNF y continuar por seis meses luego de discontinuarla.
- HBcAc positivo con HBsAg y anti-HBsAc negativos, monitoreo con enzimas hepáticas y carga viral cada uno a tres meses.

- **Rituximab**

- pérdida de anticuerpos protectores anti-HBsAg y reactivación
- en la HBV crónica (HBsAg+) llega al 42% y a 1,5 % en pacientes con anti-HBsAg+.
- Hepatitis pasada la reactivación puede llegar hasta el 25%.
- Mortalidad de reactivación 52%
- Reactivación ocurre más frecuentemente en primeros 6 meses de tratamiento

- **HBsAg (+):** se desaconseja el uso de Rituximab.
- **HBsAg (-), HBcAc (+) y HBsAc (≥ 10)** carga viral mensual y HBsAc cada 2 semanas. Si carga viral es >2000 IU/ml o pérdida títulos de anticuerpos, iniciar profilaxis Dar profilaxis a todos, si no es posible este seguimiento
- **HBsAg (-), HBcAc (+) y HBsAc (-):** falso positivo o HBV oculta.
- Indicar una dosis de vacuna para HBV. Si respuesta con anticuerpos anti-HBsAg a los 30 a 40 días, es falso positivo completar 3 dosis. Sin respuesta core+, como expresión de infección HBV oculta, carga viral e instaurar profilaxis.

HBsAg	HBsAc	HBcAc	Status	Conducta	Antiviral
-	-	-	Naive	Vacunar	No
+	-	-	Replicación activa	DNA basal y seguir con CV	Sí
-	+	+	Pasada	Monitoreo HBsAc y CV	Sí o Controlar con HBsAc
-	-	+	Infección oculta versus Falso +	Vacunar, si hace HBsAc vacunar, de lo contrario pedir DNA basal	Profilaxis versus seguimiento
-	+	-	Vacunado versus Infección oculta	DNA+	Sí

Tabla 2. Algoritmo de conductas según serología de hepatitis B.

Conducta con esta paciente

- Preferir anti TNF (TB ya tratada) (Etanercept o Adalimumab, NO Infliximab)
- Realizar Carga viral VHB
 - Si la carga viral es positiva iniciar Tenofovir antes del inicio del biológico
 - Si la carga viral es negativa:
 - Monitorizar con serología y F y E hepático y carga viral cada 1 a 3 meses
 - Si operativamente no es posible asegurar el control estricto entonces iniciar tenofovir o lamivudina y además controlar



Recordar

- Solicitar Anti HBs, Anti HBc, Antígeno HBs previo a inmunosupresión farmacológica
- Si Negativos vacunar y solicitar Anti HBs posterior. Revacunar si no se obtuvieron títulos protectores
- Tener en cuenta grado de inmunosupresión, fármacos que se administrarán, serología, enfermedad de base, situación clínica y carga viral VHB para plantear las mejores opciones para cada caso
- Si se reactiva la hepatitis B: suspender inmunosupresión e iniciar terapia antiviral **INMEDIATAMENTE**





**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas | 2015**

