

# Prevalença de la infecció pel virus de la hepatitis B i C en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal. Impacte del tractament immunosupressor en l'evolució de l'hepatopatia

Carme Loras Alastruey

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**PREVALENÇA DE LA INFECCIÓ PEL VIRUS DE LA HEPATITIS  
B I C EN PACIENTS AMB MALALTIA INFLAMATÒRIA  
INTESTINAL. IMPACTE DEL TRACTAMENT  
IMMUNOSUPRESSOR EN L'EVOLUCIÓ DE L' HEPATOPATIA.**

Tesi doctoral presentada per la Llicenciada en Medicina i Cirurgia Carme Loras i Alastruey dirigida per la Dra Maria Esteve i Comas i el Dr Josep M<sup>a</sup> Viver Pi-Sunyer per a optar al títol de doctora en el programa de doctorat en Medicina.

El projecte que es presenta s'ha dut a terme a l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa amb participació de més de 19 Hospitals i centres de recerca de l'Estat Espanyol molts d'ells integrats al CIBER de malalties hepàtiques i digestives.

Doctoranda: **CARME LORAS ALASTRUEY**

Directora: **Dra. MARIA ESTEVE COMAS**

Co-Director: **Dr. J.M<sup>a</sup> VIVER PI I SUNYER**

Servei de l' Aparell Digestiu

Hospital Universitari Mútua de Terrassa

Línea de recerca: Fisiopatologia de les malalties médico-quirúrgiques.

Grup de recerca: Malalties del tracte gastrointestinal.

Als meus pares per la seva estimació incondicional i  
els valors apresos.

## **AGRAIMENTS**

A la Dra. Maria Esteve que no tant sols és la directora i la impulsora de l'estudi de la meva tesis, sinó que és un exemple a seguir tant com a professional i com a persona. Excel·lent doctora, investigadora, companya i sobretot amiga. Gràcies Maria per ser com ets i per tot el que m'has ajudat i ensenyat en l'àmbit professional i personal.

Al Dr. Josep Maria Viver, co-director de la tesis i cap del Servei de l'Aparell Digestiu del Hospital Mútua de Terrassa, per creure en mi i recolzar-me professionalment en tot moment. Gràcies Josep Maria per no semblar un "jefe".

Al Dr. Fernando Fernández-Bañares, pel seu important aport intel·lectual durant la realització de tot el treball d'investigació. Gràcies Fernando per les innumerables idees que m'has donat i el temps que has invertit en aquesta feina.

Al Dr. Jorge C Espinós, que confiant en mi, em va estimular en allò que tant m'agrada. Gracias Jorge por hacerme una buena endoscopista.

A les companyes i amigues internistes, Dra. Meritxell Mariné i Dra. Elena Monzón, pel llarg camí que hem fet plegades, en la realització de les respectives tesis doctorals. I gràcies sobretot per les llargues converses extra-laborals i lo molt que ens hem divertit juntes.

A la resta de companys de feina, Dra. Montse Forné, Dra. Mercè Rosinach, Dra. Rocio Temiño, Dra. Victoria Gonzalo, Dr. Xavi Ariza, Dra. Ingrid Ordàs i el metges residents (Dra. Laura Pardo, Dr. Xavi Andújar i la Dra. Empar Sainz), creant un magnífic ambient de feina, i per tant ajudant a compensar l'estrés laboral habitual.

A tot l'equip d'infermeria i auxiliars, especialment Nuria Rubies, Rosa Tomás, Anabel Polo, Ana Ribas, Cristina Santander, Sara Cárceles i Jenny Torroella per tot el que treballen i ens ajuden en la nostra tasca habitual. Gràcies per aguantar aquells dies de "mal humor" i fer de "psicòlogues" tantes vegades.

A les dues biòlogues de l'hospital, Rebeca Santaolalla i Ana Carrasco, pel suport "microbiològic" realitzat.

A tots aquells metges i personal d'infermeria de tota Espanya que han participat en la realització dels dos estudis, sense els quals aquest treball no s'hagués pogut dur a terme.

Als meus amics, Eli, Eli, Alberto i Roberto, per ajudar-me a desconnectar i fer que l'amistat sigui una part imprescindible de la meua vida.

Al meu germà "Tete", la Marta i els meu nebots Àlex i Joan, per fer que la família sigui encara millor.

A en Joan, per despertar-me un gran sentiment de generositat, que fa que el present i el futur hagin pres un caire diferent. Gràcies per ensenyar-me i ajudar-me en molts moments.

Al meu gos Dau que tant hem compartit, a l'ermita de Sant Medir i el Pi d'en Xandri per ajudar-me a relaxar i al Barça per d'estressar-me.

“Esforça't per aconseguir el millor, però prepara't pel pitjor, i sobretot no et rendeixis mai”

Dalai-lama

# **INDEX DE CONTINGUTS**

	Pàg
1. ÍNDEX .....	6
2. ABREVIATURES .....	7-8
3. INTRODUCCIÓ	
3.1. Prevalença general de la infecció pels virus de la hepatitis B i C.....	10-11
3.2. Prevalença de la infecció pels virus de la hepatitis B i C a la malaltia inflamatòria intestinal i factors relacionats amb la infecció.....	12
3.3. Vacunació pel VHB. Què se sap sobre la persistència del Anti-HBs al llarg de la vida?. Factors relacionats amb la resposta a la vacunació.....	13-15
3.4. Immunosupressió i reactivació del VHB i VHC.....	16-19
3.5. Immunosupressió i reactivació del VHB i VHC a la MII.....	20-23
3.6. Tractament de la reactivació i profilaxis de la infecció pel VHB.....	23-26
3.7. Tractament del VHC als pacients amb MII.....	26-29
3.8. Història natural de l'hepatopatia pel VHB i VHC i la possible influència dels immunosupressors.....	29-35
3.9. Infecció oculta pel VHB.....	35-37
4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	38-39
5. RESULTATS .....	40-49
6. DISCUSSIÓ .....	50-59
7. CONCLUSIONS .....	60-61
8. TAULES .....	62-76
9. FIGURES .....	77-78
10. BIBLIOGRAFIA .....	79-88

## 2. **ABREVIATURES**

- VHB: Virus de la hepatitis B.
- HBsAg: Antígen de superfície del virus de la hepatitis B.
- Anti-HBc: anti-core del virus de la hepatitis B.
- Anti-HBs: anticossos contra l'antígen de superfície del virus de l'hepatitis B.
- HBeAg: antígen e del virus de la hepatitis B.
- Anti-HBe: anticossos contra l'antígen e del virus de l'hepatitis B.
- VHC: Virus de la hepatitis C.
- ALT: alaninaminotransferasa.
- AST: aspartataminotransferasa.
- GGT: glutamiltranspeptidasa.
- FA: fosfatasa alcalina.
- CV: càrrega viral.
- OMS: Organització Mundial de la Salut.
- MII: Malaltia Inflamatòria Intestinal.
- MC: Malaltia de Crohn.
- CU: Colitis Ulcerosa.
- IQ: intervenció quirúrgica.
- IFX: Infliximab.
- AZA: azatioprina.
- 6-MP: 6-Mercaptopurina.
- ADA: adalimumab.
- 5-ASA: 5-aminosalicilats.
- LAM: lamivudina.
- IFN: interferó.
- IFN PEG: interferó pegilat.
- RIB: ribavirina.
- CH: cirrosi hepàtica.
- CHC: carcinoma hepatocel.lular.
- TH: transplantament hepàtic.
- IH: insuficiència hepàtica.



- EH: encefalopatia hepàtica.
- OR: odds ratio.
- IC: interval de confiança.
- VIH: virus de la immunodeficiència humana.
- AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases.
- DH: disfunció hepàtica.
- RT-PCR: real-time PCR.

### **3. INTRODUCCIO**

### **3.1 PREVALENCIA GENERAL DE LA INFECCIÓ PELS VIRUS DE LA HEPATITIS B I C.**

#### **Virus de la hepatitis B**

Aproximadament un terç de la població mundial presenta marcadors serològics d'evidència d'infecció present i/o passada pel virus de la hepatitis B (VHB) i 350 milions de persones presenten una infecció crònica.

En la majoria de països, la implementació de la vacunació universal en els infants, ha produït un descens de la prevalença de la infecció per VHB durant les passades dècades. A finals de l'any 2007 la vacunació pel VHB s'havia introduït en un 65% de la població mundial, en comparació amb el 3% registrat l'any 1992. Aquesta cobertura de la vacunació és alta a Amèrica (88%), és intermèdia a Àfrica (69%) i baixa al Sud-Est d'Àsia (30%). De forma global s'estima que un 32% dels nens menors d'un any estan correctament vacunats pel VHB (les 3 dosis completes) arreu del món.<sup>1</sup>

A la Xina, Sud-Est d'Àsia, la major part d'Àfrica i de les illes del Pacífic, Orient mitjà i la Conca de l'Amazones, la prevalença del VHB és alta, oscil·lant des del 8% fins el 15%. La part del sud-centre i sud-est d'Àsia, sud i est d'Europa, Rússia i centre i sud Amèrica, presenten una prevalença intermèdia (del 2 al 7 %). Els valors més baixos de prevalença (inferior al 2%) es registren als Estats Units, Europa occidental i Austràlia. A Europa els percentatges de prevalença de positivitat de l'antigen de superfície del VHB (HBsAg) són molt heterogenis; essent molt baixos al nord (< 0.1%), intermedis a la part occidental (0.1-0.5 %) i alts (2.4%, 0.5-5%) al sud i a l'est.<sup>1</sup>

Espanya es troba per tant en una zona de prevalença intermèdia per a la infecció pel VHB. Dades obtingudes d'estudis epidemiològics realitzats als últims 15 anys a l'Estat espanyol en diferents àrees geogràfiques (Catalunya, la Rioja, Astúries, etc), demostren que la prevalença per l'antigen de superfície del virus de la hepatitis B (HBsAg) oscil·la entre del 0.7% fins al 1.7% i per l'anti-core (anti-HBc) oscil·la entre el 8.7 al 10.6 %.<sup>2,3,4,5</sup>

### **Virus de la hepatitis C**

L'any 1999 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) estimava una prevalença global de la infecció pel virus de la hepatitis C (VHC) del 3% (170 milions de persones al món). La prevalença era més alta en alguns països d'Àfrica, de l'est del Mediterrani, Sud-Est d'Àsia i l'oest del Pacífic, comparat amb alguns països d'Amèrica i Europa. L'any 2004, es va estimar una prevalença global lleugerament menor del 2.2% (130 milions de persones). La prevalença més baixa d'infecció per VHC es troba en països del Regne Unit i Escandinàvia (0.01-0.1%), mentre que Egipte presenta el percentatge més alt (15-20%). A Europa s'estima una prevalença mitjana actual del 1%<sup>1</sup>.

Pel que respecte a Espanya, les dades obtingudes d'estudis epidemiològics fets els últims 10-15 anys en diferents àrees geogràfiques, mostren una prevalença d'infecció pel VHC que oscil·la del 1 al 2.6%<sup>2,3,4,6,7,8</sup>.

### **3.2 PREVALENCIA DE LA INFECCIÓ PELS VIRUS DE LA HEPATITIS B I C** **A LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL I FACTORS RELACIONATS** **AMB LA INFECCIÓ**

Existeix molt poca informació respecte a la prevalença de la infecció pel VHB i VHC en pacients amb Malaltia Inflamatòria Intestinal (MII). La publicació del primer estudi de prevalença realitzat en 3 hospitals d'Itàlia va reportar una elevada positivitats d'infecció actual o passada per VHB i VHC (24%)<sup>9</sup>, considerant la MII com un grup de risc per a ambdues infeccions. Estudis posteriors no han confirmat percentatges de positivitats tant elevats de tal forma que en l'estudi més recentment realitzat en un únic hospital a França<sup>10</sup> els percentatges que es detecten d'infecció viral, tant VHC com VHB no difereixen de les de la població de referència. A la taula 1 es resumeixen els percentatges de positivitats dels diferents marcadors als diferents estudis publicats<sup>9,10,11,12,13,14,15,16</sup>.

La prevalença dels diferents marcadors pels virus hepatotrops dins d'una població de pacients afectats per una malaltia específica, depèn dels possibles factors relacionats a la mateixa malaltia afegits als de la població general de referència. En aquest sentit s'ha reportat a la MII una positivitats d'infecció viral relacionada amb l'antecedent de transfusions o procediments quirúrgics<sup>9,11</sup>, fet que podria fer concloure que la infecció pel VHB i VHC a la MII es tractés d'una infecció nosocomial relacionada amb la seva malaltia de base.

### **3.3 VACUNACIÓ PEL VHB. QUE SE SAP SOBRE LA PERSISTÈNCIA DEL ANTI-HBs AL LLARG DE LA VIDA?. FACTORS RELACIONATS AMB LA RESPOSTA A LA VACUNACIÓ.**

La infecció pel VHB representa un problema sanitari mundial degut a que és un factor etiològic reconegut per al desenvolupament de cirrosi hepàtica (CH) i carcinoma hepatocel·lular (CHC), condicionant una elevada morbi-mortalitat. Per aquest motiu des del 1991 la Organització Mundial de la Salut (OMS) recomana la inclusió de la vacuna contra el VHB en el calendari habitual de vacunació de tots els nens, fet que ha reduït de forma significativa la prevalença d'infecció així com la incidència de les complicacions mèdiques relacionades amb la infecció crònica pel VHB. En aquest sentit un estudi realitzat a Taiwan, va demostrar el paper preventiu de la vacuna contra VHB<sup>17</sup>. Van observar que després de la implantació de la vacunació universal, la taxa d'incidència anual de CH en la població de nens entre 6 i 14 anys va disminuir des del 0.7 per 100.000 habitants del 1981 al 1986, fins a un 0.57 per 100.000 habitants des del 1986 fins al 1990, i de 0.36 per 100.000 habitants del 1990 al 1994 ( $p < 0.01$ ). Així mateix la disminució de la incidència de CH anava acompanyada amb una disminució de la taxa de portadors (HBsAg positius) des del 9.8% al 1984 fins al 0.7% al 1999 entre la població de menys de 15 anys.

A la població immunocompetent les diferents vacunes de les que es disposa a l'actualitat són extremadament eficaces, amb unes taxes de protecció superiors al 90-95%, sent ben conegut que a nivell de subjectes obesos, fumadors, d'edat avançada i especialment immunodeprimits, aquesta resposta està marcadament reduïda. Un exemple d'això, ho representen els malalts afectes

de CH candidats a trasplantament hepàtic, en els quals els programes de vacunació obtenen uns resultats molt inferiors (al voltant del 20-30% de vacunació eficaç)<sup>18</sup>.

Pel que fa als pacients amb MII i l'eficàcia de la vacuna contra el VHB, en un estudi publicat recentment en 129 pacients amb MII<sup>19</sup>, després de realitzar una pauta de vacunació clàssica (0, 1 i 6 mesos), tant sols el 35% dels subjectes va mantenir una resposta adequada o protectora (títols anti-HBs > 10 mU/ml). Estudiant els factors relacionats amb l'eficàcia de la vacuna, van observar que l'únic factor relacionat amb una mala resposta a la vacunació va ser l'edat, de tal forma que aquells subjectes responentors presentaven una edat significativament menor que els no responentors ( $30.9 \pm 14.8$  anys en front de  $39.9 \pm 14.2$  anys respectivament;  $p < 0.001$ ). En aquest sentit, en l'estudi de prevalença pel VHB i VHC realitzat a França per Chevaux<sup>10</sup>, es detecten unes xifres de vacunació pel VHB una mica més elevades, mostrant uns valors de vacunació eficaç pel VHB en 154 (48.9%) de 315 pacients amb MII (sent significativament més alt pels pacients amb CU (61.9%) que pels afectes de MC (45.63%)). Pel que fa als factors de risc relacionats amb l'absència de vacunació eficaç, els pacients majors de 31 anys (OR 0.29; IC 95%:0.15-0.58,  $p=0.005$ ), la durada de la malaltia de més de 7 anys (OR 0.43; IC 95%:0.23-0.83,  $p=0.005$ ), l'edat al diagnòstic major de 33 anys (OR 0.44;IC 95%: 0.20-0.94,  $p=0.005$ ) i el diagnòstic de MC (OR 0.29;IC 95%: 0.15-0.58,  $p=0.005$ ), es van relacionar d'una forma estadísticament significativa amb l'absència de vacunació eficaç. Per tant l'edat jove, malaltia de curta durada i el diagnòstic de CU van ser factors predictius independents de vacunació eficaç.

Aquesta baixa taxa de resposta en pacients amb MII pot radicar en la complexa alteració immunològica que es presenta en aquestes malalties i en la freqüent utilització de tractaments immunosupressors. Tenint en compte que aquests tractaments immunosupressors poden reactivar una infecció pel VHB, els pacients amb MII haurien de ser considerats un grup de risc i per tant ser inclosos dintre dels individus susceptibles de vacunació contra el VHB. Malgrat això, hi ha dades que demostren que aquesta recomanació no està encara ben incorporada a la pràctica assistencial. En aquest sentit, en un estudi americà realitzat en una unitat especialitzada de pacients amb MII<sup>20</sup>, van observar que la majoria de pacients no només no estaven adequadament vacunats contra el VHB si no tampoc contra altres malalties infeccioses que potencialment es poden prevenir (45% dels malalts havia rebut la vacuna antitetànica, el 28% la vacuna antigripal, el 9% la vacuna antineumocócica i tant sols el 28% la vacuna contra el VHB). En un estudi australià que preguntava als gastroenteròlegs sobre la utilització de la vacunació pel VHB, un 49% mai la recomanaven<sup>21</sup>.

En un intent de millorar els resultats de la immunització contra el VHB en les poblacions amb menor taxa de resposta, s'han assajat pautes accelerades (0, 1, 2 mesos / 0, 7 i 21 dies) o amb doble dosis (40 micrograms) amb resultats dispars<sup>18</sup>. També s'han introduït nous adjuvants immunològics capaços d'incrementar la resposta immune específica de la vacuna en front el VHB, aconseguint vacunes més potents i amb taxes de resposta més altes i ràpides, amb un número menor de dosis<sup>22</sup>.

En un recent meta-anàlisi publicat sobre la protecció de la vacuna del VHB a llarg termini<sup>23</sup>, es mostra que la incidència global acumulada d'infecció pel VHB de 5 a 20 anys post vacunació és del 0.007 (IC 95%: 0.005-0.010). Per tant per



la gran majoria de persones immunocompetents correctament vacunades (3 dosis completes), la protecció per la vacuna del VHB persisteix al menys dos dècades. Encara que fan falta altres estudis a llarg termini que avaluin l'eficàcia de la vacuna i la necessitat de dosis de record (booster) en diferents subgrups de poblacions que comportin un risc de falta o pèrdua de la resposta.

### **3. 4. IMMUNOSUPRESSIÓ I REACTIVACIÓ DEL VHB I VHC.**

És un fet ben conegut que en pacients amb infecció pel VHB i C, el tractament immunosupressor pot augmentar la replicació viral amb una exacerbació de l'hepatitis. S'ha demostrat que la reactivació es pot produir no només durant el tractament immunosupressor si no que sovint es pot produir després de la retirada d'aquest, moment en que es recupera la competència immunològica. La magnitud del dany hepatocel·lular depèn en general de la potència dels medicaments immunosupressors<sup>24</sup>.

La major part d'informació de la qual disposem sobre l'efecte del tractament immunosupressor i la reactivació del VHB i VHC procedeix de sèries de pacients sotmesos a teràpia antineoplàsica, generalment per neoplàsies hematològiques o de pacients sotmesos a transplantament de medul·la òssia. El tipus d'immunosupressió i la durada d'aquests tractaments són diferents dels administrats a d'altres situacions d'inflamació crònica com la MII, en la qual la immunosupressió s'administra de manera crònica durant molts anys.

La reactivació del VHB ha estat reportada en diverses sèries de pacients mentre que la reactivació pel VHC ha sigut reportada amb molta menor freqüència. Per aquest motiu es tractaran per separat aquestes dues infeccions.

### **3.4.1. Reactivació pel VHB**

En diferents sèries de pacients s'ha observat que la probabilitat de reactivació del VHB oscil·la entre el 14-78%, i que en un percentatge elevat són formes fulminants amb una mortalitat al voltant del 50%. S'han avaluat diversos factors afavoridors de la reactivació. Entre els relacionats amb el propi virus, la positivitat de HBeAg, la mutació de la regió promotora del core o precore, els valors elevats d'ALT i l'alta càrrega viral (unes  $3 \times 10^5$  còpies/mL) abans de l'administració de la quimioteràpia són els que han mostrat una relació més consistent. La potència, temps i tipus de tractament immunosupressor (ús d'antraciclins i corticoesteroids), el sexe masculí i l'edat jove serien també altres factors afavoridors de la reactivació<sup>25,26</sup>.

La reactivació del VHB es manifesta per l'aparició d'hepatitis durant o després del tractament quimioteràpic. En general s'accepta que per a que hi hagi reactivació s'ha de produir un augment de més de 2-3 vegades els valors normals d'ALT o un increment d'ALT de  $>100$  UI/L. En aquest context, la reactivació s'atribueix al VHB com causant directa quan es demostra : 1) un augment significatiu de DNA-VHB respecte al seu nivell basal durant la quimioteràpia; 2) l'aparició de DNA detectable en sang perifèrica en pacients amb càrrega viral prèviament negativa, ja sigui amb infecció crònica - HBsAg positius - o amb marcadors d'infecció teòricament passada i curada - anti-HBc amb o sense anti-HBs ; 3) l'existència d'una seroconversió des de IgG anti-HBc a IgM anti-HBc, anti-HBe a HBeAg, o anti-HBs a HBsAg; 4) quan es detecta alguna de les combinacions prèviament esmentades. El criteri per a considerar que es produeix un increment significatiu de DNA viral és arbitrari i ha anat variant en el temps, a mesura que han millorat les tècniques de detecció. De tal

manera que fa uns anys es considerava un increment significatiu quan es produïa un augment de 10 vegades o més del DNA-VHB o un augment absolut del DNA-VHB de més de  $10^9$  còpies per mL<sup>25</sup>. Actualment amb la utilització de tècniques més sensibles de detecció basades en la RT-PCR, es considera una reactivació significativa la detecció de valors superiors a 2000 UI/mL ( $10^4$  còpies/mL) que són els límits actuals considerats necessaris per a indicar tractament antiviral en un pacient amb infecció crònica pel VHB. A pesar de tot això s'ha de tenir en compte que en alguns pacients s'ha demostrat que l'augment del DNA-VHB precedeix en una mitja de 2-3 setmanes a l'augment de l'ALT, i quan l'hepatitis ja es fa evident, els nivells de DNA-VHB han disminuït fins a un nivell immesurable<sup>27</sup>.

Existeixen bàsicament 2 grups de pacients on la reactivació pot ocórrer: A) pacients amb l'HBsAg positiu, es a dir amb infecció crònica per VHB: el més comú és que la reactivació es doni dintre dels 2 primers mesos i l'ús d'un tractament preventiu antiviral disminueix de forma dràstica la incidència de reactivació. B) pacients amb l'HBsAg negatiu i anti-HBc + / anti-HBs + o -, es a dir, amb marcadors d'infecció teòricament passada i curada (infecció oculta per VHB): on s'han reportat uns índexs de reactivació que oscil·len des del 3 al 50%.

De forma general un 50 % de les reactivacions es donen en la fase de recuperació de la quimioteràpia, entre 10-90 dies després de finalitzar el tractament, sent l'altre 50% de forma precoç. Dos mecanismes patogènics han estat descrits com a causa de les reactivacions; per una banda una exagerada resposta immunològica contra el VHB pels hepatòcits infectats (reactivació

tardana) o la immunosupressió induïda que provoca un augment de la replicació del VHB directament tòxica contra l'hepatòcit (reactivació precoç).

### **3.4.2. Disfunció hepàtica pel VHC**

Primer de tot abans de parlar de “reactivació del VHC” s'hauria d'aclarir que a la literatura no existeix un consens establert respecte quin és el terme més adequat per a definir l'alteració hepàtica relacionada amb la immunosupressió en pacients amb infecció pel VHC. En algunes revisions es parla de reactivacions i en d'altres de recurrència de la infecció, i potser el terme més adequat seria anomenar aquesta alteració com una disfunció hepàtica relacionada amb el VHC. Considerant tot això i donades les diferències en la història natural entre el VHB i el VHC, en la present tesi doctoral s'utilitza el terme de disfunció hepàtica referida a l'alteració hepàtica que es detecta en pacients amb VHC tractats amb immunosupressors.

La disfunció hepàtica pel VHC sembla ser molt menys freqüent que pel VHB, sent diverses les raons d'aquesta diferència, com per exemple l'existència d'una menor resposta del sistema immune als antígens del VHC. A diferència del VHB on les reactivacions es poden produir durant o després de la retirada del tractament immunosupressor, en el VHC, les alteracions en la funció hepàtica s'han descrit de forma més tardana, sent més freqüents amb la teràpia immunosupressora continua (pacients amb transplantament al·logènic de moll d'ós) que en la intermitent i s'han relacionat amb pacients tractats amb ciclosporina<sup>25</sup>. Aquells règims de tractament que inclouen la ciclosporina poden augmentar el risc d'hepatitis fulminant pel VHC, de manera similar als efectes que provoquen els corticoides en el VHB.

### **3.5. IMMUNOSUPRESSIÓ I REACTIVACIÓ DEL VHB I VHC A LA MII**

A diferència del que succeeix amb la quimioteràpia antineoplàsica i la immunosupressió del trasplantament de moll d'os, l'efecte dels immunosupressors emprats a les malalties inflamatòries cròniques sobre l'evolució de l'hepatopatia pel VHB i VHC no ha estat objecte d'interès fins fa relativament poc temps. De fet, el primer estudi que va avaluar la possible rellevància clínica d'aquest efecte va ser un estudi publicat l'any 2001 incloent una sèrie molt reduïda de pacients amb MII tractats amb pautes immunosupressores molt diverses que, en general, no van presentar reactivació. En base a aquesta experiència tan limitada els autors van suggerir que la infecció pel VHB i VHC no hauria d'influir en la decisió de l'estratègia terapèutica immunosupressora<sup>9,28</sup>. La publicació de 2 casos posteriors amb una evolució similar semblaven donar suport a aquesta actitud<sup>29,30</sup>. No obstant, en els següents anys, i en relació amb la generalització de l'ús de fàrmacs biològics, el degoteig de casos publicats de reactivació greu o fulminant de VHB, tant de pacients amb artritis reumatoide<sup>31,32</sup>, com amb MC<sup>14</sup> tractats amb IFX va ser constant. En canvi, la major part d'immunossupressors i biològics usats pel tractament de la MII semblaven tenir també un comportament clarament menys agressiu en la hepatopatia per VHC, que en la hepatopatia per VHB.

El temps ha demostrat, per tant, que la manca de consciència del potencial efecte negatiu que el tractament immunosupressor i en particular IFX pot exercir sobre el curs de la infecció viral, que aquells estudis inicials van afavorir, va ser com a mínim poc prudent. De fet, fins fa relativament poc temps, no

existien recomanacions de cribatge de la infecció per virus hepatotrops abans del inici d'immunosupressors ni tampoc d'IFX a la MII.

Com en l'anterior apartat i donat que el comportament de la disfunció hepàtica per VHB i VHC a la MII es també diferent, es tractaran per separat els dos tipus infeccions virals.

### **3.5.1. Reactivació pel VHB**

Fins al moment de la realització de la present tesi doctoral disposàvem només d'informació reportada en forma de casos aïllats, sobre com el tractament immunosupressor de la MII pot afectar la infecció pel VHB, el que no permetia saber amb quina freqüència i gravetat es produïa, i per tant es desconeixia la magnitud del problema. No obstant, en un estudi que va incloure 80 pacients amb MC, dels quals 3 presentaven infecció crònica pel VHB, es va detectar reactivació greu en 2 dels 3 amb mort per insuficiència hepatocel·lular d'un d'ells.<sup>14</sup> Un seguiment més prolongat del tercer cas que rebia lamivudina profilàctica va mostrar que aquest també va presentar reactivació greu i evolució a cirrosi per una forma mutant resistent a lamivudina.<sup>37</sup> Malgrat la limitació pel nombre reduït de casos, aquest estudi va posar en evidència que la reactivació del VHB és un fet molt important en pacients amb tractament immunosupressor per la MII. A més, va donar peu a la realització del present estudi incloent una àmplia sèrie de pacients amb infecció crònica pel VHB i VHC per tal de conèixer la freqüència i gravetat de la possible reactivació a la MII.

Hi ha diversos casos reportats de reactivació pel VHB després de l'ús IFX en combinació amb prednisona i/o AZA<sup>14,16,28,33,34,35,36,37,38,39</sup>, no existint cap cas

publicat de reactivació pel VHB amb IFX administrat en monoteràpia. Tampoc s'ha reportat cap cas de reactivació en pacients tractats amb ADA o certolizumab. La manca de casos reportats en relació amb aquests 2 anti-TNF es probablement deguda a una menor utilització d'aquests a la MII ja que el seu ús es va autoritzar posteriorment a l'autorització d'IFX. A la taula 2 es resumeix l'evolució de tots aquells casos reportats a la literatura de pacients amb MII i infecció pel VHB, en relació al tractament immunosupressor administrat<sup>14,16,28,33,34,35,36,37,38,39,40,99</sup>. Donada la similitud entre les pautes de tractament administrades a la MII i a les malalties reumatològiques i dermatològiques cròniques, es resumeixen a la taula 3 tots els casos publicats de pacients amb VHB i tractats amb fàrmacs anti-TNF per una etiologia diferent a la MII.<sup>31,32,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56</sup>. En resum, la informació que es desprèn dels casos resumits a les taules 2 i 3 es que la majoria de pacients tractats amb un fàrmac anti-TNF que no van rebre tractament concomitant antiviral, van presentar un augment de la CV o de les transaminases, podent per tant desenvolupar una disfunció hepàtica.

### **3.5.2. Disfunció hepàtica pel VHC**

Tal com es va comentar en l'apartat anterior, el VHC ha estat rarament relacionat amb complicacions agudes en pacients tractats amb quimioteràpia antineoplàsica o altres tractaments immunosupressors. Al contrari del que succeeix a la infecció pel VHB, el TNF-alfa sembla tenir un paper patogènic en la infecció pel VHC, provocant una apoptosi dels hepatòcits i perpetuant la inflamació hepàtica, sent la teràpia amb interferó menys efectiva en pacients amb nivell elevats de TNF-alfa<sup>57</sup>. De fet, en alguns dels casos de pacients amb

VHC tractats amb fàrmacs anti-TNF, no només no es detecta una reactivació de l'hepatopatia sinó, que es detecten importants descensos de la càrrega viral. A més, la millor evidència que el tractament anti-TNF pot ser beneficiós per a la evolució de la infecció per VHC procedeix d'un estudi on es va administrar etanercept com a tractament adjuvant a interferon i ribavirina en pacients naïve per a tractament antiviral, observant una millora de la resposta virològica<sup>58</sup>. Per tant es podria assumir de forma cautelosa que els agents anti-TNF són segurs en pacients infectats pel VHC més que en els infectats pel VHB. Tot això sembla estar recolzat per la informació reportada a la literatura sobre l'ús de fàrmacs anti-TNF en pacients amb infecció pel VHC. Igual que pel VHB es resumeixen en dues taules els casos publicats de pacients amb MII i tractament immunosupressor incloent fàrmacs biològics (taula 4)<sup>16,59,60,61,62,63,64,65,66,28,67,68,69</sup> o malalties reumatològiques i dermatològiques (taula 5)<sup>70,44,71,72,73,74,48,75,76,77,78,51,79,80,81,82,83,55,84,85</sup> amb infecció pel VHC i tractament amb anti-TNF.

### **3.6. TRACTAMENT I PROFILAXI DE LA REACTIVACIÓ DE LA INFECCIÓ PEL VHB.**

Existeix molt poca informació publicada en forma de casos anecdòtics, en pacients amb MII i artritis reumatoide, en els quals la lamivudina s'ha administrat en la profilaxis de la reactivació de la infecció amb bons resultats<sup>14,55</sup>. La major informació de la que disposem prové de l'ús de la lamivudina en la prevenció primària de la reactivació del VHB en pacients amb tractament immunosupressor per d'altres patologies<sup>86</sup> i en pacients amb



transplantament de moll d'os<sup>87,88</sup>. Estudis controlats i randomitzats han demostrat un benefici de la lamivudina en la profilaxis de la reactivació del VHB en pacients sota tractament quimioteràpic<sup>88,89,90</sup>. Un metanàlisis de 21 estudis sobre l'ús de la lamivudina per la profilaxis de reactivació en pacients immunodeprimits mostrà un benefici sobre la mortalitat d'aquest fàrmac amb una OR de 0.36 (IC 0.23-0.56)<sup>91</sup>.

L'Associació Americana per l'estudi de malalties hepàtiques (AASLD)<sup>92,93</sup>, l'Associació Europea per l'estudi del fetge (EASL)<sup>94</sup> i l'Organització Europea de Crohn i Colitis (ECCO)<sup>95</sup> recomanen la introducció precoç d'un anàleg nucleòsid/nucleòtid pel tractament de tots aquells pacients HBsAg positius que requereixin teràpia immunosupressora. La teràpia antiviral s'hauria d'administrar en tots aquells pacients amb HBsAg positiu amb o sense replicació viral activa, independentment del nombre i tipus d'immunosupressor administrat (incloent corticoesteroids, immunomoduladors o biològics)<sup>96</sup>.

En pacients HBsAg positius es recomana que la profilaxi de la reactivació pel VHB s'administri des de 7 dies abans de l'iniciï de la quimioteràpia, mantenint-se de 6 mesos a 1 any després del tractament complert quimioteràpic, degut a la possible reactivació viral que pot ocórrer un cop finalitzat el tractament immunosupressor<sup>96,92,93,97</sup>. En pacients amb MII, el tractament antiviral profilàctic es recomana iniciar-lo de 1 a 3 setmanes prèvies a la introducció dels immunosupressors mantenint-lo fins a uns 6 mesos després de la seva supressió<sup>37,51,95,98</sup>.

L'estratègia de maneig mes apropiada, en pacients amb risc d'una possible reactivació del VHB, és actualment incerta. La simple monitorització de les transaminases i de la CV del VHB sembla ser una conducta correcta en alguns

pacients, però ni la freqüència ni l'efectivitat d'aquesta estratègia està provada. A més a més, la teràpia antiviral pot no ser eficaç immediatament en la supressió de la replicació viral i en la prevenció del dany hepàtic irreversible en alguns pacients. La lamivudina, l'únic fàrmac utilitzat en estudis randomitzats per la profilaxis de reactivació del VHB, s'associa a una alta aparició de resistències durant l'ús prolongat (un 30% el primer any i un 70% en 5 anys)<sup>93</sup>, comportant una reactivació en pacients amb teràpia prolongada amb un fàrmac anti-TNF<sup>37</sup>. Per tant, mentre que la lamivudina pot ser apropiada per un tractament quimioteràpic curt, en la MII els tractaments poden ser indefinits. Els règims immunosupressors a la MII difereixen significativament d'aquells utilitzats en els tractaments quimioteràpics. Primer, el tipus de fàrmacs utilitzats a la MII, a excepció dels corticoesteroids, difereixen dels utilitzats en règims quimioteràpics i per tant no es pot saber si els fàrmacs de la MII són més o menys potents en la inducció de la reactivació del VHB. En segon lloc, la durada del tractament administrat a la MII pot ser indefinit, i per tant el risc de reactivació potser totalment diferent al que es detecta usant pautes curtes de tractament immunosupressor, encara que aquest sigui de gran potència. I aquest fet ha d'influir inevitablement en l'elecció del tractament profilàctic de la reactivació pel VHB.

A pesar de no haver estat avaluats en la profilaxis de reactivació del VHB, en teràpies immunosupressores prolongades, els fàrmacs antivirals com adefovir, tenefovir i entecavir, podrien ser els més idonis a utilitzar. Tenefovir i entecavir tenen els índexs de resistència més baixos durant un tractament perllongat i una major potència antiviral i són, per tant, els agents antivirals preferits pel tractament de la infecció crònica pel VHB<sup>93</sup>. En aquest sentit l'entecavir es

prefereix a l'adefovir per la seva ràpida actuació i l'absència de nefrotoxicitat. S'ha reportat recentment l'ús de l'entecavir en el tractament d'una reagudització del VHB en un pacient afectat de MC<sup>99</sup>. L' IFN-alfa és millor evitar-lo per dues raons; primer per que pot empitjorar el curs de la MC, i en segon lloc, que aquest fàrmac pot causar supressió medul·lar addicional a la produïda per fàrmacs administrats per al control de la malaltia com els derivats tiopurínics<sup>95</sup>.

### **3.7. TRACTAMENT DEL VHC AL PACIENTS AMB MII.**

L'efecte del tractament antiviral, tant en monoteràpia (IFN) com en terapia combinada (IFN+RIB), als pacients amb MII i infecció pel VHC sembla ser similar al que s'observa als individus infectats sense MII. En aquest sentit, alguns autors han demostrat que els pacients amb MII i infecció concomitant pel VHC, que han estat tractats amb IFN no pegilat en monoteràpia, tenen similars resultats (en termes de resposta viral sostinguda) que els controls no afectats per MII<sup>13</sup>. Altres autors han analitzat l'eficàcia del IFN-PEG + RIB en pacients amb MC i infecció crònica pel VHC, conclouent que l'eficàcia és comparable a la reportada en pacients sense MC<sup>96,13,100</sup>.

L'ús d'antivírics en aquests pacients està indicada de forma general quan es compleixen tots els criteris establerts de tractament de la infecció crònica pel VHC, tenint en compte que en el context de tractament concomitant amb un anti-TNF per MII, s'han descrit exacerbacions de la MII<sup>100</sup>.

El risc d'exacerbació de la MII quan s'administra IFN per al tractament de la hepatitis per VHC ha estat des de fa temps un motiu de preocupació.

La MC és caracteritzada per una resposta immune Th1, on l'IFN és la citocina essencial d'aquest tipus de resposta immune. Es desconeix si té un paper patogènic o si per al contrari exerceix un efecte immunoregulator. Però, en qualsevol cas, s'han reportat 2 casos de brots de la MC en pacients tractats amb IFN $\alpha$  i en els quals es va produir una estimulació d'aquesta resposta immune Th1<sup>101</sup>. Per tant, s'ha suggerit que el tractament amb IFN per una hepatitis crònica pel VHB o VHC en un pacient amb MC, no seria generalment recomanable, donat que aquest fàrmac pot fer una exacerbació de la MII<sup>95,102,103</sup>. De tota manera, això roman controvertit, donat que d'altres autors no han pogut confirmar aquest efecte negatiu de l'IFN sobre la MC<sup>28,59,62,65</sup>. Schetzer et al<sup>100</sup>, van analitzar la tolerabilitat de l'INF + RIB en pacients amb hepatitis crònica pel VHC i MC, i van concloure que la simptomatologia gastrointestinal podia temporalment empitjorar (6 de 11 pacients amb MC van augmentar els símptomes relacionats amb la MC), sent aquests brots fàcilment controlats amb un tractament mèdic curt (corticoesteroids, 5ASA, o antibiòtics). Aquest autors conclouen per tant que el tractament antiviral amb IFN+RIB pot ser donat en pacients infectats pel VHC i MC, d'una manera raonablement segura, per prevenir a llarg termini les possibles seqüeles d'una hepatitis crònica.

En contrast amb el que s'ha descrit a la MC, diversos casos reportats han suggerit un potencial benefici de l'IFN a la CU<sup>104,105,106,107</sup>. En canvi, a una revisió de la Cochrane que inclou 3 estudis prospectius de l'ús de l' IFN a la CU, conclou que l'IFN no és una teràpia efectiva per la CU<sup>108</sup>. S'han reportat casos de pacients amb CU i infecció concomitant pel VHB que havien rebut IFN, afectant de forma menys negativa el curs de la CU que de la

MC<sup>13,101,109,110</sup>. En canvi hi ha d'altres casos reportats que han observat un primer brot de CU durant el tractament amb IFN o una exacerbació d'una CU ja existent (o de MII amb predomini de CU)<sup>59,60,66,68,104,111,112,113,114,115</sup>. En un d'aquests casos, l'administració de sulfasalazina va permetre al pacient rebre l'IFN sense un nou brot de CU, suggerint per tant, el possible efecte del tractament amb sulfasalazina en pacients amb CU complicada per l'administració d'IFN<sup>111</sup>.

Una revisió recent realitzada per Horn et al<sup>115</sup> sobre el tractament del VHC en el context d'una MII, conclou que l'IFN no sembla empitjorar el curs d'una MII estable en pacients en tractament de manteniment. Aquesta afirmació es sustenta en dos estudis; un estudi retrospectiu realitzat per Cottone et al<sup>112</sup> on es van revisar aquells pacients amb MC (7) i CU (7) que van rebre tractament amb IFN en monoteràpia pel VHC o VHB durant 6 mesos. Tots els pacients excepte dos van romandre inactius des de l'inici del tractament i tant sols un d'aquests pacients va patir un brot lleu durant el tractament. El segon estudi cas-control també va suggerir que l'IFN és segur en pacients amb MII i infecció crònica pel VHC<sup>13</sup>. Bargiggia et al, van tractar amb IFN en monoteràpia, 10 pacients amb MC i 11 amb CU (en remissió o activitat molt lleu de la malaltia abans de l'inici de l'INF), no patint cap pacient un empitjorament de l'índex d'activitat de la seva MII durant el tractament amb IFN o en els 12 mesos posteriors.

Pel que fa als efectes secundaris del tractament antiviral en pacients amb MII no s'han observat diferències en comparació amb els controls sense MII, tractats amb IFN-alfa per la infecció pel VHC<sup>13,116</sup>. Encara que, Peyrin-Biroulet et al<sup>117</sup>, van reportar 8 casos de pancitopènia greu en pacients que rebien AZA

per la seva MII i RIB + IFN-PEG pel VHC. En 2 d'aquests pacients, es van monitoritzar prospectivament els nivells de metabòlits de l'AZA, trobant un augment dramàtic en els nivells dels metabòlits metilats que acompanyava la mielotoxicitat. Recentment s'han reportat resultats similars per Chaparro et al<sup>118</sup>, en el cas d'un pacient amb MC inicialment tractat amb AZA i rebent posteriorment IFN-PEG + RIB, presentant pancitopènia. Aquets resultats suggereixen que la RIB pot interactuar amb el metabolisme de l'AZA, augmentant el risc de mielotoxicitat. Tenint en compte totes aquestes observacions, la decisió d'administrar conjuntament tractament amb RIB i anàlegs purínics, s'hauria d'individualitzar, i en cas necessari s'haurien de seguir els pacients amb una estricta monitorització.

En resum, l'IFN és en general un fàrmac segur en pacients amb hepatitis crònica pel VHC i MII en remissió clínica, i per tant la teràpia de tractament pel VHC no sembla empitjorar el curs de la MII quan aquesta es troba controlada i en tractament de manteniment. L'administració conjunta de RIB i fàrmacs tiopurínics s'ha de mirar d'evitar sempre que sigui possible.

### **3.8. HISTÒRIA NATURAL DE L'HEPATOPATIA PEL VHB I VHC I LA POSSIBLE INFLUÈNCIA DELS IMMUNOSUPRESSORS.**

Fins la realització de la present tesis doctoral, no existia a la literatura cap estudi que avalués la possible influència dels tractaments immunosupressors, utilitzats amb les pautes habituals de tractament de la MII, en l'evolució natural de l'hepatopatia pel VHB i VHC. En aquest apartat tractarem per separat l'evolució natural de l'hepatopatia pel VHB i VHC i el paper que pot tenir el

tractament immunosupressor després d'un trasplantament hepàtic en la progressió a una cirrosi hepàtica i per consegüent en el possible desenvolupament d'un HCC.

### **3.8.1. Hepatitis B**

La història natural de la infecció crònica pel VHB és complexa, i les persones infectades poden passar per diverses fases. Els pacients es poden moure des d'un estat d'elevada CV sense malaltia hepàtica fins a una malaltia hepàtica activa, seguit d'un període d'inactivitat, i passar molts anys després a una malaltia activa. La progressió a fibrosis avançada pot ser ràpida, lenta o episòdica. Durant el període d'inactivitat, la inflamació hepàtica, la fibrosis i eventualment la cirrosi precoç, pot aparèixer si la malaltia es reactiva. Per tant la hepatitis crònica pel VHB és una condició dinàmica i és difícil predir que li passarà a un individu en concret amb aquesta infecció crònica durant el pas del temps.

S'ha descrit que els pacients amb infecció crònica pel VHB poden presentar de 1 a 4 fases: 1) estat de tolerància immune (HBeAg positiu + alts nivells DNA-VHB amb ALT normal i mínima inflamació histològica hepàtica); 2) hepatitis crònica HBeAg positiu (HBeAg positiu + alts nivells DNA-VHB amb ALT elevada); 3) portador inactiu del HBsAg (HBeAg negatiu + baix nivells de DNA-VHB amb ALT normal); o 4) hepatitis crònica HBeAg negatiu (HBeAg negatiu + DNA-VHB i ALT elevats).

Aquells pacients amb una infecció crònica pel VHB tenen un risc més elevat de desenvolupar un HCC, sent més freqüent en el sexe masculí (ratio de 3:1 a 4:1

respecte sexe femení), edat avançada, història familiar HCC, presència de cirrosi i coinfecció amb el VHC<sup>119</sup>.

La majoria d'estudis que avaluen la història natural de l'evolució de l'hepatopatia per VHB basen el diagnòstic de cirrosi en l'aparició de signes de descompensació hepàtica, ja que en la majoria d'ells no es disposa de biòpsia hepàtica confirmatòria. En estudis clínics longitudinals la incidència global de desenvolupament de cirrosi hepàtica és de 2-3% per any. Els factors de risc d'aquesta evolució són l'edat avançada, la presència de l'HBeAg i els nivells elevats d'ALT. La incidència anual de CH en pacients hepatitis crònica HBeAg negatiu pot arribar a ser del 8 al 10%, en comparació amb el 2 al 5% en aquells amb hepatitis crònica HBeAg positiu. Aquest fet es pot explicar donat que els pacients amb una hepatitis crònica HBeAg negatiu representen, en general, una fase tardana en la història natural de la infecció crònica pel VHB, sent aquets pacients de major edat i amb una malaltia hepàtica més avançada<sup>120</sup>.

El percentatge de supervivència en pacients amb cirrosi compensada és del 84% i el 68% als 5 i 10 anys respectivament, disminuint aquest percentatge al 14% als 5 anys en pacients amb cirrosi descompensada<sup>119</sup>. En pacients amb cirrosi compensada, la supervivència està inversament relacionada amb la positivitat del HBeAg, i per tant una seroconversió del mateix, amb supressió de la replicació viral, incideix de manera directa en la millora de la supervivència disminuint el risc de descompensació hepàtica.

En resum els factors de risc més importants per desenvolupar un HCC i/o CH són: sexe masculí, edat avançada, DNA-VHB > 2000 UI/mL en persones majors de 40 anys, genotips C i F1, història familiar HCC, mutació BCP en el genoma del VHB i presència de cirrosi. Entre els factors de risc amb menys



evidència s'inclouen l'abús important d'alcohol o tabac i l'exposició a l'aflatoxina. Factors de risc amb poca evidència actual o amb evidència conflictiva són: la presència d'esteatosi hepàtica, DNA-VHB > 2000 UI/mL en persones menors de 40 anys, i la presència de la mutació PC del genoma del VHB<sup>119</sup>.

Respecte al tractament immunosupressor i la possible influència negativa que pot ocasionar en l'evolució natural del VHB, disposem de la informació reportada en pacients post- trasplantats hepàtics i la seva evolució a cirrosi. En un recent estudi realitzat per Beckebaum et al<sup>121</sup> es van analitzar 104 pacients trasplantats amb infecció crònica pel VHB i als quals s'administrava com tractament immunosupressor de base tacrolimus o ciclosporina i 3 mesos de corticoesteroids post-TH. En alguns pacients durant el seguiment es van afegir altres tractaments immunosupressors com el micofenolat, l'AZA o esteroides. La evolució a cirrosi hepàtica en l'òrgan trasplantat va ocórrer en 8 pacients durant un període de seguiment de 5 anys (7,7%) i en 10 pacients (9,6%) durant el període complet de seguiment (5,3 anys de mitja  $\pm$  4,5 anys). Curiosament l'ús perllongat de micofenolat (> 12 mesos) es va associar a un baix risc de cirrosi comparat amb els que l' havien rebut durant un curt temps ( $p = 0,033$ ). El fet d'haver rebut anàlegs nucleòtids o nucleòsids i tenir una CV amb DNA-VHB >  $10^3$  c/mL, en el moment del TH, van mostrar una associació independent sobre l'aparició de cirrosi, inversa en el primer cas i directa en el segon. A més, la recurrència de la infecció pel VHB, el tractament profilàctic amb anàlegs nucleòtids o nucleòsids i l'aparició de complicacions biliars es van trobar com d'altres factors de risc associats a l'aparició de cirrosi durant el seguiment post-TH.

### **3.8.2. Hepatitis C**

Les persones afectes d'una infecció crònica pel VHC tenen un risc de progressió de la seva malaltia hepàtica, caracteritzada per una contínua inflamació hepatocel·lular i un augment de la fibrosis, seguit de l'aparició d'una cirrosis inicialment compensada, que després es pot descompensar, per acabar finalment amb un HCC. Aquesta seqüència es prolonga durant un període de 2 a 4 dècades, amb una gran variabilitat personal. En una recent revisió realitzada per Seef<sup>122</sup> sobre la història natural del VHC s'avaluen les dades de diferents estudis realitzats abans de l'any 2001 i després del 2001. Dintre d'aquells realitzats abans del 2001 hi ha els estudis prospectius on l'evolució a cirrosis varia des de 7 a 15,6% durant un període de 7,6 a 16 anys. En els estudis retrospectius la CH es detecta entre el 17-55% en un període molt ampli de seguiment de 9 a 29 anys. En un d'aquests estudis la mitjana de temps per desenvolupar una CH va ser de 21,2 anys i de HCC de 29 anys. En estudis retrospectius/prospectius la CH va ser identificada en el 0,3-5,9% dels pacients amb una mitja de seguiment de 9 a 35 anys, sent del 15% en un estudi durant 45 anys de seguiment, amb un 1,9% de HCC.

Dintre dels estudis retrospectius realitzats després de l'any 2001 es detecten percentatges de CH que varien des del 2,4 fins al 39% durant un període de seguiment de 15 a 34 anys.

Un estudi més recent, realitzat per Thein et al<sup>123</sup>, investigadors de Canadà i Austràlia, mitjançant metanàlisis i metarregressió de 111 articles, van calcular una prevalença general de CH després de 20 anys de la infecció del 16%.

Respecte als factors de risc de progressió de la malaltia, en pacients amb infecció crònica pel VHC, van trobar que una infecció en edat jove i el sexe femení estaven associats a una lenta progressió de la malaltia hepàtica. Dintre dels factors afavoridors d'evolució a CH es troben la co-infecció amb el VIH, VHB i esquistosomiasis, així com l'associació a l'hemocromatosi, alcohol i tabac.

Els pacients amb una infecció crònica pel VHC que estan immunodeprimits, ja sigui per una co-infecció pel VIH o per tractaments immunodepressors, tenen un major risc (x 2 vegades) de progressió a desenvolupar una CH, que els pacients immunocompetents<sup>122</sup>.

S'ha reportat que del 8% al 44 % dels pacients post-TH presentaran una CH entre els 5 i els 10 anys respectivament<sup>124</sup>. En un estudi realitzat per Gallegos-Orozco et al<sup>125</sup>, es van analitzar 200 pacients post-TH per una infecció crònica pel VHC, estudiant la progressió de la fibrosi hepàtica en 170 d'aquests pacients i obtenint un 25% de fibrosi estadi  $\geq 2$  als 12 mesos. L'aparició de fibrosi repercutia de forma directa sobre la supervivència, observant que aquells pacients amb un estadi fibrosi  $\leq 1$  als 12 mesos, l'índex de mortalitat global als 7 anys era del 5,5% vs 25,6% dels que tenien una fibrosi  $\geq 2$  als 12 mesos ( $p=0.001$ ). L'edat del donant va ser el factor més significativament associat a la gravetat de la fibrosi, amb una edat més jove de  $36,3 \pm 15,5$  anys quan l'índex de fibrosi  $\leq 1$  als 12 mesos vs una edat de  $43,2 \pm 14,5$  anys quan l'índex de fibrosi  $\geq 2$  als 12 mesos, ( $p=0.01$ ).

En l'estudi realitzat per Iacob et al<sup>124</sup>, es van analitzar 168 pacients post-TH pel VHC, obtenint un percentatge de CH durant els primers 5 anys post-TH del 16%. Com factors de risc associats al desenvolupament de CH durant els 5 primers

anys, l'edat del donant, el sistema histocompatibilitat HLA-DR3 del receptor i l'aparició de colestasis precoç, es van relacionar de forma estadísticament significativa. No es van observar diferències en l'aparició de cirrosi entre els diversos fàrmacs immunosupressors administrats (tacrolimus, corticoesteroids, ciclosporina, micofenolat o AZA), tal com ha estat reportat en d'altres estudis.

### **3.9. INFECCIÓ OCULTA PEL VHB**

La infecció oculta pel VHB es defineix com la persistència del DNA-VHB en el fetge de pacients amb HBsAg negatiu<sup>126</sup>. Existeixen evidències que aquesta infecció oculta pot tenir un impacte clínic important, afavorint la progressió de fibrosi hepàtica i el desenvolupament HCC en pacients amb altres factors de dany hepàtic, com la infecció pel VHC<sup>127</sup>. La co-infecció pel VHC i per la infecció per un virus que porti una mutació en el gen S (scape mutants) produint un HBsAg no reconegut per algunes marques comercials pot donar lloc a falsos negatius en l'anàlisi del HBsAg. Malgrat que les guies americanes de la AASLD recomanen cribratge de la infecció del VHB amb HBsAg i anti-HBs, també s'ha recomanat cribratge d'aquesta infecció amb el anti-HBc per detectar una possible infecció oculta del VHB<sup>10,96</sup>.

En pacients amb MII que reben o han de rebre una teràpia immunosupressora, s'ha de tenir en compte que poden presentar una reactivació per una possible infecció oculta del VHB. Aquestes reactivacions s'han reportat repetidament en pacients amb malalties neoplàsiques hematològiques tractats amb quimioteràpia<sup>128,129,130,131</sup>. Per la qual cosa, aquells pacients amb anti-HBc positiu, han de ser vigilats pel la possibilitat de ser portadors d'una infecció oculta pel VHB<sup>132,133</sup>. En l'estudi realitzat per Raimondo et al<sup>132</sup> avaluen la

infecció oculta realitzant biòpsies hepàtiques a 98 individus sense malaltia hepàtica sotmesos a intervencions quirúrgiques abdominals. Tots ells presentaven marcadors negatius pel VHC i per l' HBsAg. El DNA-VHB va ser detectat en el fetge de 16 dels 98 casos (16,3%), dels quals 10 tenien l'anti-HBc positiu (62,5%) versus 6 dels 82 pacients (7,3%) amb tots els marcadors del VHB negatius. Per tant, encara que amb una baixa prevalença, la infecció oculta pel VHB pot donar-se en aquells pacients amb tots els marcadors negatius pel VHB i sense malaltia hepàtica coneguda.

La informació publicada a la MII sobre el potencial perill de reactivació d'aquells pacients amb anti-HBc positiu sotmesos a teràpia immunosupressora<sup>10</sup> és molt escassa. Només es té constància d'un sol cas reportat a la literatura d'un pacient amb MC que va patir una reactivació del VHB amb marcadors anti-HBc positiu i l'HBsAg negatiu, al ser tractat amb teràpia combinada corticoesteroids més IFX<sup>36</sup>. Per aquest motiu, l'ús sistemàtic de tractament antiviral en pacients anti-HBc positiu i HBsAg, no es recomana de forma general<sup>27,134</sup>. Aquesta actitud contrasta amb l'adoptada en pacients que reben tractament quimioteràpic, particularment rituximab. Degut a que els casos reportats de reactivació del VHB han estat molt greus en aquests pacients, el tractament antiviral preventiu està recomanat si es detecta un anti-HBc sense HBsAg, seguint la mateixa pauta establerta que per als pacients amb infecció crònica pel VHB (HBsAg positius)<sup>135,136</sup>.

Tot i que a la MII l'actitud és diferent, els pacients amb anti-HBc positius amb o sense anti-HBs durant un tractament immunosupressor, han de ser sotmesos a una monitorització periòdica de la funció hepàtica i dels nivells de DNA-VHB, donada la major possibilitat de ser portadors d'una infecció oculta pel

VHB<sup>132,133,137</sup>. D'igual forma els pacients HBsAg positius tractats amb profilaxi antiviral han de ser també periòdicament monitoritzats perquè tot i que el tractament preventiu redueix dràsticament el nombre i gravetat de les reactivacions, no aconsegueix erradicar-les totalment<sup>91</sup>.

## **4.HIPÒTESIS I OBJECTIUS**

#### **4.1. HIPÒTESIS DE TREBALL**

La infecció pel VHB i VHC és més freqüent en els pacients amb MII que en la població general de referència, en relació al fet d'estar sotmesos a procediments invasius per la seva malaltia. El tractament immunosupressor administrat als pacients amb MII pot reactivar una infecció concomitant pel VHB i VHC. La vigilància, prevenció i tractament d'aquesta infecció millora l'evolució d'aquests pacients.

#### **4.2. OBJECTIUS**

1) L'objectiu del primer estudi va ser avaluar la prevalença de la infecció pel VHB i VHC en una àmplia població de pacients amb MII de diferents àrees geogràfiques d'Espanya, i estudiar els possibles factors de risc associats.

2) L'objectiu del segon estudi va ser avaluar l'efecte del tractament immunosupressor i el fàrmacs biològics sobre l'evolució de la infecció pel VHB i VHC.



## **5. RESULTATS**

## **RESULTATS DEL PRIMER ESTUDI: ESTUDI REPENTINA I**

### **Prevalença i factors relacionats amb la infecció pel virus de les hepatitis B i C a la malaltia inflamatòria a Espanya: estudi nacional multicèntric.**

(Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. Am J Gastroenterol 2009; 104: 57-63).

#### **Descripció de la població amb MII**

Es van incloure de forma consecutiva un total de 2076 pacients amb MII (1043 homes, 1033 dones; edat mitjana de 44,1±0,32 anys). D'aquests pacients, 928 tenien una CU, 1128 una MC i 20 una colitis indeterminada. El número de pacients inclosos per cada hospital anava des de 22 a 276.

El temps mig des del diagnòstic de la MII fins a la inclusió a l'estudi va ser de 100 mesos (límits de 0-819 mesos). El 28% dels pacients havien estat sotmesos a una cirurgia relacionada amb la MII i el 79% havien sigut tractats amb fàrmacs immunosupressors. Durant el període de seguiment, el 53% dels pacients havien tingut una activitat màxima de la malaltia catalogada de moderada, i greu en el 24%, i la majoria presentaven una evolució en forma de brots (75%). A la taula 6, es mostren les característiques clíniques dels pacients amb MII, d'acord amb la classificació de Montreal<sup>138</sup>.

#### **Prevalença dels marcadors d'infecció pel VHB i VHC**

En el total de pacients estudiats amb MII, es va trobar una positivitat d'infecció global pel VHB o VHC del 9,7%. A la taula 7 es detalla la distribució dels diferents marcadors virals.

Pel VHB es va trobar un baix percentatge de positivitat de l'HBsAg i de l'Anti-HBc, tant a la CU com a la MC. Catorze pacients amb MII van tenir l'HBsAg positiu, 14,3% i 57,1% dels quals, amb HBeAg i el DNA-VHB positius respectivament.

Trenta set pacients amb MII van tenir l'anti-VHC positiu, sent el 58,8% dels quals positius pel RNA-VHC.

El 12% dels pacients amb MII van presentar marcadors de vacunació eficaç [MC:115 pacients (12,9%) i CU: 81 pacients (11,1%)]. L'edat mitja de pacients amb MII i marcadors de vacunació eficaç va ser significativament menor que la dels pacients sense marcadors de vacunació eficaç ( $30,9 \pm 0,78$  anys vs  $45,5 \pm 0,37$  anys;  $p < 0.000$ ). De fet el 56,5% dels pacients més joves de 27 anys eren positius per l'anti-HBs amb l'Anti-HBc negatiu, m'entres tant sols eren positius el 12,3% del pacients més grans de 27 anys.

### **Paràmetres analítics de funció hepàtica**

Deu dels 14 pacients amb HBsAg positiu presentaven uns paràmetres analítics de funció hepàtica completament normals. En els restants 4 casos, 2 presentaven elevació ALT/AST i FA, 1 cas de la GGT i 3 d'ells augment de bilirrubina. En canvi, una alta proporció de pacients amb el VHC tenien alteració de les proves de funció hepàtica. Dels 37 pacients amb l'anti-VHC positiu, 17 tenien alteració de la biologia hepàtica consistent en elevacions d'ALT/AST en 14 casos, 2 casos d'elevació de la bilirrubina i 7 casos amb alteracions de la GGT i la FA.

### **Factors de risc per la infecció**

No es van trobar diferències estadísticament significatives en el percentatge de pacients amb infecció pel VHB i VHC entre la MC i la CU (taula 7). Per aquesta raó l'anàlisi dels diferents factors de risc per la infecció present i passada pel VHB i VHC es va realitzar conjuntament. A la taula 8, es mostren els diferents factors de risc que a l'anàlisi univariant van mostrar una associació amb l'existència d'infecció actual o passada pel VHB amb una  $p \leq 0,1$ . Aquests factors es van incloure posteriorment a l'anàlisi multivariant. Tant sols l'edat amb una OR 1,04 (IC 95%: 1,02-1,06;  $p=0,000$ ), la història familiar d'hepatitis amb una OR 2,5 (IC 95%: 1,3-4,7;  $p=0,006$ ) i una activitat moderada-greu de la malaltia amb una OR 2,5 (IC 95%: 1,02-6,1;  $p=0,046$ ), van ser factors de risc independents per la infecció pel VHB (anàlisis de regressió logística).

Quan es van estudiar únicament aquells pacients amb infecció actual pel VHB (HBsAg positius), l'únic factor de risc independentment associat a la infecció, a l'anàlisi multivariant, va ser l'antecedent familiar d'infecció pel VHB amb una OR 8,1 (IC 95%: 2,4-27,3;  $p=0,001$ ) (taula 9).

A la taula 10 s'exposen les variables relacionades pel VHC, incloses a l'anàlisi multivariant. Els factors de risc independents per la infecció pel VHC van ser l'antecedent de transfusió amb una OR 2,7 (IC 95%: 1,2-5,9;  $p=0,015$ ) i l'ús d'antibiòtics amb una OR 2,7 (IC 95%: 1,1-6,3;  $p=0,03$ ).

Per avaluar l'impacte de la determinació sistemàtica de marcadors d'VHC als bancs de sang, es va analitzar la prevalença d'infecció pel VHC abans i després de 1991. Es va trobar una pèrdua de la significació estadística de la variable transfusió sanguínia si aquesta va ser administrada després de 1991

(infecció pel VHC abans del 1991: 1,4% per als no transfosos vs 13,7% per als transfosos,  $p>0.0005$ ; i infecció pel VHC al 1991 o després: 1,4% per als no transfosos vs 1,9% per als transfosos,  $p=0,432$ ).

**Distribució de casos amb marcadors virals positius en els diferents hospitals participants** (taula 11)

En cap hospital es va trobar un pic d'incidència d'infecció pel VHB, en canvi en 3 hospitals es va observar un pic d'incidència d'infecció pel VHC. En dos d'aquests hospitals amb un número de pacients inclosos menor de 50, podia ser explicable per l'atzar. En el tercer hospital, amb 276 pacients inclosos, es van analitzar les mateixes variables de l'anàlisi univariant i multivariant pel total de pacients amb MII, per valorar si la infecció per VHC es podia considerar una infecció nosocomial. Les úniques variables amb significació estadística van ser les transfusions amb una OR de 4,2 (IC 95%: 1,2-14;  $p=0,02$ ) i la història de parella amb hepatitis amb una OR de 10 (IC 95%: 1,5-64,8;  $p=0,015$ ). Aquestes associacions es van perdre quan es van tornar a analitzar les dades excloent aquells pacients transfosos abans del 1991.

## **RESULTATS DEL SEGON ESTUDI: ESTUDI REPENTINA II**

### **Disfunció hepàtica relacionada pel virus hepatitis B i C en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal tractats amb tractament immunosupressor.**

(Loras C, Gisbert JP, Minguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gut 2010; 59:1340-6).

### **Característiques demogràfiques dels pacients amb MII i disfunció hepàtica relacionada amb els immunosupressors**

Es van incloure un total de 162 pacients amb infecció pel VHB i VHC (74 amb CU i 88 amb MC; 96 homes, 66 dones; amb una edat mitja de 51,1±1,1 anys). La mitjana de temps des del diagnòstic de la MII a la inclusió va ser de 144 mesos (límits de 12-672). Durant el període de seguiment, el 50% dels pacients havien tingut una activitat màxima de la malaltia catalogada de moderada, i greu en el 36,6%, i la majoria (73%) presentaven un curs en forma de brots. A la taula 12, es mostren les característiques clíniques dels pacients amb MII, d'acord amb la classificació de Montreal<sup>139</sup>.

Un total de 104 pacients presentaven marcadors d'infecció pel VHB i 74 pel VHC, i 16 pacients tenien marcadors ambdós infeccions. A la taula 13 es descriu la freqüència dels diferents marcadors virals trobats.

Els pacients van rebre una mitjana de 2,9 tandes d'immunosupressors (límits de 1-11) i 78 pacients (48,1%) van rebre  $\geq 2$  immunosupressors simultàniament. En 124 pacients (76,5%) la immunosupressió va ser prolongada (definida per un període  $>$  a 3 mesos de teràpia de manteniment). El 84% dels pacients van rebre corticoesteroids, el 69% AZA, el 24% IFX, el 8%

ciclosporina, el 7% ADA, el 5,6% MTX, el 1,9% tacrolimus i el 0,6% certolizumab.

A la taula 14 es mostren els percentatges de disfunció hepàtica i insuficiència hepàtica en els pacients amb HBsAg i RNA-VHC positius.

La freqüència de DH en els pacients amb infecció pel VHB va ser significativament major que en els pacients amb infecció pel VHC ( $p=0,045$ ). A més, l'aparició d'insuficiència hepàtica en pacients amb DH pel VHB va ser significativament més freqüent que en aquells pacients amb infecció pel VHC ( $p=0,049$ ).

### **Disfunció hepàtica relacionada amb el VHB**

La DH es va observar en 9 dels 25 pacients amb HBsAg positiu (36%). A l'anàlisi univariant, cap dels factors clínics o terapèutics avaluats es van relacionar de forma estadísticament significativa amb la DH (taula 15), encara que es va observar una major tendència a la reactivació en aquells pacients amb un DNA-VHB positiu, en aquells tractats amb més d'un immunosupressor i en aquells pacients amb immunosupressió prolongada. En canvi, aquells pacients que havien rebut tractament profilàctic antivíric van mostrar una tendència a menor incidència de DH. De les variables incloses a la taula 15, el número d'immunosupressors i el tractament preventiu antivíric, es van considerar com els factors clínics més importants, i per tant es van incloure en l'anàlisi multivariant. El fet de rebre  $\geq 2$  immunosupressors concomitantment va ser l'únic factor relacionat de forma significativa amb la reactivació pel VHB amb una OR 8,75 (IC 95%:1,16-65,66). A més, mitjançant el model de risc proporcional de Cox i utilitzant el número d'immunosupressors com a covariable,

el haver estat tractat amb  $\geq 2$  immunosupressors va augmentar de forma estadísticament significativa el número de reactivacions en comparació amb el fet d'haver rebut un immunosupressor o cap (taula 16). A la figura 1, es mostren les corbes de reactivació relacionades amb l'exposició a 0, 1 i  $\geq 1$  immunosupressors (p general de 0,011).

A la taula 17, es mostren els tipus d'immunosupressors administrats, el tractament profilàctic antivíric rebut, l'evolució dels pacients amb reactivació i els canvis de tractament de la MII, relacionats amb la reactivació.

En canvi, la majoria dels 16 pacients amb HBsAg positiu que no van reactivar, van ser tractats amb tant sols un immunosupressor, durant un període curt de temps i/o amb tractament profilàctic antivíric (taula 18).

No es va detectar cap cas de DH entre els pacients HBsAg negatius / anti-HBc positius amb o sense anti-HBs. Encara que en un d'aquests casos, positiu per l'anti-HBc i l'anti-HBs, es va detectar en dues ocasions el DNA-VHB en sang perifèrica durant un tractament amb AZA + IFX. Els enzims hepàtics van romandre dintre de la normalitat i l'anti-HBs es va negativitzar durant els pics de virèmia, suggerint l'existència d'una infecció oculta pel VHB (figura 2).

Tant sols en 2 casos addicionals es va detectar un augment de les transaminases relacionada amb el tractament amb corticoesteroids, i encara que l'associació podia suggerir una probable reactivació, no es va disposar de l'anàlisi dels nivells del DNA-VHB en aquests pacients.



### **Disfunció hepàtica relacionada amb el VHC**

La DH es va observar en 8 dels 51 pacients amb el RNA-VHC positiu (15,7%), i no es va observar en cap cas una reaparició del RNA-VHC en pacients amb l'anti-VHC positiu i RNA-VHC negatiu inicialment. En 6 dels 8 pacients es va observar un clar augment de la replicació viral relacionada amb el tractament immunosupressor, sent probable en els dos pacients restants (1 amb un clar augment en la CV sense hipertransaminasèmia i l'altre amb un clar augment d'ALT però amb l'RNA-VHC no disponible). Donada la baixa taxa de DH en el pacients amb infecció pel VHC, no es van realitzar altres anàlisis per avaluar possibles factors de risc relacionats. A pesar d'això caldria remarcar, que dels 8 pacients amb DH relacionada amb el tractament immunosupressor, 7 havien rebut tant sols tractament amb corticoides i l'altre cas havia sigut tractat amb AZA. En tots els casos el curs de la DH va ser molt lleu, excepte un cas que va morir d'insuficiència hepàtica mentre rebia tractament amb corticoides. Aquest pacient també presentava marcadors positius pel anti-HBc sense anti-HBs i anticossos contra el virus de la immunodeficiència humana (SIDA).

### **Cirrosis hepàtica en els pacients amb MII sota tractament immunosupressor i infecció pel VHB i VHC.**

Un 16% dels pacients amb l'HBsAg positiu (4 de 25) van desenvolupar CH després d'una mitja de  $13,5 \pm 4,2$  anys des del diagnòstic de la infecció pel VHB. No es va detectar cap cas de CH entre els pacients amb l'anti-HBc positiu sense l'HBsAg.

Entre els 74 pacients amb els marcadors del VHC positius, 8 (10,8%) van desenvolupar una CH després d'una mitja de temps de  $16,7 \pm 4,8$  anys des del diagnòstic de la infecció pel VHC. Un cas va desenvolupar un CHC.

No es va trobar cap tipus de relació entre l'ús de tractament immunosupressor sol o en combinació i el desenvolupament de CH. Ni tampoc es va trobar cap tipus de relació entre la duració del tractament immunosupressor i l'aparició de CH (taula 19).

## **6.DISCUSSIÓ**

L'estudi que va impulsar la realització d'aquesta tesi doctoral, prèviament esmentat a la introducció<sup>14</sup>, va demostrar en una cohort de 80 pacients amb MII tractats amb IFX que l'existència d'una infecció pel VHB podia comportar un risc de reactivació greu en un percentatge elevat de casos. Alguns estudis, a més, havien suggerit que la MII podia representar una situació de risc per a la infecció per virus hepatotrops. Aquest augment de la prevalença suggeria que aquestes infeccions virals podien ser malalties nosocomials facilitades pel fet que els pacients amb MII han de ser sotmesos a proves invasives (endoscòpies, cirurgia, ingressos hospitalaris) amb una freqüència superior a la població general.<sup>9</sup> L'escassa literatura sobre aquest tema, que semblava donar suport a aquesta hipòtesi, va fer que ens plantegéssim inicialment la necessitat de saber la prevalença real al nostre medi de la infecció pel VHB i VHC en pacients amb MII. Aquest fet va fer impulsar la realització del primer estudi de la present tesi doctoral per tal d'avaluar la prevalença de la infecció pel VHB i el VHC a la MII i els possibles factors de risc relacionats amb la infecció per tal de conèixer la magnitud del problema. La possibilitat de l'existència d'una prevalença augmentada d'aquestes infeccions plantejava a més una qüestió preocupant i era la possibilitat de reactivacions relacionades amb el tractament immunosupressor, fet que va impulsar la realització del segon estudi.

Amb el primer estudi plantejat de forma multicèntrica, amb hospitals de tot l'Estat espanyol, es va reportar la sèrie més àmplia de pacients amb MII on s'avalua la prevalença de la infecció pel VHB i VHC. La prevalença de la infecció pel VHB que es va obtenir en aquest estudi és inferior a la reportada prèviament en una cohort italiana de pacients amb MC, on troben un 2,1% de positivitat pel HBsAg i un 10,9% per l'anti-HBc<sup>9</sup>. A més a més, en aquest estudi

van trobar una alta prevalença dels marcadors virals pel VHB sent més important a la MC que a la CU<sup>9</sup>. En canvi, en el present estudi no es van observar diferències entre les dues malalties (positivitat per l'HBsAg del 0,6% i 0,8% i per l'anti-HBc positivitat del 7,1% i 8% en MC i CU respectivament). Pel que fa a la infecció pel VHC en el nostre estudi, el percentatge d'infecció als pacients amb MII (1,3% a la CU i 2,3% a la MC) són similars o més baixos que els resultats reportats prèviament als pacients amb MII, els quals varien des del 0,6% al 10,9% per la CU i des del 1,2% al 7,4% per la MC<sup>9,11,13</sup>. Tal com s'ha comentat a la introducció, la prevalença de les infeccions virals en una població determinada, depèn no únicament dels factors de risc específics relacionats amb la infecció sinó també amb aquells de la població de referència. Les dades epidemiològiques de les que disposem en els estudis realitzats en els últims 10 anys a Espanya, mostren que el percentatge d'infecció pel VHC varia des del 1 al 2,6%<sup>2,3,4,6,7,8</sup>, la qual cosa és similar als resultats obtinguts en aquest estudi en pacients amb MII. Pel que fa al VHB, al present estudi varem trobar una baixa prevalença als pacients amb MII en comparació a la població general de referència espanyola, en la qual varia des del 0,7 al 1,7 per l'HBsAg i des del 8,7 al 10,6 per l'anti-HBc<sup>2,3,4,5</sup>. Poden existir diverses explicacions per trobar aquesta baixa prevalença inesperada pel VHB i el VHC en pacients amb MII, considerada inicialment una malaltia de risc per les infeccions virals hepàtiques, comparada amb la població general de referència. En primer lloc, s'ha produït en els darrers anys un clar descens en les infeccions virals hepàtiques, particularment pel VHB, des de la publicació els últims 5-10 anys dels estudis epidemiològics poblacionals espanyols<sup>5</sup>. En segon lloc, és lògic pensar que aquells pacients que pateixen una malaltia crònica com la MII, intentin evitar

conductes de risc que puguin desencadenar un empitjorament en el seu estat de salut. En aquest sentit, les dades obtingudes en el nostre estudi sobre la freqüència d'abús de drogues endovenoses i conductes sexuals de risc en els pacients amb MII (0,2% i 2% respectivament), són clarament inferiors a les dades reportades en les enquestes epidemiològiques poblacionals del 2003 fetes per l'Institut Nacional d'Estadística (INE;www.ine.es) en la població general a Espanya (0,9% i 17% respectivament).

A l'anàlisi univariant en el nostre estudi es va trobar relació entre alguns procediments invasius (IQ) i factors relacionats amb la severitat de la malaltia (ús de fàrmacs immunomoduladors, antibiòtics, ingressos hospitalaris) i les infeccions virals hepàtiques (tant pel VHB com pel VHC). Es va trobar també una associació estadísticament significativa, a l'anàlisi multivariant, entre l'administració d'antibiòtics i la infecció pel VHC. Aquests resultats suggereixen que en alguns casos, es pot produir una pèrdua dels mecanismes de prevenció, traduint l'existència d'una possible infecció nosocomial. A pesar de tot això, la baixa prevalença trobada pel VHB i VHC en el total de pacients amb MII, junt amb la important associació trobada en l'anàlisi multivariant amb factors ambientals familiars, suggereix que en els hospitals de l'estat espanyol les mesures preventives contra aquestes infeccions funcionen, en general, correctament. A més a més, la relació estadísticament significativa de la infecció pel VHC amb les transfusions sanguínies es perd si aquestes es van administrar després del 1991, que és quan es va fer obligatori l'anàlisi de l'anti-VHC en als bancs de sang.

La baixa prevalença de vacunació eficaç pel VHB en pacients amb MII, és similar a la dels estudis prèviament publicats<sup>20</sup>, i això mereix tenir-ho en

compte, donat que la infecció pel VHB als pacients amb MII, pot representar un important problema pel maneig de la malaltia. Les reactivacions greus i amb risc vital, relacionades amb els tractaments immunosupressors i amb els tractaments biològics, semblen ser la norma si no s'administra un tractament preventiu concomitant<sup>14,16,28,31-56,99</sup>. Per tant, l'estat de la vacunació pel VHB en els pacients amb MII, hauria de ser avaluada en el moment del diagnòstic de la malaltia. A més la vacunació s'hauria d'administrar el més aviat possible en aquells malalts amb anti-HBs negatiu, ja que no s'hauria de produir cap mort per una malaltia evitable. Afortunadament, la implementació de la vacunació pel VHB en la població general a Espanya<sup>5</sup>, confirmada per la major proporció de vacunació eficaç en els pacients joves, podrà minimitzar el risc d'infecció i complicacions en un futur.

Un altre aspecte a considerar, es que quan es planteja una teràpia immunosupressora, s'ha de tenir en compte que els pacients amb una MII poden presentar una reactivació d'una infecció oculta pel VHB. Aquesta situació, que com hem definit prèviament a la introducció, és més freqüent en aquells individus amb marcadors de contacte previ amb el VHB (anti-HBc positiu sense anti-HBs), representa en la nostre sèrie un 7-8%. Les reactivacions per una infecció oculta pel VHB s'han reportat repetidament en pacients amb malalties hematològiques malignes tractats amb quimioteràpia<sup>128,129</sup>, i també en un pacient amb MC tractat amb IFX<sup>36</sup>. Actualment, amb la realització del segon dels estudis inclosos en la present tesis doctoral, sabem que la freqüència de reactivació d'aquests pacients és baixa.

Amb el segon estudi realitzat, presentem la sèrie de pacients més àmplia on s'avalua l'evolució de la infecció pel VHB i el VHC en pacients amb MII i la relació amb els tractaments immunosupressors. Hem observat que la DH en pacients amb MII tractats amb fàrmacs immunosupressors és més freqüent i severa en els pacients amb infecció pel VHB que en aquells amb infecció pel VHC. Aquests resultats són concordants amb els reportats prèviament a la literatura en pacients que reben tractament quimioteràpic per malalties hematològiques malignes<sup>25,26</sup>. A part de no disposar de dades en pacients amb MII, aquesta informació és important pels clínics, donat que el tipus, duració i combinació d'immunosupressors difereix dels usats a la teràpia oncològica i en d'altres malalties que requereixen immunosupressors.

En aquest sentit, la majoria dels pacients infectats pel VHB que van reactivar, havien rebut tractament amb  $\geq 2$  immunosupressors durant un període llarg de temps, eren positius pel DNA-VHB i/o no havien rebut tractament preventiu antivíric. Però de tots aquests factors, a l'anàlisi multivariant, l'únic relacionat de forma estadísticament significativa amb la reactivació pel VHB, va ser la combinació de  $\geq 2$  tractaments immunosupressors. De fet, en estudis previs, la combinació d'immunosupressors va ser considerada com el factor de risc més important relacionat en l'aparició de patir malalties oportunistes de novo i/o reactivacions d'infeccions latents en pacients amb MII<sup>140,141</sup>. En el nostre estudi, l'actitud terapèutica adoptada en la majoria de pacients durant el seguiment després de la reactivació, va ser l'administració del mínim tractament immunosupressor possible per mantenir la remissió de la MII, junt amb un tractament profilàctic antiviral.



La majoria de casos reportats a la literatura de DH en pacients amb infecció pel VHB i VHC relacionats amb un tractament immunosupressor per la MII, s'han relacionat amb l'administració IFX<sup>14,16,28,33-40,99</sup>. En canvi, en el nostre estudi demostrem que cap immunosupressor en particular, està més implicat en el desenvolupament de DH, la qual es desenvolupa per la combinació de tractament immunosupressor. En aquest sentit, tots els casos reportats a la literatura de reactivació del VHB relacionats amb un fàrmac anti-TNF, van ocórrer en pacients que no rebien l'anti-TNF en monoteràpia, sinó amb un tractament immunosupressor combinat.

Nosaltres vàrem observar una tendència a un menor percentatge de reactivació del VHB entre aquells pacients que havien rebut tractament profilàctic antiviral. Aquests resultats són concordants amb els estudis previs publicats que demostren l'eficàcia del tractament profilàctic antivíric en la prevenció de la reactivació del VHB en pacients immunodeprimits<sup>91</sup>. Probablement en el nostre estudi, la significació estadística no es va aconseguir degut al reduït nombre de pacients que rebien tractament profilàctic. Aquest fet, atribuït en part a la inclusió d'una sèrie històrica de pacients diagnosticats abans de la disponibilitat i utilització sistemàtica de fàrmacs antivírics com la lamivudina. De fet, la lamivudina va començar a ser utilitzada en el tractament de la infecció crònica pel VHB a l'any 1995<sup>142</sup>, i va ser aprovada per l'Agència Europea del Medicament al 1999. A més fins fa molt poc, hi ha hagut un buit de coneixement sobre el risc de la reactivació del VHB en pacients amb MII tractats amb fàrmacs immunosupressors, la qual cosa ha comportat una baixa percepció del perill potencial. Fins el 2005, no hi va haver unes recomanacions

sobre el cribatge de la infecció pel VHB i VHC, en les guies de MII per pacients que requerien un tractament immunosupressor<sup>143</sup>.

El que es desprèn clarament d'aquest estudi és que independentment del nombre i tipus de tractament immunosupressor administrat, tots aquells pacients amb l'HBsAg positiu haurien de rebre tractament profilàctic antivíric abans d'iniciar un tractament immunosupressor. De fet, es va observar una certa diferència significativa entre els períodes en els que els pacients rebien un immunosupressor en comparació amb aquells períodes sense tractament immunosupressor. Aquests resultats suggereixen que el risc de reactivació pel VHB està relacionat amb la magnitud de la immunosupressió.

Per contra, en els pacients amb anti-HBc positiu sense anti-HBs, el baix percentatge de reactivació probable i no confirmada (2 de 63 pacients, 3,13%), sense casos d'insuficiència hepàtica, aniria en contra de realitzar de forma sistemàtica un tractament profilàctic antiviral. Aquesta actitud difereix de les recomanacions realitzades pels pacients sota tractament quimioteràpic, particularment rituximab. En aquests pacients, el tractament preventiu antiviral està recomanat si l'anti-HBc es detecta, independentment de la pèrdua del HBsAg, basat en la descripció de casos a la literatura de reactivació severa en aquesta situació<sup>135</sup>. A pesar d'això, cal fer una monitorització amb controls analítics de la funció hepàtica i el DNA-VHB, de forma periòdica en pacients anti-HBc positius amb o sense anti-HBs durant un tractament immunosupressor, donat que la infecció oculta pel VHB és més freqüent en aquest grup en particular<sup>132,133</sup>. En el nostre estudi, en un cas tractat amb IFX + AZA, es va confirmar una infecció oculta pel VHB, donat que es va detectar el DNA-VHB en dues ocasions en sang perifèrica sense evidència de reactivació.

Degut al disseny retrospectiu d'aquest estudi, la nostra recomanació sobre els pacients amb anti-HBc positiu i MII que reben tractament immunosupressor, necessita ser confirmada per un estudi prospectiu dissenyat de forma apropiada, com el que actualment està en curs (estudi REPENTINA III). No obstant, posteriorment a la publicació del segon estudi de la present tesi doctoral, s'ha publicat un estudi realitzat en pacients amb malalties reumatològiques tractats amb immunosupressors, on es confirma que la freqüència de reactivació en pacients amb infecció oculta és molt baixa<sup>144</sup>

Pel que respecta al VHC, es va observar una lleu DH en el 15,7% dels pacients amb RNA-VHC positiu, la majoria dels quals es va relacionar amb un tractament corticoide en monoteràpia i en un cas amb AZA. L'únic cas que va evolucionar amb una DH severa i insuficiència hepàtica amb mort del pacient, també presentava simultàniament marcadors positius per l'anti-HBc i VIH. Encara que no en tenim la certesa complerta, probablement aquest pacient presentava una infecció oculta pel VHB, que va contribuir a la DH. La infecció oculta pel VHB freqüentment ocorre en pacients amb co-infecció per VIH/VHC, produint una tòrpida evolució de la malaltia hepàtica<sup>127,145,146</sup>.

La distinció entre DH relacionada amb el tractament immunosupressor i la DH relacionada amb el VHB i VHC, pot ser difícil en aquells pacients amb reactivació probable però no confirmada. A pesar d'això, en el nostre estudi, tots els casos amb reactivació probable (2 VHC, 2 anti-HBc i 1 HBsAg), van ser tractats amb corticoides, fàrmacs no relacionats amb hepatotoxicitat.

En l'estudi actual, la proporció de pacients amb CH i el temps mig per desenvolupar-la, tant per la infecció pel VHB com pel VHC, es va trobar dintre dels límits habituals reportats, tenint en compte la història natural d'ambdues

infeccions. En aquest sentit, la progressió a CH és similar a la prèviament reportada en pacients infectats immunocompetents<sup>119,122</sup>. Per tant, l'administració de tractament immunosupressor no sembla influir negativament en el curs de l'evolució a CH en pacients amb MII. Això contrasta, amb les observacions reportades en pacients immunodeprimits post TH, en els quals s'ha suggerit un major progressió a CH relacionada amb el tractament immunosupressor<sup>121,124</sup>.

## **7.CONCLUSIONS**

- 1) La prevalença de les infeccions pels VHB i VHC és similar a la MII a la de la població general de referència, i és més baixa del que prèviament s'havia publicat.
- 2) L'escassa relació de la infecció pel VHC i VHB amb els procediments invasius i ingressos hospitalaris suggereix que aquestes infeccions rarament s'adquireixen en l'àmbit hospitalari al nostre país.
- 3) Es detecta un baix percentatge de vacunació eficaç pel VHB, el que obliga a intensificar els programes de vacunació en aquests pacients.
- 4) La DH en pacients amb MII tractats amb immunosupressors, és més freqüent i greu en els pacients amb infecció pel VHB que en el pacients amb infecció pel VHC.
- 5) La immunosupressió combinada va ser l'únic factor predictiu independent de reactivació pel VHB.
- 6) Es va detectar un baix percentatge de reactivació probable i no confirmada, sense casos d'insuficiència hepàtica, en pacients amb anti-HBc positiu sense HBsAg (possible infecció oculta).
- 7) El percentatge de CH en pacients amb MII infectats amb el VHB i VHC és similar a la reportada per la història natural d'aquestes infeccions, i no sembla estar influenciada per la immunosupressió utilitzada en aquests pacients.

## 8. TAULES

**TAULA 1. PREVALENÇA DELS DIFERENTS MARCADORS DEL VHB I VHC EN PACIENTS AMB MII**

Autor	Any	País	Pacients	HBsAg %	Anti-HBs %	Anti-HBc %	VHC %	Comentari
Katsanos K et al <sup>16</sup>	2010	Grècia	308 MC 145 CU	1.3 MC 2.9 CU			0 MC 1.3 CU	- VHB i C similars a la població.
Chevaux JB et al <sup>10</sup>	2010	Nord-Est França	252 MC 63 CU	0.79 MC 1.59 CU	48.9 MII	2.78 MC 1.59 CU	0.79 MC 1.59 CU	- VHB i C similars a la població. - Baix % vacunació VHB.
Tolentino Y et al <sup>12</sup>	2008	Rio de Janeiro	102 MC 74 CU	0 MC 5.4 CU	-	12.7 MC 22.9 CU	-	- IQ no augmenta risc VHB. - Prevalença més alta que la població.
Bargiggia S et al <sup>13</sup>	2005	Itàlia	302 MC 211 CU	-	-	-	6.2 MC 10.9 CU	- 21 MII (10 MC / 11 CU) tractats Interferó
Esteve M et al <sup>14</sup>	2004	Espanya	80 MC	3.75	-	-	1.2	- Pacients seleccionats per tractament amb IFX
Biancone et al <sup>9</sup>	2001	Itàlia	332 MC 162 CU	2.1 MC 0.64 CU	14.4 MC 15.8 CU	10.9 MC 11.5 CU	7.4 MC 0.6 CU	- Alta prevalença VHB a la MC. - VHC augmentat en pacients joves amb MC x IQ.
Longo F et al <sup>11</sup>	2000	Niça	74 MC 43 CU	-	-	-	5.98 MII	- VHC augmentat i relacionat amb transfusions
Broome U et al <sup>15</sup>	1994	Estocolm	142 CU	3.52	-	-	5.6	- Tots pacients transfosos.

MC: malaltia de Crohn; CU: colitis ulcerosa; MII: malaltia inflamatoria intestinal; IQ: intervenció quirúrgica; IFX: infliximab.

**TAULA 2. EVOLUCIÓ DELS PACIENTS AMB MII I INFECCIÓ PEL VHB**

Autor	Any	Nº pac	MII	Tractament	Tractament hepatitis	Evolució MII	Evolució hepatitis	Comentari
Katsanos K et al <sup>16</sup>	2010	6	MC CU	AZA, IFX	LAM profilàctica LAM (3 p)	Remissió	Lleu alteració AST-ALT o CV	Monoteràpia AZA o IFX
Sacco R et al <sup>99</sup>	2010	2	MC	AZA, Corticoids	Entecavir	Remissió	Reactivació, 1 cas disfunció hepàtica amb ascites	Bona evolució amb entecavir
Zeitz J et al <sup>40</sup>	2009	1	CU	Prednisona, AZA			TH	Hepatitis fulminant
Ojiro K et al <sup>38</sup>	2008	1	MC	IFX, 6-MP	LAM	Remissió	Reactivació temporal	Stop IFX temporalment fins resposta lamivudina
Colbert C et al <sup>39</sup>	2007	1	MC	IFX, AZA, Prednisona	LAM	Brot	Mort	Hepatitis fulminant post stop tract
Madonia S et al <sup>36</sup>	2007	1	MC	IFX, prednisolona	LAM	Igual	Seroconversió	Infecció oculta (HBsAg neg)
Millonin G et al <sup>35</sup>	2006	1	MC	IFX, AZA	LAM	Remissió	Favorable	Subfulminant hepatitis amb EH
Ueno Y et al <sup>34</sup>	2005	1	MC	IFX (infusió única)	-	Remissió	Favorable	Elevació AST/ALT
Del Valle M et al <sup>33</sup>	2004	1	MC	IFX	LAM profilàctica	Remissió	No canvis	No efecte de IFX en el VHB
Esteve M et al <sup>14,37</sup>	2004/ 2007	1	MC	IFX, AZA	-	Remissió	Favorable	React VHB
		1			-		Mort	
		1			LAM profilàctica		Reactivació VHB mutat Cirrosis	+ adefovir
Biancone L et al <sup>28</sup>	2002	4	MC	AZA, corticoids, IFX (1p)	-	Remissió	Favorable	1 brot post stop corticoids, 1 IQ

MC: malaltia de Crohn; CU: colitis ulcerosa; MII: malaltia inflamatoria intestinal; IQ: intervenció quirúrgica; IFX: infliximab; AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; LAM: lamivudina; CV: carga viral; TH: trasplant hepàtic; EH: encefalopatia hepàtica.



**TAULA 3. EVOLUCIÓ DELS PACIENTS AMB VHB I TRACTAMENT AMB ANTI-TNF PER UNA ETIOLOGIA DIFERENT A LA MII**

Autor	Any	Nº pac	Diagnòstic	Tractament	Tractament hepatitis	Evolució hepatitis
Vassilopoulos et al <sup>41</sup>	2010	14	Varis	Anti-TNFs	LAM prof	Bona
Chung et al <sup>42</sup>	2009	8	Varis	Anti-TNFs	Entecavir 1 pacient x react lleu	Bona
Wendling et al <sup>43</sup>	2009	4	Esp. An	Anti-TNFs	2 pacients LAM prof / 2 LAM tract	Bona
Li et al <sup>44</sup>	2009	3	A. Reum	ADA	No	Bona
			A. Reum	ETN		
			A. Reum	ETN, ADA		
Robinson et al <sup>45</sup>	2009	1	A. Reum	ETN,ADA	No	Bona
Montiel et al <sup>46</sup>	2008	1	Esp.An	ETN	LAM	Bona
Benucci et al <sup>47</sup>	2008	1	A. Reum	ETN	LAM prof	Bona
Cansu et al <sup>48</sup>	2008	2	A. Reum	ETN	No	Bona
			Esp. An	ETN		
Kaur et al <sup>49</sup>	2008	1	A.Reum	ADA, ETN	LAM	Bona
Sakellariou et al <sup>50</sup>	2007	2	Esp.An	IFX	LAM	Bona
Roux et al <sup>51</sup>	2006	3	A.Reum	ETN,ADA	LAM prof	Bona
			A.Reum	ADA	LAM prof	Bona
			Esp.An	IFX	LAM prof	Bona
Nuñez et al <sup>52</sup>	2006	1	Psoriasi	IFX	LAM- adefovir prof	-
Anelli et al <sup>53</sup>	2005	1	A. Reum	IFX	-	Bona
Wendling et al <sup>54</sup>	2005	1	Esp.An	IFX	LAM	Bona
Oniankitan et al <sup>55</sup>	2004	1	Esp.An	IFX	LAM prof	Bona
Calabrese et al <sup>56</sup>	2004	1	A.Reum	IFX	LAM prof	Bona
Otsuni et al <sup>31</sup>	2003	1	A.Reum	IFX	LAM	Bona
Michea et al <sup>32</sup>	2003	1	Still	IFX	LAM	TH

IFX: infliximab; ETN: etanercept; ADA: adalimumab; LAM: lamivudina; TH: trasplant hepàtic. A. Reum: artritis reumatoide; Esp.An: espondilitis anquilosant; Still: malaltia de Still.

**TAULA 4. EVOLUCIÓ DELS PACIENTS AMB MII I INFECCIÓ PEL VHC**

Autor	Any	Nºpac	MII	Tractament	Tractament hepatitis	Evolució MII	Evolució hepatitis	Comentari
Katsanos K et al <sup>16</sup>	2010	2	CU	AZA, corticoids	-	Remissió	CHC	12 anys hepatitis / 5 anys AZA
				IFX			Bona	-
Abdelmalek et al <sup>59</sup>	2007	1	MC	IFX	IFN PEG + RIB	Remissió	Cirrosi compensada	Ok tract concomitant IFN + IFX
Tursi et al <sup>60</sup>	2007	1	CU	Corticoids	IFN PEG + RIB	Remissió	Bona	Resposta tractament
Watanabe et al <sup>61</sup>	2006	1	CU	Prednisona	IFN PEG + RIB	Brot	Bona	Stop tract INF
Sacedo-Mora et al <sup>62</sup>	2006	1	CU	AZA	IFN PEG + RIB	Remissió	Bona	Resposta tractament
Alderson et al <sup>63</sup>	2005	1	CU	AZA, IFX	IFN PEG + RIB	Aspergilosis múltiple	Lista TH	Fallo resp x aspergilosis
Khalil et al <sup>64</sup>	2005	1	MC	AZA	IFN PEG + RIB	Brot	Bona	-
Holtman et al <sup>65</sup>	2003	2	MC	AZA, IFX	-	Remissió	Bona	No alteració hepàtica.
Sawada et al <sup>66</sup>	2003	1	CU	Prednisona	IFN	Remissió	Bona	Stop tract INF
Biancone et al <sup>28</sup>	2002	1	MC	IFX	-	Remissió	Bona	No reactivació
Niki et al <sup>67</sup>	2001	1	CU	Corticoids	IFN	Brot	Bona	Brot CU durant IFN
Campbell et al <sup>68</sup>	2001	1	MC	IFX	IFN	Remissió	Bona	No resposta a IFN
Mavrogiannis et al <sup>69</sup>	2001	1	CU	Corticoids	IFN	Brot	Bona	Stop IFN

MC: malaltia de Crohn; CU: colitis ulcerosa; MII: malaltia inflamatoria intestinal; IFX: infliximab; AZA: azatioprina; IFN: interferó; IFN PEG: interferó pegilat; RIB: ribavirina; CHC: carcinoma hepatocel.lular; TH: trasplant hepàtic.

**TAULA 5. EVOLUCIÓ DELS PACIENTS AMB VHC I TRACTAMENT AMB ANTI –TNF PER UNA ETIOLOGIA DIFERENT A LA MII**

<b>Autor</b>	<b>Any</b>	<b>Nºpac</b>	<b>Diagnòstic</b>	<b>Tractament</b>	<b>Tractament hepatitis</b>	<b>Evolució hepatitis</b>
Giannitti et al <sup>70</sup>	2009	7	A. Reum	Anti-TNFs + Ciclosporina	-	Bona
Li et al <sup>44</sup>	2009	8	A. Reum	IFX/ADA/ETN	No	Bona / 1p lleu react
Cassano et al <sup>71</sup>	2008	1	Psoriasi	ETN	No	Bona
Ferri et al <sup>72</sup>	2008	31	A. Reum	IFX/ADA/ETN	No	Bona
Cavazzana et al <sup>73</sup>	2008	6	Varis	ETN	No	Bona
Alcaide et al <sup>74</sup>	2008	1	Psoriasi	ETN	No	Bona
Cansu et al <sup>48</sup>	2008	4	A. Reum	ETN	No	Bona
Linardaki et al <sup>75</sup>	2007	1	Psoriasi	ETN	No	Bona
Bellisai et al <sup>76</sup>	2007	2	A. Reum	ADA / ETN	No	Bona
Aslanidis et al <sup>77</sup>	2007	2	Esp.An	IFX / ADA	No	Bona
Marotte et al <sup>78</sup>	2007	9	Varis	ETN	No	Bona
Roux et al <sup>51</sup>	2006	3	A. Reum	ETN / ADA	No	Bona
Niewold et al <sup>79</sup>	2006	1	A. Reum	ETN	Si	Bona
Rokhsar et al <sup>80</sup>	2006	1	Psoriasi	ETN	No	Bona
De Simone et al <sup>81</sup>	2006	2	Psoriasi	ETN	No	Bona
Cecchi et al <sup>82</sup>	2006	1	Psoriasi	ETN	No	Bona
Parke et al <sup>83</sup>	2004	5	A. Reum	IFX / ETN	No	Bona
Oniankitan et al <sup>55</sup>	2004	1	A. Reum	IFX	No	Bona
Magliocco et al <sup>84</sup>	2004	3	Psoriasi	ETN	1 pac	Bona
Peterson et al <sup>85</sup>	2003	24	A. Reum	ETN / IFX	No	Bona

IFX: infliximab; ETN: etanercept; ADA: adalimumab; A. Reum: artritis reumatoide; Esp.An: espondilitis anquilosant.

**TAULA 6. DISTRIBUCIÓ DELS PACIENTS AMB MII D'ACORD AMB LA CLASSIFICACIÓ DE MONTREAL**

<b>MALALTIA DE CROHN (n=1128)</b>			
<b>Edat al diagnòstic (A)</b>	<b>%</b>		
A1 (≤16 anys)	14		
A2 (17 – 40 anys)	68.6		
A3 (>40 anys)	17.4		
<b>Localització (L)</b>	<b>%</b>	<b>GI alta modificada (L4)</b>	<b>%</b>
L1 (Ili terminal)	31.4	L1+ L4	3.5
L2 (Còlon)	20.3	L2+L4	0.4
L3 (Ileocolon)	41.3	L3+L4	2.3
L4 (GI alta)	0.9		
<b>Comportament (B)</b>	<b>%</b>	<b>Activitat perianal modificada (p)</b>	<b>%</b>
B1 (No-estenasant, no-penetrant)	46.5	B1p	9.7
B2 (Estenosant)	20.1	B2p	3.5
B3 (Penetrant)	12.7	B3p	7.5
<b>COLITIS ULCEROSA (n=928)</b>			<b>%</b>
Proctitis ulcerosa (E1)		17.9	
Afectació esquerre CU (E2)		40.4	
Afectació extensa CU (E3)		41.7	

GI: gastrointestinal; CU: colitis ulcerosa.

**TAULA 7. PREVALENÇA DELS DIFERENTS MARCADORS DEL VHB I VHC**

	<b>HBsAg (%)</b>	<b>Anti- HBs(%)<sup>*</sup></b>	<b>Anti-HBc (%)</b>	<b>Anti- VHC(%)</b>
<b>Malaltia de Crohn n=1128</b>	0.6	17	7.1	2.3
<b>Colitis Ulcerosa n=928</b>	0.8	14.9	8	1.3
<b>Colitis indeterminada n=20</b>	0	17.6	5.3	0

HBsAg: antígen de superfície del VHB; Anti-HBs: anticossos contra l'antigen de superfície del VHB; Anti-HBc: anti-core del VHB; anti-VHC: anticossos contra el VHC.

\* s'inclou els pacients amb vacunació eficaç i infecció passada.

**TAULA 8. FACTORS RELACIONATS AMB LA INFECCIÓ ACTUAL I PASSADA PEL VHB (HBsAg o anti-HBc positius)**

	<b>Marcadors virals negatius</b>	<b>Marcadors virals positius</b>	<b>P</b>
Edat (anys)*	43.5±0.3	53.6±1.3	P=0.000
Ingesta alcohol (%)	4.3	8.2	P=0.061
Hàbitat (rural) (%)	17.1	24.5	P=0.079
Abús de drogues ev (%)	0.05	1.4	P=0.017
Xeringues o agulles no reutilitzables (%)	10.3	22.3	P=0.000
Tractaments odontològics (%)	57.1	78.6	P=0.000
Història familiar d'hepatitis* (%)	7.9	18.6	P=0.001
Història de parella amb hepatitis (%)	1.8	5.8	P=0.008
IQ generals (%)	35.8	56.0	P=0.000
Ingressos generals (%)	31.3	49.6	P=0.000
Ingressos relacionats MII (%)	60.4	75.7	P=0.000
IQ relacionats MII (%)	27.8	35.6	P=0.053
Antibiòtics (%)	40.0	50.0	P=0.021
Esteroids (%)	73.0	84.6	P=0.002
Immunosupressors (%)	79.1	86.7	P=0.030
Activitat moderada-greu MII* (%)	75.8	84.1	P=0.024

Ev: endovenoses; IQ: intervencions quirúrgiques; MII: malaltia inflamatòria intestinal.

\*Factors de risc estadísticament significatius per la infecció pel VHB a l'estudi de regressió logística.

**TAULA 9. FACTORS RELACIONATS AMB LA INFECCIÓ ACTUAL PEL VHB**  
(HBsAg positiu)

%	Marcadors virals negatius	Marcadors virals positius	P
Història familiar d'hepatitis*	8.3	50.0	P= 0.000
IQ generals	35.7	64.3	P= 0.026
Ingressos generals	31.1	62.3	P= 0.016
5 - ASA	86.8	71.4	P= 0.100

IQ: intervencions quirúrgiques. \*Factors de risc estadísticament significatius per la infecció pel VHB a l'estudi de regressió logística.

**TAULA 10. FACTORS RELACIONATS AMB LA INFECCIÓ PEL VHC** (anti-VHC positiu).

	Marcadors virals negatius	Marcadors virals positius	P
Duració de la malaltia (mesos)	100.08±2.1	143.24±18.1	P= 0.004
Transfusions* (%)	11.7	31.4	P= 0.002
Abús de drogues ev (%)	0.1	5.5	P= 0.002
Història familiar d'hepatitis (%)	8.4	20.0	P=0.087
Ingressos relacionats MII (%)	62.4	89.0	P= 0.000
IQ relacionats MII (%)	28.0	47.2	P= 0.015
Antibiòtics* (%)	39.8	71.4	P= 0.000
Immunosupressors (%)	79.4	94.2	P= 0.032

**TAULA 11. CASOS AMB MARCADORS VIRALS POSITIUS EN ELS DIFERENTS HOSPITALS PARTICIPANTS**

<b>HOSPITALS</b>	<b>Tots els pacients</b>	<b>HBsAg n</b>	<b>HBsAg %</b>	<b>Anti-VHC n</b>	<b>Anti-VHC %</b>
Hospital Clínico Universitario, Valencia	276	1	0.36	12	4.34
Hospital de Cabueñes, Gijón	257	2	0.77	1	0.38
Hospital de Cruces, Barakaldo	227	1	0.44	3	1.32
Hospital de la Princesa, Madrid	207	0	0	2	0.96
Hospital Josep Trueta, Girona	200	1	0.5	3	1.5
Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa	181	3	1.65	3	1.65
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid	134	0	0	0	0
Hospital de Galdakao, Vizcaya	100	1	1	1	1
Hospital General de Alicante, Alicante	90	1	1.1	2	2.2
Hospital de Terrassa, Terrassa	76	1	1.3	1	1.3
Hospital Parc Taulí, Sabadell	61	1	1.63	1	1.63
Hospital del Mar, Barcelona	58	0	0	3	5.17
Hospital de St. Llorenç, Viladecans	53	0	0	1	1.8
Hospital Son Dureta, Mallorca	49	1	2	4	8.1
Hospital Donostia, San Sebastián	47	0	0	0	0
Hospital Clínic, Barcelona	38	1	2.6	0	0
Hospital de l'Esperit Sant, Barcelona	22	0	0	0	0



**TAULA 12. DISTRIBUCIÓ DELS PACIENTS AMB MII D'ACORD AMB LA CLASSIFICACIÓ DE MONTREAL**

<b>MALALTIA DE CROHN (n=88)</b>			
<b>Edat al diagnòstic (A)</b>	<b>%</b>		
A1 ( $\leq 16$ anys)	6.8		
A2 (17 – 40 anys)	75		
A3 ( $>40$ anys)	18.2		
<b>Localització (L)</b>	<b>%</b>	<b>GI alta modificada (L4)</b>	<b>%</b>
L1 (Ili terminal)	72.3	L1+ L4	2.3
L2 (Còlon)	25	L2+L4	1.1
L3 (Ileocolon)	39.8	L3+L4	3.4
L4 (GI alta)	1.1		
<b>Comportament (B)</b>	<b>%</b>	<b>Activitat perianal modificada (p)</b>	<b>%</b>
B1 (No-estenasant, no-penetrant)	33	B1p	9.1
B2 (Estenosant)	29.5	B2p	8
B3 (Penetrant)	11.4	B3p	9.1
<b>COLITIS ULCEROSA (n=74)</b>			<b>%</b>
Proctitis ulcerosa (E1)			8.1
Afectació esquerra CU (E2)			35.1
Afectació extensa CU (E3)			56.8

GI: gastrointestinal; CU: colitis ulcerosa.

**TAULA 13. DISTRIBUCIÓ DELS DIFERENTS MARCADORS VIRALS EN PACIENTS AMB MII I INFECCIÓ PEL VHB I VHC**

	<b>HBsAg</b>	<b>Anti-HBc (HBsAg -)</b>	<b>HBeAg</b>	<b>RNA / DNA</b>
VHB (n=88)	23	65	7	NA / 9
VHC (n=58)	NA	NA	NA	40 / NA
VHB + VHC (n=16)	2	14	1	11 / 2

HBsAg: antígen de superfície del VHB; HbeAg: antígen e del VHB; Anti-HBc: anti-core del VHB. VHB: virus de l'hepatitis B; VHC: virus de l'hepatitis C. NA: no aplicable.

**TAULA 14. PERCENTATGES DE DISFUNCIÓ HEPÀTICA I INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA EN PACIENTS AMB MII I INFECCIÓ PELS VHB I VHC**

<b>Infecció viral</b>	<b>Pacients amb DH (%)</b>	<b>Insuficiència hepàtica en pacients amb DH (%)</b>
VHB (n=25 HBsAg +)	9 (36%)	6 (66.6%)
VHC (n=51 RNA-VHC+)	8 (15.7%)	1 (12.5%)

DH: disffunció hepàtica; HBsAg: antígen de superfície del VHB; VHB: virus de l'hepatitis B; VHC: virus de l'hepatitis C.

**TAULA 15. FACTORS RELACIONATS AMB LA DH EN PACIENTS INFECTATS PEL VHB**

	<b>Pacients sense reactivacions (n=9)</b>	<b>Pacients amb reactivacions (n=16)</b>	<b>P</b>
Sexe (masculí/femení) (%)	77.8 / 22.2	68.8 / 31.3	1
Edat (anys) (mitjana±ESM)	46.7±4.2	44.5±2.8	0.843
Malaltia (MC/CU) (%)	77.8 / 22.2	56.2/ 43.8	0.401
DNA-VHB positiu (%)	75	36.4	0.170
2 o més immunosupressors (%)	66.7	25	0.087
Immunosupressió > 3 mesos (%)	77.8	43.8	0.208
Tractament preventiu (%)	11.1	31.3	0.364

MC: malaltia de Crohn; CU: colitis ulcerosa. ESM: error estàndard de la mitja.

**TAULA 16. REACTIVACIONS RELACIONADES AMB ELS PERÍODES D'IMMUNOSUPRESSIÓ (model de risc proporcional de Cox).**

<b>Nº d'immunosupressors (IMM)</b>	<b>Nº de reactivacions</b>	<b>Temps d'exposició*</b>	<b>Hazard-ratio (IC 95%)</b>
0	2	93 (2-432)	-
1	4	13 (2-100)	10.3 (0.9-116)#
> 1	7	10 (4-24)	49.8 (4-594)** °

\*Mesos (Mitjana i límits);

\*\*p=0.002 > 1 IMM vs 0 IMM;

# p=0.059 1 IMM vs 0 IMM;

° p=0.021; HR: 4.3 (1.2 – 14.7) >1 IMM vs 1 IMM

**TAULA 17. REACTIVACIONS DELS PACIENTS AMB INFECCIÓ PEL VHB**

Casos	Immunosupressors	IH	Evolució	Tractament antivíric	Canvis en el tractament de la MII relacionats amb la reactivació
1	Corticoesteroids + AZA	NO	OK	Lamivudina	Stop corticoesteroids AZA manteniment
2	Corticoesteroids	SI	Trasplant hepàtic→ Retrasplant	Lamivudina	Immunosupressió profilàctica del rebuig
3	AZA + Infliximab	SI	OK	Lamivudina● / Adefovir	Stop Infliximab AZA manteniment
4	Corticoesteroids + AZA	SI	Trasplant hepàtic	Lamivudina	Immunosupressió profilàctica del rebuig + Adalimumab
5	AZA + Infliximab	SI	Mort	Lamivudina	NA
6*	Corticoesteroids	NO	OK	-	Stop immunosupressió 5-ASA manteniment
7**	Corticoesteroids / AZA	NO	OK	-	Stop immunosupressió 5-ASA manteniment
8	Corticoesteroids + AZA / Corticoesteroids+AZA+Infliximab	SI	OK	-	Resecció intestí prim Stop immunosupressió
9	Corticoesteroids + AZA	SI	Trasplant hepàtic	Lamivudina	Adalimumab

● Tractament profilàctic \* Probable reactivació \*\* Co infecció amb el VHC  
AZA: azatioprina; NA: no aplicable; IH: insuficiència hepàtica.

**TAULA 18. PACIENTS AMB INFECCIÓ PEL VHB SENSE REACTIVACIONS**

<b>Casos</b>	<b>Immunosupressor</b>	<b>Tractament profilàctic</b>
1	Corticoesteroids**	No
2	Corticoesteroids**	No
3	AZA	Si (Lamivudina)
4	Corticoesteroids+AZA**	No
5	Corticoesteroids**	No
6	Corticoesteroids**	No
7	Corticoesteroids	No
8	Infliximab	No
9	Corticoesteroids**	No
10	Corticoesteroids**	No
11	AZA	Si (Entecavir)
12	Corticoesteroids+AZA / AZA+Infliximab**	No
13	Corticoesteroids / AZA+Infliximab	Si (Lamivudina)
14*	Corticoesteroids+AZA**	Si (Lamivudina)
15	Infliximab	Si (Lamivudina)
16	AZA	No

\*\* Període curt < 3 mesos  
AZA: azatioprina

\* Co infecció amb el VHC

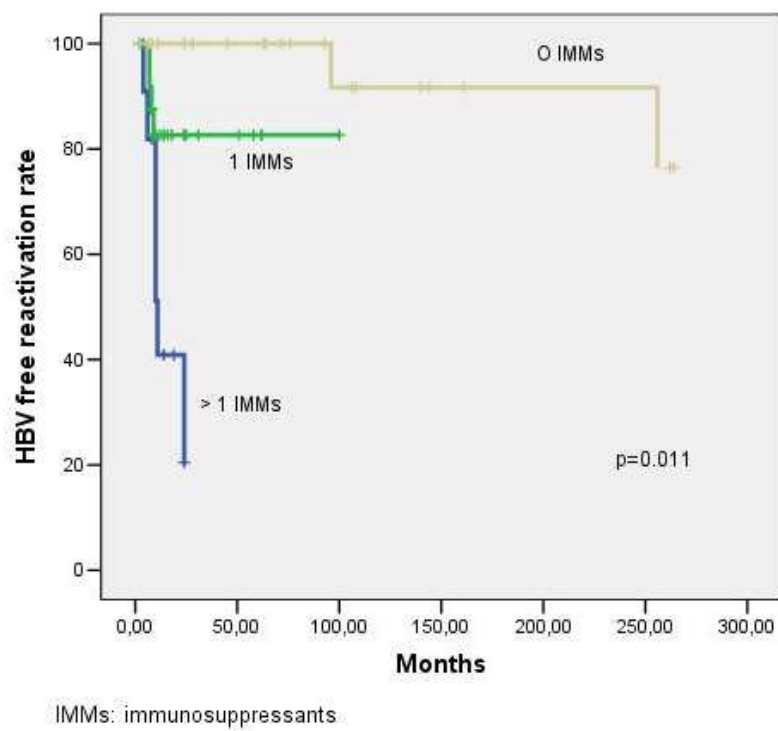
**TAULA 19. ASSOCIACIÓ ENTRE EL DESENVOLUPAMENT DE CIRROSIS I LA IMMUNOSUPRESSIÓ EN PACIENTS AMB INFECCIÓ PEL VHB I VHC**

	<b>No CH</b>	<b>CH</b>	<b>p</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	
Immunosupressió > 3 mesos	76.3 (113/148)	75 (9/12)	0.73
2 o més immunosupressors	47.9 (71/148)	50 (6/12)	0.99

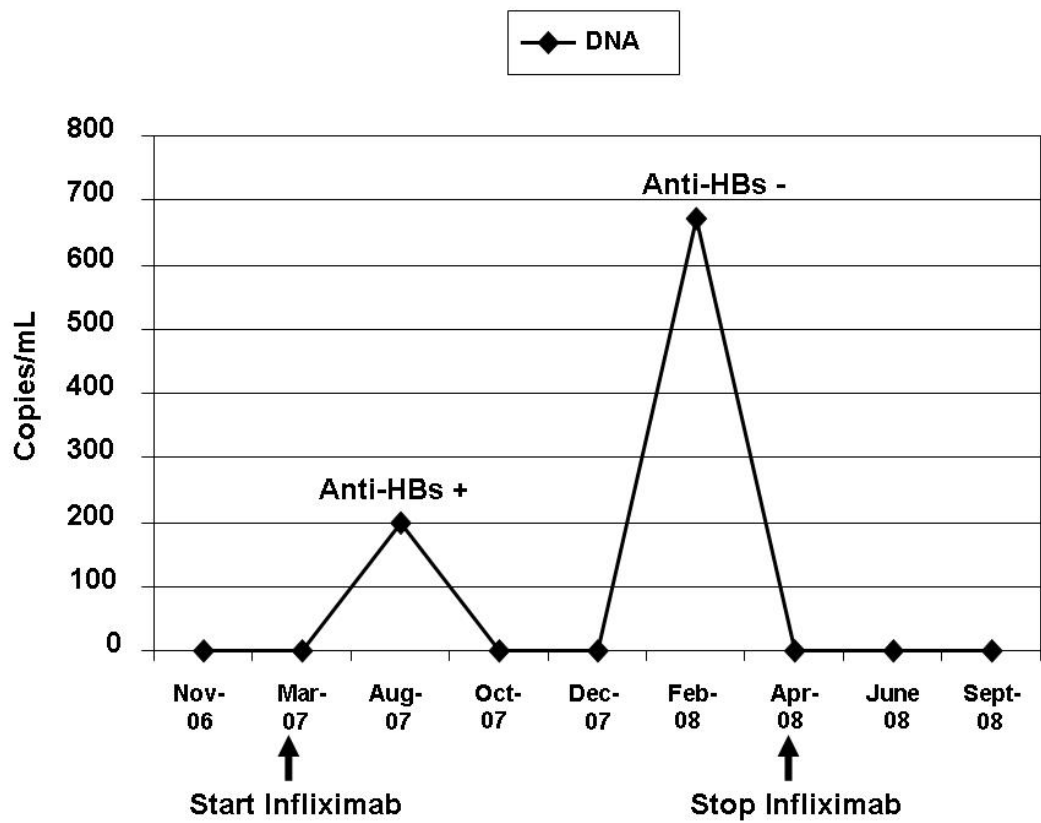
CH: cirrosi hepàtica.

## 9. FIGURES

**FIGURA 1. CORBES DE REACTIVACIÓ DURANT EL TRACTAMENT AMB 0, 1 I MÉS D'UN IMMUNOSUPRESSOR**



**FIGURA 2. EVOLUCIÓ DEL DNA-VHB EN UN PACIENT Anti-HBc POSITIU SENSE HBsAg TRACTAT AMB AZA + IFX**



## 10. BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*. 2010;14:1-21.
- <sup>2</sup> Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin Barc* 2002;119:90-5.
- <sup>3</sup> Garcia Fulgueiras A, Tormo A, Rodriguez T, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in the shoutheast of Spain: an unlinked community based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis* 1996;28:17-20.
- <sup>4</sup> Suarez A, Viejo G, Navascues CA, et al. The prevalence of hepatitis A, B and C viral markers in the population of Gijón between 26 and 65 years old. *Gastroenterol Hepatol* 1997;12:347-52.
- <sup>5</sup> Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007;25:8726-31.
- <sup>6</sup> Riestra S, Fernández E, Leiva P, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of the northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:477-81.
- <sup>7</sup> Sacristán B, Gastañares MI, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC, Yangüela J. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection in a general population from the region of La Rioja, Spain. *Med Clin (Barc)*. 1996; 21;107:331-5.
- <sup>8</sup> Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001;65:688-93.
- <sup>9</sup> Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, et al. Italian Group for the Study of the Colon and Rectum (GISC). Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:287-94.
- <sup>10</sup> Chevaux JB, Nani A, Oussalah A, Venard V, Bensenane M, Belle A, Gueant JL, Bigard MA, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:916-24.
- <sup>11</sup> Longo F, Hebuterne X, Tran A, et al. Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 24:77-81.
- <sup>12</sup> Tolentino YF, Fogaca HS, Zaltman C, Ximenes LL, Coelho HS. Hepatitis B virus prevalence and transmission risk factors in inflammatory bowel disease patients at Clementino Fraga Filho university hospital. *World J Gastroenterol*. 2008;28;14:3201-6.
- <sup>13</sup> Bargiggia S, Thorburn D, Anderloni A, Ardizzone S, Giorgi A, Bianchi Porro G, Parente F. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;1;22:209-15.
- <sup>14</sup> Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.



- 
- <sup>15</sup> Broomé U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sörstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut*. 1994;35:84-9.
- <sup>16</sup> Katsanos KH, Tsiano VE, Zois CD, et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C in Western Balkans: a referral centre study and review of the literature. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010.
- <sup>17</sup> Chang MH. Impact of hepatitis B vaccination on hepatitis B disease and nucleic acid testing in high-prevalence populations. *J Clin Virol*. 2006;36 Suppl1:S45-50.
- <sup>18</sup> Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:359-61.
- <sup>19</sup> Vida Pérez L, Gómez Camacho F, García Sánchez V, Iglesias Flores EM, Castillo Molina L, Cerezo Ruiz A, Casáis Juanena L, De Dios Vega JF. Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Med Clin (Barc)*. 2009;14;132:331-5.
- <sup>20</sup> Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, Frenck RW, Targan SR, Vasiliauskas EA. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1834-40.
- <sup>21</sup> Gupta A, Macrae FA, Gibson PR. Vaccination And Screening For Infections In Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Survey Of Australian Gastroenterologists. *Intern Med J*. 2009 Oct 22.
- <sup>22</sup> Dupont J, Altclas J, Lepetic A, Lombardo M, Vázquez V, Salgueira C, Seigelchifer M, Arndtz N, Antunez E, von Eschen K, Janowicz Z. A controlled clinical trial comparing the safety and immunogenicity of a new adjuvanted hepatitis B vaccine with a standard hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2006;24:7167-74.
- <sup>23</sup> Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine*. 2010;28:623-31.
- <sup>24</sup> Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: The natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1009-1022.
- <sup>25</sup> Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncology* 2002; 3:333-40.
- <sup>26</sup> Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2008;22:117-26.
- <sup>27</sup> Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43:209-20.

- 
- <sup>28</sup> Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Castiglione F, Bresci G, Sturniolo G. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002;122:593.
- <sup>29</sup> Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 504-5.
- <sup>30</sup> Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:191-2.
- <sup>31</sup> Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:686-7.
- <sup>32</sup> Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after Infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30:1624-5.
- <sup>33</sup> del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, *et al.* Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:701-2.
- <sup>34</sup> Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, *et al.* Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;50:163-6.
- <sup>35</sup> Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, *et al.* Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening?. *World J Gastroenterol* 2006 14;12:974-6.
- <sup>36</sup> Madonia S, Orlando A, Scimeca D, *et al.* Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:508-9.
- <sup>37</sup> Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1450-1.
- <sup>38</sup> Ojiro K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto H, Tada S, Ogata H, Iwao Y, Saito H, Hibi T. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol.* 2008;43:397-401.
- <sup>39</sup> Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1453-4.
- <sup>40</sup> Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, Rogler G, Vavricka SR. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology.* 2009;50:653-4.
- <sup>41</sup> Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, Manesis EK, Archimandritis AI. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1352-5.
- <sup>42</sup> Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *J Rheumatol.* 2009;36:2416-20. Oct 1. *Rheumatol.* 2010;37:216
- <sup>43</sup> Wendling D, Di Martino V, Prati C, Toussirot E, Herbein G. Spondyloarthritis and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine.* 2009;76:308-11.
- <sup>44</sup> Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective

- 
- record review of 11 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28:787-91.
- <sup>45</sup> Robinson H, Walker-Bone K. Anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:448-50.
- <sup>46</sup> Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, Casis B, Sánchez F, Rodríguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008;28:718-20.
- <sup>47</sup> Benucci M, Manfredi M, Mecocci L. Effect of etanercept plus lamivudine in a patient with rheumatoid arthritis and viral hepatitis B. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:245-6.
- <sup>48</sup> Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. 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;35:421-4.
- <sup>49</sup> Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Histological evaluation of liver in two rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B and C treated with TNF-alpha blockade: case reports. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1069-71.
- <sup>50</sup> Sakellariou GT, Chatzigiannis I. Long-term anti-TNFalpha therapy for ankylosing spondylitis in two patients with chronic HBV infection. *Clin Rheumatol.* 2007;26:950-2.
- <sup>51</sup> Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology.* 2006;45:1294-7.
- <sup>52</sup> Núñez-Rodríguez MH, Santamaría-Martínez A, Mata-Román L, Caro-Patón A. Reactivation of hepatitis B treated with adefovir after infliximab administration. *Med Clin (Barc).* 2006;15;126:558-9.
- <sup>53</sup> Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, Schena FP, Lapadula G. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2519-20.
- <sup>54</sup> Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, Toussiot E, Miguet JP, Herbein G, Di Martino V. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:788-9.
- <sup>55</sup> Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, Claudepierre P. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004;31:107-9.
- <sup>56</sup> Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63.
- <sup>57</sup> Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S, Chowdhury A, Moriyama N, Nogami C, Miyake T, Niigaki M, Tokuda A, Satoh S, Sakai S, Akagi S, Watanabe M, Fukumoto S. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver.* 1996;16:390-9.
- <sup>58</sup> Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:315-22.

- 
- <sup>59</sup> Abdelmalek MF, Liu C, Valentine JF. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon, ribavirin, and infliximab in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1333-4.
- <sup>60</sup> Tursi A. Rapid onset of ulcerative colitis after treatment with PEG-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1189-90.
- <sup>61</sup> Watanabe T, Inoue M, Harada K, Homma N, Uchida M, Ogata N, Funada R, Hasegawa K, Soga K, Shibasaki K. A case of exacerbation of ulcerative colitis induced by combination therapy with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin. *Gut.* 2006;55:1682-3.
- <sup>62</sup> Salcedo-Mora X, Maté J, Medina J, Nam Cha SJ, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Chronic hepatitis C and Crohn's disease: nosocomial infection treatment with PEG-interferon plus ribavirin. *Digestion.* 2006;73:210-4.
- <sup>63</sup> Alderson JW, Van Dinter TG Jr, Opatowsky MJ, Burton EC. Disseminated aspergillosis following infliximab therapy in an immunosuppressed patient with Crohn's disease and chronic hepatitis C: a case study and review of the literature. *MedGenMed.* 2005;21:7:7.
- <sup>64</sup> Khalil A, Lucidarme D, Desurmont P, Hamdan-Khalil R, Filoche B. [Crohn's disease associated with interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:193-6
- <sup>65</sup> Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:504-5.
- <sup>66</sup> Sawada K, Ohnishi K, Fukunaga K, Shimoyama T. A new treatment for HCV-ulcerative colitis comorbidity intolerant to INF-alpha. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:228-9.
- <sup>67</sup> Niki T, Nishida K, Honsako Y, Matsumura Y, Ueno H, Fujimi T, Sashikata T. [A case of ulcerative colitis along with characteristic features on computed tomography (CT), developed by the treatment with interferon for chronic hepatitis C]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2001;98:399-404.
- <sup>68</sup> Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:191-2.
- <sup>69</sup> Mavrogiannis C, Papanikolaou IS, Elefsiniotis IS, Psilopoulos DI, Karameris A, Karvountzis G. Ulcerative colitis associated with interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;34:964-5.
- <sup>70</sup> Giannitti C, Benucci M, Caporali R, Manganelli S, Bellisai F, Sebastiani GD, Galeazzi M. Efficacy and safety of anti-TNF-alpha therapy combined with cyclosporine A in patients with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:543-6.
- <sup>71</sup> Cassano N, Vena GA. Etanercept treatment in a hemodialysis patient with severe cyclosporine-resistant psoriasis and hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol.* 2008;47:980-1.
- <sup>72</sup> Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, Triolo G, Valentini G, Valesini G; GISEA Group. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol.* 2008;35:1944-9.
- <sup>73</sup> Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, Franceschini F. Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2008;8:104-6.

- 
- <sup>74</sup> Alcaide AJ, Barrera MV, Habicheyn S, López N, Mendiola MV, Herrera E. Safety of etanercept therapy in a patient with psoriasis, Down's syndrome and concomitant hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1514-6.
- <sup>75</sup> Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, Karafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol.* 2007;34:1353-5.
- <sup>76</sup> Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1127-9.
- <sup>77</sup> Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol.* 2007;26:261-4.
- <sup>78</sup> Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:97-9.
- <sup>79</sup> Niewold TB, Gibofsky A. Concomitant interferon-alpha therapy and tumor necrosis factor alpha inhibition for rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2335-7.
- <sup>80</sup> Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:361-2.
- <sup>81</sup> De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1102-4.
- <sup>82</sup> Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J.* 2006;10;12:4.
- <sup>83</sup> Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum.* 2004;15;51:800-4.
- <sup>84</sup> Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:580-4.
- <sup>85</sup> Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078-82.
- <sup>86</sup> Idilman R, Arat M, Soydan E et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral hepatitis* 2004; 11:141-7.
- <sup>87</sup> Liu CJ, Lai MY, Lee PH, Chou NK, Chu SH, Chen PJ et al. Lamivudine treatment for hepatitis B reactivation in HBsAg carriers after organ transplantation: a 4-year experience. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1001-8.

- 
- <sup>88</sup> Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002;36:702-9.
- <sup>89</sup> Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, Cho SH, Han JY, Lee YS. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology*. 2006;43:233-40.
- <sup>90</sup> Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-853.
- <sup>91</sup> 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 Hepat* 2008; 15: 89-102.
- <sup>92</sup> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
- <sup>93</sup> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
- <sup>94</sup> European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
- <sup>95</sup> Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2009; 3: 47-91.
- <sup>96</sup> Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 925-932.
- <sup>97</sup> de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: S3-25.
- <sup>98</sup> Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:20-34.
- <sup>99</sup> Sacco R, Bertini M, Bresci G, Romano A, Altomare E, Capria A. Entecavir for hepatitis B virus flare treatment in patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 242-245.
- <sup>100</sup> Scherzer TM, Stauffer K, Novacek G, Steindl-Munda P, Schumacher S, Hofer H, et al. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 742-748.
- <sup>101</sup> Villa F, Rumi MG, Signorelli C, Saibeni S, Del Ninno E, Ferrero Bogetto S, et al. Onset of inflammatory bowel diseases during combined alpha-interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1243-1245.
- <sup>102</sup> Khalil A, Lucidarme D, Desurmont P, Hamdan-Khalil R, Filoche B. [Crohn's disease associated with interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 193-196.
- <sup>103</sup> Bongiovanni M, Ranieri R, Ferrero S, Casanova F, Monforte A. Crohn's disease onset in an HIV/hepatitis C virus co-infected woman taking pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *AIDS* 2006; 20: 1989-1990.
- <sup>104</sup> Sumer N, Palabiyikoglu M. Induction of remission by interferon-alpha in patients with chronic active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 597-602.

- 
- <sup>105</sup> Musch E, Andus T, Malek M. Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid-refractory active ulcerative colitis-an open long-term pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1233-1239.
- <sup>106</sup> Musch E, Andus T, Kruis W, Raedler A, Spehlmann M, Schreiber S, et al. Interferon-beta-1a for the treatment of steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 581-586.
- <sup>107</sup> Miike T, Tahara Y, Yamaguchi Y, Harada T, Abe H, Kusumoto K, et al. [A case study: interferon-beta-induced remission of ulcerative colitis in a patient with type C chronic hepatitis]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2008; 105: 1362-1366.
- <sup>108</sup> Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Steinhart AH. Type I interferons for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006790.
- <sup>109</sup> Legaz Huidobro ML, Artaza Varasa T, Alcantara Torres M, Sanchez Ruano JJ, Lopez Carriches I, Martinez Potenciano JL. [Recombinant alfa-2 interferon treatment of a patient with chronic hepatitis B and ulcerative colitis]. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 55-57.
- <sup>110</sup> De Diego Lorenzo A, Kashoob M, Romero M, Parera A, Duran F, Piqueras B, et al. [Treatment with recombinant interferon alfa-2b of a patient with chronic hepatitis C and concomitant ulcerative colitis]. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89: 399-401.
- <sup>111</sup> Mitoro A, Yoshikawa M, Yamamoto K, Mimura M, Yoshikawa Y, Shiroy A, et al. Exacerbation of ulcerative colitis during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med* 1993; 32: 327-331.
- <sup>112</sup> Cottone M, Magliocco A, Trallori G, Brignola C, Vandelli C, Ardizzone S, et al. Clinical course of inflammatory bowel disease during treatment with interferon for associated chronic active hepatitis. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 3-4.
- <sup>113</sup> Sprenger R, Sagmeister M, Offner F. Acute ulcerative colitis during successful interferon/ribavirin treatment for chronic hepatitis. *Gut* 2005; 54: 438-439; author reply 439.
- <sup>114</sup> Morimoto K, Yamagami H, Hosomi S, Ohira M, Suekane T, Kamata N, et al. Development of pouchitis with combination therapy with peg-interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in a patient with ulcerative colitis who underwent pouch surgery. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1609-1610.
- <sup>115</sup> Horn TL, Reynolds J, de Villiers W, Pena LR. Hepatitis C virus and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1171-1177.
- <sup>116</sup> Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 1728-1733.
- <sup>117</sup> Peyrin-Biroulet L, Cadranet JF, Noursbaum JB, Oussalah A, Seddik M, Canva V, et al. Interaction of ribavirin with azathioprine metabolism potentially induces myelosuppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 984-993.
- <sup>118</sup> Chaparro M, Trapero-Marugan M, Moreno-Otero R, Gisbert JP. Azathioprine plus ribavirin treatment and pancytopenia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 962-963.
- <sup>119</sup> McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-55.

- 
- <sup>120</sup> Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:967-75.
- <sup>121</sup> Beckebaum S, Sotiropoulos GC, Klein CG, Broelsch CE, Saner F, Paul A, et al. Predictive factors of outcome in patients transplanted for hepatitis B. *Transplantation* 2009; 87: 872-881.
- <sup>122</sup> Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 89-99.
- <sup>123</sup> Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48:418-31.
- <sup>124</sup> Iacob S, Cicinnati VR, Hilgard P, Iacob RA, Gheorghe LS, Popescu I, et al. Predictors of graft and patient survival in hepatitis C virus (HCV) recipients: model to predict HCV cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 56-63.
- <sup>125</sup> Gallegos-Orozco JF, Yosephy A, Noble B, Aqel BA, Byrne TJ, Carey EJ, Douglas DD, Mulligan D, Moss A, de Petris G, Williams JW, Rakela J, Vargas HE. Natural history of post-liver transplantation hepatitis C: A review of factors that may influence its course. *Liver Transpl.* 2009;15:1872-81.
- <sup>126</sup> Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49: 652-657.
- <sup>127</sup> Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med.* 1999;341:22-6.
- <sup>128</sup> Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, Mule A, Ammatuna E, Di Trapani R, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 254-258.
- <sup>129</sup> Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, Erb SR, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1085-1089.
- <sup>130</sup> Palmore TN, Shah NL, Loomba R, Borg BB, Lopatin U, Feld JJ, Khokhar F, Lutchman G, Kleiner DE, Young NS, Childs R, Barrett AJ, Liang TJ, Hoofnagle JH, Heller T. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1130-7.
- <sup>131</sup> Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, Leung N, Luk JM, LieAK, Kwong YL, Liang R, Lau GK. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology.* 2006 Jul;131(1):59-68. Erratum in: *Gastroenterology.* 2006;131:1363.
- <sup>132</sup> Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Colloredo G, Cucinotta E, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008; 48: 743-746.
- <sup>133</sup> Manzini P, Giroto M, Borsotti R, Giachino O, Guaschino R, Lanteri M, et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica* 2007; 92: 1664-1670.



- 
- <sup>134</sup> 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: 182-188.
- <sup>135</sup> Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-611.
- <sup>136</sup> Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, Konishi I, Matsuura K, Tokumoto Y, Matsuura B, Kajiwara T, Masumoto T, Horiike N, Onji M. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med*. 2006;45:721-4.
- <sup>137</sup> Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2009; 3: 47-91.
- <sup>138</sup> Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 (Suppl A):5-36.
- <sup>139</sup> Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 (Suppl A):5-36.
- <sup>140</sup> Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929-36.
- <sup>141</sup> Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, et al. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:331-7.
- <sup>142</sup> Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 1995;333:1657-61.
- <sup>143</sup> Domènech E, Esteve M, Gomollón F, et al; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. [GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:126-34.
- <sup>144</sup> Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:749-54.
- <sup>145</sup> Raffa G, Maimone S, Cargnel A, et al. Analysis of occult hepatitis B virus infection in liver tissue of HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS*. 2007;21:2171-5.
- <sup>146</sup> Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*. 2006;44:S28-34.

# **ARTICLES RELACIONATS AMB LA TESIS DOCTORAL**

# Prevalence and Factors Related to Hepatitis B and C in Inflammatory Bowel Disease Patients in Spain: A Nationwide, Multicenter Study

Carme Loras, MD<sup>1</sup>, Cristina Saro, MD<sup>2</sup>, Ferràn Gonzalez-Huix, MD<sup>3</sup>, Miguel Mínguez, MD<sup>4</sup>, Olga Merino, MD<sup>5</sup>, Javier P. Gisbert, MD<sup>6</sup>, Jesús Barrio, MD<sup>7</sup>, Antonio Bernal, MD<sup>8</sup>, Ana Gutiérrez, MD<sup>9</sup>, Marta Piqueras, MD<sup>10</sup>, Xavier Calvet, MD<sup>11</sup>, Montserrat Andreu, MD<sup>12</sup>, Agueda Abad, MD<sup>13</sup>, Daniel Ginard, MD<sup>14</sup>, Luis Bujanda, MD<sup>15</sup>, Julián Panés, MD<sup>16</sup>, Miquel Torres, MD<sup>17</sup>, Fernando Fernández-Bañares, MD<sup>1</sup>, Josep M. Viver, MD<sup>1</sup> and Maria Esteve, MD<sup>1</sup> for the REPENTINA study, GETECCU group (Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa)

- OBJECTIVES:** Limited information suggests the existence of a high prevalence of hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) infection in inflammatory bowel disease (IBD). This knowledge is relevant because the viruses may reactivate under immunosuppressive therapy. The objectives of this study are to assess the prevalence of HBV and HCV infection in IBD, in a nationwide study, and to evaluate associated risk factors.
- METHODS:** This cross-sectional multicenter study included 2,076 IBD patients, consecutively recruited in 17 Spanish hospitals. Factors related to IBD (severity, invasive procedures, etc.) and to infection (transfusions, drug abuse, etc.) were registered. Independent risk factors for viral infection were evaluated using logistic regression analysis.
- RESULTS:** Present and/or past HBV and HCV infection was found in 9.7% of patients of both ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) (UC: HBsAg 0.8%, anti-HBc 8%, anti-HCV 1.3%; CD: HBsAg 0.6%, anti-HBc 7.1%, anti-HCV 2.3%). Effective vaccination (anti-HBs, without anti-HBc) was present in 12% of patients. In multivariate analysis, age (odds ratio (OR) 1.04; 95% confidence interval (CI) 1.02–1.06;  $P=0.000$ ), family history of hepatitis (OR 2.48; 95% CI 1.3–4.74;  $P=0.006$ ) and moderate-to-severe IBD disease (OR 2.5; 95% CI 1.02–6.15;  $P=0.046$ ) were significantly related to HBV, whereas transfusions (OR 2.66; 95% CI 1.2–5.87;  $P=0.015$ ) and antibiotic use (OR 2.66; 95% CI 1.1–6.3;  $P=0.03$ ) were significantly related to HCV. The significance for transfusions was lost if they were administered after 1991, when HCV markers became mandatory in blood banks.
- CONCLUSIONS:** Prevalence of HBV and HCV infection in IBD is similar to that of the general population of reference and lower than that in previously published series. This fact, in addition to the lack of association with invasive procedures, suggests the existence of adequate preventive measures in centers attending to these patients. The low percentage of effective vaccination makes it mandatory to intensify B virus vaccination in IBD.

*Am J Gastroenterol* 2009; 104:57–63; doi:10.1038/ajg.2008.4

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Mútua de Terrassa, Fundació per la Recerca Mútua de Terrassa, Catalonia, Spain; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Cabueñes, Asturias, Spain; <sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Josep Trueta, Catalonia, Spain; <sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain; <sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Cruces, Barakaldo-Vizcaya, Spain; <sup>6</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de la Princesa and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain; <sup>7</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain; <sup>8</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Galdakao, Vizcaya, Spain; <sup>9</sup>Department of Gastroenterology, Hospital General de Alicante and CIBEREHD, Spain; <sup>10</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Terrassa, Catalonia, Spain; <sup>11</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Parc Taulí de Sabadell and CIBEREHD, Catalonia, Spain; <sup>12</sup>Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona, Catalonia, Spain; <sup>13</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de St Llorenç, Catalonia, Spain; <sup>14</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; <sup>15</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Donostia, University of Country Basque and CIBEREHD, San Sebastian-Guipúzcoa, Spain; <sup>16</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Clínic and CIBEREHD, Catalonia, Spain; <sup>17</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de l'Esperit Sant, Catalonia, Spain.

**Correspondence:** Maria Esteve, MD, Department of Gastroenterology, Hospital Mútua de Terrassa, Universitat de Barcelona, Plaça Dr Robert no. 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail: mestevecomas@telefonica.net

Received 30 June 2008; accepted 10 August 2008

## INTRODUCTION

There is scarce information on the prevalence of hepatitis B (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Three studies performed in Italy (1,2) and France (3) evaluated the prevalence of HCV in consecutive IBD patients and in only one of them was HBV prevalence also reported (1). In the study by Biancone *et al.* (1,3), markers of either HBV or HCV were found in 24.7% of Crohn's disease (CD) patients. This high prevalence was related to blood transfusions and surgical procedures, suggesting the existence of a nosocomial transmission of these viral infections. In fact, HCV transmission in the hospital setting has been previously reported (4,5), rendering IBD patients a high-risk group for hepatitis infection. In an earlier study carried out in Spain in a limited cohort of 80 patients treated with infliximab, the prevalence of present or past infection was much lower than previously reported (1), with 7.5% and 1.2% of current and past HBV and HCV infection respectively (6).

Immunosuppressive drugs in chronically infected patients may lead to enhanced viral replication with exacerbation of hepatitis. The magnitude of the reactivation is certainly less common for HCV than for HBV (7). In fact, reactivation of HBV infection related to infliximab has been reported in a number of cases (6,8–15) and seems to be common if preventive treatment is not administered (6,16). In contrast, the majority of HCV-infected patients has not reactivated the infection in coincidence with anti-tumor-necrosis factor treatments (17–23).

Knowledge of HBV and HCV prevalence in a large cohort of IBD patients and the factors related to the infection are consequently relevant. The aims of the study were to assess the prevalence of HBV and HCV infection in IBD in a nationwide study in Spain and to investigate epidemiological risk factors related to the infection.

## METHODS

### Design and inclusion criteria

This is a prospective cross-sectional, multicenter, nationwide study carried out in 17 Spanish hospitals between March 2006 and April 2007. All patients diagnosed with IBD—CD, ulcerative colitis (UC), or indeterminate colitis (IC)—who visited during the study period were prospectively included. At inclusion, the presence of HBV and HCV infection was assessed in all cases. In addition, the epidemiological factors related to IBD and to infection were registered. An electronic database for the REPENTINA study (REGISTRO HEPATITIS ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL), was created to record all the information through the Internet ([www.repentina.com](http://www.repentina.com)).

### Patients

A total of 2,076 IBD patients (1,043 male, 1,033 female; mean age: 44.1±0.32 years) were consecutively included. Of these, 928 had UC, 1,128 had CD, and 20 had IC. The number of patients included per hospital ranged from 22 to 276. After

informed consent was obtained, a 10 ml blood sample was drawn for HCV and HBV markers assessment. Aminotransferase levels (ALT, AST), alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase, and total bilirubin were measured by standard laboratory procedures.

### HBV and HCV infection markers

Markers for HBV and HCV were identified by using the following techniques: hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs), antibodies to hepatitis B core protein (anti-HBc), hepatitis B e antigen (HBeAg), antibodies to hepatitis B e antigen (anti-HBe), and antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV), which were detected by the third-generation enzyme-linked immunosorbent assay method (Cobas Elexys 2010 System; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), HCV RNA, and HBV DNA by the Roche reverse transcription-PCR process (COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan). The different virus markers were assessed in two phases. In the first phase, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, and anti-HCV were analyzed. In the second phase, HBeAg, anti-HBe, and HBV DNA were performed if HBsAg was positive, and HCV RNA if anti-HCV was positive. Sera were tested for hepatitis viral markers in each center.

### Epidemiological survey

We analyzed different risk factors for hepatitis virus infection. Those related to IBD were obtained from the clinical records of the patients and included diagnosis (UC, CD, and IC), disease duration (months), number of admissions, endoscopic and surgical procedures, maximum disease activity (categorized as mild vs. moderate severe) and pharmacologic treatment (antibiotics, steroids, immunosuppressants, and biologics).

In addition, a self-administered questionnaire was provided to all patients and other risk factors not related to IBD were also recorded, including sex, age, habitat (urban/rural), academic degree, alcohol consumption, blood transfusions, parenteral drugs, use of non-disposable syringes, odontologic treatments, family history of hepatitis, tattoos, piercing or earrings, high-risk sexual behavior, partner history of hepatitis, and surgeries and admissions not related to IBD.

The information provided by the patients about earlier HBV vaccination was not considered because this was not precisely recalled in the majority of cases. In Spain, universal vaccination of preadolescents in school (individuals born after 1981) was progressively introduced in the different autonomous communities since 1990. Thus, the highest prevalence of effective vaccination (as defined below) should theoretically be found in patients younger than 27 years.

### Definitions

Present and past HBV infection was defined according to the terminology adopted by the National Institutes of Health conferences on Management of Hepatitis B (24). Present HBV infection included chronic hepatitis B and inactive HBsAg carrier state, and past HBV infection included

resolved hepatitis B (presence of anti-HBc with or without anti-HBs). Effective vaccination was defined as anti-HBs levels  $\geq 100$  IU, based on the European Association for the Study of the Liver (25) in cases without anti-HBc.

### Statistical analysis

Results are expressed as mean $\pm$ s.e.m. and percentages. In univariate analysis,  $\chi^2$  test and Fisher's exact test were used to compare proportions, and Student's *t*-test was used to compare quantitative variables. Multivariate analysis was performed using logistic regression analysis. Quantitative variables such as age and disease duration were introduced as continuous variables. Qualitative variables were introduced as dichotomous variables. Variables showing a *P* value of less than 0.10 in the univariate analysis were entered in each logistic regression analysis. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) were calculated to assess the strength of each significant association. All statistics were performed using the SPSS 13.0 for Windows statistical package (SPSS, Chicago, IL).

### Ethical considerations

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the leading hospital (Hospital Mútua de Terrassa).

## RESULTS

### Description of IBD population

The mean time from IBD diagnosis to inclusion was 100 months (range 0–819). Of the patients, 28% had had IBD surgery and 79% had been treated with immunosuppressive therapy. The maximum disease activity during disease evolution was moderate in 53% of the patients and severe in 24%, and the majority of them had a relapsing course (75%). In **Table 1**, the clinical characteristics of IBD population according to the Montreal classification (26) are shown.

### Prevalence of HBV and HCV markers

A positive serology for either HCV or HBV was found in 9.7% of the overall IBD population studied. A detailed distribution of the different viral markers is shown in **Table 2**.

For hepatitis B infection there was a low percentage of HBsAg and anti-HBc in both CD and UC patients. Fourteen

IBD patients had positive HBsAg, 14.3% and 57.1% of them being positive for HBeAg and HBV DNA, respectively.

Thirty-seven IBD patients had positive anti-HCV and 58.8% of them were positive for HCV RNA.

Effective vaccination was detected in 12% of IBD patients (115 CD patients (12.9%) and 81 UC patients (11.1%)). The mean age of patients with effective vaccination was significantly lesser than that of the rest of IBD population (30.9 years $\pm$ 0.78 for vaccinated and 45.5 years $\pm$ 0.37 for nonvaccinated; *P*<0.000). In fact, 56.5% of patients younger than 27 years had positive anti-HBs with negative anti-HBc, whereas this was only observed in 12.3% of the older patients.

**Table 1.** Distribution of the patients according to Montreal classification

<b>Crohn's disease (n=1128)</b>			
<b>Age at diagnosis (A)</b>	<b>%</b>		
A1 ( $\leq 16$ years)	14		
A2 (17–40 years)	68.6		
A3 (>40 years)	17.4		
<b>Location (L)</b>	<b>%</b>	<b>Upper GI modifier (L4)</b>	<b>%</b>
L1 (Terminal ileum)	31.4	L1 + L4	3.5
L2 (Colon)	20.3	L2 + L4	0.4
L3 (Ileocolon)	41.3	L3 + L4	2.3
L4 (Upper GI)	0.9		
<b>Behavior (B)</b>	<b>%</b>	<b>Perianal disease modifier (p)</b>	<b>%</b>
B1 (Nonstricturing, nonpenetrating)	46.5	B1p	9.7
B2 (Stricturing)	20.1	B2p	3.5
B3 (Penetrating)	12.7	B3p	7.5
<b>Ulcerative colitis (n=928)</b>			
E1 (Ulcerative proctitis)	17.9		
E2 (Left-sided UC)	40.4		
E3 (Extensive UC)	41.7		

**Table 2.** Prevalence of HBV and HCV markers

	<b>HBsAg (%)</b>	<b>Anti-HBs (%)<sup>a</sup></b>	<b>Anti-HBc (%)</b>	<b>Anti-HCV (%)</b>
Crohn's disease (n=1128)	0.6	17	7.1	2.3
Ulcerative colitis (n=928)	0.8	14.9	8	1.3
Indeterminate colitis (n=20)	0	17.6	5.3	0

Anti-HBc, antibodies to hepatitis B core protein; Anti-HBs, antibodies to hepatitis B surface antigen; Anti-HCV, antibodies to hepatitis C virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen.

<sup>a</sup>Including patients with effective vaccination and past infection.

### Liver laboratory tests

In 10 of the 14 HbsAg-positive patients, liver laboratory tests were completely normal. In the remaining four cases, aminotransferase and alkaline phosphatase levels were elevated in two cases,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase in one case, and bilirubin levels in three cases.

In contrast, a higher proportion of HCV than HBV patients had abnormal liver function tests. Of the 37 HCV-positive patients, 17 had an abnormal liver profile, consisting in 14 abnormal aminotransferase levels, 2 elevated bilirubin, and 7 with abnormal alkaline phosphatase and  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase.

### Risk factors for infection

There were no significant differences in the percentage of any marker of HBV and HCV infection between CD and UC (Table 2). For this reason the analysis of the different risk factors for present and past infection was performed in the overall IBD population included in the study.

In Table 3, factors related to present and past HBV infections according to the univariate analysis, and therefore included in the multivariate analysis, are shown. Only age (OR 1.04; 95% CI 1.02–1.06;  $P=0.000$ ), family history of hepatitis (OR 2.5; 95% CI 1.3–4.7;  $P=0.006$ ), and moderate-to-severe disease (OR 2.5; 95% CI 1.02–6.1;  $P=0.046$ ) were found to be significant independent risk factors for HBV infection in logistic regression analysis.

When patients with current hepatitis B infection were exclusively studied, only the family history of hepatitis (OR 8.1; 95% CI 2.4–27.3;  $P=0.001$ ) was an independent risk factor for infection in multivariate analysis (Table 4).

The variables included in the multivariate analysis for HCV infection are shown in Table 5. The independent risk factors for HCV infection were blood transfusion (OR 2.7; 95% CI 1.2–5.9;  $P=0.015$ ) and antibiotic use (OR 2.7; 95% CI 1.1–6.3;  $P=0.03$ ).

Results were reanalyzed taking into account the date on which HCV markers were systematically tested in blood banks in Spain, which were mandatory after 1991. We found that the statistical significance of the variable blood transfusion was lost if they were administered after 1991 (HCV infection before 1991: 1.4% for nontransfused vs. 13.7% for transfused,  $P<0.0005$ ; and HCV infection at 1991 or after: 1.4% for nontransfused vs. 1.9% for transfused,  $P=0.432$ ).

### Distribution of cases with positive hepatitis markers in the different participant hospitals

The number of cases with positive markers per hospital is shown in Table 6. No peak incidence for HBV was found in any hospital and a peak incidence of positive HCV cases was observed in three hospitals, two of them with fewer than 50 patients included; this fact might be explained by chance. Data in the third hospital, with 276 cases included, were analyzed by using the same univariate and multivariate analyses performed on the whole IBD population, to rule out a possible nosocomial transmission of the infection. The only significant variables in the multivariate analysis were transfusions (OR 4.2; 95% CI 1.2–14;  $P=0.02$ ) and partner history of hepatitis

**Table 3. Factors related to active and past HBV infection (HBsAg or anti-HBc-positive)**

	Negative viral markers	Positive viral markers	P value
Age (years) <sup>a</sup>	43.5±0.3	53.6±1.3	0.000
Alcohol consumption (%)	4.3	8.2	0.061
Habitat (rural) (%)	17.1	24.5	0.079
Parenteral drug abuse (%)	0.05	1.4	0.017
Non-disposable syringe (%)	10.3	22.3	0.000
Odontologic treatments (%)	57.1	78.6	0.000
Family history of hepatitis <sup>a</sup> (%)	7.9	18.6	0.001
Partner history of hepatitis (%)	1.8	5.8	0.008
General surgeries (%)	35.8	56.0	0.000
General admissions (%)	31.3	49.6	0.000
IBD-related admissions (%)	60.4	75.7	0.000
IBD-related surgeries (%)	27.8	35.6	0.053
Antibiotics (%)	40.0	50.0	0.021
Steroids (%)	73.0	84.6	0.002
Immunosuppressants (%)	79.1	86.7	0.030
Moderate-severe disease <sup>a</sup> (%)	75.8	84.1	0.024

IBD, inflammatory bowel disease.  
Statistical comparisons in univariate analysis were done by  $\chi^2$ -test and Student's *t*-test.  
<sup>a</sup>Significant risk factors for HBV infection in LRA.

(OR: 10; 95% CI 1.5–64.8;  $P=0.015$ ). However, these associations were lost when data were reanalyzed excluding those patients transfused before 1991.

## DISCUSSION

It has been suggested that IBD patients are a risk group for viral hepatitis infection. We report, herein, the largest prevalence study assessing HBV and HCV infection in IBD patients, performed in a nationwide, multicenter setting. The prevalence of HBV infection found in this study is lower than that previously reported in an Italian cohort of CD patients, which found 2.1% positivity for HBsAg and 10.9% for anti-HBc (1). In addition, in that study a higher prevalence of HBV markers was found in CD than in UC patients (1); in contrast, we did not find differences between the two diseases (0.6% and 0.8% positive HBsAg; 7.1% and 8% anti-HBc-positive in CD and UC, respectively). With regard to HCV infection, the percentage of infected IBD patients in our study (1.3% in UC and 2.3% in CD) is similar or lower than those previously described in IBD patients, ranging from 0.6% to 10.9% for UC and from 1.2% to 7.4% for CD (1–3).

**Table 4. Factors related to current HBV infection (HbsAg-positive)**

%	Negative viral markers	Positive viral markers	P value
Family history of hepatitis <sup>a</sup>	8.3	50.0	<i>P</i> =0.000
General surgeries	35.7	64.3	<i>P</i> =0.026
General admissions	31.1	62.3	<i>P</i> =0.016
5-ASA	86.8	71.4	<i>P</i> =0.100

5-ASA, 5-amino salicylic acid.  
 Statistical comparisons in univariate analysis were done by  $\chi^2$ -test.  
<sup>a</sup>Significant risk factors for HBV infection in LRA.

**Table 5. Factors related to HCV infection (anti-HCV-positive)**

	Negative viral markers	Positive viral markers	P value
Disease duration (months)	100.08±2.1	143.24±18.1	0.004
Transfusions <sup>a</sup> (%)	11.7	31.4	0.002
Parenteral drug abuse (%)	0.1	5.5	0.002
Family history of hepatitis (%)	8.4	20.0	0.087
IBD-related admissions (%)	62.4	89.0	0.000
IBD-related surgeries (%)	28.0	47.2	0.015
Antibiotics <sup>a</sup> (%)	39.8	71.4	0.000
Immuno-suppressants (%)	79.4	94.2	0.032

IBD, inflammatory bowel disease.  
 Statistical comparisons in univariate analysis were done by  $\chi^2$ -test and Student's *t*-test.  
<sup>a</sup>Significant risk factors for HCV infection in multivariate analysis.

The prevalence of viral hepatitis infection in a particular disease population largely depends on the specific risk factors related to the condition added to those of the background population. Data available from epidemiological studies performed in the last 10 years in several geographical areas in Spain showed that the percentage of HCV infection ranges from 1 to 2.6 (27–30), which is similar to that found in IBD patients in this study. With respect to HBV, we found a low prevalence in IBD patients compared with that found in the general population in Spain, which ranges from 0.7 to 1.7 for HBsAg and from 8.7 to 10.6 for anti-HBc (27–29,31). This unexpected low prevalence of HBV and HCV in IBD, compared with that of the reference population, in a disease considered at risk for viral hepatitis infection, may be because of several reasons. First, a decline in

hepatitis viral infections, particularly HBV, since the last population-based Spanish studies were published 5–10 years ago, has been documented (31). Second, it is conceivable that the awareness of IBD patients of having a disabling disease may induce an active attitude toward avoiding risk behaviors that may worsen their labile health status. In that regard, data available from our study on the frequency of drug abuse and high-risk sex behavior in IBD patients (0.2% and 2%, respectively) are clearly lower than those reported in a survey performed in 2003 by the National Institute of Statistics (INE; www.ine.es) in the general population in Spain (0.9% and 17%, respectively).

The relation found in univariate analysis between some invasive procedures (surgeries) and factors related to disease severity (use of immunomodulators, antibiotics, hospital admissions) with hepatitis infection (both HBV and HCV), and the significant association found in multivariate analysis between the administration of antibiotics and HCV infection suggest that insufficient preventive control measures may occur in some occasional cases, resulting in nosocomial infections. Nevertheless, the low prevalence of HCV and HBV in the total IBD population, along with the strong association found in multivariate analysis with factors related to familial environment, suggest the existence of acceptably good preventive measures in Spanish hospitals. Moreover, the significance of HCV infection related to blood transfusions was lost if they were administered after 1991, the date on which anti-HCV analysis in blood banks was mandatory.

The low frequency of HBV-effective vaccination in IBD patients, similar to that previously reported (32), merits some comment. It has to be kept in mind that, although found in a low percentage of Spanish IBD patients, HBV infection represents a serious problem for disease management. Severe and fatal reactivations related to immunosuppressants and mainly biologics seem to be the rule if antiviral treatment is not simultaneously administered (6–16). Consequently, HBV vaccination status should be assessed at IBD diagnosis and HBV vaccine should be administered as soon as possible in anti-HBs-negative patients, as deaths because of preventable diseases should never occur. Fortunately, the implementation of the HBV vaccine in the general population in Spain (31), confirmed by a major proportion of effective vaccination in the youngest patients, will minimize this risk in the future.

Finally, when immunosuppressive therapy is considered, it has to be taken into account that IBD patients may have a reactivation of an occult HBV. This condition is defined as persistence of B virus genomes in HBsAg-negative individuals, and is more frequent in patients with markers of previous contact with HBV (anti-core-positive with or without anti-HBs), which represent 7–8% in this series. Reactivation of occult HBV infection has been repeatedly observed in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy (33,34), and it has also been reported in a CD patient treated with infliximab (15). The true frequency and relevance of this situation is not known at present. Consequently, caution should be taken with anti-HBc-positive patients because they are potential occult HBV

**Table 6. Cases with positive hepatitis markers in the different participant hospitals**

Hospitals	All patients	HBsAg (n)	HBsAg (%)	Anti-HCV (n)	Anti-HCV (%)
Hospital Clínico Universitario, Valencia	276	1	0.36	12	4.34
Hospital de Cabueñes, Gijón	257	2	0.77	1	0.38
Hospital de Cruces, Barakaldo	227	1	0.44	3	1.32
Hospital de la Princesa, Madrid	207	0	0	2	0.96
Hospital Josep Trueta, Girona	200	1	0.5	3	1.5
Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa	181	3	1.65	3	1.65
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid	134	0	0	0	0
Hospital de Galdakao, Vizcaya	100	1	1	1	1
Hospital General de Alicante, Alicante	90	1	1.1	2	2.2
Hospital de Terrassa, Terrassa	76	1	1.3	1	1.3
Hospital Parc Taulí, Sabadell	61	1	1.63	1	1.63
Hospital del Mar, Barcelona	58	0	0	3	5.17
Hospital de St Llorenç, Viladecans	53	0	0	1	1.8
Hospital Son Dureta, Mallorca	49	1	2	4	8.1
Hospital Donostia, San Sebastián	47	0	0	0	0
Hospital Clínic, Barcelona	38	1	2.6	0	0
Hospital de l'Esperit Sant, Barcelona	22	0	0	0	0

anti-HCV, antibodies to hepatitis C virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen.

carriers (35,36). Liver function tests and HBV DNA should be periodically monitored in these patients during immunosuppressive therapy, particularly with anti-tumor-necrosis factor therapies.

In conclusion, the prevalence of HBV and HCV infection in IBD is lower than that considered earlier. The low percentage of effective vaccination against HBV in IBD makes it mandatory to intensify this practice.

#### CONFLICT OF INTEREST

**Guarantor of the article:** Maria Esteve, MD, PhD.

**Specific author contributions:** study concept and design: Carme Loras, Maria Esteve, Cristina Saro, Ferràn Gonzalez-Huix, Fernando Fernández-Bañares, Josep Maria Viver; acquisition of data: Carme Loras, Maria Esteve, Cristina Saro, Ferràn Gonzalez-Huix, Miguel Mínguez, Olga Merino, Javier P. Gisbert, Jesús Barrio, Antonio Bernal, Ana Gutiérrez, Marta Piqueras, Xavier Calvet, Montserrat Andreu, Agueda Abad, Daniel Ginard, Luis Bujanda, Julián Panés, Miquel Torres; analysis and interpretation of data: Carme Loras, Maria Esteve, Fernando Fernández-Bañares; manuscript writing: Carme Loras, Maria Esteve, Fernando Fernández-Bañares, Josep Maria Viver; critical revision of the manuscript for important intellectual content: Carme Loras, Maria Esteve, Cristina Saro, Ferràn Gonzalez-Huix, Miguel Mínguez, Olga Merino, Javier P. Gisbert, Jesús Barrio, Antonio Bernal, Ana Gutiérrez, Marta Piqueras,

Xavier Calvet, Montserrat Andreu, Agueda Abad, Daniel Ginard, Luis Bujanda, Julián Panés, Miquel Torres; statistical analysis: Maria Esteve, Carme Loras, Fernando Fernández-Bañares; study supervision: Maria Esteve, Fernando Fernández-Bañares, Carme Loras; study coordination: Carme Loras, Maria Esteve.

**Financial support:** None.

**Potential competing interests:** None.

#### Study Highlights

##### WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ Limited information suggests a high prevalence of hepatitis viral infection in IBD.
- ✓ Blood transfusions and surgical procedures were the main factors for the infection.
- ✓ The knowledge of the true prevalence is relevant because reactivation of hepatitis B related to anti-tumor-necrosis factor therapies seems to be common and severe.

##### WHAT IS NEW HERE

- ✓ Prevalence of HBV and HCV infection in IBD is similar to that of the general population of reference and lower than previously published.
- ✓ HBV and HCV infection is rarely acquired in the hospital setting.
- ✓ Low percentage of effective HBV vaccination is detected.



## REFERENCES

- Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G *et al*. Italian Group for the Study of the Colon and Rectum (GISC). Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:287-94.
- Bargiggia S, Thorburn D, Anderloni A *et al*. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:209-15.
- Longo F, Hebuterne X, Tran A *et al*. Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:77-81.
- Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A *et al*. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005;41:115-22.
- Salcedo-Mora X, Maté J, Medina J *et al*. Chronic hepatitis C and Crohn's disease: nosocomial infection treatment with PEG-interferon plus ribavirin. *Digestion* 2006;73:210-14.
- Esteve M, Saro C, González-Huix F *et al*. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
- Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002;3:333-40.
- Ostuni P, Botsios C, Punzi L *et al*. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003;62:686-7.
- Michel M, Duvoux C, Hezode C *et al*. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624-5.
- Oniankitan O, Duvoux C, Challine D *et al*. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
- del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A *et al*. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:701-2.
- Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M *et al*. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;50:163-6.
- Wendling D, Auge B, Bettinger D *et al*. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005;64:788-9.
- Millonig G, Kern M, Ludwiczek O *et al*. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12:974-6.
- Madonia S, Orlando A, Scimeca D *et al*. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:508-9.
- Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1450-51.
- Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:191-2.
- Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, *et al*, Italian Group for the Study of the Colon and Rectum. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002;122:593-4.
- Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003;98:504-5.
- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA *et al*. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
- Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004;51:800-4.
- Roux CH, Brocq O, Breuil V *et al*. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006;45:1294-7.
- Aslanidis S, Vassiliadis T, Pырpasoulou A *et al*. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:261-4.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003;39 (Suppl 1): S70-6.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T *et al*. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl A): 5-36.
- Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M *et al*. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2002;119:90-5.
- García Fulgueiras A, Tormo A, Rodríguez T *et al*. Prevalence of hepatitis B and C markers in the southeast of Spain: an unlinked community based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis* 1996;28:17-20.
- Suarez A, Viejo G, Navascues CA *et al*. The prevalence of hepatitis A, B and C viral markers in the population of Gijón between 26 and 65 years old. *Gastroenterol Hepatol* 1997;12:347-52.
- Riestra S, Fernández E, Leiva P *et al*. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of the northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:477-81.
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M *et al*. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007;25:8726-31.
- Melmed GY, Ippoliti AE, Papadakis KA *et al*. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.
- Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G *et al*. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005;74:254-8.
- Law JK, Ho JK, Hoskins PJ *et al*. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1085-9.
- Raimondo G, Navarra G, Mondello S *et al*. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;48:743-6.
- Manzini P, Giroto M, Borsotti R *et al*. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica* 2007;92:1664-70.

## APPENDIX 1

### Study Organization and Investigators from the GETECCU and REPENTINA Group of the Spanish Gastroenterological Association who participated in the study

All participants listed below were fully involved in the study:

Hospital Mútua de Terrassa: Montserrat Forné, Mercè Rosinach, Jorge Carlos Espinós.

Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias: Cristóbal de la Coba Ortiz, Rosa García López.

Hospital Josep Trueta, Girona: Montserrat Figa Francesca.

Hospital Clínico Universitario de Valencia: Isabel Pascual, Francisco Mora.

Hospital de Cruces, Barakaldo-Vizcaya: Lissette Delgado Sanzonetti.

Hospital de la Princesa, Madrid: Marta Luna.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid: Fernando Pons.

Hospital Parc Taulí de Sabadell: Neus Mateo, Enric Brullet, Rafel Campo, Angelina Dosal, Albert Villòria.

Hospital de St Llorenç, Viladecans: Mercè Barenys.

Hospital de Donostia, San Sebastian-Guipúzcoa:

Angel Cosme, Eva Zapata.

Hospital Clínic, Barcelona: Miquel Sans.

Hospital de l'Esperit Sant, Barcelona: Lúcia Titó, Eva Portabella.



## Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy

C Loras, J P Gisbert, M Mínguez, et al.

*Gut* published online June 24, 2010  
doi: 10.1136/gut.2010.208413

---

Updated information and services can be found at:  
<http://gut.bmj.com/content/early/2010/06/24/gut.2010.208413.full.html>

---

*These include:*

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>References</b>             | This article cites 34 articles, 5 of which can be accessed free at:<br><a href="http://gut.bmj.com/content/early/2010/06/24/gut.2010.208413.full.html#ref-list-1">http://gut.bmj.com/content/early/2010/06/24/gut.2010.208413.full.html#ref-list-1</a> |
| <b>P&lt;P</b>                 | Published online June 24, 2010 in advance of the print journal.  |
| <b>Email alerting service</b> | Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.   |
- 

### Notes

---

Advance online articles have been peer reviewed and accepted for publication but have not yet appeared in the paper journal (edited, typeset versions may be posted when available prior to final publication). Advance online articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Advance online articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

---

To order reprints of this article go to:  
<http://gut.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Gut* go to:  
<http://gut.bmj.com/subscriptions>

# Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy

C Loras,<sup>1</sup> J P Gisbert,<sup>2,3</sup> M Mínguez,<sup>4</sup> O Merino,<sup>5</sup> L Bujanda,<sup>3,6</sup> C Saro,<sup>7</sup> E Domenech,<sup>3,8</sup> J Barrio,<sup>9</sup> M Andreu,<sup>10</sup> I Ordás,<sup>3,11</sup> L Vida,<sup>12</sup> G Bastida,<sup>3,13</sup> F González-Huix,<sup>14</sup> M Piqueras,<sup>15</sup> D Ginard,<sup>16</sup> X Calvet,<sup>3,17</sup> A Gutiérrez,<sup>3,18</sup> A Abad,<sup>19</sup> M Torres,<sup>20</sup> J Panés,<sup>3,11</sup> M Chaparro,<sup>2,3</sup> I Pascual,<sup>4</sup> M Rodríguez-Carballeira,<sup>21</sup> F Fernández-Bañares,<sup>1</sup> J M Viver,<sup>1</sup> M Esteve,<sup>1</sup> for the REPENTINA study, GETECCU (Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa) Group

For numbered affiliations see end of article.

## Correspondence to

Maria Esteve, Department of Gastroenterology, Hospital Mútua de Terrassa, Universitat de Barcelona, Plaça Dr Robert n 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Catalonia, Spain; [mestevecomas@telefonica.net](mailto:mestevecomas@telefonica.net)

Revised 30 April 2010  
Accepted 7 May 2010

## ABSTRACT

**Background** There is no information about the frequency of liver dysfunction in patients with inflammatory bowel disease (IBD) treated with immunosuppressants and infected with hepatitis B (HBV) and/or C virus (HCV).

**Aim** To assess the influence of immunosuppressants on the course of HBV and HCV infection in IBD.

**Methods** Patients with IBD with HBV and/or HCV infection from 19 Spanish hospitals were included. Clinical records were reviewed for the type of immunosuppressant used, treatment duration, liver function tests and viral markers before, during and after each immunosuppressant. Logistic and Cox regression analysis were used to identify predictors of outcome.

**Results** 162 patients were included; 104 had HBV markers (25 HBsAg positive) and 74 had HCV markers (51 HCV-RNA positive), and 16 patients had markers of both infections. Liver dysfunction was observed in 9 of 25 HBsAg positive patients (36%), 6 of whom developed hepatic failure. Liver dysfunction in HCV was observed in 8 of 51 HCV-RNA positive patients (15.7%), and only one developed hepatic failure. The frequency and severity of liver dysfunction was significantly higher in HBV-infected patients than in HCV-infected patients ( $p=0.045$  and  $p=0.049$ , respectively). Treatment with  $\geq 2$  immunosuppressants was an independent predictor of HBV reactivation (OR 8.75; 95% CI 1.16 to 65.66). The majority of patients without reactivation received only one immunosuppressant for a short period and/or prophylactic antiviral treatment. No definite HBV reactivations were found in anti-HBc positive patients lacking HBsAg.

**Conclusion** Liver dysfunction in patients with IBD treated with immunosuppressants is more frequent and severe in those with HBV than in HCV carriers and is associated with combined immunosuppression.

## INTRODUCTION

Data from patients with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection receiving chemotherapy for haematological malignancies show that liver dysfunction, including fulminant hepatitis by either reactivation or enhanced replication, may be a frequent complication.<sup>1</sup> The frequency and severity of liver dysfunction seems to be more important for HBV than for HCV.<sup>2</sup>

## Significance of this study

### What is already known about this subject?

- ▶ HBV and HCV may reactivate in patients receiving chemotherapy, being more frequent and severe for HBV than for HCV.
- ▶ Treatment with immunosuppressants in other disease conditions has been associated with a more rapid progression to liver cirrhosis in patients infected with HCV.
- ▶ Case reports of severe HBV reactivation in patients with IBD mainly treated with infliximab have been reported.
- ▶ The true frequency and clinical relevance of liver dysfunction in patients with IBD receiving immunosuppressants is not known.

### What are the new findings?

- ▶ The frequency and severity of liver dysfunction in patients with IBD treated with immunosuppressants is described for the first time in a large cohort of HBV- and/or HCV-infected patients.
- ▶ Liver dysfunction in patients with IBD treated with immunosuppressants is more frequent and severe in those with HBV than in HCV carriers and is associated with combined immunosuppression.
- ▶ No definite HBV reactivations were found in anti-HBc positive patients lacking HBsAg.
- ▶ The percentage of liver cirrhosis in IBD-infected patients with HBV and HCV is similar to that reported in natural history studies and does not seem to be influenced by immunosuppressants.

### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It is clear from the present study that, irrespective of the number and type of immunosuppressants administered, all HBsAg positive patients should receive prophylactic antiviral treatment before starting immunosuppressant therapy. In contrast, the systematic use of antiviral prophylactic treatment in anti-HBc positive patients lacking HBsAg is not recommended. Nevertheless, liver function tests and HBV DNA should be periodically monitored in these patients.

However, treatment with immunosuppressants has been associated with a more rapid progression to liver cirrhosis in HCV-infected patients.<sup>5</sup> Reactivation of HBV infection related to infliximab in inflammatory bowel disease (IBD) has been reported in a number of cases<sup>4–9</sup> and may be severe if prophylactic treatment is not administered.<sup>4–9</sup> By contrast, anti-tumour necrosis factor (TNF) therapies seem to have no adverse effect on HCV infection or may even improve the short-term virological response to specific treatments.<sup>10</sup> A recent European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in IBD highlights the lack of information on the potential effect of various immunosuppressants on the course of viral hepatitis.<sup>11</sup> Moreover, the potential deleterious effect of different immunosuppressants, given alone or in combination, on the outcome of HBV and HCV infection has never been systematically evaluated in patients with IBD.

This information is highly relevant. Despite the fact that mortality in IBD was reported to be similar or slightly higher to that of the general population, a large proportion of deaths are due to opportunistic infections related to immunosuppression.<sup>12</sup>

The aim of this study was to evaluate the influence of different immunosuppressants on liver dysfunction in a large cohort of patients with IBD infected with HCV and/or HBV.

## PATIENTS AND METHODS

### Design and inclusion criteria

This was a multicentre nationwide study performed in 19 Spanish hospitals. A systematic search was performed of all patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) with hepatitis B and C infection markers. In order to be included in the study, all patients had to: (1) be diagnosed with UC or CD; (2) have positive markers of present or past hepatitis B and/or C infection; (3) have been treated with immunosuppressants at some time for IBD; and (4) have reliable clinical and analytical data in the clinical records. Those patients with antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) alone showing effective HBV vaccination were not included. Eligible patients were identified from the previous REPENTINA study,<sup>13</sup> from the ENEIDA registry (IBD national registry on genetic and environmental determinants) and from the local database of each participant hospital. Medical records were reviewed to obtain the date of the hepatitis and IBD diagnoses as well as all immunosuppressants received by each patient, treatment duration, liver function tests and viral markers before, during and after each immunosuppressant. Laboratory analytical data obtained several months after immunosuppressant withdrawal were recorded in order to identify late reactivations. In addition, to establish whether immunosuppressants increased the number and severity of reactivations compared with those expected due to the natural history of viral infection, those reactivations occurring far away from immunosuppressant administration were also recorded.

An electronic database for the REPENTINA study (REGISTRO HEPATITIS ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL) was created to record all the information via the Internet (<http://www.repentina.com/>). Reliable patient data were available from 1983 to 2009 and the database remained opened from March 2006 to March 2009. The number of patients included per hospital ranged from 1 to 24 and the number of IBD patient files between participant centres ranged from 210 to 1337.

### Factors related to hepatic disease

The following analytical laboratory variables assessing liver function were recorded: aminotransferase levels (ALT, AST), alkaline phosphatase (AP),  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGT), total bilirubin, albumin, haemogram and prothrombin time, all measured by standard laboratory technique. Clinical data related to hepatic function such as presence of hepatic encephalopathy or ascites were recorded in order to establish the existence of acute hepatic failure (see definitions below).

### HBV and HCV infection markers

The following markers were recorded: hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs), antibodies to hepatitis B core protein (anti-HBc), hepatitis B e antigen (HBeAg), antibodies to hepatitis B e antigen (anti-HBe) and antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV), HCV RNA and HBV DNA. Owing to the long duration of the study period, the standard tests to detect viral antigens and antibodies directed against them and PCR techniques to detect viral load have increased and improved technically over time.<sup>14 15</sup>

### Definitions

Because of differences in the natural history of hepatitis B and C, different terminology is used to define liver dysfunction associated with these infections in the context of immunosuppressant treatment.

Reactivation of HBV is a liver dysfunction defined as an increase of 1.5–2-fold the baseline value of alanine transaminase (ALT) plus an increase of >2000 IU/ml (10<sup>4</sup> copies/ml) HBV DNA levels or DNA reappearance in a negative patient. Reactivation was considered probable when an increase in ALT was observed in the absence of other potential causative factors but DNA values were not available.

Enhanced HCV replication is defined as appearance of liver dysfunction characterised by a significant increase in RNA-HCV or RNA reappearance in a negative patient plus an increase of 1.5–2-fold the baseline value of ALT. Probable liver dysfunction related to immunosuppressants in an HCV-infected patient was considered when either a significant increase of ALT or RNA-HCV virus load was observed. It should be taken into account that the laboratory analytical profile related to immunosuppressant administration was available in some patients diagnosed with non-A, non-B hepatitis before 1989 who were later diagnosed with hepatitis C. If HBV-DNA or HCV-RNA was not available, particular attention was paid to rule out drug-related toxicity.

Acute liver failure was defined as a sudden and severe impairment of liver function based on worsening in analytical variables such as bilirubin (>2 mg/dl), albumin (<34 g/l) or prothrombin time (<50%). Fulminant liver failure was defined as severe acute failure complicated by hepatic encephalopathy.<sup>16</sup>

The diagnosis of hepatic cirrhosis was established by clinical, laboratory, analytical and morphological criteria (CT scan/ultrasound/liver biopsy).

### Statistical analysis

The results are expressed as mean $\pm$ SEM and percentages. In univariate analysis the  $\chi^2$  test and Fisher exact test were used to compare proportions and the Student t test was used to compare quantitative variables. Multivariate analysis was performed using binary logistic regression analysis. Factors considered relevant for liver dysfunction (number of immunosuppressants and prophylactic antiviral treatment) were entered into logistic regression analysis as dichotomous variables.

Kaplan–Meier analyses were used to calculate reactivation curves with the log-rank test to compare them. Cox proportional-hazards regression was used to analyse the effect of the number of immunosuppressants (0, 1 or >1) on the risk of reactivation. The odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI) were calculated to assess the strength of each significant association. All statistics were handled with the SPSS 13.0 for Windows statistical package (SPSS Inc).

## RESULTS

### Demographics of the IBD population and hepatic dysfunction related to immunosuppressants

A total of 162 patients (74 with UC and 88 with CD; 96 men, 66 women; mean age  $51.1 \pm 1.1$  years) with HBV and HCV infection were identified. The median time from IBD diagnosis at inclusion was 144 months (range 12–672). The maximum disease activity during disease evolution was moderate in 50% of the patients and severe in 36.6%, and the majority of them had an episodic evolution (73%). In table 1 the clinical characteristics of the IBD population according to the Montreal classification are shown.

One hundred and four patients had HBV markers, 74 had HCV markers and 16 patients had markers of both infections. A description of the different viral markers is presented in table 2.

The patients received a mean of 2.9 courses of immunosuppressants (range 1–11) and 78 patients (48.1%) received  $\geq 2$  simultaneous immunosuppressants. One hundred and twenty-four patients (76.5%) received prolonged immunosuppression defined as immunosuppressive treatment administered for >3 months as maintenance treatment; 84% of the patients received corticosteroids, 69% azathioprine, 24% infliximab, 8% ciclosporin, 7% adalimumab, 5.6% methotrexate, 1.9% tacrolimus and 0.6% certolizumab.

Rates of liver dysfunction and liver failure in HBsAg and HCV-RNA positive patients are shown in table 3.

The frequency of liver dysfunction was significantly higher in HBV-infected patients than in HCV-infected patients ( $p=0.045$ ). In addition, the appearance of liver failure in HBV-infected patients with liver dysfunction was also significantly more frequent than in HCV-infected patients ( $p=0.049$ ).

**Table 1** Clinical characteristics of IBD population according to the Montreal classification

	%	%
<b>Crohn's disease (n=88)</b>		
Age at diagnosis (A)		
A1 ( $\leq 16$ years)	6.8	
A2 (17–40 years)	75	
A3 (>40 years)	18.2	
Location (L)		
		Upper GI modifier (L4)
L1 (terminal ileum)	27.3	L1+ L4 2.3
L2 (colon)	25	L2+L4 1.1
L3 (ileocolon)	39.8	L3+L4 3.4
L4 (upper GI)	1.1	
Behaviour (B)		
		Perianal disease modifier (p)
B1 (non-stricturing, non-penetrating)	33	B1p 9.1
B2 (stricturing)	29.5	B2p 8
B3 (penetrating)	11.4	B3p 9.1
<b>Ulcerative colitis (n=74)</b>		
Ulcerative proctitis (E1)	8.1	
Left-sided UC (E2)	35.1	
Extensive UC (E3)	56.8	

Data presented are percentages.

GI, gastrointestinal; IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis.

**Table 2** Distribution of viral markers in patients with inflammatory bowel disease with hepatitis B and C

	HBsAg	Anti-HBc (HbsAg negative)	HBeAg	RNA/DNA
HBV (n=88)	23	65	7	NA/9
HCV (n=58)	NA	NA	NA	40/NA
HBV+HCV (n=16)	2	14	1	11/2

anti-HBc, antibodies to hepatitis B core protein; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NA, not applicable.

### Liver dysfunction related to HBV

Liver dysfunction was observed in 9 of 25 HBsAg positive patients (36%). None of the clinical or therapeutic factors evaluated were significantly related to liver dysfunction in the univariate analysis (table 4), although a trend towards a higher rate of HBV reactivations was observed in HBV-DNA positive patients, in those treated with >1 immunosuppressant and in patients with prolonged immunosuppression.

Conversely, patients treated with prophylactic antiviral treatment showed a trend towards a lower rate of liver dysfunction. Of the variables described in table 4, the number of immunosuppressants and preventive antiviral treatment, considered the most clinically relevant factors, were included in a multivariate analysis. The only factor significantly related to HBV reactivation was treatment with  $\geq 2$  concomitant immunosuppressants (OR 8.75; 95% CI 1.16 to 65.66). Moreover, the Cox proportional hazard method using the number of immunosuppressants as a covariate showed that being treated with  $\geq 2$  immunosuppressants significantly increased the number of reactivations compared with treatment with only one immunosuppressant or not being treated with immunosuppressants (table 5). In figure 1 the reactivation curves related to exposure to 0, 1 and >1 immunosuppressants are shown (overall p value 0.011).

In table 6 the type of immunosuppressants, prophylactic treatment administered, outcome of patients with reactivation and changes in IBD therapy due to reactivation are detailed.

In contrast, the majority of the 16 positive HBsAg patients without reactivations were treated with only one immunosuppressant for a short period of time and/or prophylactic antiviral treatment (table 7).

No definite cases of liver dysfunction related to the immunosuppressants occurred among HBsAg negative patients/anti-HBc positive with or without anti-HBs. However, in one of these cases, positive for anti-HBc and anti-HBs, HBV-DNA was detected twice in peripheral blood while under treatment with infliximab plus azathioprine. The aminotransferase levels remained within the normal range and a loss of anti-HBs was observed during viral load peaks, suggesting the existence of an occult HBV infection (figure 2).

Only in two additional cases was an increase in aminotransferase levels related to corticosteroid treatment documented. Although the association suggests a probable reactivation, HBV DNA was not available for analysis in these cases.

**Table 3** Percentage of liver dysfunction and liver failure in patients with inflammatory bowel disease with hepatitis B and C infection

Viral infection	Patients with LD (%)	Liver failure in patients with LD (%)
HBV (n=25 HBsAg +)	9 (36%)	6 (66.6%)
HCV (n=51 HCV-RNA +)	8 (15.7%)	1 (12.5%)

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LD, liver dysfunction.

## Paper

**Table 4** Factors related to liver dysfunction in hepatitis B-infected patients

	Patients with reactivation (n=9)	Patients without reactivation (n=16)	p Value
Gender (M/F) (%)	77.8/22.2	68.8/31.3	1
Mean±SEM age (years)	46.7±4.2	44.5±2.8	0.843
Disease (CD/UC) (%)	77.8/22.2	56.2/43.8	0.401
HBV-DNA positive (%)	75	36.4	0.170
≥2 immunosuppressants (%)	66.7	25	0.087
Immunosuppression >3 months (%)	77.8	43.8	0.208
Preventive treatment (%)	11.1	31.3	0.364

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis.

**Liver dysfunction related to HCV**

Liver dysfunction was observed in 8 of 51 RNA-HCV positive patients (15.7%), and no cases of RNA-HCV reappearance were observed in anti-HCV positive patients with negative RNA-HCV. A clearly enhanced replication related to immunosuppressants was observed in 6 out of 8 patients and was likely in the remaining 2 cases (one with a marked increase in viral load and the other with a marked increase in ALT but lacking HCV-RNA). Owing to the low rate of liver dysfunction in HCV-infected patients, no additional analysis for risk factors was performed. Nevertheless, it is important to note that, of the eight patients with HCV-related liver dysfunction, seven were receiving treatment only with corticosteroids and the remaining patient was being treated with azathioprine. The course of liver dysfunction was very mild in all the cases except in one patient who died of liver failure while receiving steroids. This patient also had anti-HBc positive markers without anti-HBs and tested positive for antibodies against HIV (AIDS).

**Hepatic cirrhosis in HBV- and HCV-infected patients with IBD receiving immunosuppressive therapy**

Four of the 25 HBsAg positive patients (16%) developed liver cirrhosis after a mean of 13.5±4.2 years from the diagnosis of HBV infection. No cases of cirrhosis were detected in anti-HBc positive patients without HBsAg.

Among the 74 HCV-positive patients, 8 (10.8%) were diagnosed with liver cirrhosis after a mean time of 16.7±4.8 years from the diagnosis of HCV infection. One case developed hepatocellular carcinoma. No relation was found between the diagnosis of liver cirrhosis and the use of an immunosuppressant alone or in combination. There was also no relationship between the development of cirrhosis and the duration of immunosuppressant therapy (table 8).

**Table 5** Reactivations related to periods of immunosuppression (Cox proportional hazard analysis)

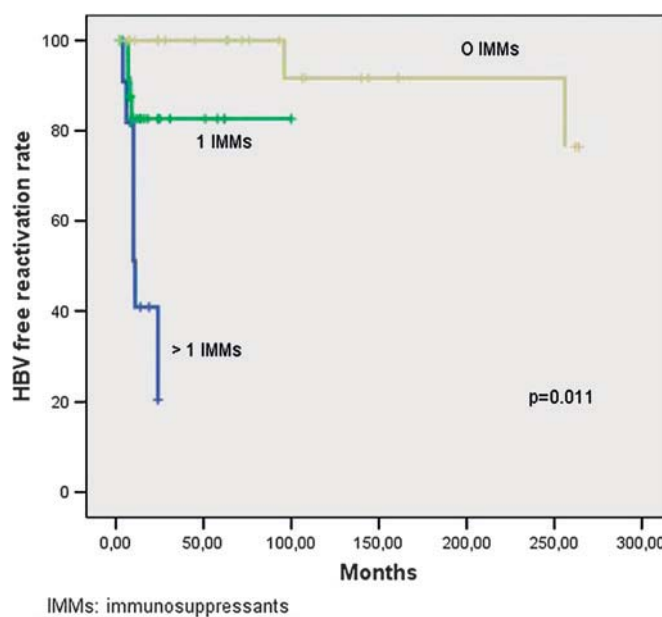
No§ of immunosuppressants (IMM)	No§ of reactivations	Exposition time (months)*	Hazard ratio (95% CI)
0	2	93 (2–432)	–
1	4	13 (2–100)	10.3 (0.9 to 116)‡
>1	7	10 (4–24)	49.8 (4 to 594)† §

\*Data expressed as median (range).

†p=0.002, &gt;1 IMM vs 0 IMM.

‡p=0.059 1 IMM vs 0 IMM.

§p=0.021; HR 4.3 (95% CI 1.2 to 14.7) &gt;1 IMM vs 1 IMM.

**Figure 1** Reactivation curves during treatment with 0, 1 and >1 immunosuppressants (IMM). HBV, hepatitis B virus.**DISCUSSION**

To the best of our knowledge, this is the largest series assessing the outcome of HBV and HCV infection in patients with IBD and its relation to immunosuppressive therapy. We have shown that liver dysfunction in patients with IBD treated with immunosuppressants is more frequent and severe in patients with HBV than in those with HCV infection. These data are in keeping with results previously reported in patients receiving chemotherapy for haematological malignancies.<sup>1 2</sup> Apart from its novelty, this information is important for its clinical relevance since the type, duration and combination of immunosuppressants differs from that used in oncological therapy and in other disease conditions requiring immunosuppressants.

In this regard, most of the HBV-infected patients who had reactivation were receiving treatment with ≥2 immunosuppressants for a long period of time, were positive for HBV-DNA and/or had not received prophylactic antiviral treatment. However, the only factor significantly related to HBV reactivation in the multivariate analysis was combined treatment with ≥2 immunosuppressants. In fact, in previous studies treatment with a combination of immunosuppressants was identified as the most consistent factor related to the risk of suffering *de novo* and/or reactivation of opportunistic infections in IBD.<sup>17 18</sup> In our study the therapeutic approach adopted for the majority of patients during the follow-up after reactivation was to administer the least possible immunosuppression to maintain IBD in remission together with prophylactic antiviral treatment.

Most cases of liver dysfunction in HBV- and HCV-infected patients related to immunosuppressants reported in the literature in patients with IBD were associated with infliximab administration.<sup>4–9 19–21</sup> In contrast, our study shows that no one particular immunosuppressant seems to be more involved in the development of liver dysfunction, which probably develops as a consequence of combined immunosuppression. In this sense, all reported cases of liver dysfunction related to anti-TNF treatment occurred in patients receiving not only anti-TNF agents but combined immunosuppression.

We observed a trend towards a lower percentage of HBV reactivation among patients receiving antiviral prophylactic

**Table 6** Hepatitis B virus-infected patients with reactivations

Cases	Immunosuppressants	Liver failure	Evolution	Antiviral treatment	Changes in IBD therapy due to reactivation
1	Corticosteroids+AZA	No	OK	Lamivudine	Corticosteroid removal AZA maintenance
2	Corticosteroids	Yes	Liver transplantation → retransplant	Lamivudine	Prophylactic immunosuppression for transplant rejection
3	AZA+infliximab	Yes	OK	Lamivudine* / Adefovir	Infliximab removal. AZA maintenance
4	Corticosteroids+AZA	Yes	Liver transplantation	Lamivudine	Prophylactic immunosuppression for transplant rejection+adalimumab
5	AZA+infliximab	Yes	Death	Lamivudine	NA
6†	Corticosteroids	No	OK	—	Immunosuppressant removal. 5-ASA maintenance
7‡	Corticosteroids/AZA	No	OK	—	Immunosuppressants removal. 5-ASA maintenance
8	Corticosteroids+AZA/corticosteroids+AZA+infliximab	Yes	OK	—	Small bowel resection. Immunosuppressant removal
9	Corticosteroids+AZA	Yes	Liver transplantation	Lamivudine	Adalimumab

\*Preventive treatment.

†Probable reactivation.

‡Co-infection with hepatitis C.

AZA, azathioprine; IBD, inflammatory bowel disease; NA, not applicable.

treatment. These results are in keeping with previous studies demonstrating efficacy of antiviral prophylactic treatment in the prevention of HBV reactivation in immunosuppressed patients.<sup>22</sup> Statistical significance in our study may not have been reached due to the small number of patients receiving prophylactic treatment. This was due in part to the inclusion of a historical series of patients diagnosed before the availability and wide use of effective antiviral drugs such as lamivudine. In fact, lamivudine has been used for HBV infection since 1995<sup>23</sup> and was approved by the European Medicines Agency in 1999. However, until very recently there was a lack of awareness of the risk of HBV reactivation in patients with IBD treated with immunosuppressants which contributes to a low perception of the potential danger. Until 2005 there were no recommendations on HBV and HCV screening in IBD guidelines for patients requiring immunosuppressants.<sup>24</sup>

It is clear from the present study that, irrespective of the number and type of immunosuppressants administered, all HBsAg positive patients should receive prophylactic antiviral treatment before starting immunosuppressant therapy. In fact, an almost significant difference was observed in the number of reactivations in patients receiving one immunosuppressant

compared with that observed in periods without immunosuppression. These results suggest that the risk of HBV reactivation is related to the magnitude of the immunosuppression.

In contrast, it is worth noting the low percentage of probable but not confirmed HBV reactivation among anti-HBc positive patients without HBsAg (2 of 63, 3.13%) with no cases of liver failure, which argues against the systematic use of antiviral prophylactic treatment in this condition. This attitude differs from that recommended for patients undergoing chemotherapy, particularly with rituximab. In these patients, antiviral preventive treatment is recommended if anti-HBc is detected, even in those patients lacking HBsAg, based on reported cases of severe HBV reactivation in this setting.<sup>25</sup> To our knowledge, only one case of HBV reactivation in a patient with CD with positive anti-HBc and negative HBsAg treated with corticosteroids and infliximab has previously been reported.<sup>8</sup> Nevertheless, liver function tests and HBV DNA should be periodically monitored in anti-HBc positive patients with or without anti-HBs during immunosuppressive therapy since occult HBV carriers are more frequent in this particular group.<sup>26 27</sup> In our study, in one case treated with infliximab plus azathioprine occult HBV was confirmed, since HVB-DNA was detected twice in peripheral blood without evidence of reactivation. Owing to the

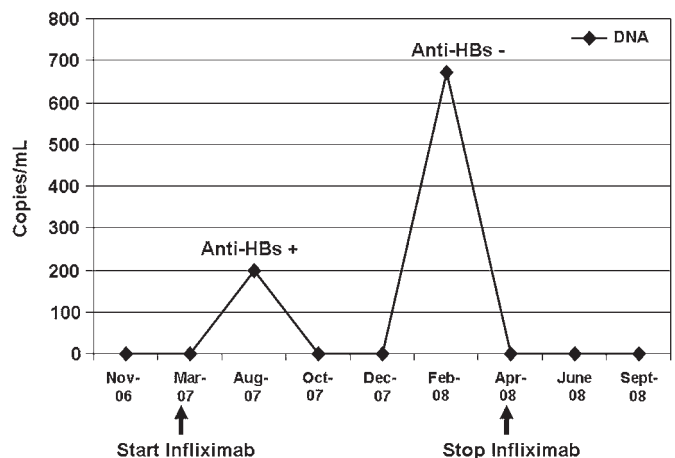
**Table 7** Hepatitis B virus-infected patients without reactivations

Case no	Immunosuppressor	Preventive treatment
1	Corticosteroids*	No
2	Corticosteroids*	No
3	AZA	Yes (lamivudine)
4	Corticosteroids+AZA*	No
5	Corticosteroids*	No
6	Corticosteroids*	No
7	Corticosteroids	No
8	Infliximab	No
9	Corticosteroids*	No
10	Corticosteroids*	No
11	AZA	Yes (entecavir)
12	Corticosteroids+AZA/AZA+infliximab*	No
13	Corticosteroids/AZA+infliximab	Yes (lamivudine)
14†	Corticosteroids+AZA*	Yes (lamivudine)
15	Infliximab	Yes (lamivudine)
16	AZA	No

\*Short time &lt;3 months.

†Co-infection with hepatitis C.

AZA, azathioprine.

**Figure 2** Evolution of hepatitis B virus DNA in a patient with antibodies to hepatitis B core protein (anti-HBc) without hepatitis B surface antigen (HBsAg) treated with infliximab plus azathioprine.

## Paper

**Table 8** Association between cirrhosis and immunosuppression in hepatitis B and C virus-infected patients

	No liver cirrhosis	Liver cirrhosis	p Value
Immunosuppression >3 months	76.3% (113/148)	75% (9/12)	0.73
≥2 immunosuppressants	47.9% (71/148)	50% (6/12)	0.99

retrospective design of the present study, our recommendation concerning anti-HBc positive patients with IBD receiving immunosuppressive therapy needs to be confirmed in an appropriately designed prospective study such as that which is currently ongoing (REPENTINA III Study).

With regard to HCV, mild liver dysfunction was observed only in 15.7% of HCV-RNA positive patients, most of them related to corticosteroids alone and in one case to azathioprine. The only case showing severe liver impairment and death was a patient with simultaneous anti-HBc positive markers and AIDS. Though not confirmed, this patient had a possible occult HBV infection which may have contributed to liver dysfunction. Occult HBV infection frequently occurs in HIV/HCV co-infected patients, producing a severe course of liver disease.<sup>28–30</sup>

The distinction between liver dysfunction related to immunosuppressants and liver dysfunction related to HBV or HCV may be difficult in patients with probable but not confirmed reactivations. However, in our study, all cases with probable reactivations (2 HCV, 2 anti-HBc and 1 HBsAg positive patients) were treated with corticosteroids, which are drugs not related to hepatotoxicity.

In the present study, the proportion of patients with liver cirrhosis and the mean time to develop it in both HBV and HCV infection was within the range of that commonly reported, considering the natural history of both infections. In this sense, the progression to liver cirrhosis is similar to that previously observed in immunocompetent infected patients.<sup>31 32</sup> Thus, the administration of immunosuppressants, as commonly used in IBD, does not seem to increase progression to end-stage liver disease. This is in contrast with observations in liver transplant recipients in whom increased progression to liver cirrhosis related to immunosuppression has been suggested.<sup>33 34</sup>

In conclusion, liver dysfunction in patients with IBD treated with immunosuppressants was more frequent and severe in those with HBV than in those with HCV infection, with combined immunosuppression being the most important factor related to HBV reactivation. The type of immunosuppressants used in IBD management does not seem to accelerate the progression to liver cirrhosis in HCV- and HBV-infected patients.

**Author affiliations:**

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Fundació per la Recerca Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain

<sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain

<sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Cruces, Barakaldo-Vizcaya, Spain

<sup>6</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Donostia, University of the Basque Country, San Sebastian-Guipúzcoa, Spain

<sup>7</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, Spain

<sup>8</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>9</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

<sup>10</sup>Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>11</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

<sup>12</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain

<sup>13</sup>Department of Gastroenterology, Hospital la Fe, Valencia, Spain

<sup>14</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

<sup>15</sup>Department of Gastroenterology, Consorci de Terrassa, Catalonia, Spain

<sup>16</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain

<sup>17</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Spain

<sup>18</sup>Department of Gastroenterology, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain

<sup>19</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de St Llorenç, Viladecans, Spain

<sup>20</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de l'Esperit Sant, Barcelona, Spain

<sup>21</sup>Internal Medicine, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Fundació per la Recerca Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain

**Contributors**

Study organisation and investigators from the GETECCU and REPENTINA group of the Spanish Gastroenterological Association who participated in the study: Hospital Universitari Mútua de Terrassa: Montserrat Forné, Mercè Rosinach, Jorge Carlos Espinós, Rocío Temiño, Victoria Gonzalo. Hospital Clínico Universitario de Valencia: Francisco Mora. Hospital de Donostia, San Sebastian-Guipúzcoa: Ana Muñagorri, María Belen Irastorza, Ines Gil, Arantxa Iribarren, José R Sáenz. Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias: Cristobal de la Coba Ortiz. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona: Eduard Cabré, Miriam Mañosa. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid: Jesús Barrio, Paula Gil-Simón, Ramón Atienza. Hospital Reina Sofía, Córdoba: Federico Gómez Camacho, Eva Iglesias Flores, Valle García Sánchez. Hospital la Fe de Valencia: Andrea Nevarez, Cristina Sanchez. Hospital Josep Trueta, Girona: Marcela Perez. Consorci de Terrassa: Jaume Boadas, Jordi Ortiz, David Montfort. Hospital Parc Taulí de Sabadell: Antònia Montserrat, Albert Villòria. Hospital de St Llorenç, Viladecans: Mercè Barenys, Ana Belen Vega. Hospital de l'Esperit Sant, Barcelona: Llúcia Titó Espinagosa.

**Acknowledgements** The authors are grateful to Amelia Rodríguez and M Pilar Civit for their helpful assistance in collecting data.

**Funding** CIBEREHD is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

**Competing interests** None.

**Ethics approval** This study was conducted with the approval of the ethics committee of the Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**REFERENCES**

1. **Firpi RJ**, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2008;**22**:117–26.
2. **Vento S**, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002;**3**:333.
3. **Vantes CA**, Amarante H, Ioshii SO, *et al*. Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. *Bone Marrow Transplant* 2004;**33**:1181–5.
4. **Esteve M**, Saro C, González-Huix F, *et al*. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;**53**:1363–5.
5. **del Valle García-Sánchez M**, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, *et al*. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;**10**:701–2.
6. **Ueno Y**, Tanaka S, Shimamoto M, *et al*. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;**50**:163–6.
7. **Millonig G**, Kern M, Ludwiczek O, *et al*. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;**12**:974–6.
8. **Madonia S**, Orlando A, Scimeca D, *et al*. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;**13**:508–9.
9. **Esteve M**, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007;**13**:1450–1.
10. **Zein NN**. Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;**42**:315–22.
11. **Rahier JF**, Ben-Horin S, Chowers Y, *et al*. on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis (JCC)* 2009;**3**:47–91.
12. **Huffless SM**, Weng X, Liu L, *et al*. Mortality by medication use among patients with inflammatory bowel disease, 1996-2003. *Gastroenterology* 2007;**133**:1779–86.
13. **Loras C**, Saro C, Gonzalez-Huix F, *et al*. GETECCU (Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**:57–63.
14. **Ferreira-Gonzalez A**, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;**24**:9–18.
15. **Lok AS**, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;**45**:507–39.
16. **Bernuau J**, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;**6**:97–106.
17. **Toruner M**, Loftus EV Jr, Harmsen WS, *et al*. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;**134**:929–36.
18. **García-Vidal C**, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, *et al*. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;**28**:331–7.



19. **Campbell S**, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;**13**:191–2.
20. **Biancone L**, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, *et al*. Italian Group for the Study of the Colon and Rectum. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002;**122**:593–4.
21. **Holtmann MH**, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003;**98**:504–5.
22. **Katz LH**, Fraser A, Gafter-Gvili A, *et al*. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepatol* 2008;**15**:89–102.
23. **Dienstag JL**, Perrillo RP, Schiff ER, *et al*. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995;**333**:1657–61.
24. **Domènech E**, Esteve M, Gomollón F, *et al*. Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2005;**28**:126–34.
25. **Yeo W**, Chan TC, Leung NW, *et al*. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;**27**:605–11.
26. **Raimondo G**, Navarra G, Mondello S, *et al*. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;**48**:743–6.
27. **Manzini P**, Giroto M, Borsotti R, *et al*. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica* 2007;**92**:1664–70.
28. **Raffa G**, Maimone S, Cargnel A, *et al*. Analysis of occult hepatitis B virus infection in liver tissue of HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2007;**21**:2171–5.
29. **Cacciola I**, Pollicino T, Squadrito G, *et al*. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:22–6.
30. **Vallet-Pichard A**, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* 2006;**44**:S28–34.
31. **Seeff LB**. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009;**29**:89–99.
32. **McMahon BJ**. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;**49**:S45–55.
33. **Iacob S**, Cicinnati VR, Hilgard P, *et al*. Predictors of graft and patient survival in hepatitis C virus (HCV) recipients: model to predict HCV cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2007;**84**:56–63.
34. **Beckebaum S**, Sotiropoulos GC, Klein CG, *et al*. Predictive factors of outcome in patients transplanted for hepatitis B. *Transplantation* 2009;**87**:872–81.

Your recent paper entitled “Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy” was chosen to be summarized in a future issue of *Gastroenterology* (January 2011).. Enclosed, please find the comments as they will appear in the Selected Summaries section of a forthcoming issue of the Journal.

**Reactivation of viral hepatitis in immunosuppressed patients:**

**An ounce of prevention is worth a pound of cure**

Arthur Belle, M.D., Jean-Pierre Bronowicki , M.D., Ph. D. and Laurent Peyrin-Biroulet, M.D., Ph. D.

Inserm, U954 et Service d'Hépatogastroentérologie, Université Henri Poincaré Nancy-I, CHU de Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

**Corresponding author:**

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology,

University Hospital of Nancy-Brabois,

Université Henri Poincaré Nancy-I,

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE

Phone: + 33 3 83 15 36 31

Fax: + 33 3 83 15 36 33

E-mail: [peyrinbiroulet@gmail.com](mailto:peyrinbiroulet@gmail.com)

**Loras C, Gisbert JP, Minguez M, et al.; for the REPENTINA study, GETECCU (Grupo Espanol de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa) Group** ( Department of Gastroenterology, Hospital Mutua de Terrassa, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain) Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gut 2010 doi:10.1136/gut.2010.208413.

Viral hepatitis is a common infection worldwide. It has been estimated that 350 million people worldwide have chronic hepatitis B virus (HBV) infection and 250 million have hepatitis C virus (HCV) infection (N Engl J Med 1997;337:1733-45) (N Engl J Med 2001;345:41-52). Immunosuppressive therapy may render patients with inflammatory bowel disease (IBD) more vulnerable to reactivation of HBV and HCV infections. Over the past decade, the risk of reactivation of HBV and HCV infection became a critical issue for physicians managing patients with IBD who are increasingly receiving immunosuppressants.

A recent European consensus has highlighted the lack of information on the impact of immunosuppressants on the course of viral hepatitis in IBD patients (Journal of Crohn's and Colitis 2009;3:47-91). The first two cases of hepatitis B reactivation following infliximab therapy in two Crohn's disease patients were published in 2004 (Gut 2004;53:1363-65). In one of these cases, severe cytolysis led to hepatic failure and death (Gut 2004;53:1363-65). Thereafter, several case reports have described the reactivation of viral hepatitis in immunosuppressed patients with IBD. Overall, the real risk of reactivation in IBD patients treated with immunosuppressive therapy remained poorly known.

The authors report the largest series on the outcome of HBV and HCV reactivation in patients with IBD treated with immunosuppressive therapy. In this retrospective, multicenter study, a total of 162 patients were recruited (74 with ulcerative colitis and 88 with Crohn's disease; 96 men and 66 women). Overall, 104 had HBV markers: 23 were positive for HBs antigen

(HBsAg) and 79 were positive for antibodies to hepatitis B core protein (anti-HBc); 74 had HCV markers and among them 51 were HCV RNA positive and 16 had markers of both infections.

Reactivation of HBV was defined as an increase of 1.5-2-fold the baseline value of alanine transferase (ALT) plus an increase of >2000 IU/ml ( $10^4$  copies/ml) HBV DNA levels or DNA reappearance in a negative patient. Reactivation was considered probable when an increase in ALT was observed in the absence of other potential causative factors but DNA values were not available. Reactivation of HCV was defined as a significant increase in HCV RNA or RNA reappearance in a negative patient plus an increase of 1.5-2-fold the baseline value of ALT. Acute liver failure was defined as a sudden and severe impairment of liver function based on worsening in analytical variables such as bilirubin (>2mg/dl), albumin (<34g/l) or prothrombin time (<50%). Fulminant liver failure was defined as severe acute failure complicated by hepatic encephalopathy.

The patients received a mean of 2.9 courses of immunosuppressants and 78 patients (48.1%) received  $\geq 2$  simultaneous immunosuppressants. Overall, 84% of the patients received corticosteroids, 69% azathioprine, 24% infliximab, 8% ciclosporin, 7% adalimumab, 5.6% methotrexate, 1.9% tacrolimus and 0.6% certolizumab. Liver dysfunction related to HBV was observed in 9 of 25 HBsAg positive patients (36 %). The only factor significantly related to HBV reactivation was treatment with  $\geq 2$  concomitant immunosuppressants. Patients treated with prophylactic antiviral treatment showed a trend towards a lower rate of liver dysfunction. The majority of the 16 positive HBsAg patients without reactivations were treated with only one immunosuppressant for a short period of time and/or prophylactic antiviral treatment. No definite cases of liver dysfunction related to the immunosuppressants occurred among HBsAg negative patients/anti-HBc positive with or without antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs). In the long term 4 of the 25 HBsAg positive patients (16%) developed liver cirrhosis. Liver dysfunction was observed in 8 of 51 HCV RNA positive patients (15.7%), and no cases of

HCV RNA reappearance were observed in anti-HCV positive patients with negative HCV RNA. The course of liver dysfunction was very mild in all the cases except in one patient who died of liver failure while receiving steroids. However, this patient also had anti-HBc positive markers without anti-HBs and tested positive for antibodies against Human Immunodeficiency Virus.

Comment:

In contrast to hematologic malignancies, data on the risk of HBV and HCV reactivation in IBD patients treated with immunosuppressive therapy were scarce. Reactivation of viral hepatitis is a well-known complication in patients treated for hematologic malignancies with chemotherapy or/and immunosuppressive therapy such as corticosteroids and rituximab. The incidence of HBV reactivation among HBsAg-positive patients who received chemotherapy ranged from 28.6% to 87.5% without any preventive treatment (Ann Intern Med 2008;148:519-28). A systematic literature review of the use of anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) agents in hepatitis B surface antigen-positive patients identified 35 cases with HBsAg positivity known prior to initiation of anti-TNF therapy (Clin Rheumatol 2010;29:1021-9). All six cases of clinically symptomatic hepatitis were associated with infliximab therapy. Infliximab was associated with the most cases of greater than 2-fold increase in ALT (six of nine cases) and greater than 1,000-fold increase in HBV DNA load (three of four). Two deaths were reported, both of which were associated with infliximab use. Death from variceal bleeding was reported in one case while the other death was attributed to fulminant hepatic failure. In patients with a positive HBsAg prior to starting an anti-TNF, infliximab had the most reported cases associated with HBV reactivation (Clin Rheumatol 2010;29:1021-9).

Because HBV reactivation is a serious but preventable complication of immunosuppression, the risk for each patient must be identified promptly by screening for HBsAg, anti-HBs and anti-HBc, and HBV DNA in case a positive serologic marker (Blood

2009;113:3147-53). This is particularly true prior to initiation of anti-TNF therapy (Arthritis Care Res 2010;62:585-9) (Journal of Crohn's and Colitis 2009;3:47-91). To assess the degree of awareness of the American College of Rheumatology (ACR) guidelines and package insert information on the screening for and management of HBV infection by rheumatologists in patients receiving immunomodulation drug therapies, a questionnaire survey was administered to a random nationwide sample of 1,000 members of the ACR (Arthritis Care Res 2010;62:704-11). Nearly half of the rheumatologists surveyed were aware of the risk of HBV reactivation as discussed in the package insert of rituximab. In terms of screening for HBV, 95 (69%) of these practicing rheumatologists reported universal screening prior to starting immunomodulatory therapy. More than half of rheumatologists surveyed considered prophylaxis in high-risk patients prior to or concurrent with immunomodulatory therapy (Arthritis Care Res 2010;62:704-11).

If HBsAg is positive, preventive treatment before and throughout the course of chemotherapy or immunosuppressive therapy may be considered to reduce the risk of HBV reactivation (J Clin Oncol 2010;28:3199-202). Preventive therapy with lamivudine (100 mg daily) for patients who test positive for HBsAg may reduce the risk for HBV reactivation and HBV-associated morbidity and mortality (Ann Intern Med 2008;148:519-528). The European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recommend starting lamivudine before chemotherapy, immunomodulator or immunosuppressive therapy and continuing preventive treatment for at least 6 months or more after stopping immunomodulation drug therapies (Hepatology 2009;50:661-2) (J Hepatol 2009;50:227-42). These patients should be followed with periodic serum aminotransferases and serum HBV DNA levels.

However, lamivudine does not prevent all cases of HBV reactivation. The incidence of HBV reactivation for HBsAg patients receiving chemotherapy ranged from 0 % to 12.5 % with lamivudine preventive treatment (Ann Intern Med 2008;148:519-28). In the study by Loras et al.,

six patients had HBV reactivation despite administration of lamivudine. Similar figures were observed in the largest prospective nonrandomized cohort of patients who received cytotoxic therapy for hematologic disorders. In the preventive lamivudine group, HBV reactivation was observed in 4.6% of patients (J Clin Oncol 2004;22:927-34). New nucleosides analogues tenofovir and entecavir could be the new gold standard because of their good efficacy and safety profile. A review of 16 nucleoside analogue treatment-naïve patients with chronic HBV infection who required chemotherapy or immunosuppressive therapy was recently published (Eur J Intern Med 2010;21:333-7). HBV reactivation did not occur in any of the 16 patients who received preventive entecavir treatment and the indispensable treatments for their underlying diseases could be continued (Eur J Intern Med 2010;21:333-7). This study suggests that entecavir may be a useful option for preventing HBV reactivation in patients with chronic HBV infection. Tenofovir or entecavir should be preferred if longer duration of treatment is anticipated (Hepatology 2009;50:661-2).

In contrast, no consensus could be reached for HCV screening prior to starting immunomodulators. In active chronic HCV defined by HCV RNA positive the immunomodulators are not contraindicated: the decision depends on the severity of IBD and the stage of the liver disease. In consequence, acute HCV infection should be treated according to standard practice without stopping immunomodulators (Journal of Crohn's and Colitis 2009;3:47-91). The study by Loras et al. confirmed that IBD patients with HCV infection could be treated with immunosuppressive therapy, the course of liver dysfunction being very mild.

Prior studies reported high prevalence of HBV and HCV infections among patients with IBD (Inflamm Bowel Dis 2001;7:287-94). We found that the prevalence of HBV and HCV infection in Northeast France was similar to that of the general population (Inflamm Bowel Dis 2010;16:916-24), confirming a previous report from Spain (Am J Gastroenterol 2009;104:57-63). In France, effective vaccination (anti-HBs without anti-HBc) was present in half of patients (Inflamm Bowel



Dis 2010;16:916-24). In Spain, only 12% of 2076 patients were vaccinated against HBV (Am J Gastroenterol 2009;104:57-63). Therefore, in addition to the determination of serologic HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) and HCV markers at diagnosis of IBD, vaccination against HBV should be encouraged in this patient population (Journal of Crohn's and Colitis 2009;3:47-91). The safety profile of HBV vaccination is good, its cost is low and it avoids costly and extensive prophylactic treatment.

Several unresolved issues remain regarding the best way to prevent reactivation of viral hepatitis in patients receiving immunosuppressive therapy. Should we use lamivudine or new analogues like entecavir and tenofovir? Which patients should receive preventive treatment? In the study by Loras et al., all reported cases of liver dysfunction related to anti-TNF treatment occurred in patients receiving not only anti-TNF agents but combined immunosuppression. However, in clinical practice, a preventive treatment should be administered to all HBsAg positive carriers receiving immunosuppressive therapy regardless of the number, type and dosage of immunosuppressants and regardless of HBV DNA levels (J Hepatol 2009;50:227-42). A decision analysis model about hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma provided pharmacoeconomic support for the use of lamivudine prophylaxis (Hepatology 2007;46:1049-56). Finally, even though anti-TNF therapy appears to be safe in HBsAg negative and anti-HBc positive patients (Inflamm Bowel Dis 2007;13:508-9), the management of these patients remains a matter of active debate. HBsAg negative patients with positive anti-HBc and undetectable HBV DNA who receive immunosuppressants should be followed carefully by ALT and HBV DNA testing and treated with antiviral therapy upon confirmation of HBV reactivation before ALT elevation (J Hepatol 2009;50:227-42). Lastly, the question of the beginning, duration and discontinuation of preventive treatment is not settled. Overall, the optimal regimen of preventive treatment has yet to be determined.

1. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients : need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-65
2. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyanaka Y, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, Sumii M, Chayama K. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;50:163-6
3. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12:974-6
4. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:508-9
5. Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1453-4
6. Ojiro K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto H and Tada S, et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* 2008;43:397-401
7. Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, Rogler G, Vavricka SR. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology* 2009;50:653-4
8. Sacco R, Bertini M, Bresci G, Romano A, Altomare E, Capria A. Entecavir for hepatitis B virus flare treatment in patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2010;57:242-5

## **Reactivation of viral hepatitis in immunosuppressed patients:**

### **An ounce of prevention is worth a pound of cure**

Arthur Belle, M.D., Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph. D. and Laurent Peyrin-Biroulet, M.D., Ph. D.

Reply:

We greatly appreciate Dr Belle et al for their comments about the multicenter REPENTINA 2 study, assessing the risk of hepatitis reactivation in Inflammatory Bowel Disease (IBD) patients treated with immunosuppressants. As they pointed out, the prevalence of hepatitis B and C is not, fortunately, increased in IBD patients as compared to the reference population in those countries where this was recently evaluated (Am J Gastroenterol 2009; 104; 57-63 and Inflamm Bowel Dis 2010; 16:916-24). For this reason the assessment of the risk of reactivation of viral hepatitis in countries with relatively low prevalence requires the coordinated efforts of multiple investigators. This was the case of the REPENTINA studies with the participation of 19 hospitals belonging to GETECCU, the Crohn's and Colitis Spanish group.

In contrast to other published information on this issue, mainly focused on the influence of infliximab or anti-TNF agents upon hepatitis reactivation (case reports or short series of patients), the REPENTINA 2 study (Gut 2010; 59:1340-6) assessed the risk of reactivation related to all immunosuppressants and biologics used in IBD. In addition, the duration and intensity of immunosuppression exposure was compared to the spontaneous reactivation due to the natural history of hepatitis B virus (reactivations occurring in periods free of immunosuppressants). The most relevant conclusions were that the highest risk of reactivation was essentially confined to positive surface antigen carriers (**HBsAg; n=25 and not the 23 detailed in the summary of Belle et al**) and was mainly, but not exclusively, related to combined immunosuppression. A trend toward a highest risk of reactivation was also observed in those patients positive for HBV-DNA and/or not receiving prophylactic antiviral treatment. It is worth noting that no individual immunosuppressant seemed to be more involved than others in the development of liver dysfunction, appearing probably due to the profound immunosuppression in patients with combined immunosuppressants. Moreover, the majority of previously reported cases of hepatitis B virus (HBV) reactivation from the biological era occurred in patients receiving not only anti-TNF, but also combined immunosuppression.

The most important practical conclusion, as stated by Dr Belle A et al, is that all HBsAg carriers should receive preventive antiviral treatment before immunosuppressant administration irrespective of the type and number of immunosuppressants. Primary prophylaxis with antiviral agents has been demonstrated to be effective in reducing the proportion and severity of HBV reactivations. Though not significant, probably due to the low number of cases receiving preventive antiviral treatment, the same trend was observed in the REPENTINA 2 study. Five of 16 HBsAg positive patients without reactivation received preventive antiviral treatment (31.3%) compared with only one of the 9 patients that reactivated (11.1%). Thus this point has been misinterpreted by Belle et al since 5 of the 9 patients with HVB reactivation received antiviral treatment not preventively but rather as specific treatment to control the established on-going reactivation. The small number of patients receiving prophylactic treatment was due in part to the inclusion of a historical series of patients diagnosed before the availability and wide use of effective antiviral drugs such as lamivudine.

As stated by Dr Belle et al, 2 issues remained to be clarified concerning HBV reactivation: firstly the efficacy of the new nucleoside analogues (entecavir and tenefovir) in preventing HBV reactivation in those patients requiring long-term immunosuppression, and secondly the true risk of reactivation and the surveillance measures to be taken in those potential occult HBV carriers.

Finally, the lack of awareness of the risk of HBV reactivation among physicians taking care of patients requiring immunosuppressants is a concern, since no patients should die from preventable diseases.

Maria Esteve, MD, PhD  
Carme Loras, MD, PhD  
Fernando Fernandez-Bañares, MD, PhD  
Josep M Viver, MD, PhD

Department of Gastroenterology  
Hospital Universitari Mútua de Terrassa  
Universitat de Barcelona  
Plaça Dr Robert nº 5  
08221 Terrassa, Barcelona, Catalonia, Spain

## Lamivudine Resistance and Exacerbation of Hepatitis B in Infliximab-Treated Crohn's Disease Patient

### To the Editor:

In September 2004 we reported 3 cases of chronic hepatitis B in Crohn's disease (CD) patients from a cohort of 80 patients treated with infliximab.<sup>1</sup> Two patients showed severe reactivation, 1 of whom died. Based on the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) and European guidelines,<sup>2,3</sup> preemptive lamivudine was administered to the third patient, and no flare-up of hepatitis B virus (HBV) infection was detected 6 months after first infliximab infusion, when the article was accepted for publication. Lamivudine resistance can be detected in 14% to 32% after 1 year and 60% to 70% after 5 years of treatment. Thus, we suggested in a previous article<sup>1</sup> that adefovir dipivoxil could be a better option for patients requiring long-term immunosuppressive therapy because resistance occurs at a slower rate compared to with lamivudine.<sup>4</sup> However, the patient was maintained on lamivudine because of a good sustained response and based on widely accepted recommendations at that time.

We report here long-term follow-up of this patient, who showed se-

vere reactivation of HBV infection 5 years after lamivudine initiation and 2 years after infliximab induction treatment and subsequent retreatment infusions.

A 29-year-old man was diagnosed with ileocolic and perianal CD in 1995. In 1999 mild, persistent hypertransaminasemia was found, and chronic B hepatitis (HBeAg and HBV DNA positive) was diagnosed. A liver biopsy performed in February 2000 showed mild portal and lobular activity without fibrosis. Lamivudine 100 mg daily started in April 2000 showed a good response, with HBeAg seroconversion, HBV/DNA clearance, aminotransferase normalization, and persistence of HBsAg positivity. In November 2001 the patient experienced a CD relapse with worsening of his perianal fistula, and he was treated with azathioprine 2.5 mg/kg per day. In July 2003 infliximab was added because of a lack of response to azathioprine. Three doses of infliximab were administered, followed by an 8-week maintenance treatment, resulting in a complete and sustained response. Lamivudine was also maintained, and no flare-up of HBV infection was observed until May 2005, when a slight increase in aminotransferase levels was detected. Two months later the patient experienced asthenia, malaise, and nausea. Blood analysis disclosed increased levels of serum ALT (289 IU/L), AST (225 IU/L), alkaline phosphatase (68 IU/L), GGT (35 IU/L), and total bilirubin (1.8

mg/dL). Hypoalbuminemia (29 g/L) and a decrease prothrombin rate (56%) were also found. The liver appeared normal on abdominal ultrasonography, and there was no ascites. Serum markers of hepatitis A virus, hepatitis C virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes virus were negative. IgM anti-HBc antibodies and high serum HBV DNA polymerase levels were detected (13,763 IU/mL). A test for HBeAg, previously positive, was negative at this time, suggesting the emergence of lamivudine resistance with reactivation of a mutant B virus. Infliximab was stopped, and adefovir dipivoxil (added to lamivudine) was started in August 2005. The patient's status ameliorated in the next weeks, and he was totally asymptomatic in October 2005. A progressive improvement in the hepatic profile was detected, with normalization occurring in April 2006. A slow decrease in HBV DNA polymerase levels was detected in the next months. However, detectable HBV DNA persisted until November 2006 (59 IU/mL). A hepatic biopsy performed in June 2006 showed clear progression of liver damage compared to a previous biopsy, with septal fibrosis and two well-defined nodules suggesting incomplete cirrhosis. His CD remained in clinical, analytical, and endoscopic remission with azathioprine until the last control in March 2007. Immunomodulatory therapy with anti-TNF has not been necessary during

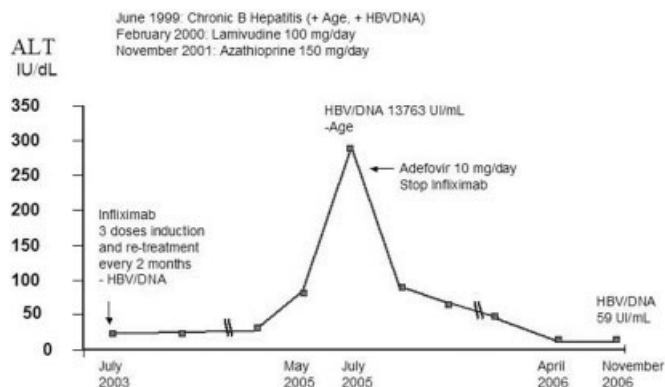


FIGURE 1. Biochemical profile related to Hepatitis B exacerbation.

Received for publication May 6, 2007;

Accepted May 6, 2007.

Reprints: Maria Esteve, MD, Department of Gastroenterology, Hospital Mútua de Terrassa, University of Barcelona, Plaça Dr. Robert 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Catalonia, Spain (e-mail: mestevecomas@telefonica.net).

Copyright © 2007 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.

DOI 10.1002/ibd.20202

Published online 21 August 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

follow-up. The viral and biochemical profile is shown in Figure 1.

The recently published new AASLD practice guidelines suggest that adefovir or entecavir could be used as an alternate option to lamivudine when long-term immunosuppressive therapy (more than 12 months) is foreseen.<sup>5</sup> Some CD patients, mainly those with a fistulizing pattern, require long-term infliximab therapy to maintain remission.<sup>6</sup> In this setting, preemptive antiviral therapy with entecavir, which will soon be commercially available, is preferred to adefovir because of the rapid onset of action and lack of nephrotoxicity. In addition, this case and previously reported cases from a cohort of 80 CD patients<sup>1</sup> demonstrate that severe reactivation in HBV-infected patients related to infliximab seems to be the rule. Based on this limited but relevant experience, the following recommendations for HBV-infected patients requiring anti-TNF therapies may be provided: (1) screening for HBV markers including HBsAg and anti-HBc (to detect occult hepatitis B) is mandatory; (2) HBV DNA should be determined in HBsAg- and anti-HBc-positive patients; (3) entecavir or adefovir should be administered to all HBsAg-positive and/or HBV DNA-positive patients during anti-TNF therapy and at least 6 months after withdrawal, with antiviral prophylaxis also recommended to all HBV-infected inflammatory bowel disease patients requiring immunosuppressives; and (4) anti-TNF therapy should be judiciously administered to HBV-infected patients and the risks and benefits cautiously weighed.

**Maria Esteve\***

**Carme Loras\***

**Ferran González-Huix†**

\*Department of Gastroenterology  
Hospital Mútua de Terrassa  
University of Barcelona  
Terrassa,  
Catalonia Spain

†Department of Gastroenterology  
Hospital Josep Trueta  
Girona, Catalonia, Spain

## REFERENCES

1. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53:1363–1365.
2. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;38(Suppl 1):S90–S103.
3. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857–861.
4. Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, et al; 437 and 438 Study Teams. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;38:96–103.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507–39.
6. Domenech E, Hinojosa J, Nos P, et al. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1107–1113.

## Tuberculin Test in Patients With Inflammatory Bowel Disease

### To the Editor:

The application of a tuberculin test (as well as chest x-ray) in all patients with inflammatory bowel disease (IBD) before the administration of infliximab seems to be of paramount importance. Lack of performing these 2 tests is considered to be a kind of malpractice. However, it has recently been suggested that the application of a tuberculin test in patients with IBD before the administration of infliximab seems to be meaningless, especially in Crohn's disease (CD) patients.<sup>1</sup> This assumption is based on the very high incidence of anergy in patients with CD due to the disease itself, the concurrent consump-

tion of corticosteroids, and the poor nutritional status. The situation is not clear in patients with active ulcerative colitis (UC), as very few data concerning the incidence of anergy in these patients are available.

We would like to emphasize the fact that according to data referring to Greek patients with active UC the incidence of anergy to PPD (16%) is not statistically significantly different from that found in normal controls (20%).<sup>2</sup> On the contrary, we found statistically significant differences in the incidence of anergy in patients with CD compared to normal controls (20% versus 52.2%,  $P < 0.05$ ).<sup>2</sup>

Bearing in mind the fact that more and more patients with UC not responding to classical treatment are candidates for anti-TNF therapy<sup>3</sup> and the above-mentioned data, according to which the incidence of anergy to PPD in patients with active UC is not different from the incidence expected in the general population, we suggest that the PPD test (and chest x-ray) must be performed before the administration of biologic agents in all patients with active UC needing treatment with infliximab. Concerning CD, we suggest that the PPD test must also be performed in all patients; in that case, however, only the positive test must be taken into account.

**John K. Triantafyllidis, MD**

**Filippos Georgopoulos, MD**

**George Malgarinos, MD**

**Aristofanis Gikas, MD**

Department of Gastroenterology  
Saint Panteleimon General State Hospital  
Nicea, Greece

## REFERENCES

1. Rampton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut*. 2005;54:1360–1362.
2. Triantafyllidis JK, Economidou J, Manousos ON, et al. Cutaneous delayed hypersensitivity in Crohn's disease and ulcerative colitis: application of multi-test. *Dis Colon Rectum*. 1987;30:536–539.
3. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:19–37.

Copyright © 2007 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.

DOI 10.1002/ibd.20207

Published online 13 June 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).