

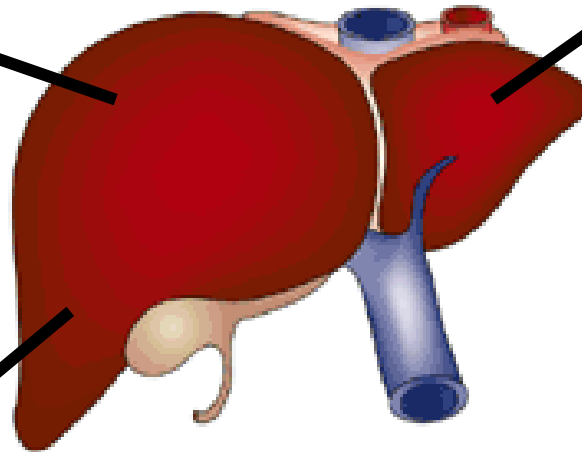
Ηπατική συννοσηρότητα και βιολογικές θεραπείες

Αμαλία Ραπτοπούλου
Ρευματολόγος
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης

Το ήπαρ στα ρευματικά νοσήματα

Ρευματικά νοσήματα με
ηπατική προσβολή

Τοξικότητα των
χορηγούμενων φαρμάκων



Αναζωπύρωση
ιογενούς ηπατίτιδας
λόγω ανοσοκαταστολής

Ηπατοτοξικότητα από anti-TNFα - ενδεικτικές δημοσιεύσεις

- **Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis.**
 - Sokolove J, CORRONA Investigators. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1612-7. Epub 2010 May 6.
- **Drug induced autoimmune hepatitis and TNF-α blocking agents: Is there a real relationship?**
 - Efe C., *Autoimmun Rev.* 2012 Jul 25. [Epub ahead of print]
- **Autoimmune hepatitis following treatment with **infliximab** for inflammatory bowel disease.**
 - van Casteren-Messidoro C, *J Crohns Colitis.* 2012 Jun;6(5):630-1. Epub 2012 Feb 9.
- ****Infliximab-induced** autoimmune hepatitis with successful switch to adalimumab in a patient with Crohn's disease: the index case.**
 - Goldfeld DA, *Dig Dis Sci.* 2011 Nov;56(11):3386-8. Epub 2011 May 20.
- ****Infliximab-related** hepatitis: discussion of a case and review of the literature.**
 - Mancini S, *Intern Emerg Med.* 2010 Jun;5(3):193-200. Epub 2010 Jan 27.
- **Toxic hepatitis induced by **infliximab** in a patient with rheumatoid arthritis with no relapse after switching to etanercept.**
 - Carlsen KM, *Clin Rheumatol.* 2009 Aug;28(8):1001-3. Epub 2009 Apr 16.
- ****Infliximab-induced** hepatitis: absence of cross-toxicity with etanercept.**
 - Thiéfin G, *Joint Bone Spine.* 2008 Dec;75(6):737-9. Epub 2008 Aug 6.

Ηπατοτοξικότητα από anti-TNFα

CORRONA Registry (USA)

n=6861



> 1x ALT: ~ 6 %

> 2x ALT: ~ 0.8 %

OR για > 2x ALT



Infliximab=2.4

Adalimumab=1.72

Etanercept=1.1

Ηπατοτοξικότητα από anti-TNFα - συμπεράσματα I

- Χαμηλός αλλά υπαρκτός ο κίνδυνος
- Περισσότερες περιπτώσεις αναφέρονται με το **infliximab**
 - **infliximab >> adalimumab >> etanercept**
 - Βιοψία:
 - AIH vs DILI (autoimmune hepatitis vs drug induced liver injury)
- Αναστρέψιμη ηπατοκυτταρική βλάβη
- Ασφαλής η αλλαγή του βιολογικού παράγοντα
 - περισσότερα δεδομένα με το **etanercept**

Cumali Efe, Autoimmunity Reviews 2011

*Thiéfin et al, Joint Bone Spine. 2008 Dec;75(6):737-9
Carlsen et al, Clin Rheumatol (2009) 28:1001–1003*

Integrated safety in tocilizumab clinical trials

Michael H Schiff^{1*}, Joel M Kremer², Angelika Jahreis³, Emma Vernon⁴, John D Isaacs⁵ and Ronald F van Vollenhoven⁶

Table 6 Changes in ALT/AST values from normal at baseline to highest value in the all-control and in the all-exposed population

	Controlled, double-blind study population					All-exposed population
	Tocilizumab 8 mg/kg monotherapy, % (n) n = 288	Methotrexate (control), % (n) n = 284	Tocilizumab 4 mg/kg + DMARDs, % (n) n = 774	Tocilizumab 8 mg/kg + DMARDs, % (n) n = 1,582	DMARD monotherapy, % (n) n = 1,170	Tocilizumab, % (n/n) n = 4,009 ^c
ALT, ^a n = normal at baseline	n = 269	n = 269	n = 706	n = 1,465	n = 1,080	
> 1-3× ULN	33.8 (91)	32.0 (86)	42.8 (302)	45.9 (672)	19.1 (206)	57.3 (2,112/3,696)
> 3-5× ULN	1.1 (3)	2.6 (7)	4.0 (28)	4.3 (63)	0.8 (9)	
> 5× ULN	0.7 (2)	1.1 (3)	1.0 (7)	1.4 (20)	0.3 (3)	7.2 (267/3,696)
AST, ^a n = normal at baseline	n = 283	n = 269	n = 743	n = 1,502	n = 1,123	
> 1-3× ULN	20.8 (59)	24.9 (67)	32.4 (241)	38.8 (583)	14.5 (163)	51.4 (1,961/3,818)
> 3-5× ULN	0.4 (1)	1.1 (3)	0.9 (7)	1.5 (23)	0.3 (3)	
> 5× ULN	0.7 (2)	0.4 (1)	–	0.2 (3)	0.1 (1)	2.6 (98/3,818)
Dose held ^b	8.0 (23)	9.9 (28)	2.5 (19)	2.5 (39)	0.7 (8)	10.3 (413/4,009)
Discontinued	0.3 (1) ^b	1.4 (4) ^b	1.3 (10) ^b	1.3 (21) ^b	0.2 (2) ^b	2.3 (91/4,002)

Βιοψία ήπατος σε 9 ασθενείς: αλλοιώσεις στεατοηπατίτιδας

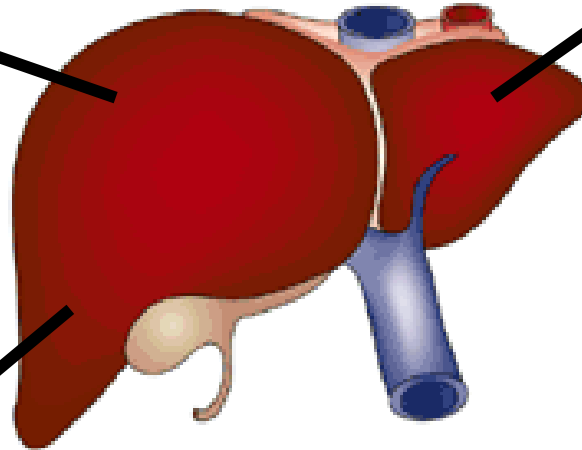
Ηπατοτοξικότητα από tocilizumab - συμπεράσματα II

- Αυξήσεις στις τιμές των τρανσαμινασών
 - ήπιες και αντιστρεπτές
 - συγκρίσιμες με θεραπεία με MTX
 - πιο συχνές στη συνδυαστική με MTX θεραπεία
 - χωρίς συνοδό εμφανή κλινικά ηπατική βλάβη
- Συνιστάται στενή παρακολούθηση
 - ιδιαίτερα σε συνδυαστική θεραπεία με MTX

Το ήπαρ στα ρευματολογικά νοσήματα

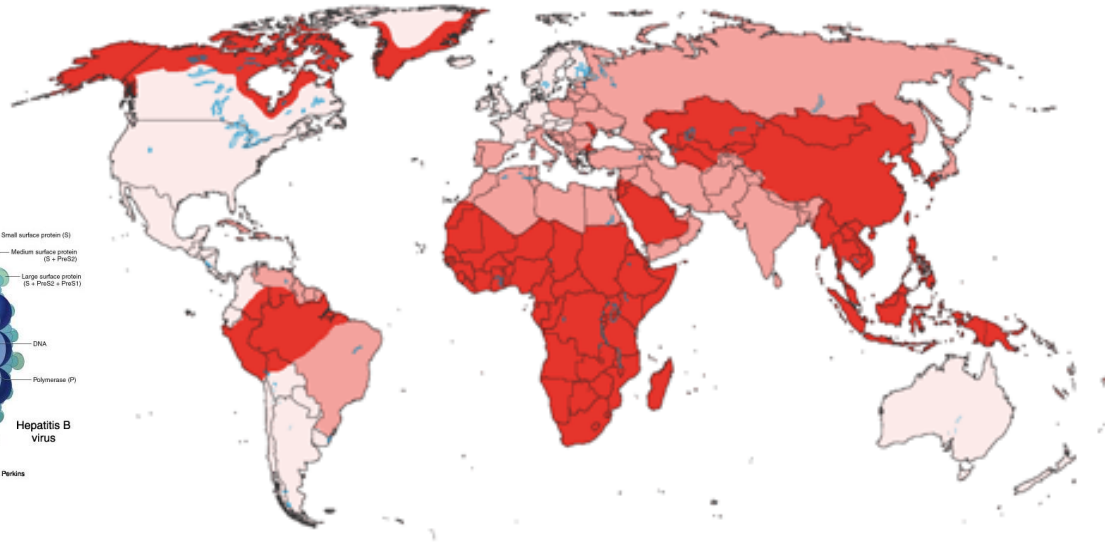
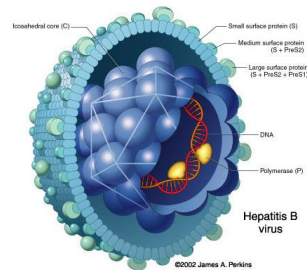
Ρευματικά νοσήματα με
ηπατική προσβολή

Τοξικότητα των
χορηγούμενων φαρμάκων



Αναζωπύρωση
ιογενούς ηπατίτιδας
λόγω ανοσοκαταστολής

HBV λοίμωξη



Level of endemicity	% of general population with chronic HBV infection	% of world population
 high endemicity	greater than 7%	about 45%
 intermediate endemicity	2% to 7%	about 43%
 low endemicity	less than 2%	about 12%

Από χρόνια ηπατίτιδα Β πάσχουν **350.000.000 άτομα** (7% του συνολικού πληθυσμού), και μαζί με την ηπατίτιδα C ευθύνονται για **1.000.000 θανάτους ετησίως**

Αναζωπύρωση HBV λοίμωξης προκαλούμενη από φάρμακα

Φάρμακο

HBV DNA ↑

Κορτικοστεροειδή

++ (50%)

*Hoofnagle, J. H. Reactivation of hepatitis B
Hepatology 49, S156–S165 (2009)*

DMARDs

Methotrexate/Leflunomide

Rare

Cyclosporine (CsA)

↔

Hydroxychloroquine

↔

Βιολογικοί παράγοντες

Anti-TNFα

+ (39%)

*Perez-Alvarez, R. et al. Medicine 90, 359–371 (2011)
(review of 89 published cases)*

Rituximab (anti-B cell)

++ (27-80%)

*Evens et al, Ann. Oncol. 22, 1170–1180 (2011)
Mendez-Navarro et al, Liver Int. 31, 330–339 (2011)
Chen et al, Med. Oncol. (2010)*

Abatacept (CTLA-4 Ig)

?

Tocilizumab (anti-IL6R)

?

Anakinra (anti-IL1)

?

Rheumatologists' Awareness of and Screening Practices for Hepatitis B Virus Infection Prior to Initiating Immunomodulatory Therapy

Stine et al, Arthritis Care Res, 2010

Έλέγχετε για HBV πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα?

- **NAI: 69%**
- ΟΧΙ: 6%
- Υπό προϋποθέσεις: 25%*

Ποιά screening test χρησιμοποιείτε?

- HBsAg: 92%
- Anti-HBs: 51%
- Anti-HBc: 43%

Πόσο συχνά ελέγχετε LFTs/HBV DNA;

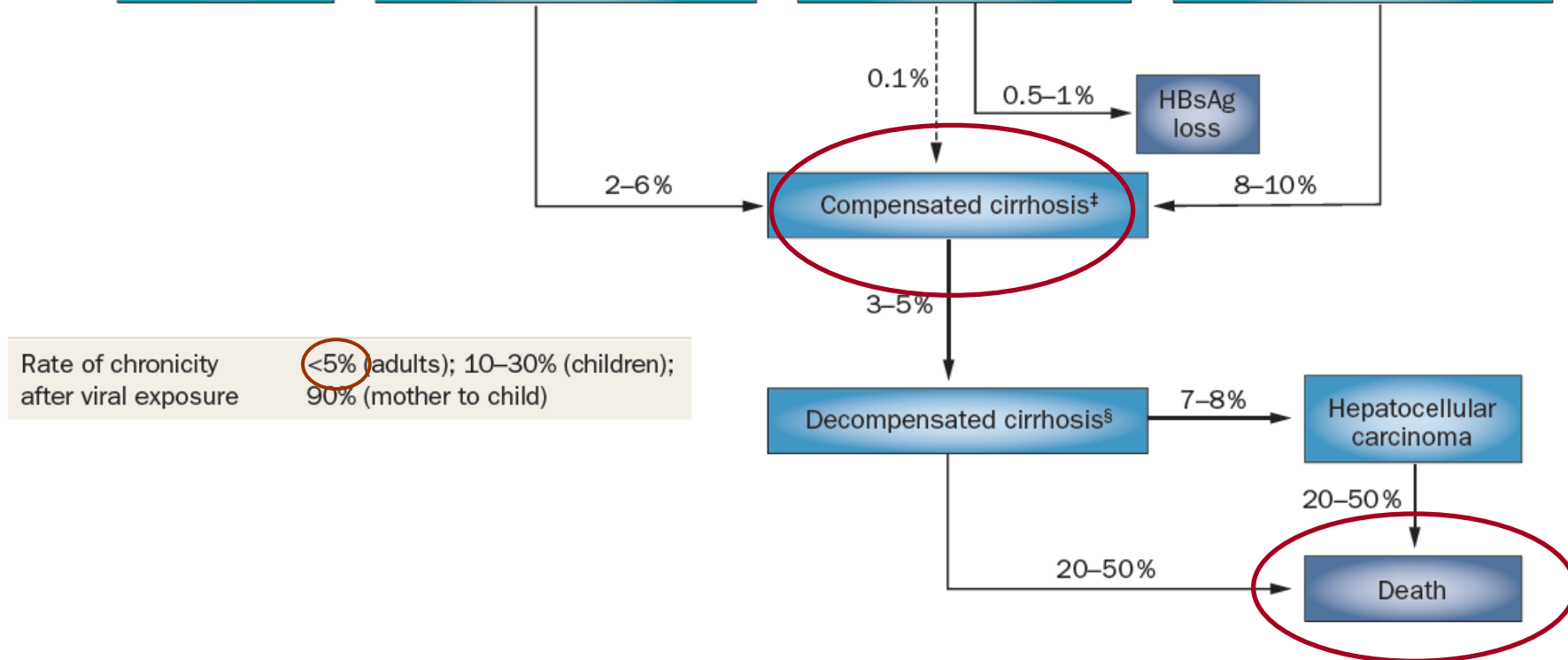
- 3 μήνες: 24%
- 6 μήνες: 20%
- 12 μήνες: 16%

Αν χρειάζεται, ποιο αντιικό φάρμακο χρησιμοποιείτε;

- Συμβουλή ηπατολόγου: 81%
- Υπόλοιπο 19%
 - Λαμβουδίνη: 67%

Εξέλιξη της HBV λοίμωξης

ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated
HBeAg status	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA (serum)	>20,000 IU/ml	>20,000 IU/ml	<2,000 IU/ml	>2,000 IU/ml
Liver biopsy	Absent/minimal inflammation	Moderate/severe inflammation	Absent/minimal inflammation	Moderate/severe inflammation
	Immune tolerant phase*	Immune active phase, HBeAg-positive chronic hepatitis B	Inactive carrier state	HBeAg-negative chronic hepatitis B



Βιολογικοί παράγοντες & HBV

- **TNF**

- ενέχεται στην άμυνα του ξενιστή έναντι του HBV κατά τη διάρκεια τόσο της **οξείας** όσο και της **χρόνιας** λοίμωξης

- Σχετικός κίνδυνος HBV & θεραπείες :

Ενεργός λοίμωξη > απλή φορεία >> παλιά λοίμωξη

*Chung et al, J Rheum, 2009
Carroll and Bond, Semin
Arthritis Rheum, 2008*

HBsAg (+) HBV DNA (+)	HBsAg(+) HBV DNA (-)	HBsAg(-) Anti-HBc (+)
	39%	5%

2 case reports

*Vassilopoulos et al, ARD 2010: 0/19 pts
Charpin et al, Arthritis Res Ther, 2009: 0/21 pts*

- **Μονοκλωνικά > Etanercept**

Βιολογικοί παράγοντες & HBV

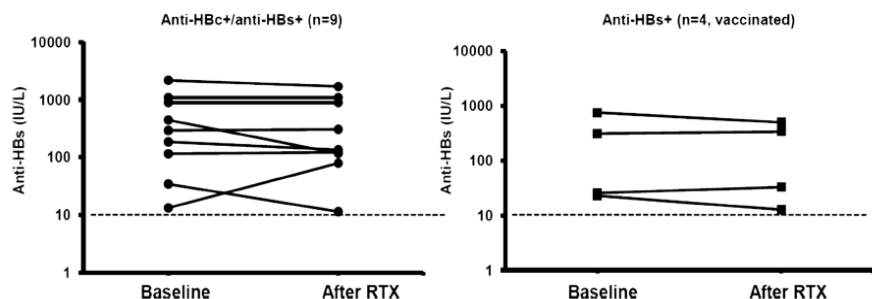
Rituximab : ↑ κίνδυνος: **OR 5.6**

χρόνια (27%–80%), ή παλαιά (3%–25%) HBV λοίμωξη

(σε συνδυασμένα με ↑**dose Cs** σχήματα)

Evens et al, Ann Oncol, 2010

Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection



- No viral reactivation
- No change in anti-HBs titres

Patient characteristics

N	41
Sex (M/F)	3/38
Age (years), mean±SD	60.1±13.6
Follow-up, months, mean±SD (median)	18.9±13.5 (13)
Cycles of RTX therapy, mean±SD (median)	3.7±2.1 (3)
Rheumatic disease	
Rheumatoid arthritis	34
Other*	7
HBV infection status at baseline	
Not HBV exposed: HBsAg–, anti-HBc–, anti-HBs–	23
HBV-vaccinated: HBsAg–, anti-HBc–, anti-HBs+	4
Resolved HBV infection: HBsAg–, anti-HBc+ (anti-HBs+ or –)	12 (9/3)
Chronic HBV infection: HBsAg+, anti-HBc+, anti-HBs–	2

Ποιοι ασθενείς χρήζουν προληπτικού ελέγχου;

Όλοι οι ασθενείς πριν την
έναρξη βιολογικού παράγοντα!

Ποια screening tests;

- **HBsAg+**: φορεία ή χρόνια ηπατίτιδα (*Anti-HBc - ή + αντίστοιχα*)
 - **HBV DNA!**
- **Anti-HBc+**: παλιά λοίμωξη (resolved/occult) (*HBsAg -*)
 - **HBV DNA;**
- **Anti-HBs+**: ανάγκη εμβολιασμού; (*με HBsAg - και anti-HBs Ab ±*)

Αντιική αγωγή

- ⑩ ↓ κινδύνου αναζωπύρωσης HBV με **συγχορήγηση
λαμιβουδίνης**

	Με λαμιβουδίνη	Χωρίς λαμιβουδίνη
Επανενεργοποίηση HBV	14%	73%

Zingarelli et al, J Rheum, 2009

Ποιοι χρήζουν θεραπείας;

Όλοι οι **HBsAg(+)** ασθενείς – πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα

	HBsAg	anti-HBs Ab	anti-HBc Ab	AST/ALT	HBV DNA
Φορέα (inactive carrier state)	+	-	-	Σταθερά κφ	< 10 ⁵ copies/ml
Χρόνια ηπατίτιδα Β	+	-	+	Σταθερά ή περιοδικά ↑	> 10 ⁵ copies/ml

Monitoring

ALT/AST ανά 3 μήνες

HBV DNA ανά 6 μήνες

aFP/US ήπατος ανά έτος

Ποιό αντιιικό φάρμακο;

	HBsAg	anti-HBs Ab	anti-HBc Ab	AST/ALT	HBV DNA
Φορεία	+	-	-	Σταθερά κφ	< 10 ⁵ copies/ml

Φορεία HBV : λαμβουδίνη **ΑΛΛΑ** ALT/HBV DNA κάθε 6 μήνες

	HBsAg	anti-HBs Ab	anti-HBc Ab	AST/ALT	HBV DNA
Χρόνια ηπατίτιδα Β	+	-	+	Σταθερά ή περιοδικά ↑	> 10 ⁵ copies/ml

Χρόνια ηπατίτιδα Β : εντεκαβίρη/τενοφοβίρη

Κίνδυνος ανάπτυξης στελέχους ανθεκτικού στη λαμβουδίνη!

Συνέχιση αντι-ιικής αγωγής x 6-12 μήνες μετά τη διακοπή των βιολογικών παραγόντων

Παλιά λοίμωξη (resolved/occult)

	HBsAg	anti-HBs Ab	anti-HBc Ab	AST/ALT	HBV DNA
Παλιά λοίμωξη	-	±	+	Σταθερά κφ	-

Δεν χρήζει θεραπείας ΑΛΛΑ:

- ALT

κάθε 3-6 μήνες

- HBsAg

- ± HBV DNA ??

Επανενεργοποίηση HBV

2 case reports

Vassilopoulos et al, ARD 2010: 0/19 pts

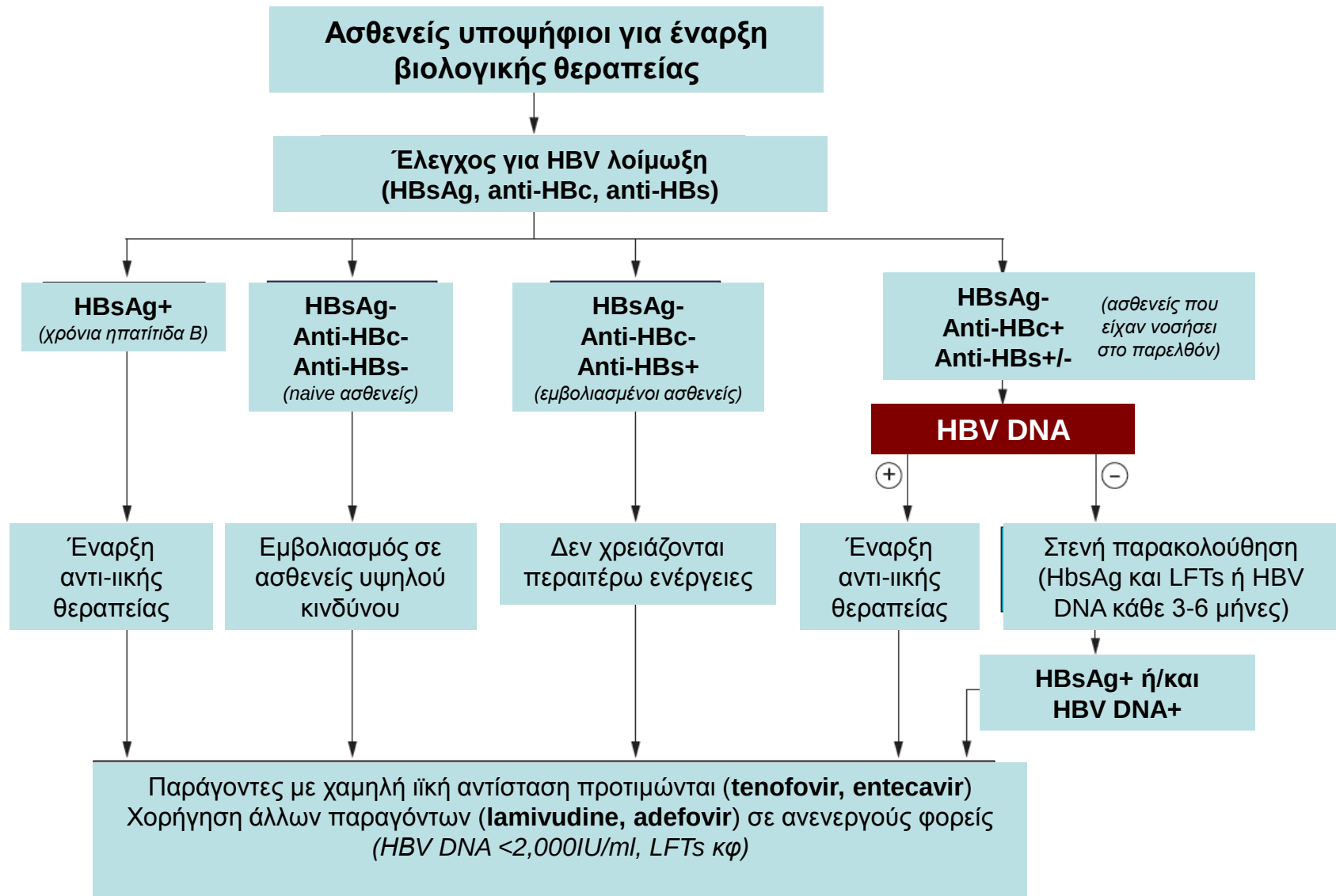
Charpin et al, Arthritis Res Ther, 2009: 0/21 pts

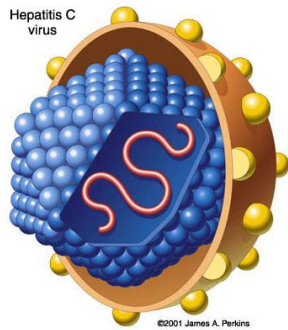
Μη εκτεθειμένοι σε HBV

	HBsAg	anti-HBs Ab	Anti-HBc Ab	AST/ALT	HBV DNA
Μη εκτεθειμένος σε HBV	-	-	-	Σταθερά κφ	-

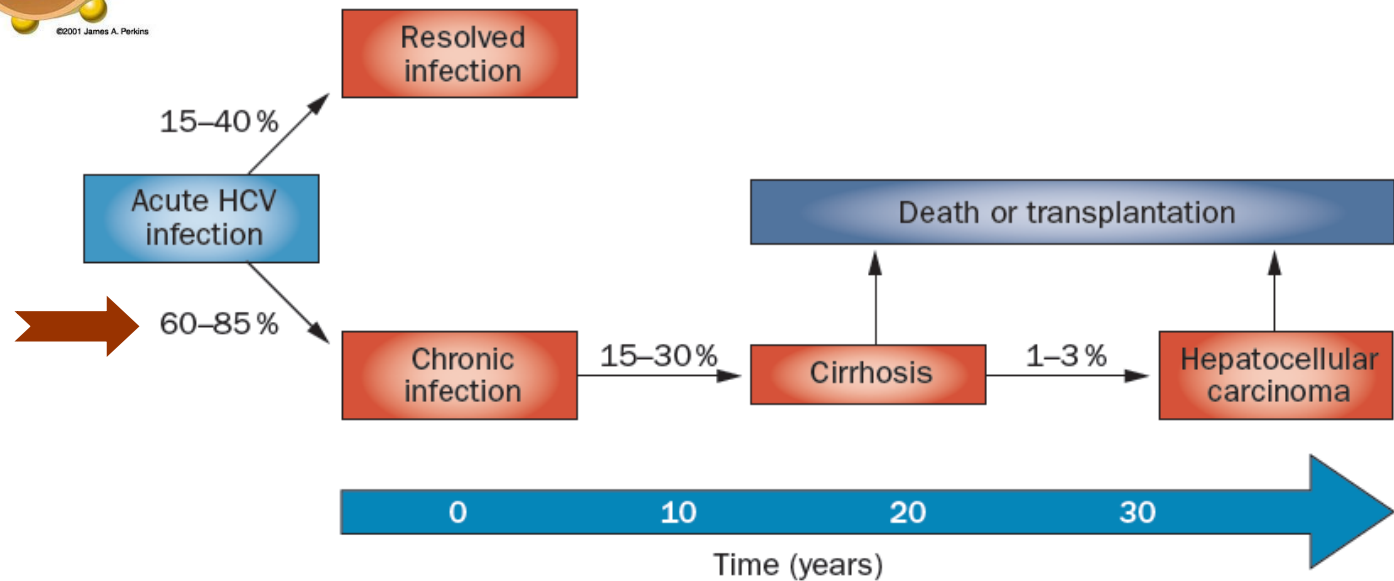
✓ Εμβολιασμός

- Επιλεγμένοι ασθενείς / εξατομίκευση
 - Νέοι
 - Ασθενείς με συχνές νοσηλείες
 - Ασθενείς με ανάγκη μεταγγίσεων
 - Ενδημικές περιοχές
 - ...





HCV λοίμωξη και βιολογικοί παράγοντες



Επιπολασμός στην Ευρώπη: **<0.5%** (βόρεια Ευρώπη) έως **>3%** στη Ρουμανία και αγροτικές περιοχές
Συνολικά, περίπου 180.000.000 άτομα είναι μολυσμένα και **350,000 θάνατοι** από ηπατική νόσο σχετίζονται με HCV λοίμωξη **ετησίως**

Συνύπαρξη RA και HCV λοίμωξης

Βιολογικοί παράγοντες

- **Anti-TNF**

- Μάλλον ασφαλής & καλά ανεκτή θεραπεία
 - Πιθανή ευεργετική επίδραση του **etanercept** στην αντιιική θεραπεία με IFN

Zein, J. Hepatol. 42, 315–322 (2005)

- Ασήμαντες αλλαγές σε AST/ALT & ιικό φορτίο

*Brunasso et al, Rheumatology (Oxford) 2011
(systematic review of anti-TNF use safety in chronic HCV infection - 153 pts).*

- **Rituximab**

- Ασφαλές σε συνύπαρξη RA-HCV
- Θεραπευτική επιλογή σε HCV-κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

*Sneller et al, Arthritis Rheum 2012
De Vita et al, Arthritis Rheum 2012
(efficacy of rituximab in HCV-associated cryoglobulinaemia - phase III RCTs)
Saadoun et al. Blood 2010
(rituximab superior to antiviral therapy alone)*

PA / HCV παρακολούθηση

Έλεγχος για HCV Abs, HCV RNA

- HCV Abs+, HCV RNA-

- Δεν συνιστάται αντιική θεραπεία ΑΛΛΑ

✓	AST/ALT	} κάθε 6 μήνες
✓	HCV RNA	

❖ Ενεργός ηπατίτιδα C (↑ AST/ALT, HCV RNA+)

- Ηπατολογική εκτίμηση:

- βιοψία ήπατος

- θεραπεία: IFN - α → ση αυτοάνοσα φαινόμενα

Πρόληψη αναζωπύρωσης ιογενούς ηπατίτιδας μετά από βιολογική θεραπεία - συμπεράσματα III

HBV

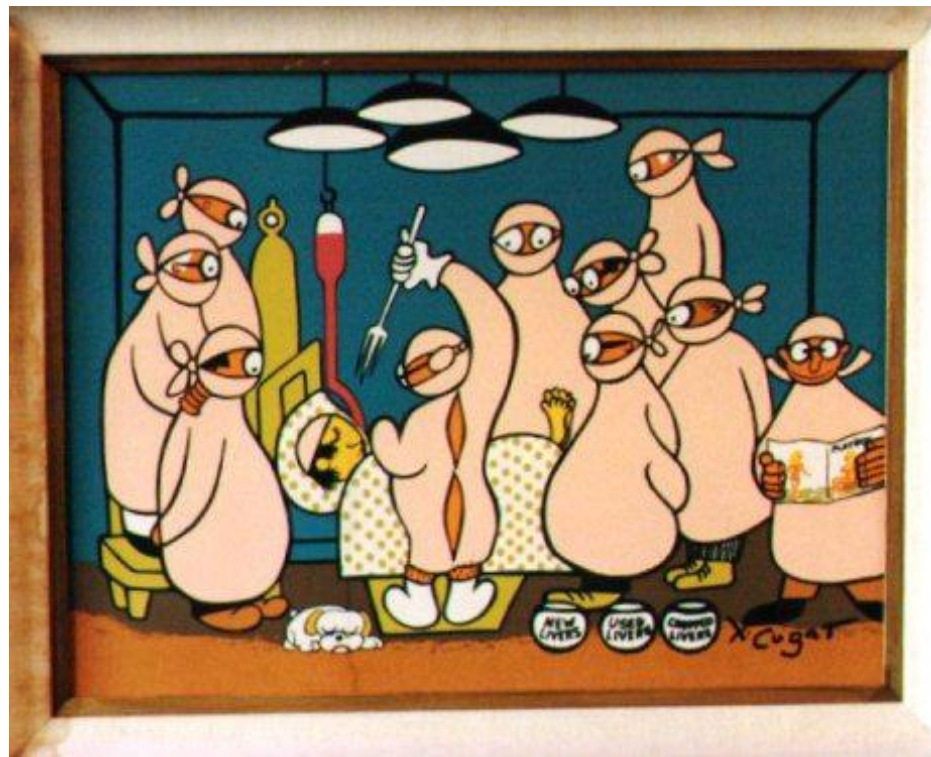
- Έλεγχος σε **όλους** τους ασθενείς **ΠΡΙΝ** την έναρξη βιολογικού παράγοντα
HBsAg, anti-HBs, anti-HBc
- **HBsAg(+)**: μακροχρόνια θεραπεία
 - **Ενεργός ηπατίτιδα Β**: Εντεκαβίρη/Τενοφοβίρη
 - **Φορεία**: Λαμιβουδίνη
 - **Συνέχιση** αντι-ιικής αγωγής x **6-12 μήνες μετά** τη διακοπή των βιολογικών παραγόντων
- **HBsAg(-) Anti-HBc(+)**: στενή παρακολούθηση
 - ALT/HBsAg κάθε 3-6 μήνες
- Ασθενείς που **δεν έχουν εκτεθεί στον ιό** → **εμβολιασμός**

HCV

- **HCV(+)**: Μάλλον ασφαλής η χορήγηση βιολογικών
 - Στενή παρακολούθηση

Ήπαρ και βιολογικοί παράγοντες

Συνεργασία με ηπατολόγο για λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και επίβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία



"Ten Surgeons in Pink Transplant a Liver" *xavier cugat 28" x 22*