



Screening en beleid voor virale hepatitis bij start therapie met bepaalde immunosuppressiva

M. Jukema¹, S. van Helmond², K. Korsten³, D. Ramsoekh⁴, P.I. Spuls⁵

Hepatitis B en C infecties kunnen onder het gebruik van immunosuppressiva reactiveren dan wel verergeren. Op de polikliniek dermatologie is het daarom van belang om voorafgaand aan de start met bepaalde immunosuppressieve therapie, hepatitis B en C serologie te bepalen om de juiste voorzorgsmaatregelen te kunnen nemen ter waarborging van de veiligheid van de patiënten. In dit artikel beschrijven wij beknopt welke screening er dient te worden ingezet, de interpretatie van de diagnostiek en het beleid.

CASUS

Een man van 44 jaar werd verwezen naar de polikliniek dermatologie van het Amsterdam Universitair Medisch Centrum wegens psoriasis vulgaris et unguium. Lokale therapie, methotrexaat en UVB therapie hadden dusver onvoldoende effect. Bij het lichamelijk onderzoek zagen wij verspreid over de gehele romp, armen, benen en genitaal gebied multipole scherpbegrensde, kinderhandpalmgrote tot handpalmgrote erythematosquameuze plaques. Aan de nagels werden putjes en het olieplekfenomeen gezien. Gezien de uitgebreidheid van het huidbeeld en de inadequate respons op voorgaande therapieën werd er besloten om te starten met de biological risankizumab (IL-23 inhibitor). Alvorens er gestart kon worden met de biologic, werd het screeningslab voor biologics ingezet, waaronder hepatitis B en C serologie.

De hepatitis B virus (HBV) serologie toonde een doorgemaakte HBV-infectie (HBsAg negatief, anti-HBsAg positief, anti-HBcAg positief). Een bevinding ook al eerder gezien bij screening voor methotrexaat. Omdat patiënt zou starten met een IL-23 inhibitor, had deze patiënt op basis van de eerdergenoemde serologie een matig (1-10%) risico op een HBV-reactivatie. [2,3] Volgens het HBV Richtsnoer [4] werd besloten dat patiënt kon starten met risankizumab, mits er maandelijks ALAT en elke 1-3 maanden HBsAg/HBV DNA gecontroleerd zou worden. [4,5]

BESPREKING

Hepatitis B en C zijn besmettelijke ziekten die worden veroorzaakt door respectievelijk het hepatitis B en C virus. Deze virussen komen voor in bloed, sperma, voorvocht en vaginaal vocht. De transmissie kan plaatsvinden via bloedcontact,

bloedproducten en onveilig seksueel contact. Ook kan het tijdens de zwangerschap van moeder op kind worden overgedragen (verticale transmissie). [6]

Op de polikliniek dermatologie dient voor de start van immunosuppressieve therapie te worden gescreend voor hepatitis B en C omdat er een kans bestaat op reactivatie dan wel verergering van een chronische infectie. Er dient te worden gescreend voor aanvang van therapie met ciclosporine, methotrexaat, biologics, en jak inhibitors. [7,8] Hepatitis A en E worden niet meegenomen in de screening, aangezien hepatitis A niet chronisch verloopt en hepatitis E slechts in zeldzame gevallen chronisch verloopt, nagenoeg alleen bij patiënten die reeds immuungecompromiteerd zijn. [9,10] Voor het inschatten van het risico op reactivatie van HBV kan gebruik gemaakt worden van de Clinical Decision Support Tool uit de richtlijn van de American Gastroenterological Association. [3] De support tool wordt weergegeven in figuur 1, 2 en 3.

Voor de screening van HBV dienen tenminste HBsAg (hepatitis B surface antigen) en anti-HBcAg (anti hepatitis B core antigen) aangevraagd te worden. Het doel van screenen voor de start van immunosuppressiva is drieledig. Enerzijds wordt gekeken of de patiënt actieve ziekte heeft middels HBsAg, die verder kan escaleren tijdens suppressie van het immuunsysteem. Tevens wordt er gekeken of iemand gevaccineerd is voor hepatitis B. Daarnaast wordt er middels het anti-HBcAg ook gekeken of iemand HBV heeft doorgemaakt, wat zou kunnen reactiveren tijdens het gebruik van immunosuppressiva. Reactivatie van een doorgemaakte HBV is het hoogste bij gebruik van hoog risico medicatie, zoals rituximab. [11] Indien er een positieve

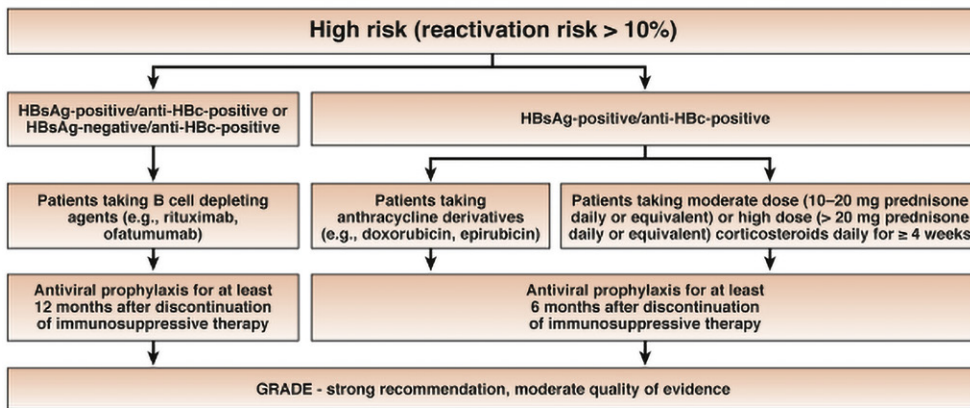
¹ Arts-onderzoeker Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

² Arts-onderzoeker Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

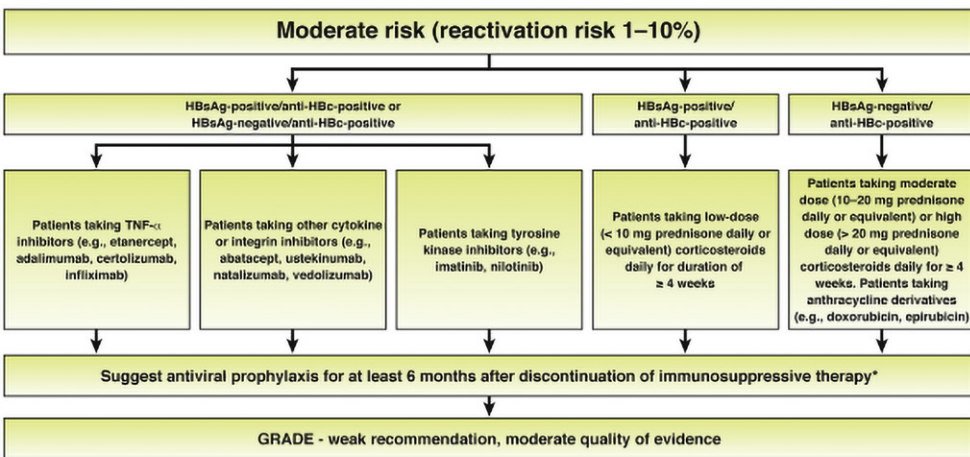
³ Aios Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

⁴ MDL-arts, Amsterdam UMC, locatie VUMC, Amsterdam

⁵ Dermatoloog en hoogleraar Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

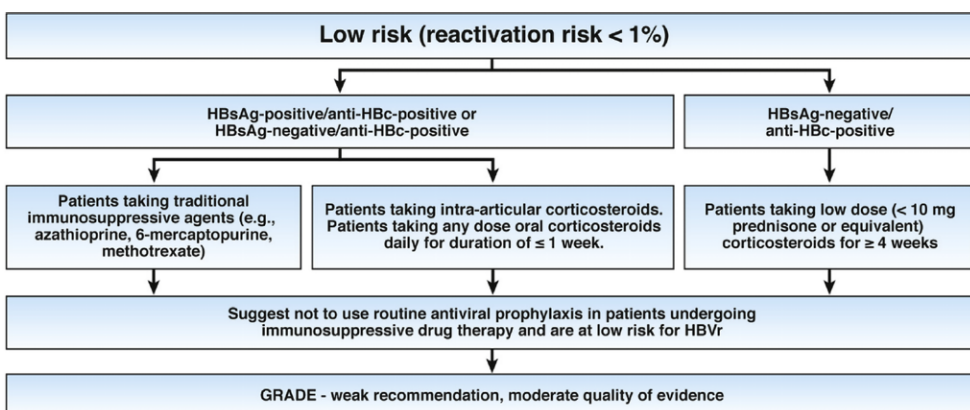


Figuur 1. AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr). Clinical Decision Support Tool. High Risk.



*Patients who place a higher value on avoiding the long-term use of antiviral therapy and cost associated with its use and a lower value on avoiding the small risk of reactivation (particularly in those who are HBsAg-negative), may reasonably select no prophylaxis over antiviral prophylaxis

Figuur 2. AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr). Clinical Decision Support Tool. Moderate risk.



Figuur 3. AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr). Clinical Decision Support Tool. Low risk.

HBsAg, en daarmee actieve HBV-infectie wordt aangetoond in het bloed, zal de virale load middels PCR van het HBV DNA bepaald worden. Dit is een maat voor besmettelijkheid van de patiënt. Anti-HBsAg (marker voor beschermende antistoffen) kan eventueel worden toegevoegd. Indien patiënt een positieve anti-HBcAg heeft, is het echter geen absolute beschermende factor. Indien patiënt nog nooit HBV heeft gehad, biedt een anti-HBsAg titer >10 mIU/ml wel bescherming tegen het oplopen van HBV. [5] Een overzicht van de interpretatie van de HBV-serologie wordt weergegeven in tabel 1.

Indien de serologie negatief is en er dus ook geen sprake is van een doorgemaakte HBV (HBsAg negatief en anti-HBc negatief) dan zijn er geen extra maatregelen nodig omdat er nooit een HBV-infectie is geweest. Er hoeft dan niet regelmatig gescreend te worden, tenzij er een reden is (risicogedrag: zoals onbeschermd seks met verschillende partners, nieuwe tattoos, bloedtransfusie in niet-Westerse landen, of onverklaarde stijging transaminasen). Voor de screening van HCV dient er anti-HCV aangevraagd te worden. Als deze positief is heeft een patiënt ooit in zijn

Tabel 1. Interpretatie HBV serologie

HBsAg	Anti-HBsAg	Anti-HBcAg	HBV DNA	Interpretatie
-	-	-	-	Ontvankelijk
-	+	-	-	Immuun (gevacineerd)
-	+	+	-	Doorgemaakte infectie
+	-	+	+	Acute infectie
+	-	+	+	Actieve chronische infectie
+	-	+	Laag (<2000)/-	Inactieve chronische infectie

¹ Voor informatie over het beleid naar aanleiding van het HBV DNA waardes verwijzen wij naar de EASL richtlijn

leven hepatitis C doorgemaakt of is opnieuw, of nog steeds (chronisch) geïnfecteerd. Om het onderscheid tussen een doorgemaakte en actieve infectie te maken moet er een virale load worden bepaald via een HCV PCR. [12] Als deze PCR positief is en er dus een actieve infectie wordt aangetoond, adviseert de richtlijn om te overleggen met een deskundige zorgverlener, zoals een MDL-arts. [12]

Richtlijnen voor het beleid omtrent HBV en immuunsuppressie wordt beschreven in het HBV-richtsnoer. [4] Hierin wordt praktisch het beleid samengevat (tabel 2). Dit beleid komt overeen met de AGA clinical decision tools behalve dat het Nederlandse richtsnoer geen routine antivirale profylaxe maar monitoring adviseert bij HBsAg negatieve, anti-HBcAg positieve patiënten met een matig risico (1-10%) op reactivatie. Bij verwachte non-compliance voor monitoring, langdurige immuunsuppressie of nieuwe biologics kan bij deze groep alsnog voor profylaxe worden gekozen zoals beschreven bij punt 5 in tabel 2. Patiënten met positieve HBV-serologie hoeven dus niet standaard voor een consult naar de MDL-arts of internist-infectioloog. Bij twijfel wordt overleg met de MDL of internist-infectioloog vanzelfsprekend wel aangeraden.

SAMENVATTING

Alvorens te starten met bepaalde immunosuppressieve therapie (o.a. ciclosporine, methotrexaat, biologics, JAKi) dient er te worden gescreend voor hepatitis B en C virusinfectie omdat er een kans bestaat op reactivatie, dan wel verergering van een chronische infectie. [1] Voor de screening van hepatitis B (HBV) dienen tenminste HBsAg en anti-HBcAg aangevraagd te worden. Indien er een positieve HBsAg is, en daarmee actieve HBV-infectie wordt aangetoond in het bloed, zal de virale load middels PCR (HBV DNA) bepaald worden. Voor de screening van hepatitis C (HCV) dient er anti-HCV aangevraagd te worden. Als deze positief is, dient er een virale load (HCV RNA PCR) te worden aangevraagd om actieve infectie aan te tonen. Richtlijnen

Tabel 2. HBV richtsnoer immuunsuppressie & chemotherapie (4)

- Alle patiënten die chemotherapie of immuunsuppressie ondergaan dienen te worden gescreend op hepatitis B infectie middels HBsAg en anti-HBcAg.
- HBsAg positieve patiënten dienen in principe profylactisch behandeld te worden met entecavir, tenofovir of alafenamide.
 - Duur: tot 12 maanden na staken immuunsuppressie (of 18 maanden bij rituximab)
 - Monitoring: HBV DNA iedere 3-6 maanden tijdens profylactische behandeling en tot 12 maanden daarna¹
- HBsAg-negatieve, anti-HBcAg positieve patiënten met een hoog risico (>10%) dienen profylactisch behandeld te worden middels entecavir, tenofovirdisoproxil of tenofoviralfenamide.
- HBsAg-negatieve, anti-HBcAg positieve patiënten met een laag (<1%) tot matig (1-10%) risico op reactivatie dienen te worden gemonitord middels ALT (maandelijks) en HBsAg/HBV DNA (iedere 1-3 maanden).
- Bij HBsAg-negatieve, anti-HBcAg positieve patiënten met verwachte non compliance ten aanzien van monitoring, verwachte langdurige immuunsuppressie of bij behandeling met nieuwe biologics met onbekende risico's op HBV reactivatie is het starten van een profylactische behandeling te overwegen.

¹ Voor informatie over het beleid naar aanleiding van het HBV DNA waardes verwijzen wij naar de EASL richtlijn (5)

CONCLUSIE

Het risico op hepatitis B en C reactivatie wordt beïnvloed door verschillende factoren, zoals de mate van immuunsuppressie, het gebruik van antivirale profylaxe en de duur van de immunosuppressieve behandeling. Het is belangrijk dat dermatologen zich bewust zijn van deze risico's en passende voorzorgsmaatregelen nemen om de veiligheid van hun patiënten te waarborgen. Screening voor hepatitis B en C bij ciclosporine, methotrexaat, biologics en jak-inhibitors is daarvoor van cruciaal belang.

voor het beleid omtrent HBV worden beschreven in het HBV-richtsnoer. Patiënten met een doorgemaakte of chronisch actieve HBV-infectie hoeven dus niet standaard voor een consult naar de MDL-arts of internist-infectioloog. Bij twijfel wordt laagdrempelig overleg met de MDL-arts of internist-infectioloog vanzelfsprekend wel aangeraden. Indien er een actieve HCV-infectie wordt aangetoond, dient er met een MDL-arts te worden overlegd of internist-infectioloog.

TREFWOORDEN

Hepatitis - immunosuppressieve therapie – screening - beleid

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

Before commencing certain immunosuppressive therapy (ciclosporin, methotrexate, biologics, JAKi), screening for hepatitis B and C virus infection is essential due to the risk of reactivation or exacerbation in case of chronic hepatitis. [1] For hepatitis B (HBV) screening, at least HBsAg (hepatitis B surface antigen) and anti-HBcAg (anti hepatitis B core antigen) should be requested. If HBsAg is positive, indicative of active HBV infection, the viral load (HBV DNA) will be determined via PCR. HCV screening includes determining anti-HCV, and if positive, determine the viral load (HCV RNA PCR) to conclude active infection. Guidelines for

managing HBV and immunosuppression are outlined in the HBV guideline ('HBV richtsnoer'). Patients with a resolved or chronically active HBV infection do not necessarily require a consultation with a gastroenterologist/in. However, consultation with a gastroenterologist or infectious disease specialist is recommended in case of doubt. In case of an active HCV infection, consultation with a gastroenterologist or infectious disease specialist is necessary.

KEYWORDS

Hepatitis - immunosuppressive therapy – screening - policy

LITERATUUR

1. NVDV Richtlijn Psoriasis (herziening) 2021-2023. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV) 2021-2023: 206-10.
2. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
3. AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr): clinical decision support tool. *gastroenterology*. 2015;148(1):220.
4. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) NVvM-D-LN, Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) en Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA). HBV richtsnoer. <https://www.hbvrichtsnoer.nl/immuunsuppressie-chemotherapie/>
5. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
6. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2).
7. NVDV Richtlijn constitutioneel eczeem. NVDV 2019.
8. Swart EL, van der Waal RIF, Kirtschig G. Systemische medicatie in de dermatologie. *Prelum, Maarn* 2019.
9. Langan RC, Goodbred AJ. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2021;104(4):368-74.
10. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol*. 2022;77(4):1109-23.
11. Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B virus reactivation potentiated by biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2020;34(2):341-58.
12. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.

Met dank aan Frank van Someren Greve, viroloog in het Amsterdam UMC, voor het kritisch beoordelen van dit manuscript.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlide Jukema

E-mail: m.jukema@amsterdamumc.nl