



# **Tractament actual de l'hepatitis crònica B**

**Dra RM<sup>a</sup> Morillas**

**Unitat d'Hepatologia, CIBERehd, Servei de l'Àparell Digestiu.  
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona**



**Germans Trias i Pujol  
Hospital**

**Revisió Hepatitis B  
Acadèmia de Ciències Mèdiques  
Barcelona 12 gener 2012**

# Avaluació dels pacients amb infecció crònica B

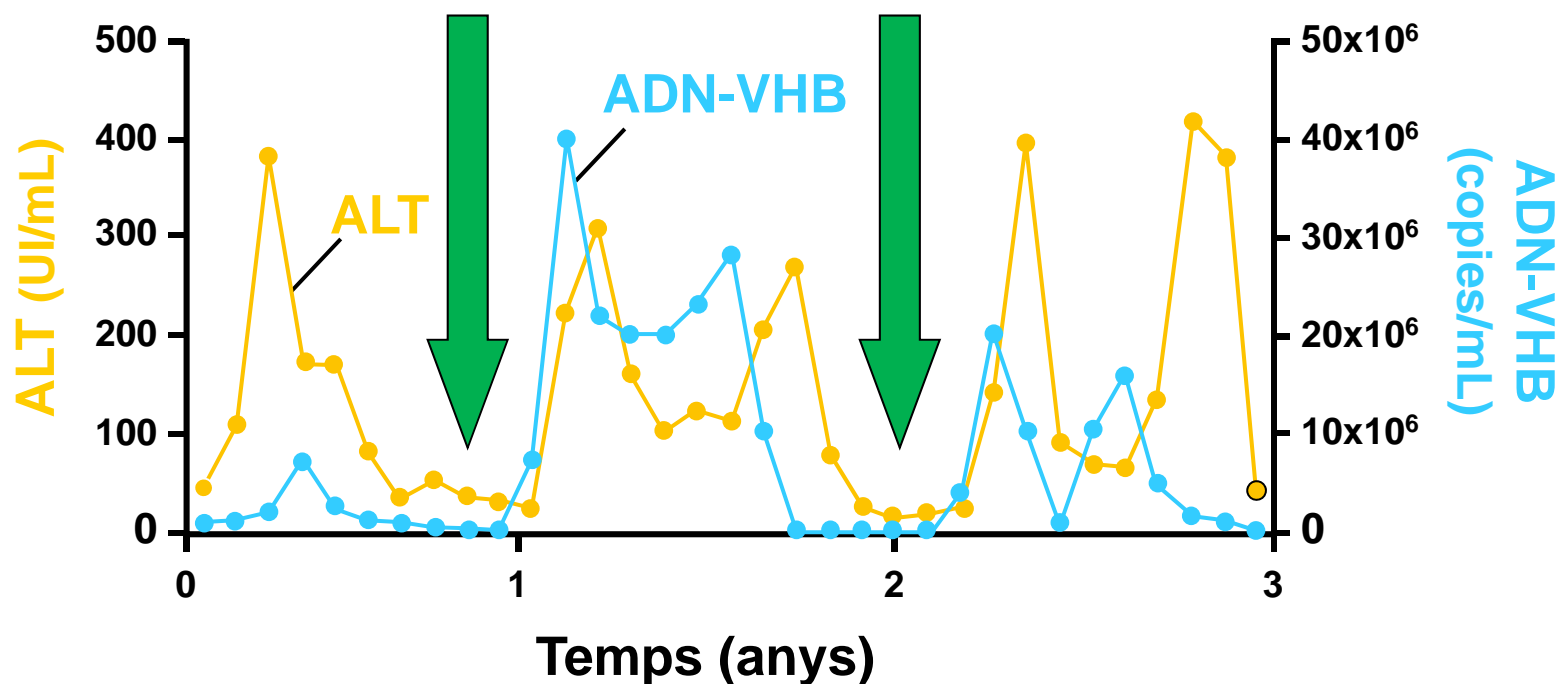
- Historia clínica i exploració física
- Proves de funció hepàtica i hemograma
- Test de replicació del VHB
- HBeAg / anti-HBe

**Abans de tractar un pacient és aconsellable seguiment durant 6-12 mesos amb varies determinacions analítiques**

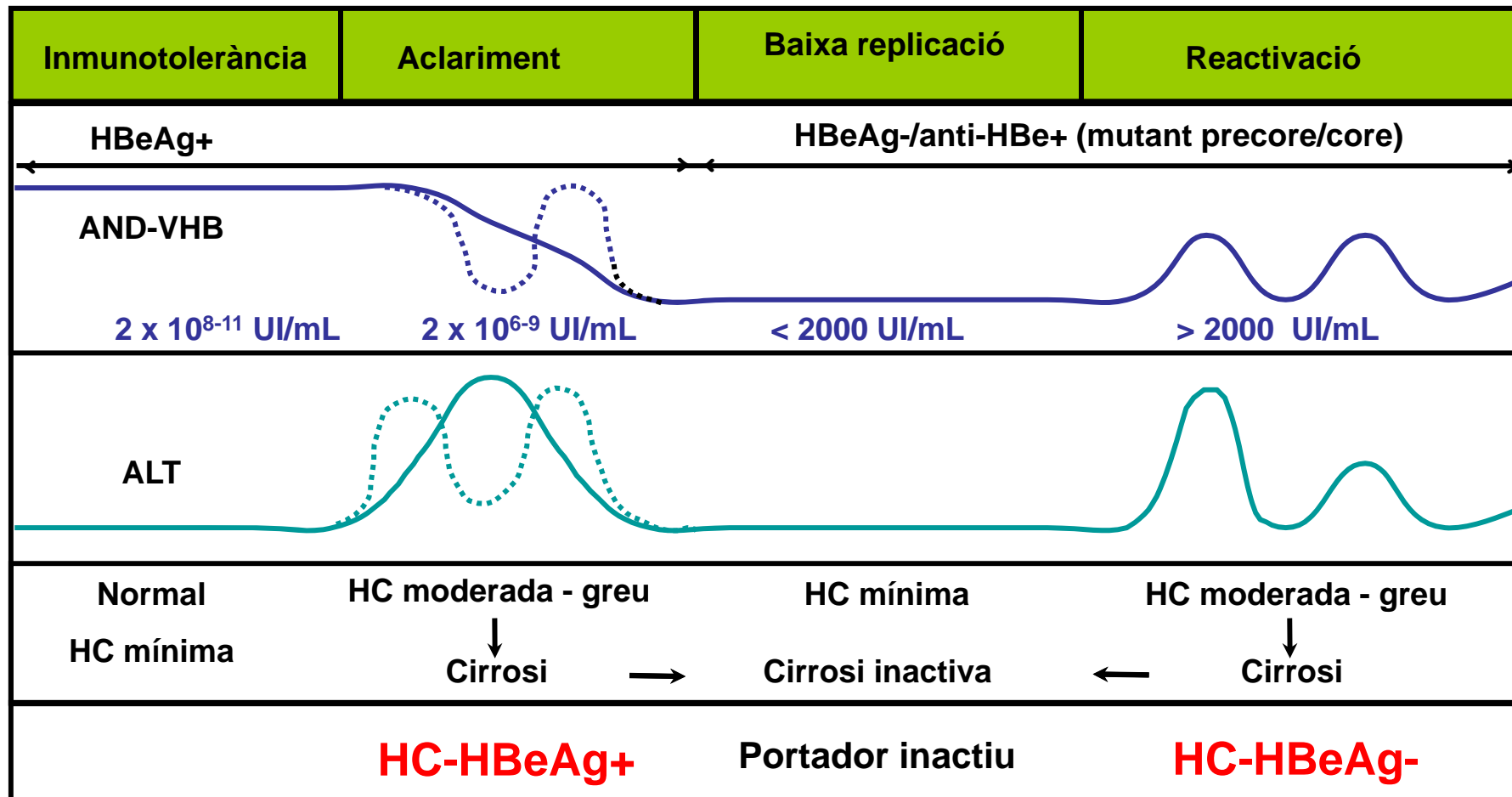
- Ecografia abdominal
- Biòpsia hepàtica
- Aconsellar **vacunació dels contactes sexuals o personas que conviuen amb els pacients**
- **Vacunació del VHA**

## Avaluació dels pacients amb hepatitis crònica B

- Hepatitis crònica B HBeAg negatiu pot ser diagnosticada erròniament de malaltia inactiva:** monitoritzar els nivells d'ALT i ADN-VHB cada 12 mesos pot no ser suficient per confirmar la naturalesa fluctuant d'aquests paràmetres



# Qui s'ha de tractar?



# Recomanacions tractament HC-VHB

## HBeAg positiu

	AASLD 2009 <sup>[1]</sup>	US Algorithm 2008 <sup>[2]</sup>	EASL 2009 <sup>[3]</sup>
<b>ADN-VHB, UI/mL</b>	> 20,000	> 20,000	≥ 2,000
<b>ALT</b>	> 2 x LSN	> 1 x LSN	> 1 x LSN
<b>Estadi / grau malaltia</b>	Necroinflamació moderada/greu i/o fibrosi significativa		
<b>Tractament primera línia</b>	ETV, TDF, Telbivudina pegIFN	ETV, TDF, pegIFN	ETV, TDF, pegIFN

- S'han de complir criteris ADN-VHB, ALT i afectació histològica
  - Si no, les guies recomanen monitoratge, plantejar PBH i individualitzar el tractament segons edat, estat salut i estadi infecció VHB

1. Lok A et al. *Hepatology* 2009;50:1-36. 2. Keeffe EB et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-1341.  
3. EASL HBV Guidelines. *J Hepatology* 2009;50:227-242

# Recomanacions tractament HC-VHB

## HBeAg negatiu

	AASLD 2009 <sup>[1]</sup>	US Algorithm 2008 <sup>[2]</sup>	EASL 2009 <sup>[3]</sup>
<b>ADN-VHB, UI/mL</b>	> 20,000*	> 2,000	≥ 2,000
<b>ALT</b>	1 a > 2x LSN	> 1x LSN	> 1x LSN
<b>Estadi / grau malaltia</b>	Necroinflamació moderada/greu i/o fibrosi significativa		
<b>Tractament primera línia</b>	ETV, TDF, Telbivudina pegIFN	ETV, TDF, pegIFN	ETV, TDF, pegIFN

\* Considerar biòpsia hepàtica si > 2000 UI/mL i tractar si inflamació moderada/greu i/o fibrosi

- S'han de complir criteris ADN-VHB, ALT i afectació histològica
  - Si no, les guies recomanen monitoratge i individualitzar el tractament segons edat, estat salut i estadi infecció VHB

1. Lok A et al. *Hepatology* 2009;50:1-36. 2. Keeffe EB et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-1341. 3. EASL HBV Guidelines. *J Hepatology* 2009;50:227-242

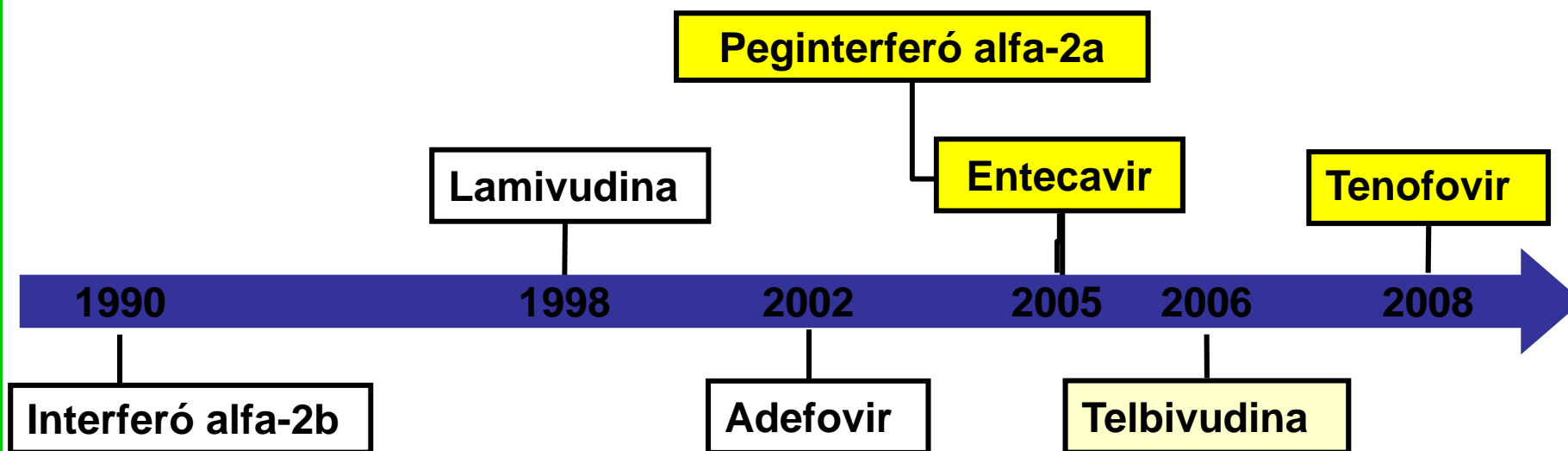
# Indicacions del tractament antiviral

- **Pacients HC-B HBeAg positiu i negatiu:**
  - Nivells de ADN-VHB >2.000 UI/mL
  - ALT > LSN
  - Biòpsia hepàtica amb activitat necroinflamatòria moderada-greu i/o fibrosi
- **Pacients amb cirrosi compensada**
  - Considerar tractament malgrat nivells baixos de ADN-VHB (<2000 UI/mL) i/o valor normal de ALT
- **Pacients amb cirrosi descompensada**
  - Considerar sempre tractament i avaluar TxOH

# Objectius del tractament HC-VHB

- Evitar les conseqüències desfavorables a llarg termini (cirrosi, CHC, mort) amb la supressió mantinguda de l'ADN-VHB
- **Objectiu primari**
  - **ADN-VHB sèric baix o no detectable**
- **Objectius secundaris**
  - Normalitzar ALT
  - Pèrdua o seroconversió HBeAg
  - Pèrdua o seroconversió HBsAg

# Tractament de la HC-VHB: 2012



*EASL. J Hepatol 2009; 50: 227-242*

*Liaw YF et al. Hepatol Int 2008; 2: 263-283*

*Lok AS et al. Hepatology 2009; 50: 1-36*

# Quan considerar Peg-IFN?

- **Predictors de resposta favorable**

- Genotip A o B > C o D
- ADN-VHB baix (< 2 x 10<sup>6</sup> UI/mL)

ALT alta (> 2 U/L)

**Peg-IFN serà la primera opció terapèutica en un 20-25% de pacients HBeAg + i en un 5-10% dels HBeAg -**

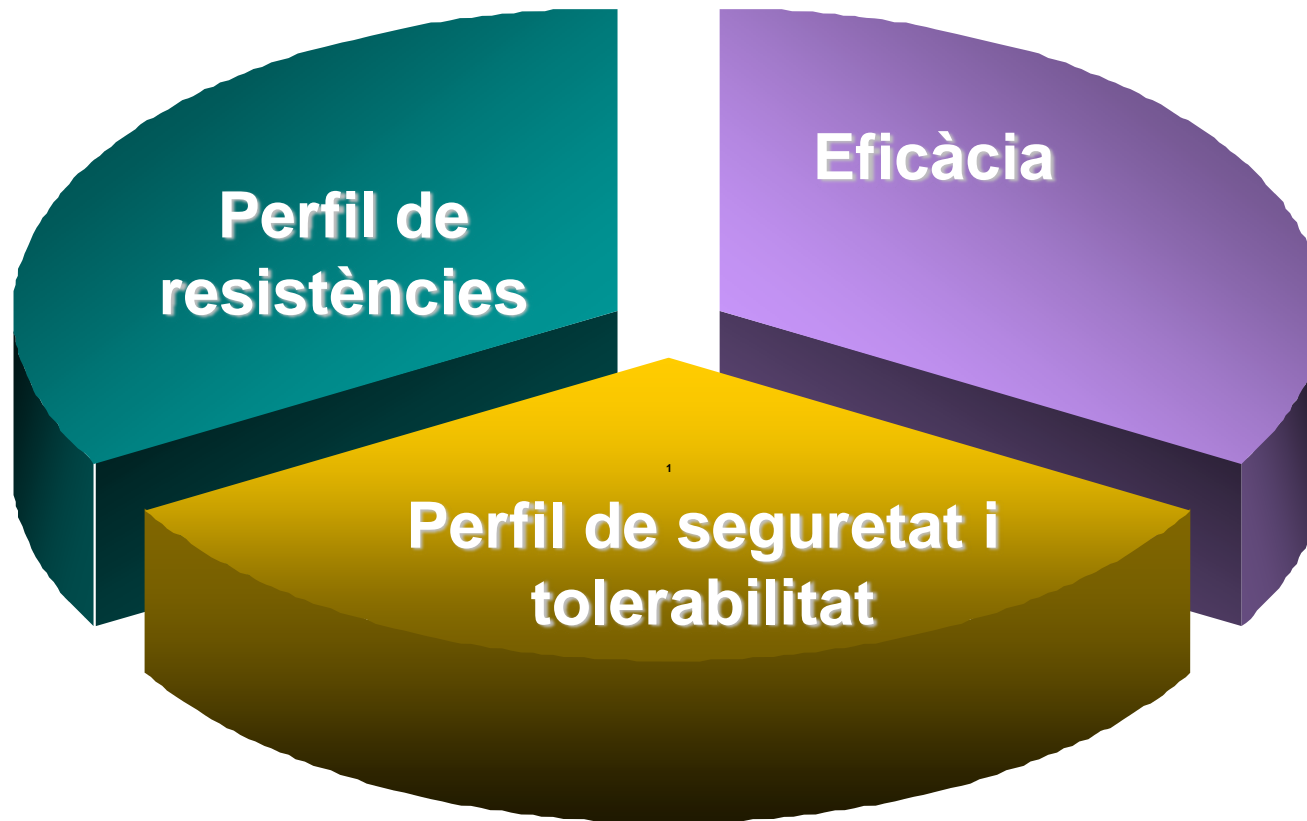
- Dona jove amb desig embaràs
- Absència de comorbiditats
- Preferència pacient
- Infecció VHC concomitant

–Manteniment resposta als 2-3 anys seguiment: **91% en e + y 41% en e-**

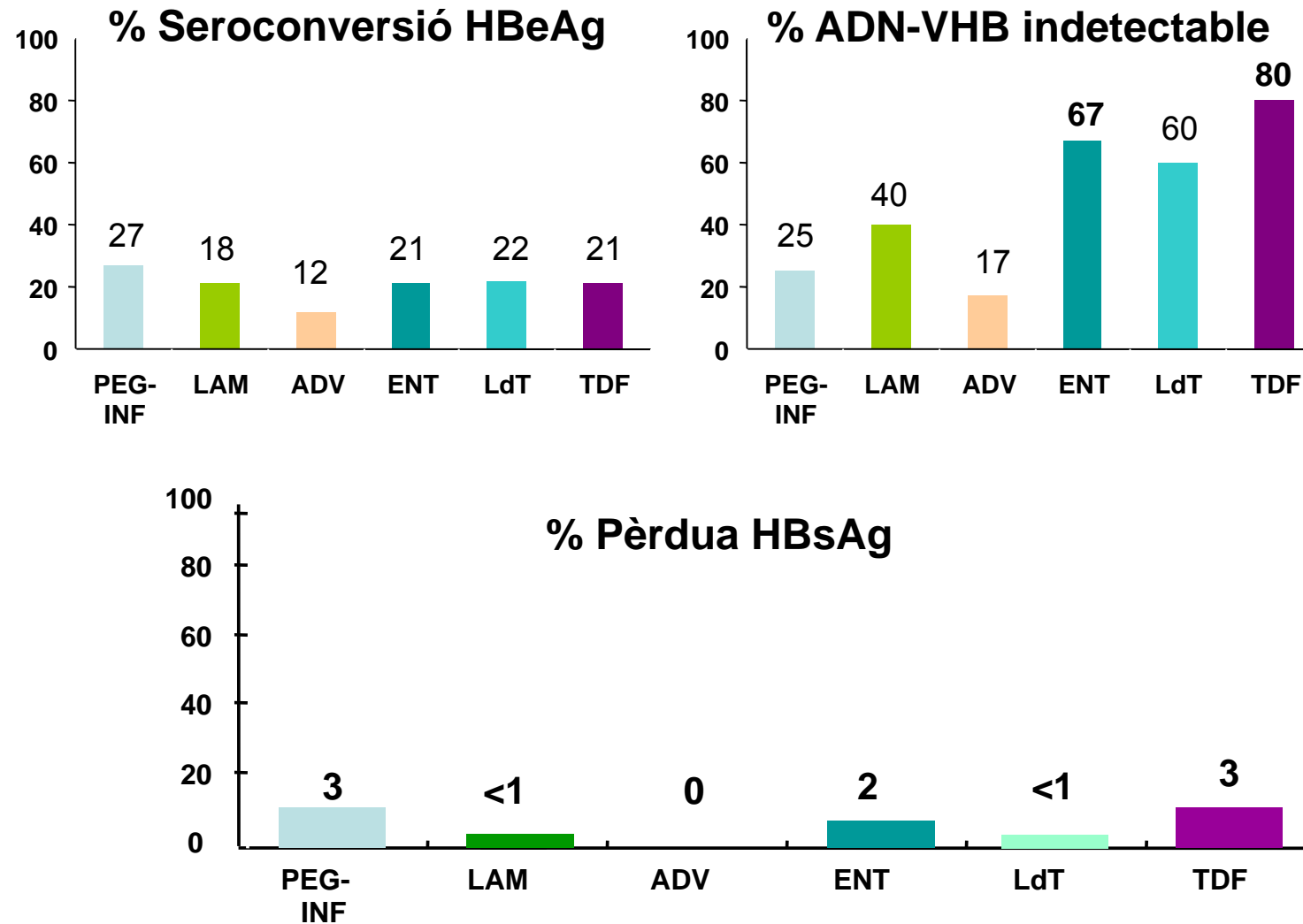
# Quan considerar un anàleg?

- Factors predictors de resposta favorable
  - ALT altes
  - ADN-VHB baix (basal i durant tractament)
- Característiques pacient
  - Gent gran
- Preferència pacient
- Infecció concomitant HIV
- No coinfecció VHC

# Factors importants en la selecció de l'antiviral oral

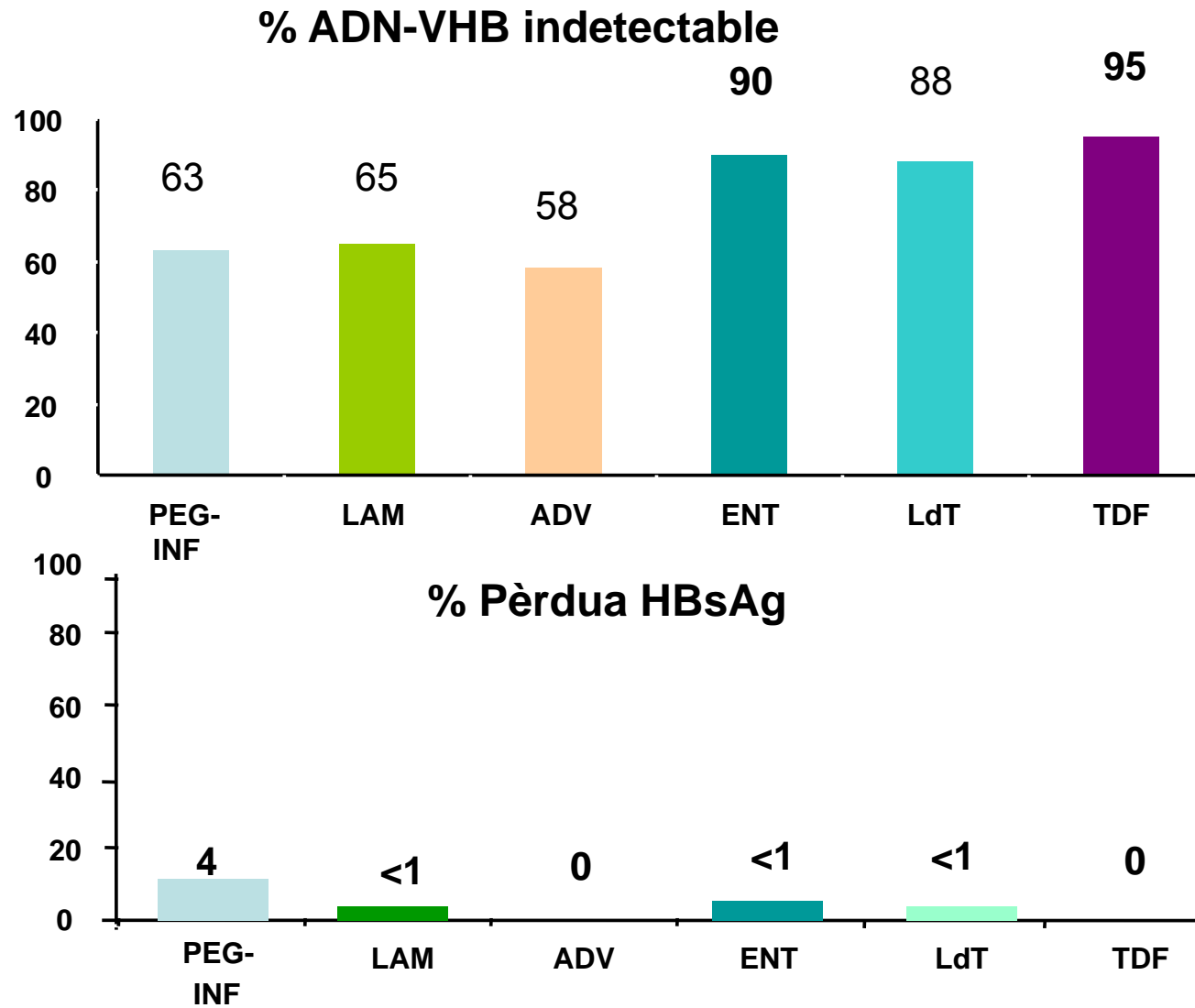


# Tractament HC-B HBeAg positiu



\*En base a 1 any de tractament

# Tractament HC-B HBeAg negatiu



\*En base a 1 any de tractament



# L'aparició de resistències pot comprometre objectius del tractament

- L'aparició de resistències té un **impacte negatiu** en la HC-B:
  - Reaiguda virològica
  - Brots elevació ALT
  - Disminució seroconversió HBeAg
  - Variants resistents es poden arxivar (cccDNA)
  - Virus resistents poden escapar vacunació

Això pot comportar **progressió de malaltia**

- Descompensació
- Carcinoma hepatocel.lular

**Limita futures opcions de tractament**

# Prevenió aparició de resistències

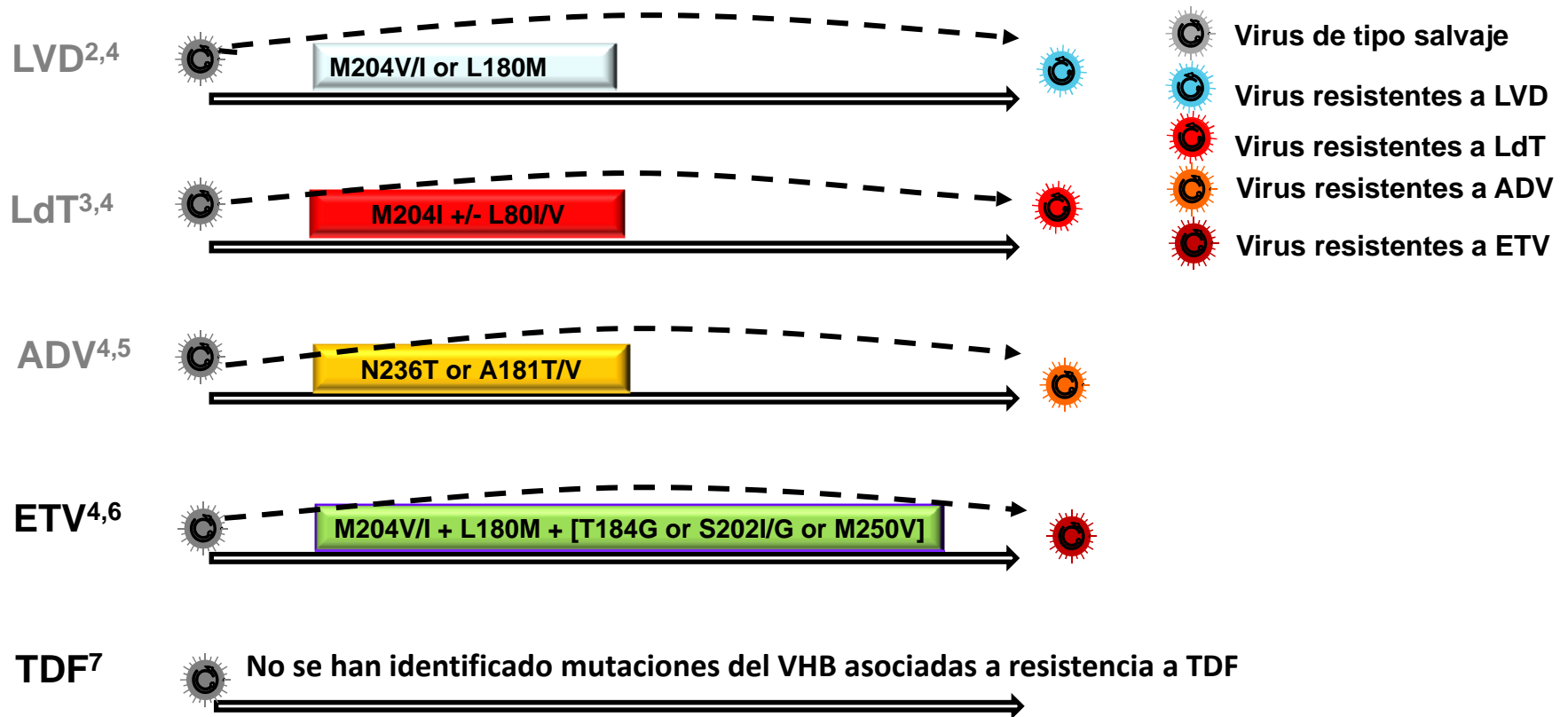
- L'aparició de resistències s'associa a:
  - tractament previ amb anàlegs
  - nivells basals de ADN-VHB elevats
  - descens lent de ADN-VHB, i

**La EASL aconsella seleccionar fàrmacs potents i amb una barrera genètica alta**

- reduir al màxim la replicació viral
- optimitzar adherència al tractament
- augmentar la barrera genètica a les resistències

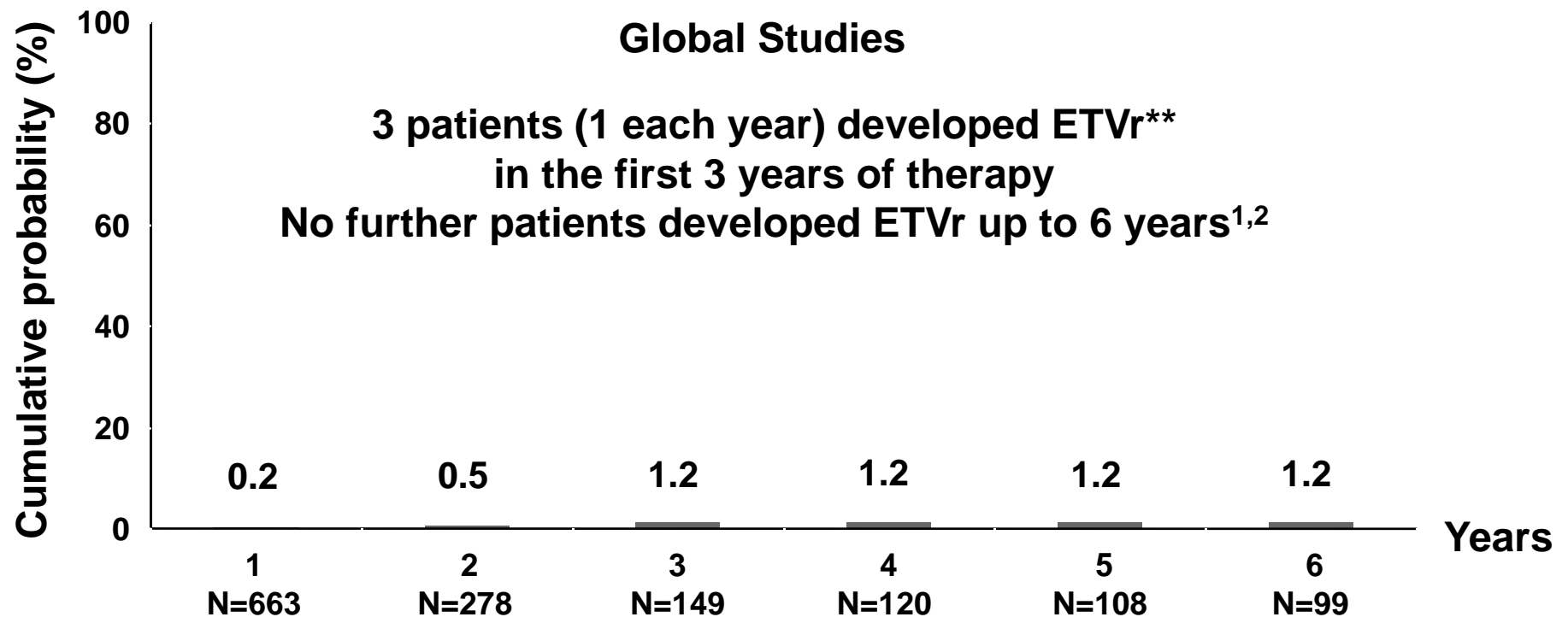
# Para que exista resistencia a Entecavir son necesarias múltiples mutaciones = Barrera genética elevada a la resistencia<sup>1</sup>

Mutaciones que producen resistencia en pacientes naive



1. Zoulim F et al. *Viral Hepat* 2007;14 Suppl 1:29–36. 2. Zeffix® (lamivudine) Ficha Técnica Nov 2010. 3. Sebivo® (telbivudine) SmPC September 2010. 4. Zoulim F & Locarnini S. *Gastroenterology* 2009;137:1593–608. 5. Hepsera® (adefovir) SmPC June 2009. 6. Baraclude® (entecavir) Ficha Técnica February 2011. 7. Viread® (tenofovir) Ficha Técnica September 2010

# Minimal resistance observed up to 6 years with ETV\* in nucleoside-naïve studies



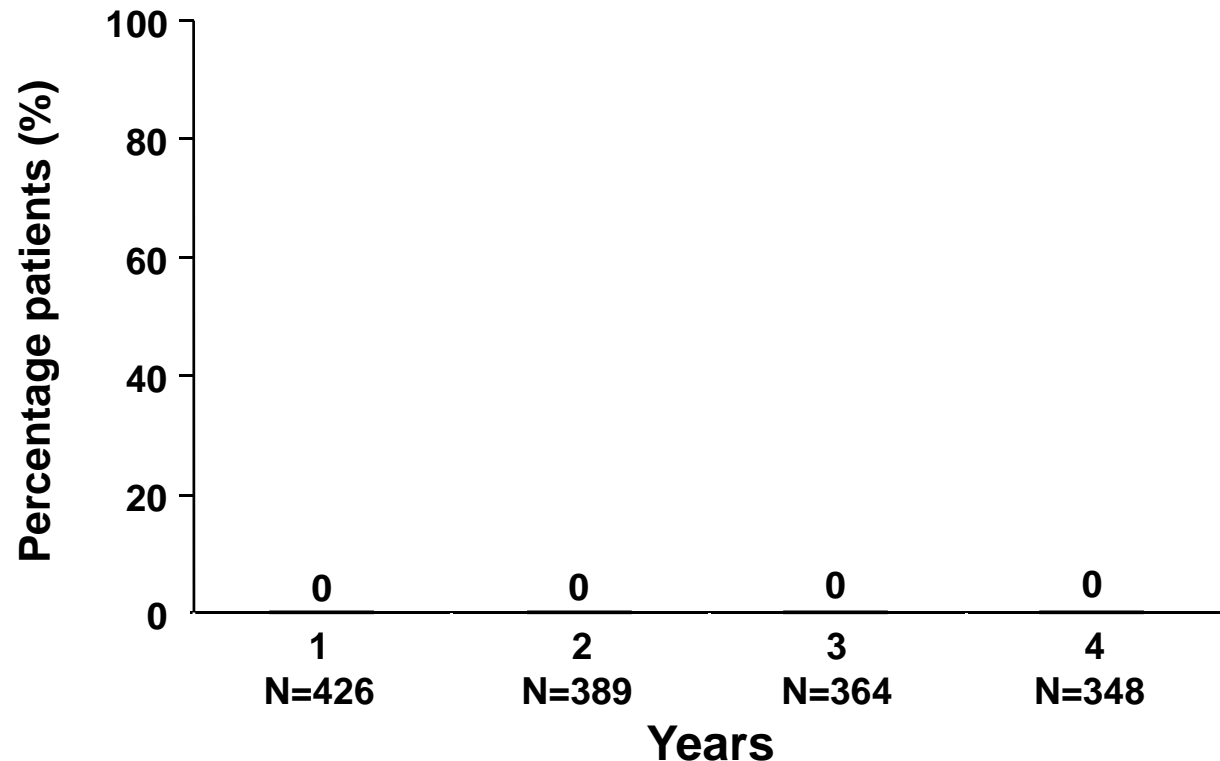
- In the Japanese ETV-060 study, the cumulative 3-year probability of resistance was 1.7% of 66 patients receiving 0.5mg ETV<sup>3</sup>

\*Results reflect use of a 1-mg dose of entecavir for 147 of 149 patients in Year 3 and all patients in Years 4, 5 and 6 and of combination entecavir-lamivudine therapy (followed by long-term entecavir therapy) for a median of 20 weeks for 130 of 149 patients in Year 3 and for 1 week for 1 of 121 patients in Year 4 in a rollover study. Of the initial 663 patients included in year 1, in year 5 only 108 patients were treated and monitored for development of resistance.<sup>1,2</sup>

\*\*ETVr = entecavir resistance

1. Baraclude® (entecavir) SmPC, February 2011; 2. Tenney D et al. 44th EASL, 2009, Copenhagen, Denmark. Oral 20. 3. Yokosuka O et al. J Hepatol 2010; 52(6):791–99. Epub 2010 Mar 24

# No resistance reported up to 4 years in TDF\* clinical studies



- Patients had the option at the discretion of the investigator to add emtricitabine (FTC) 200mg to TDF 300mg if confirmed to be viremic at week 72 or beyond. Of the 51 eligible patients, 38 added FTC (4 in study 102, 34 in study 103) while 13 maintained TDF monotherapy<sup>1</sup>

1. Snow-Lampart A et al. 61<sup>st</sup> AASLD 2010. Poster 1365

[http://www.hivandhepatitis.com/2010\\_conference/aasld/posters/snow\\_lampart.pdf](http://www.hivandhepatitis.com/2010_conference/aasld/posters/snow_lampart.pdf) [Accessed Mar. 2011]

# La guia EASL recomana Entecavir i Tenofovir com fàrmacs de primera línia



Entecavir i Tenofovir són inhibidors potents del VHB i tenen una barrera genètica alta a la resistència. Per tant, poden utilitzar-se de forma segura com monoteràpia de primera línia (A1)



# Tractament amb antivirals orals

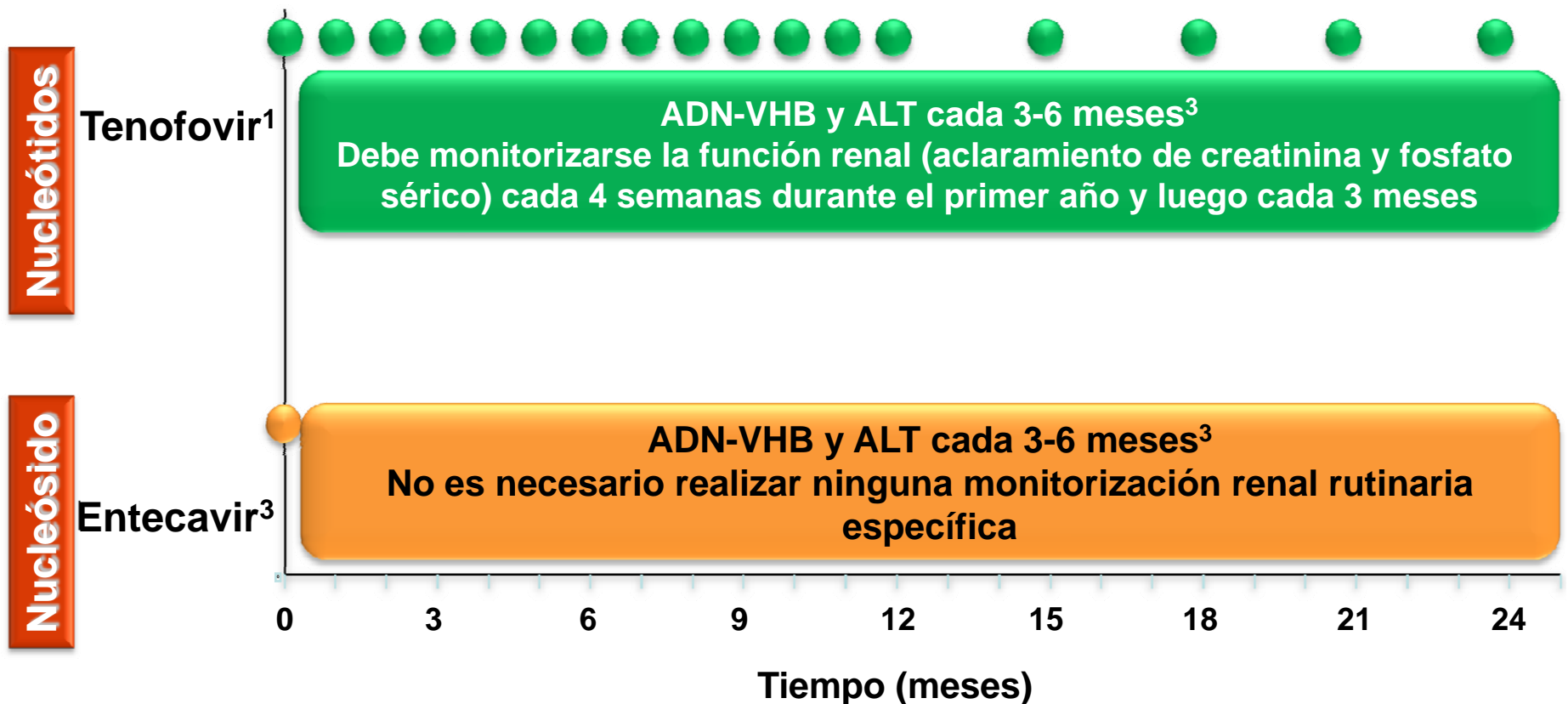
---

- Si s'utilitzen **agents orals** es necessari **monitoratge de la resposta viral** i conèixer l'**actuació** davant la possible **aparició de resistències**

# Monitoratge del tractament amb antivirals orals

- En els pacients **HBeAg positiu**
  - ADN-VHB i ALT cada 3-6 mesos
  - HBeAg cada 6-12 mesos
  - HBeAc un cop HBeAg negatiu cada 6-12 mesos
  - HBsAg cada 6 mesos després seroconversió HBeAg
- En els pacients **HBeAg negatiu**
  - ADN-VHB i ALT cada 3-6 mesos
  - HBsAg cada 6 mesos

# Los requisitos de monitorización/ control hospitalario indicados en las FT difieren según los análogos de nucleótido y nucleósido



1. Viread® (tenofovir), Ficha Técnica, Septiembre de 2010. 2. Hepsera® (adefovir), Ficha Técnica, Junio de 2009. 3. Baraclude® (entecavir), Ficha Técnica, Agosto de 2010. 3. EASL Clinical Practice Guidelines Panel. J Hepatol 2009; 50: 227-42

# Estratègies potencials enfront la resistència a fàrmacs anti-VHB

Fàrmac resistent	Tractament de rescat
Lamivudina	<b>Continuar LAM i afegir TDF</b> o ADV Canviar a Entecavir (risc ETV-R) Canviar a Emtricitabina/TDF Considerar Interferó-Peg alfa-2a?
Adefovir	<b>Continuar ADV i afegir LAM</b> o <b>Telbivudina</b> Canviar o afegir ETV (si no LAM-R prèvia) Canviar a TDF + anàleg nucleòsid segons tipus mutació (LAM, ETV o Telbivudina) Canviar a Emtricitabina/TDF*
Entecavir	<b>Canviar o afegir TDF</b> o ADV Canviar a Emtricitabina/TDF
Telbivudina	<b>Continuar Telbivudina i afegir TDF</b> o ADV Canviar a Emtricitabina/TDF



# Quan parar el tractament?

- *Pacients **HBeAg +*** : Després **seroconversió HBeAg i ADN-VHB indetectable**: seguir tractament **6-12 mesos** per evitar recidiva
  - llarg termini en cirròtics?
- *Pacients **HBeAg -*** : Tractament **llarg termini**, a menys que seroconversió HBsAg