



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:



Asignatura: Hepatitis virales

“Eficacia y seguridad del tratamiento de la infección por VHB”

José Luis Calleja

Profesor Titular de Medicina

Servicio de Gastroenterología y Hepatología

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Agenda

- **Objetivos del tratamiento**
- **Indicaciones del tratamiento**
- **Fármacos de Primera Linea:**
 - **PEG-IFN**
 - **Análogos de nucleotido/nucleosido**
- **Fallo del tratamiento y Suspensión del Tratamiento**
- **Seguridad**
- **Conclusiones**

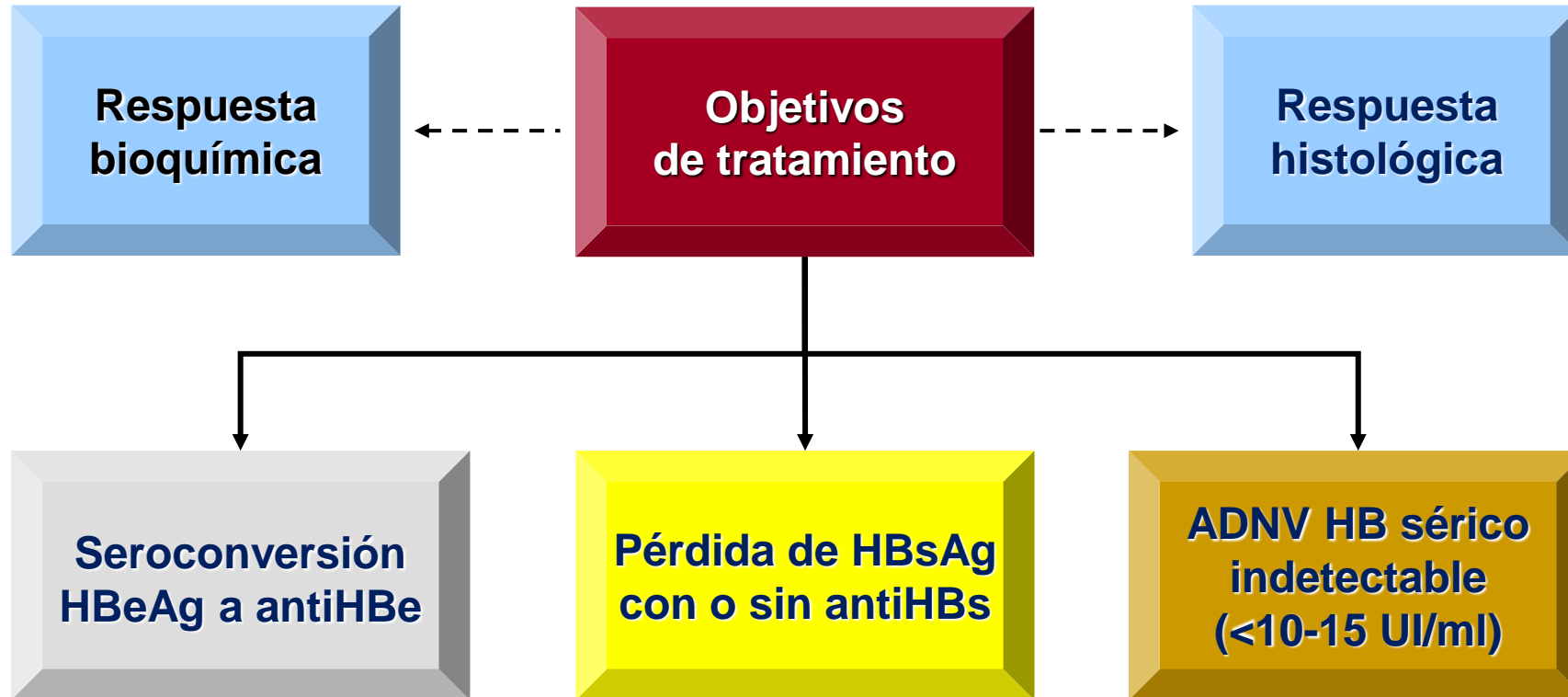
Objetivo General del Tratamiento de Hepatitis B



“El objetivo del tratamiento de la hepatitis B es mejorar la supervivencia y la calidad de vida impidiendo la progresión de la enfermedad y el desarrollo de CHC.

Objetivos adicionales son evitar la transmisión de la madre al hijo y la reactivación VHB, y evitar y tratar las manifestaciones extrahepáticas”

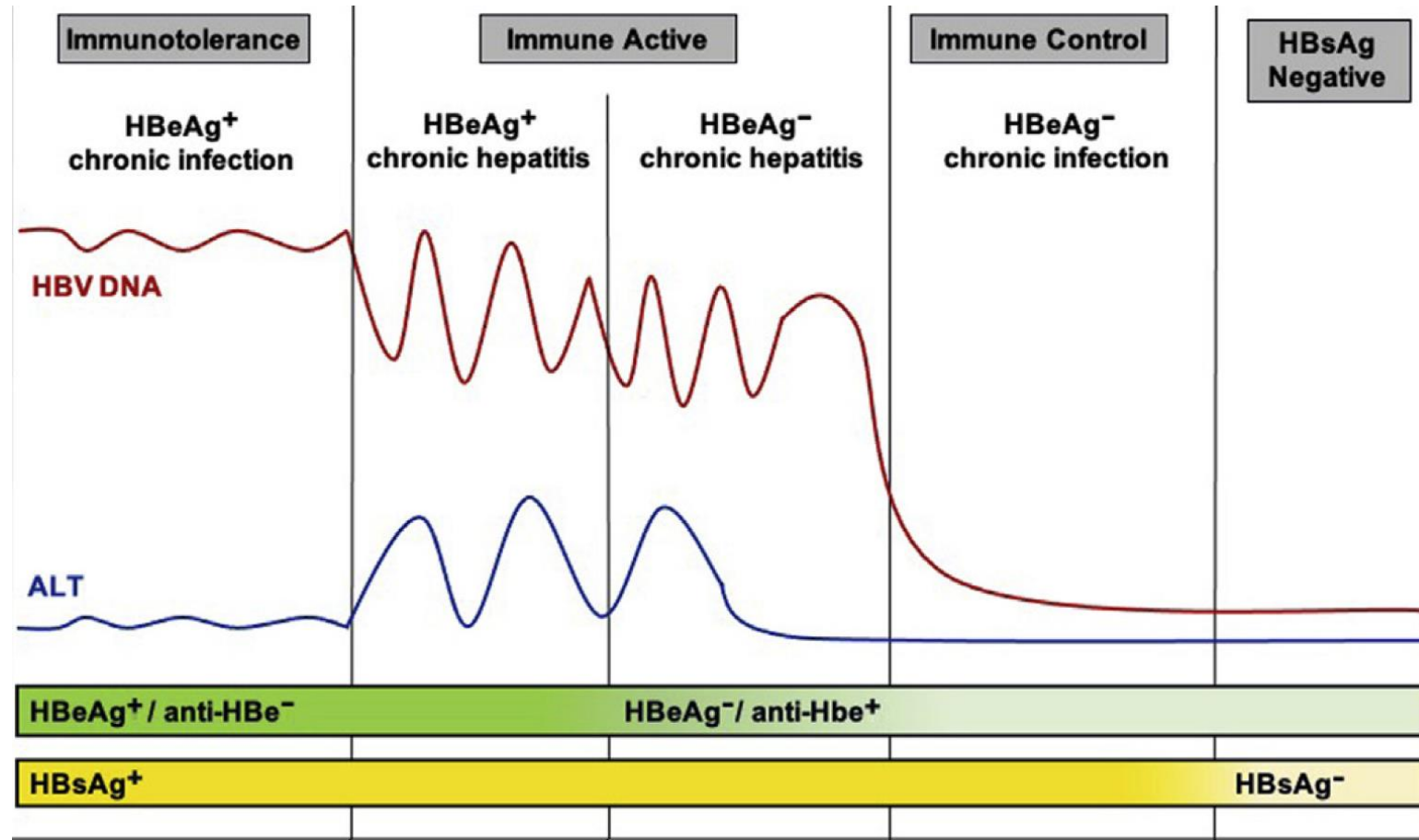
Objetivos del Tratamiento de Hepatitis B



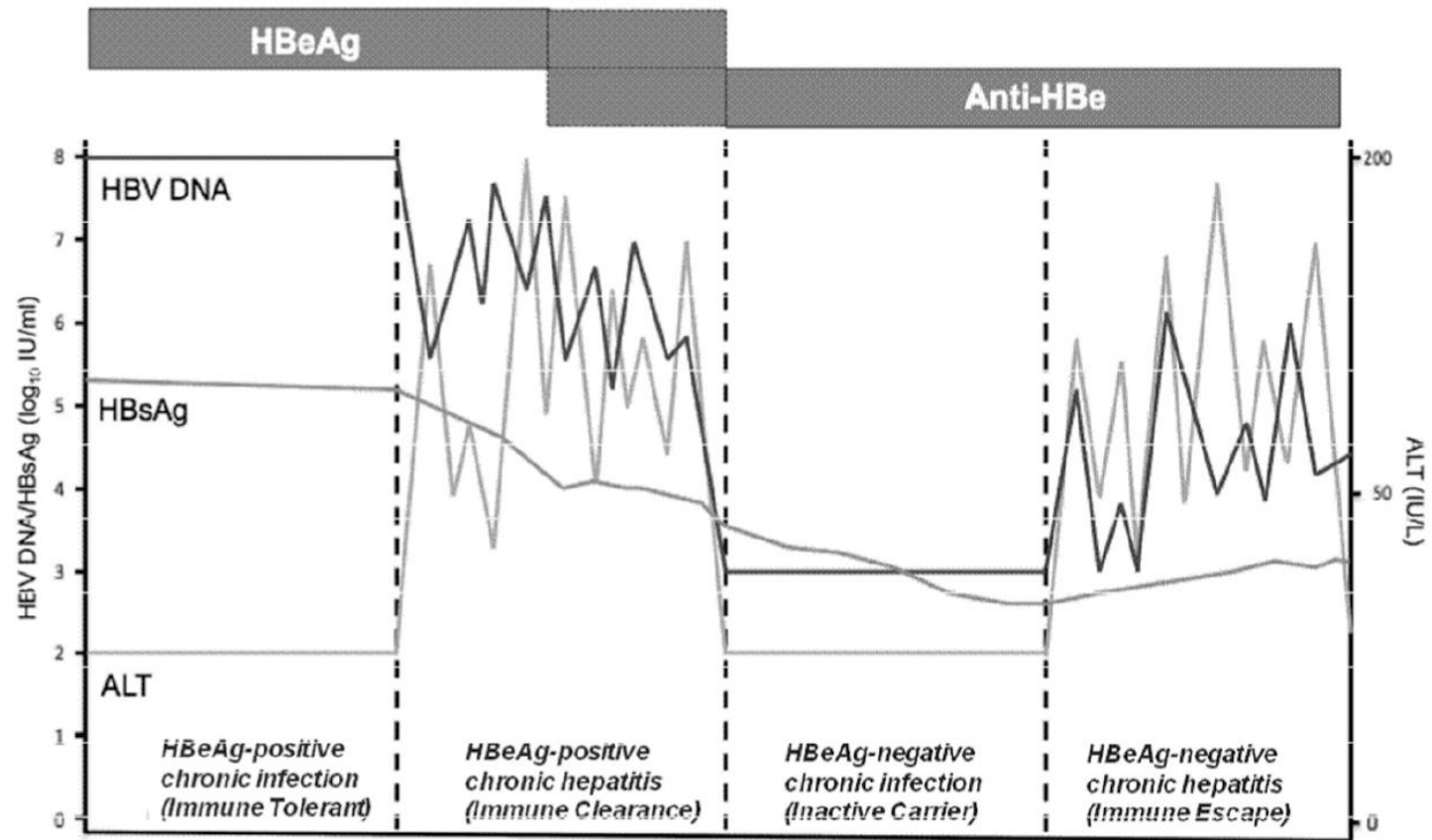
Agenda

- **Objetivos del tratamiento**
- **Indicaciones del tratamiento**
- **Fármacos de Primera Linea:**
 - **PEG-IFN**
 - **Análogos de nucleótido/nucleosido**
- **Fallo del tratamiento y Suspensión del Tratamiento**
- **Seguridad**
- **Conclusiones**

Fases de la Infección por VHB



Fases de la Infección por VHB



Indicación de Tratamiento

Hepatitis crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo

- ADN VHB >2.000 UI/ml
 - ALT >40 UI/l (si <40 UI/l y se cumplen los otros dos criterios)
 - Actividad necroinflamatoria y/o fibrosis moderada valorada por biopsia o **elastometría**
- ☐ Si ADN VHB >20.000 UI/mL y ALT >2xVSN iniciar tratamiento sin considerar fibrosis.
Es necesario descartar o confirmar cirrosis con elastometría para cribado CHC

Infección crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo

- **Historia familiar de CHC o cirrosis**
- Manifestaciones extrahepáticas

Indicación de Tratamiento

Cirrosis compensada

- ADN VHB detectable
- Cualquier nivel de ALT

Cirrosis descompensada

- ADN VHB sea cual sea el nivel de replicación
- Evaluado para trasplante hepático
- Estrecha monitorización de efectos adversos

Indicación de Tratamiento

Fase de Infección crónica HBeAg +

- PRO
 - No es una fase tan benigna como se pensaba
 - Relación establecida Carga Viral con cirrosis y HCC
 - Integración HBV-DNA y expansión clonal comienzan desde el principio
 - Sistema inmune intacto
- CONS
 - Falta de eficacia de los tratamientos actuales
 - 55% después de 192 semanas (Chan et al 2014)
 - Potencial riesgo de resistencias

Indicación de Tratamiento

Fase de Infección crónica HBeAg +

- Incidencia acumulada a los 10 años
 - Hepatitis crónica HBeAg positivos tratados con Antivirales
 - Infección Crónica HBeAg no tratada
 - Incidencia HCC (6,1% vs 12,7%)
 - Incidencia muerte o trasplante (3,4% vs 9,7%)

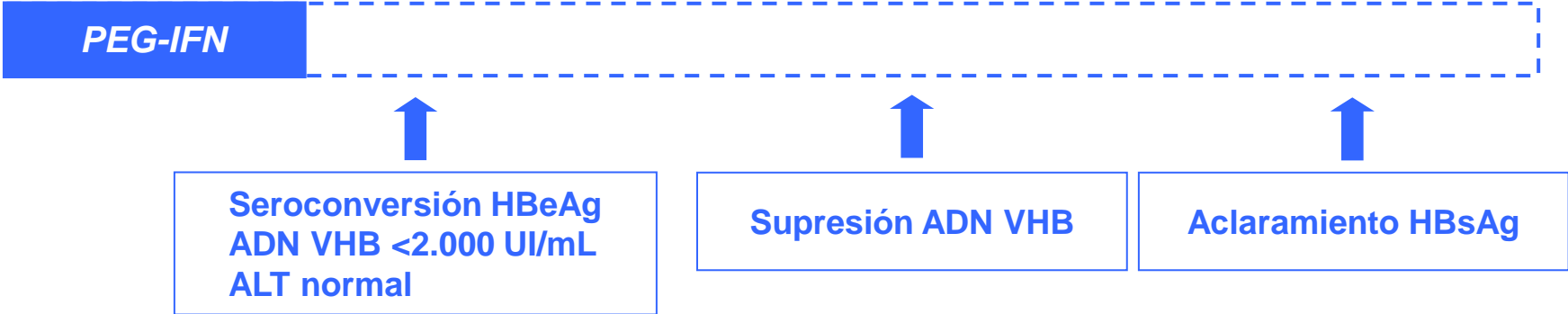
Kim et al 2018

Agenda

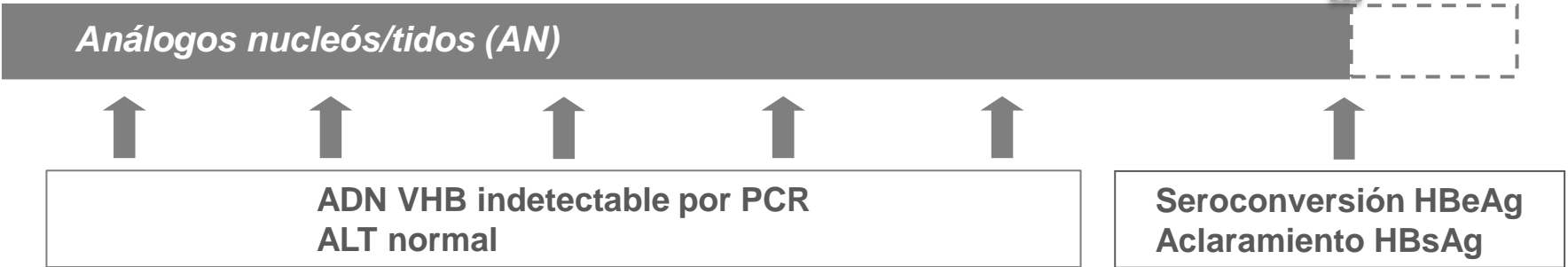
- **Objetivos del tratamiento**
- **Indicaciones del tratamiento**
- **Fármacos de Primera Linea:**
 - **PEG-IFN**
 - **Análogos de nucleotido/nucleosido**
- **Fallo del tratamiento y Suspension del Tratamiento**
- **Seguridad**
- **Nuevas opciones terapeuticas**
- **Conclusiones**

Estrategias de tratamiento Hepatitis B

Respuesta sostenida (control inmune)



Respuesta mantenida



Opciones de Tratamiento Hepatitis B

| Características | PEG-Interferón | Análogos Nucleós/tidos (AN) |
|---------------------------------|---|--|
| Vía de administración | Subcutánea | Oral |
| Duración del tratamiento | 48 semanas | Indefinido hasta pérdida HBsAg |
| Nivel de supresión viral | Moderado (variable) | Universalmente alto |
| Efecto en pérdida HBeAg | Moderada según basal | Bajo en primer año; moderado |
| Efecto sobre niveles HBsAg | Variable según basal | Bajo con aumento lento en HBeAg + y muy bajo en HBeAg - |
| Riesgo recidiva tras suspensión | Bajo si respuesta mantenida 6-12 meses | Moderado tras SC HBeAg con consolidación. Alto en HBeAg - |
| Riesgo de resistencias | Ninguno | Mínima o ninguno |
| Seguridad | Desfavorable | Buena (con TDF afectación renal u ósea) |
| Contraindicaciones | Cirrosis descompensada Comorbilidad | Ninguna (ajuste dosis a FR) |
| Aplicabilidad | Mayoría no elegibles o no deseosos | Universal |

Opciones de Tratamiento Hepatitis B

AN es el único tratamiento posible en situaciones de:

- ✧ Hepatopatía descompensada
- ✧ Trasplante hepático
- ✧ Manifestaciones extrahepáticas
- ✧ Hepatitis aguda B
- ✧ Exacerbación grave de VHB crónico
- ✧ Prevención de reactivación en IS
- ✧ Prevención de transmisión VHB

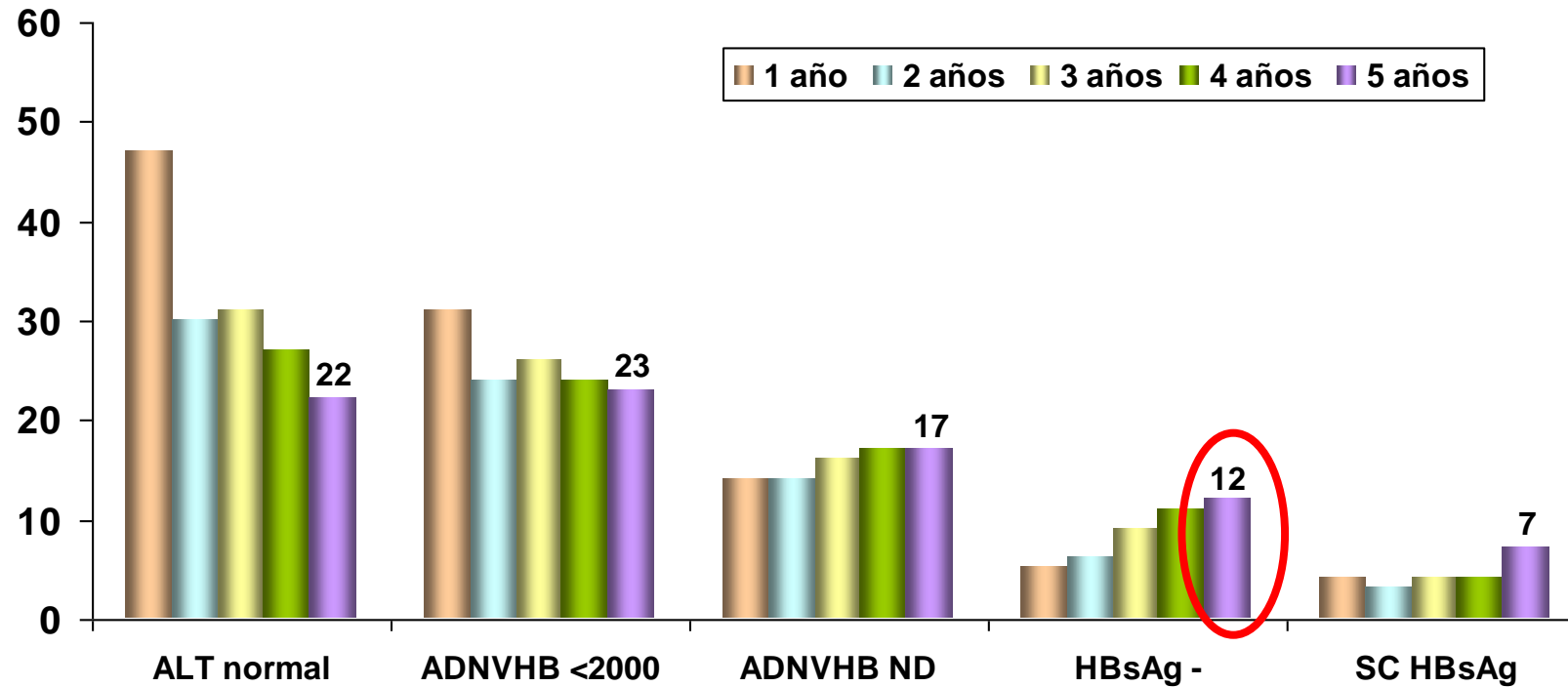
Eficacia de Tratamiento con PEG-Interferón en HBeAg +

Estudio Neptuno en 544 pacientes asiáticos

| Respuesta % a los 6 meses tras tratamiento | 90 µg/24 s (N=142) | 180 µg/24 s (N=140) | 90 µg/48 s (N=132) | 180 µg/48 s (N=130) |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Pérdida HBeAg | 14,8 | 22,9 | 26,5 | 36,2 |
| Seroconversión HBeAg | 14,1 | 22,9 | 25,8 | 36,2 |
| Normalización ALT | 30,3 | 30,7 | 43,2 | 52,3 |
| ADN VHB < 2000 UI/mL | 11,3 | 11,4 | 22,7 | 30 |
| Aclaramiento HBsAg | 0,7 | 0 | 2,3 | 2,3 |
| Seroconversión HBsAg | 0 | 0 | 1,5 | 2,3 |
| SC HBeAg, ADN VHB <2.000 UI/ml, ALT normal | 5,6 | 9,3 | 11,4 | 23,9 |

Eficacia a Largo Plazo con PEG-Interferón en HBeAg -

230 pacientes (65% del estudio inicial)



Tratamiento con PEG-Interferón en Hepatitis B

Interferón Pegilado 48 semanas *

Hepatitis crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo **leve o moderada**

HBeAg positivo

- ADN VHB bajo
- ALT >2-5 x VSN
- Genotipos A y B
- Actividad alta en biopsia

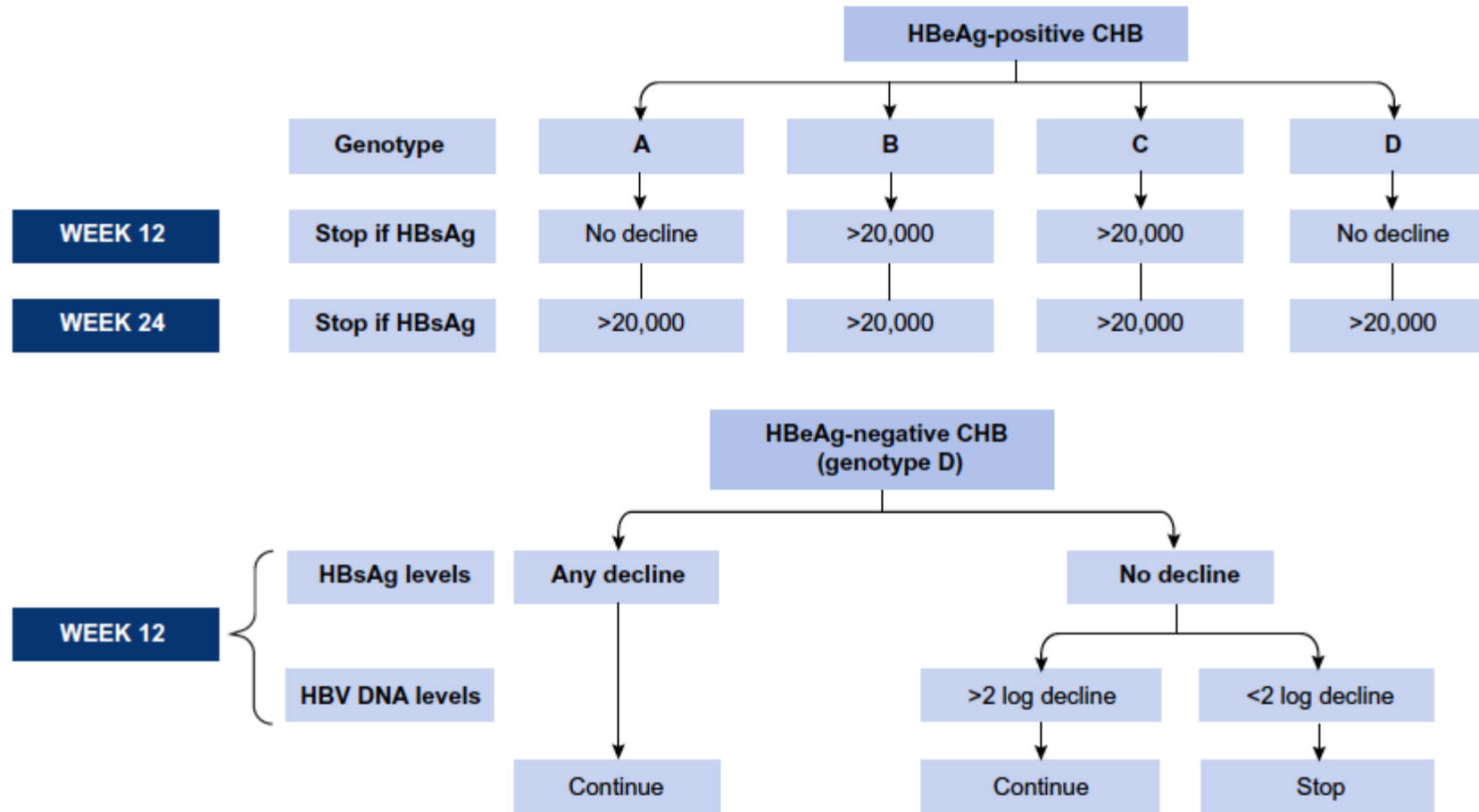
HBeAg negativo

- ADN VHB bajo
- ALT elevado
- Edad joven
- Sexo femenino
- Genotipo B y C
- Nivel de HBsAg

* En pacientes HBeAg negativo seleccionados puede ser beneficioso extender el tratamiento

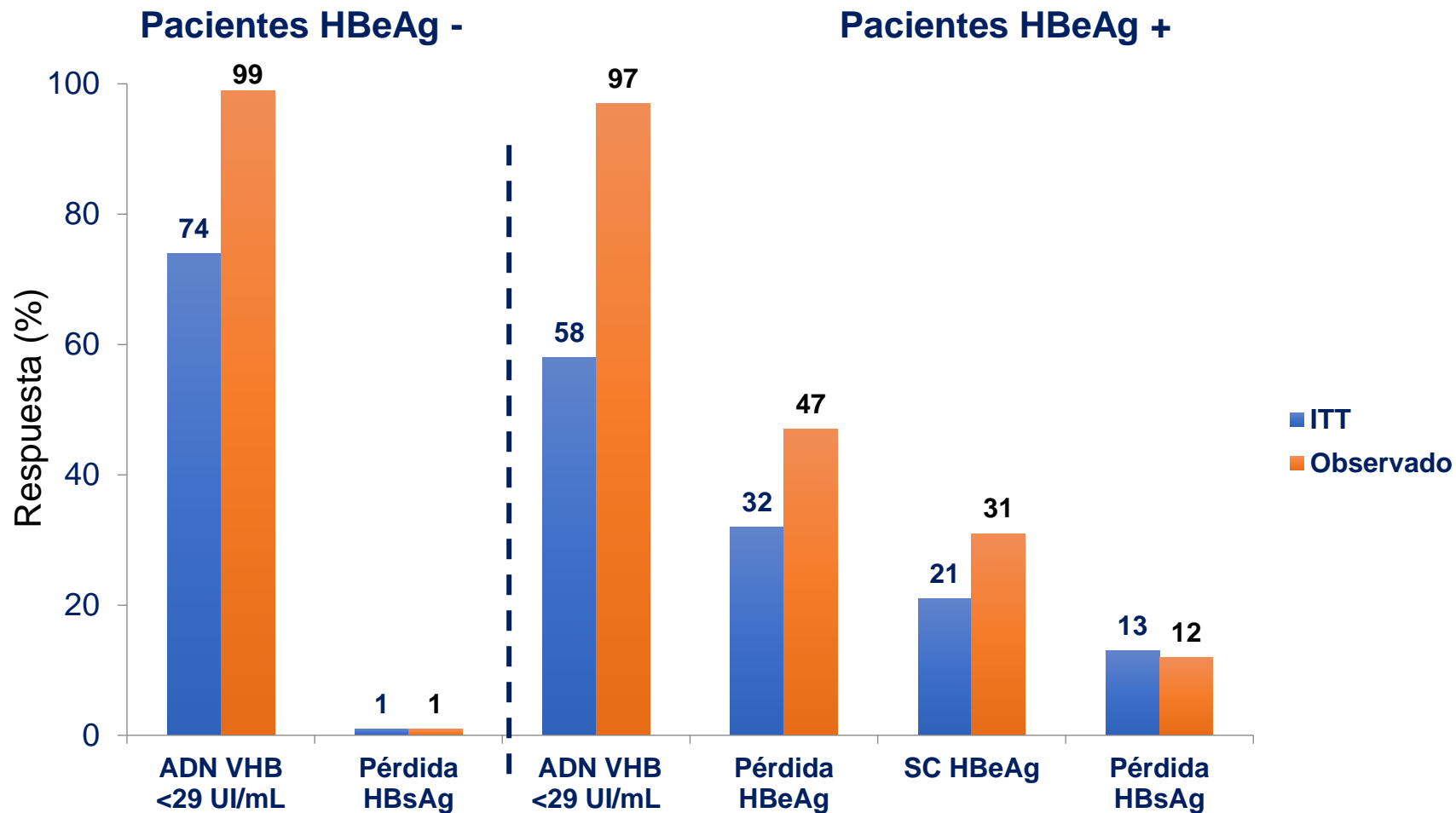
Tratamiento con PEG-Interferón en Hepatitis B

Reglas de Parada



Eficacia de Tenofovir DF (TDF) en Hepatitis B

Seguimiento de **8 años** en dos ensayos randomizados



Eficacia de Tenofovir DF (TDF) en Hepatitis B

Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection

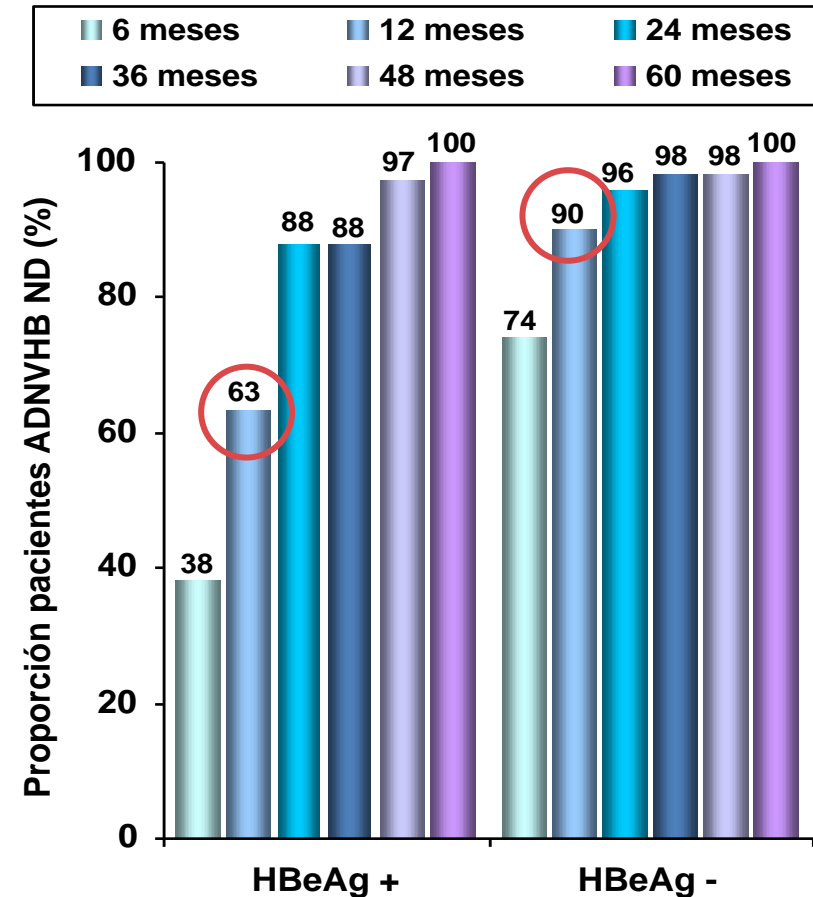
| | HBeAg status | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| | HBeAg-negative ^b | HBeAg-positive ^c | All |
| HBV DNA <69 IU/mL, % (n/N) | 100 (118/118) | 97.5 (78/80) | 99.0 (196/198) |
| HBV DNA <29 IU/mL, % (n/N) | 100 (118/118) | 97.5 (78/80) | 99.0 (196/198) |
| ALT normalisation, % (n/N) | 83.0 (88/106) | 77.9 (60/77) | 80.9 (148/183) |
| HBeAg loss, % (n/N) | - | 52.2 (12/23) | 52.2 (12/23) |
| HBeAg seroconversion, % (n/N) | - | 27.3 (6/22) | 27.3 (6/22) |
| HBsAg loss, % (n/N) | 3.4 (4/117) | 4.9 (4/81) | 4.0 (8/198) |

Marcellin P. *Liver Int*, 2019

Eficacia de Entecavir (ETV) en Hepatitis B

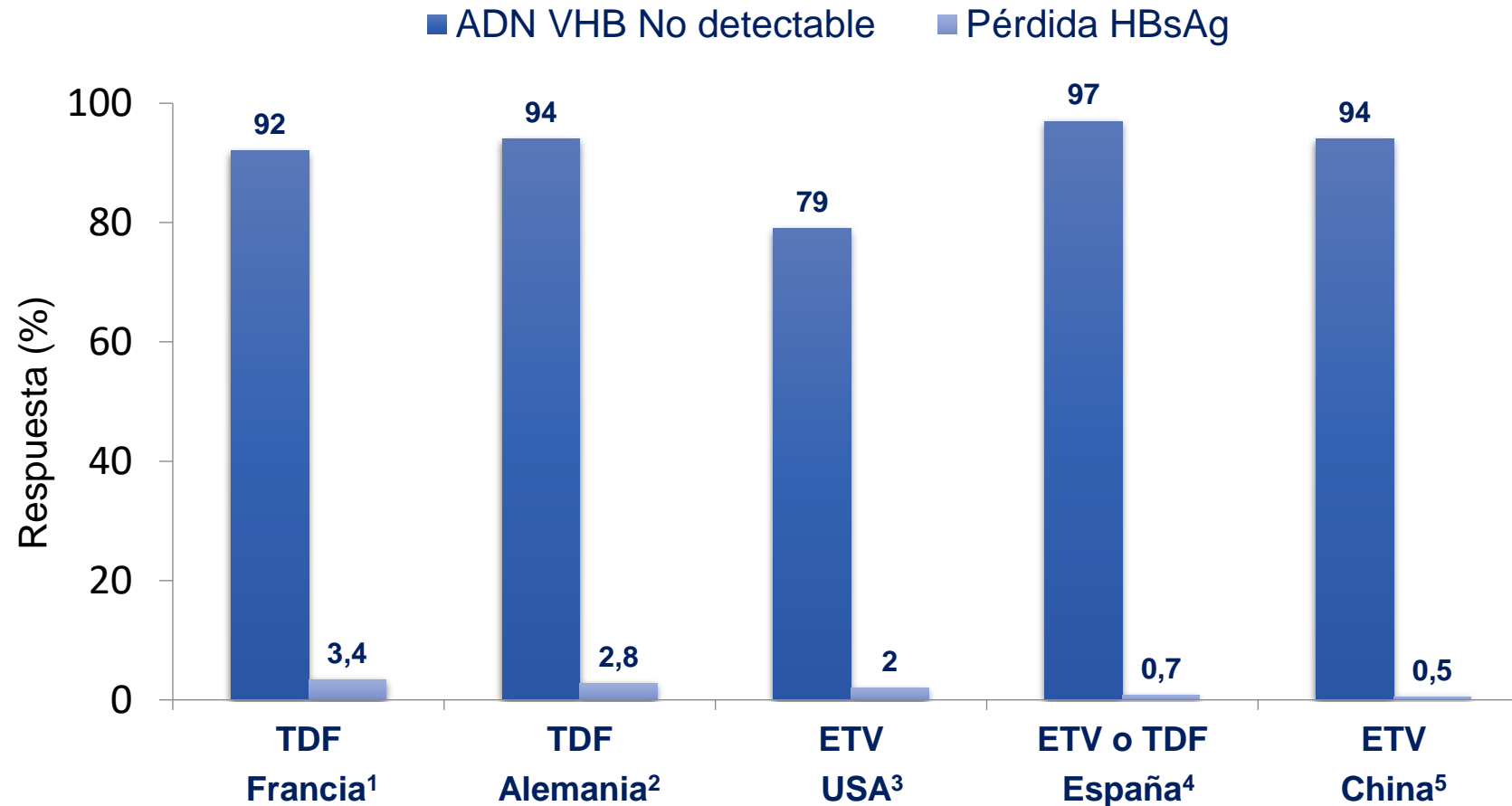
| | |
|----------------------------|------------------|
| Número | 418 (19 centros) |
| Edad, años * | 58 (18 - 82) |
| Hombres | 76% |
| HBeAg negativo | 83% |
| ADNVHB, log UI/ml * | 6.0 (1.5 - 9) |
| ALT, UI/ * | 92 (11 - 2441) |
| Genotipo D | 90% |
| Cirrosis | 49% |
| CHC | 10% |
| Enfermedades concomitantes | 56% |
| IMC >25 Kg/m ² | 46% |
| Seguimiento, meses * | 58 (2 - 80) |

* Mediana (rango)



Eficacia de AN Vida Real a 3 años de Tratamiento

HBeAg + y HBeAg -



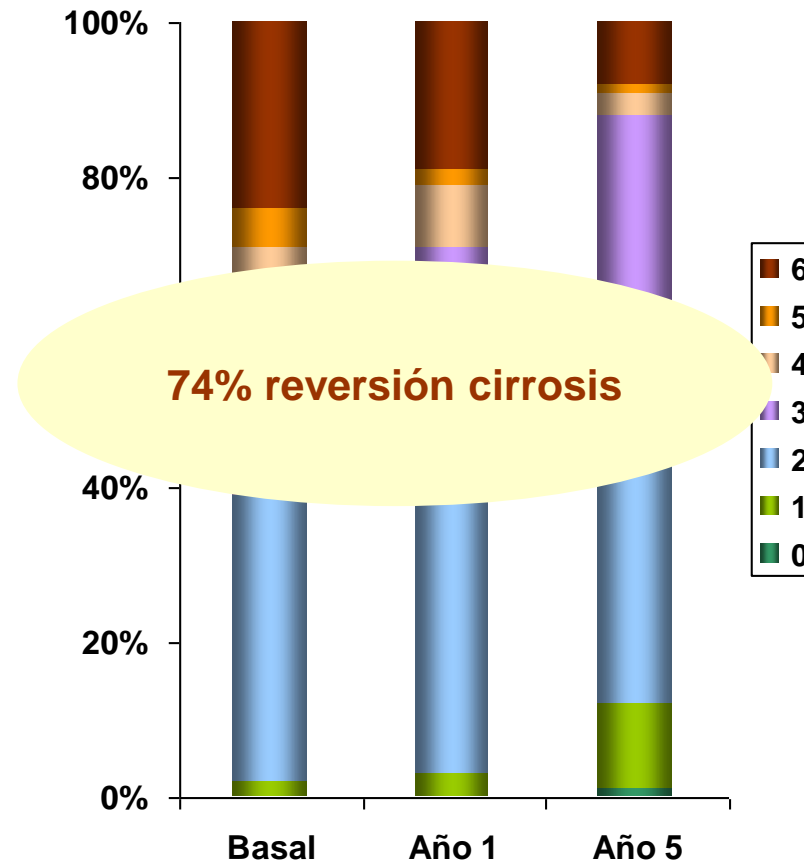
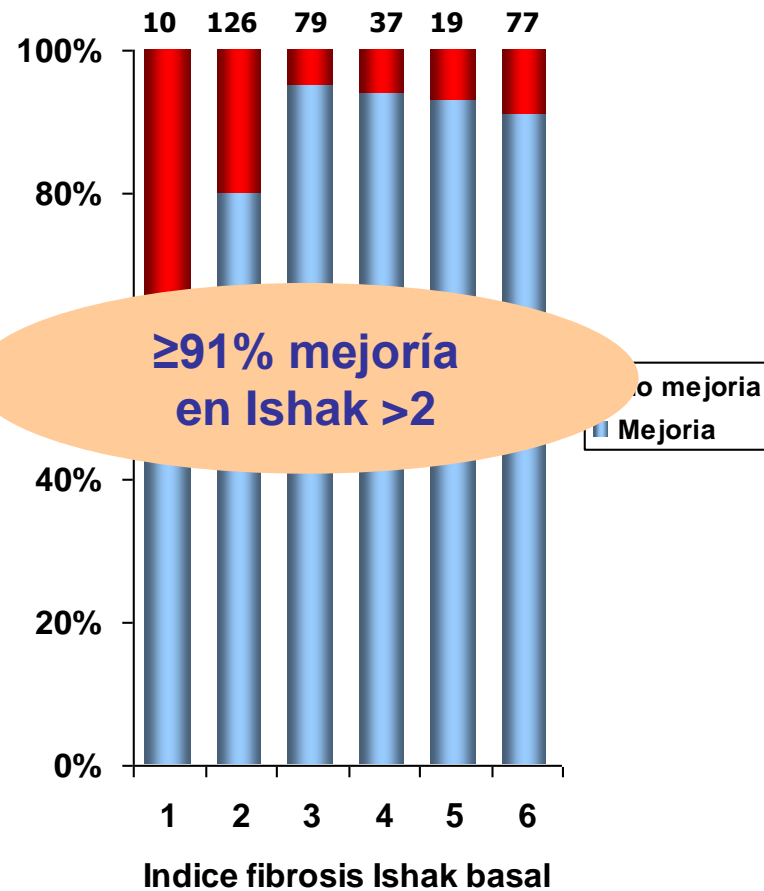
¹Marcellin P. *Dig Dis Sci*, 2016. ²Petersen J. *Dig Dis Sci*, 2016. ³Ahn J. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016
⁴Riveiro-Barciela M. *Dig Dis Sci*, 2017. ⁵Seto KW. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014

Respuesta Histológica con TDF 5 años

641 pacientes biopsia basal

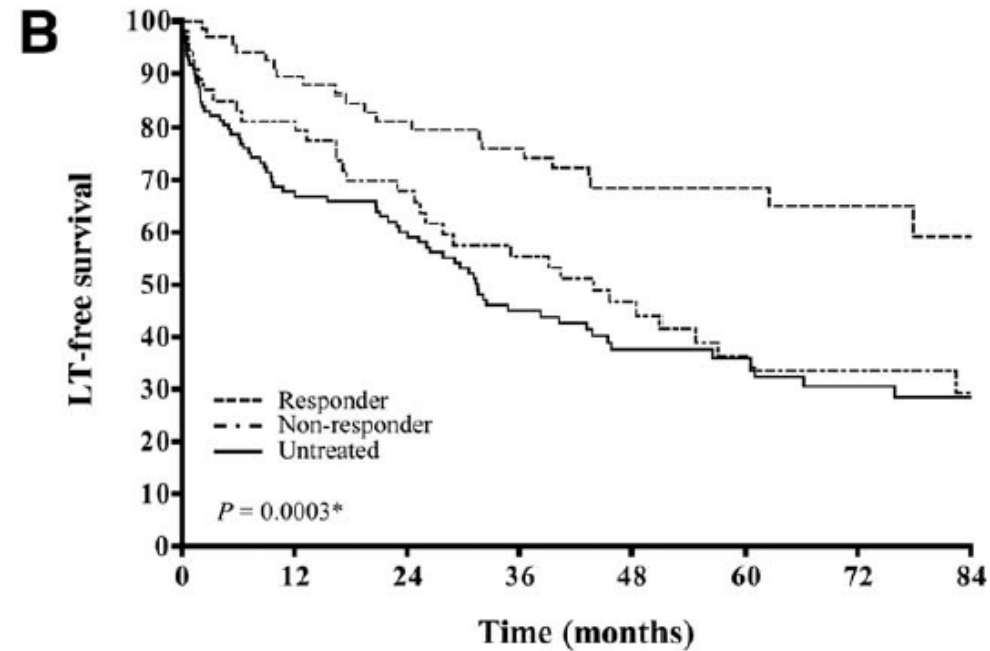
348/641 (54%) biopsias pareadas

96/155 (62%) cirrosis biopsias pareadas



Supervivencia en Cirrosis Descompensada con AN

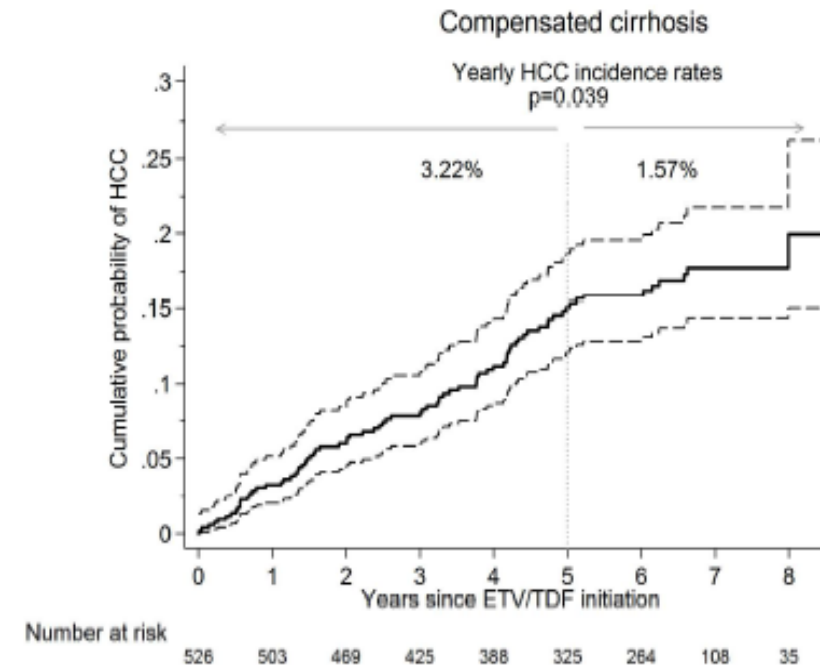
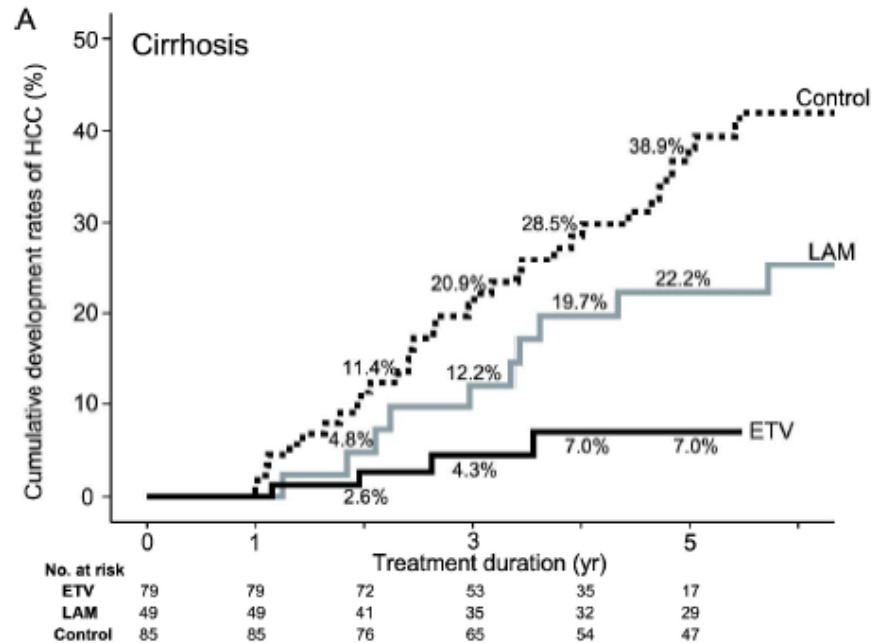
707 cirrosis con primera descompensación
284 no tratados (no criterios de reembolso)
423 tratados (LAM: 48% y ETV: 47%)
254 pareados (127 en cada grupo) por PS



Reducción del Riesgo de CHC con AN

316 pacientes (**79 cirrosis**) tratados con ETV
 182 pacientes (**85 cirrosis**) tratados con LAM
 316 pacientes (**85 cirrosis**) no tratados
Todos los grupos pareados por PS

1951 pacientes tratados con ETV o TDF
 1205 seguimiento durante 5-10 años



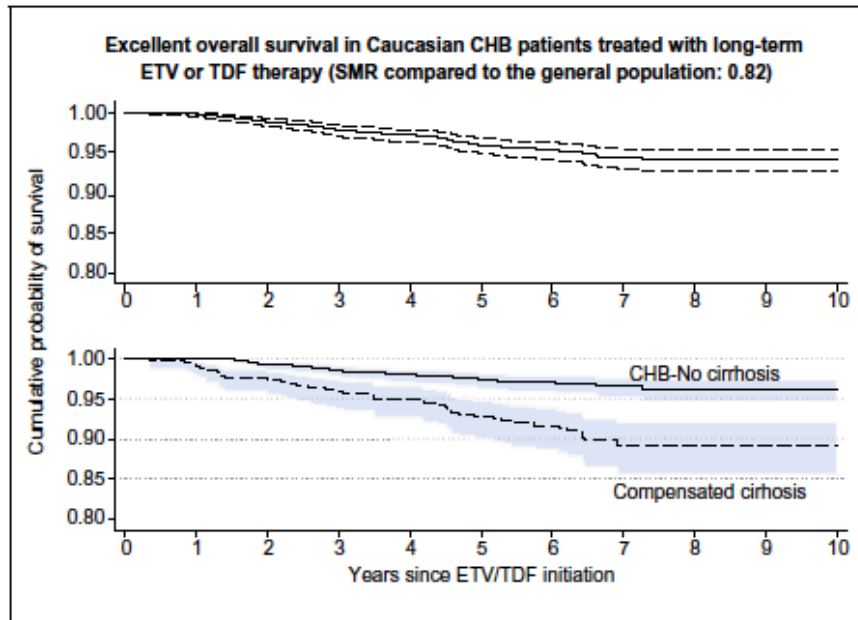
Supervivencia Similar a Población General en Tratamiento con AN

1.951 caucásicos (27% cirrosis compensada) sin CHC

10 centros europeos (2 de España)

Tratados con ETV o TDF durante ≥ 12 meses

Seguimiento mediano: 6 (1-14) años



| | SMR (95% CI) |
|-----------------------------------|------------------|
| All patients (N = 1,951) | 0.82 (0.66–1.03) |
| Males (n = 1,379) | 0.78 (0.62–1.01) |
| Females (n = 572) | 1.00 (0.63–1.59) |
| CHB without cirrhosis (n = 1,379) | 0.58 (0.41–0.82) |
| CHB with cirrhosis (n = 526) | 1.22 (0.90–1.66) |
| Patients without HCC (n = 1,833) | 0.58 (0.44–0.77) |
| Patients with HCC (n = 118) | 3.09 (2.13–4.48) |

CHB, chronic hepatitis B; HCC, hepatocellular carcinoma; SMR, standardized mortality ratio; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Influencia de EHNA en el Pronóstico de HCB en Tratamiento con AN

1.089 pacientes con biopsia hepática 1985-2016

Asiáticos (57%) Caucásicos (29%)

EHNA: 17% (185 pacientes)

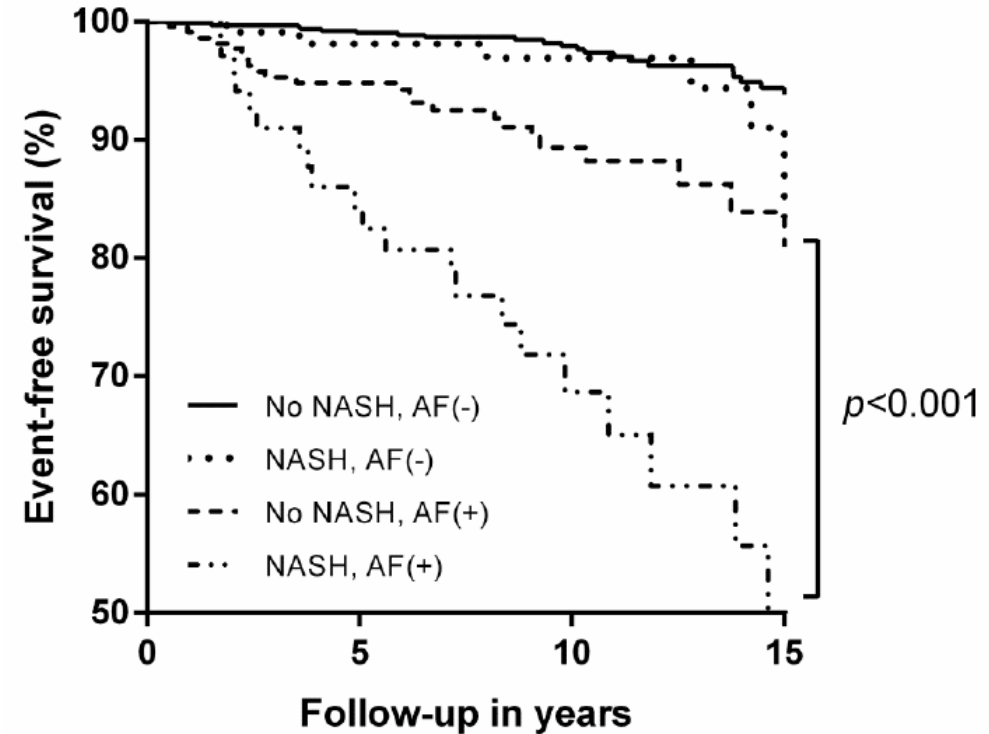
○ **Fibrosis avanzada (F3-4): 39,5% vs 29,5%**

○ Tratamiento antiviral: 67,4% vs 66,8%

Seguimiento: 10 (6,8-14,6) años

□ **CHC: 16/187 (56,3% cirrosis) EHNA**

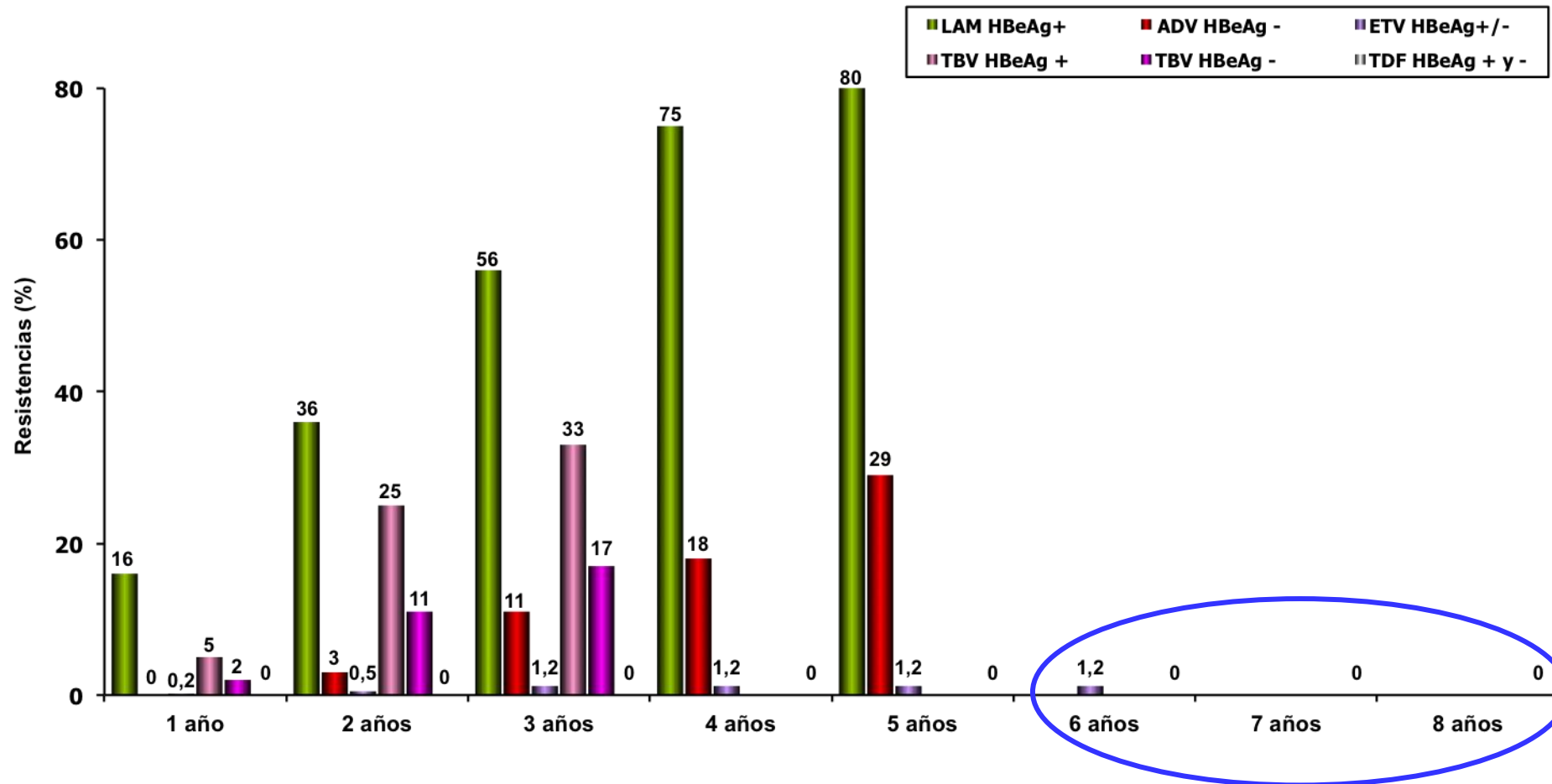
19/910 (36,8% cirrosis) no EHNA



Agenda

- **Objetivos del tratamiento**
- **Indicaciones del tratamiento**
- **Fármacos de Primera Linea:**
 - **PEG-IFN**
 - **Análogos de nucleótido/nucleosido**
- **Fallo del tratamiento y Suspensión del Tratamiento**
- **Seguridad**
- **Conclusiones**

Resistencias a Análogos de Nucleós/tidos



Lok ASF. *Gastroenterology*, 2003
 Hadziyannis S. *Gastroenterology*, 2006
 Hsu CW. *J Hepatol*, 2009 (A)

Tenney DJ. *J Hepatol*, 2009 (A)
 Marcellin P. *Hepatology*, 2013 (A)
 Marcellin P. *Hepatology*, 2014 (A)

Respuesta Viroológica Parcial

- En pacientes tratados con ETV o TDF, ADN VHB detectable a las 48* semanas (asumir el mismo criterio para TAF)
- Suele asociarse a carga viral basal muy elevada

➤ **EVALUAR CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO**

➤ CON BUEN CUMPLIMIENTO:

- Si ADN VHB en descenso** : Mantener tratamiento
- Si ADN VHB mantenido: Cambiar al otro fármaco
Combinar ETV+TDF/TAF si hepatopatía avanzada

Suspensión de Tratamiento con AN

- ❑ **Tras pérdida de HBsAg*** con o sin seroconversión a anti-HBs
- ❑ **En HBeAg positivo sin cirrosis** se puede considerar tras pérdida de HBeAg estable y ADNvHB no detectable tras un periodo de consolidación de 12 meses. **Tras suspensión se requiere seguimiento estrecho**
- ❑ **En HBeAg negativo sin cirrosis *seleccionados*** con supresión de replicación viral ≥ 3 años se puede considerar si se puede garantizar tras la suspensión un *estrecho seguimiento*

* AASLD: Hay evidencia insuficiente para esta decisión

Pronóstico tras Pérdida de HBsAg con AN

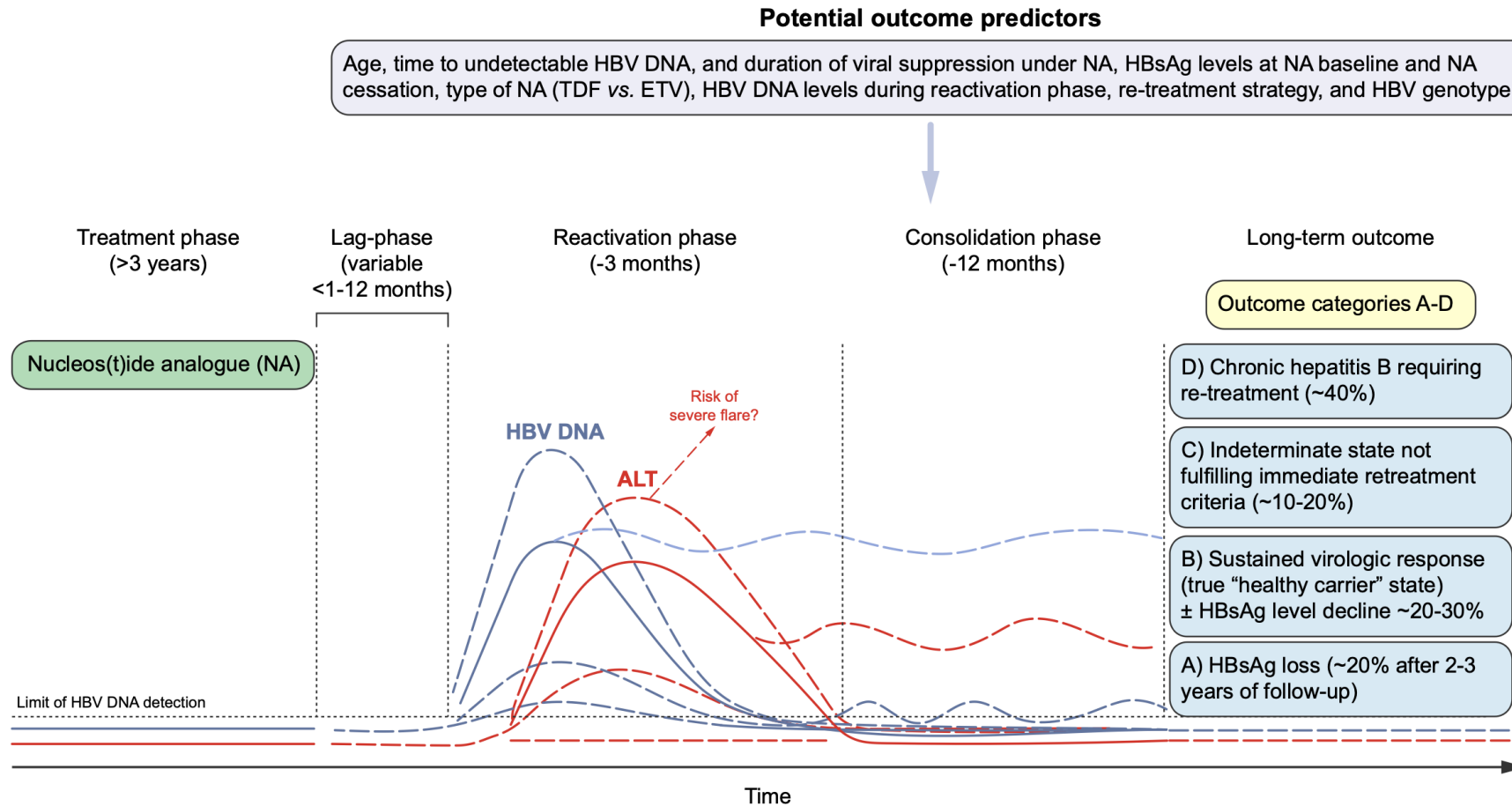
Estudio HEBESAS

69 pacientes (10 F3-F4) seguidos tras suspensión de tratamiento

Tiempo mediano de seguimiento: 37,8 (23,8-54,6) meses

- **Ningún HBsAg positivo**
- 1 ADN VHB detectable (22 UI/mL)
- 85,7% anti-HBs positivo
- **Un paciente con cirrosis desarrolló CHC 6,6 años tras suspensión**
- **1 antiHBc aislado reactivación VHB tras IS por neoplasia**
- **Ninguno presentó descompensaciones**

Suspension del tratamiento



Agenda

- **Objetivos del tratamiento**
- **Indicaciones del tratamiento**
- **Fármacos de Primera Linea:**
 - **PEG-IFN**
 - **Análogos de nucleotido/nucleosido**
- **Fallo del tratamiento y Suspensión del Tratamiento**
- **Seguridad**
- **Conclusiones**

Seguridad de AN en Ensayos de Registro

| Estudio | Seguimiento (años) | N | AN | Suspensión EA | Acidosis Láctica | Eventos renales TDF | ETV |
|--------------------------------|--------------------|------|---------|---------------|------------------|---------------------|---------|
| Estudio 102/103 ¹ | 8 | 389 | TDF | 11 (2,8%) | ND | 6 | --- |
| Estudio 106 ² | 3,5 | 53 | TDF | ND | ND | 0 | --- |
| TV-091 ³ | 3,5 | 1051 | ETV | 14 (1%) | 6 (<1%) | --- | 12 (1%) |
| HCB descompensada ⁴ | 1 | 67 | ETV-TDF | 5 (7,5%) | 0 | 6,9% | 4,5% |

¹Marcellin P. *Hepatology*, 2014 (A). ²Berg T, *J Hepatol*, 2014.
³Manns M, *Expert Opin Drug Saf*, 2012. ⁴Liaw YF. *Hepatology*, 2011

Seguridad de AN en el Mundo Real

| Estudio | Seguimiento(años) | N | AN | Suspensión EA | Acidosis Láctica | Eventos renales TDF | ETV |
|-----------------------|-------------------|-----|---------|-----------------|------------------|---------------------|-------------------|
| USA ¹ | 5 | 658 | ETV | 8 (1,2%) | 2 (0,3%) | --- | 2 (0,3%) |
| China ² | 5 | 222 | ETV | 0 | 0 | --- | ND |
| España ³ | 4 | 611 | ETV-TDF | 0 | 0 | 7 (1,7%) | 4 (2,1%) |
| USA ⁴ | ND | 160 | ETV-TDF | 0 | 0 | 3 (3,8%) | 11 (13,8%) |
| España ⁵ | 3 | 158 | ETV-TDF | 0 | 0 | 2 (2%) | 2 (3%) |
| Francia ⁶ | 3 | 440 | TDF | 23 (5%) | 0 | 7 (1,6%) | --- |
| Alemania ⁷ | 3 | 400 | TDF | 11 (2,8%) | 0 | 5 (1,3%) | --- |

¹Ahn J. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016. ²Seto KW. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014. ³Riveiro-Barciela M. *Dig Dis Sci*, 2017.

⁴Gish RG. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012. ⁵Rodríguez-Novoa S. *J Clin Gastroenterol*, 2016.

⁶Marcellin P. *Dig Dis Sci*, 2016. ⁷Petersen J. *Dig Dis Sci*, 2016.

Monitorización Renal con AN

- **Basal para todos los AN: FGe y fosfato sérico**
- En pacientes con FGe basal <50 ml/m hay que ajustar dosis de ETV y TDF.
- **Riesgo renal basal alto si uno o más de:** cirrosis descompensada, FGe <60 ml/m, HTA mal controlada, proteinuria, DM mal controlada, GMN activa, trasplante de órgano sólido, fármacos nefrotóxicos concomitantes

| Riesgo renal | Fármaco antiviral | Determinación | Frecuencia |
|--------------|-------------------|---------------------|---|
| Normal | TDF | FGe, fosfato sérico | Cada 3 meses 1 año y luego cada 6 meses, si no hay deterioro renal |
| Alto | TDF | | |
| | ETV | FGe | |

Monitorización renal más estrecha si se desarrolla FGe <60 ml/m o fosfato sérico <2 mg/dL

Indicaciones para Elección entre AN

Indicaciones para seleccionar ETV o TAF sobre TDF*

1. Edad > 60 años

2. Enfermedad ósea

Uso crónico de esteroides u otras medicaciones que deterioran la densidad ósea
Historia de fracturas por fragilidad
Osteoporosis

3. Alteración renal**

FGe <60 ml/m/1,73 m²
Albuminuria >30 mg o proteinuria moderada en tira reactiva
Fosfato bajo (<2,5 mg/dl)
Hemodiálisis

* TAF se prefiere a ETV en pacientes expuestos previamente a análogos de nucleósidos

** ETV requiere ajuste de dosis si FGe <50 ml/m; no ajuste de dosis con TAF en adultos o adolescentes (de 12 años y 35 Kg de peso) con FGe ≥15 ml/m o en pacientes con FGe <15 ml/m en hemodiálisis

AASLD: no preferencia entre TDF y ETV por riesgos potenciales a largo plazo de complicaciones renales u óseas

Conclusiones

- Las indicaciones de tratamiento dependen de la alteración de las transaminasas, de la carga viral y de la fibrosis hepática
- El tratamiento más utilizado son los análogos de nucleósidos de última generación : tenofovir y entecavir
- Permiten una respuesta viral mantenida pero no una curación de la infección
- Es necesario avanzar en tratamientos, probablemente combinados para conseguir una respuesta viral sostenida

Nuevo Objetivo del Tratamiento de Hepatitis B “Curación”

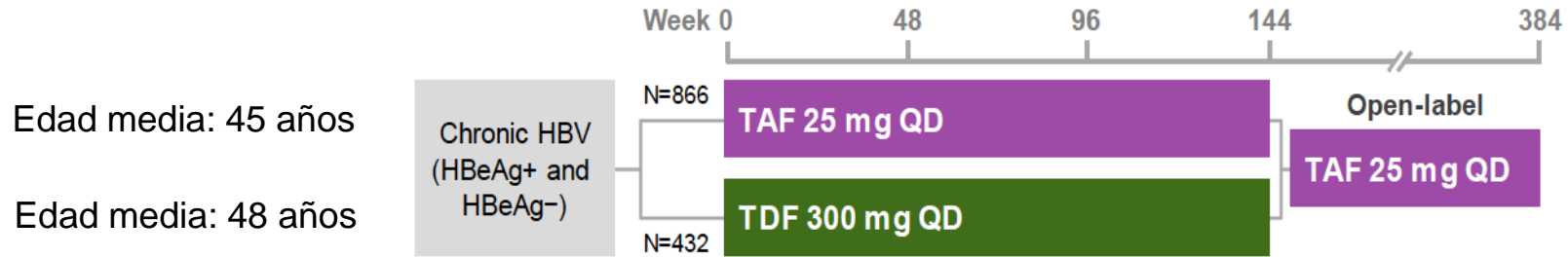


Why is there a cure for hepatitis C but not for hepatitis B?

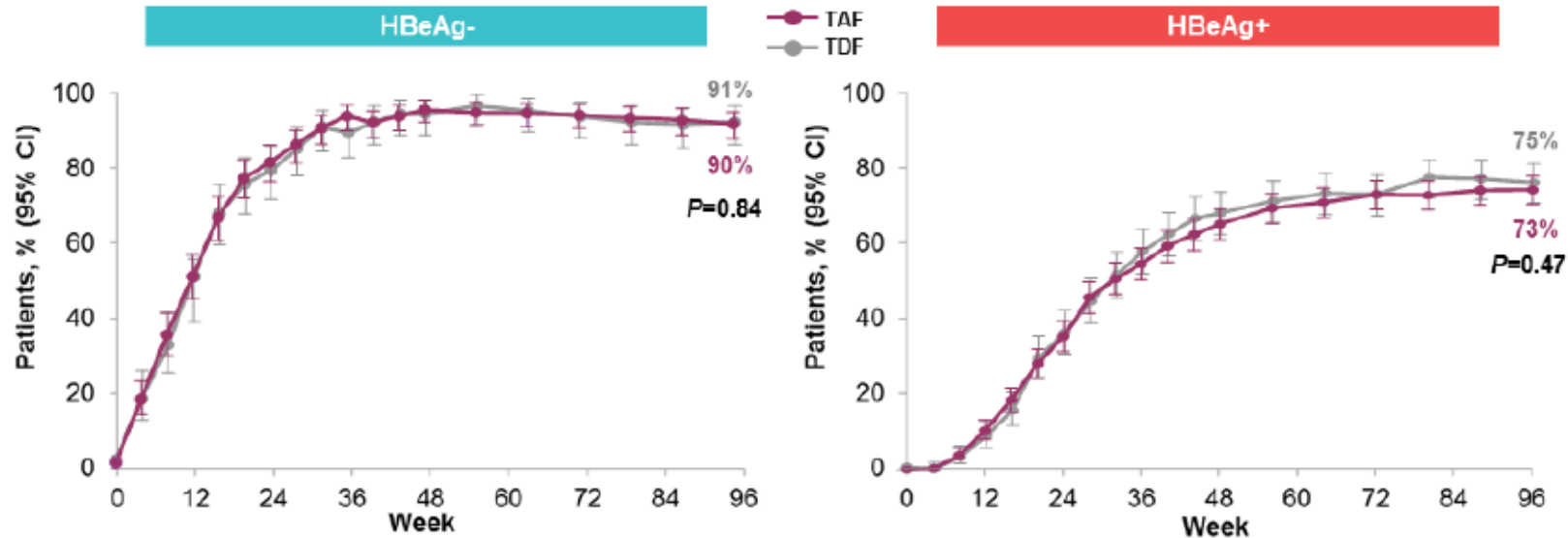
Agenda

- **Objetivos del tratamiento**
- **Indicaciones del tratamiento**
- **Fármacos de Primera Linea:**
 - **PEG-IFN**
 - **Análogos de nucleotido/nucleosido**
- **Fallo del tratamiento y Suspensión del Tratamiento**
- **Seguridad**
- **Nuevas opciones terapéuticas**
- **Conclusiones**

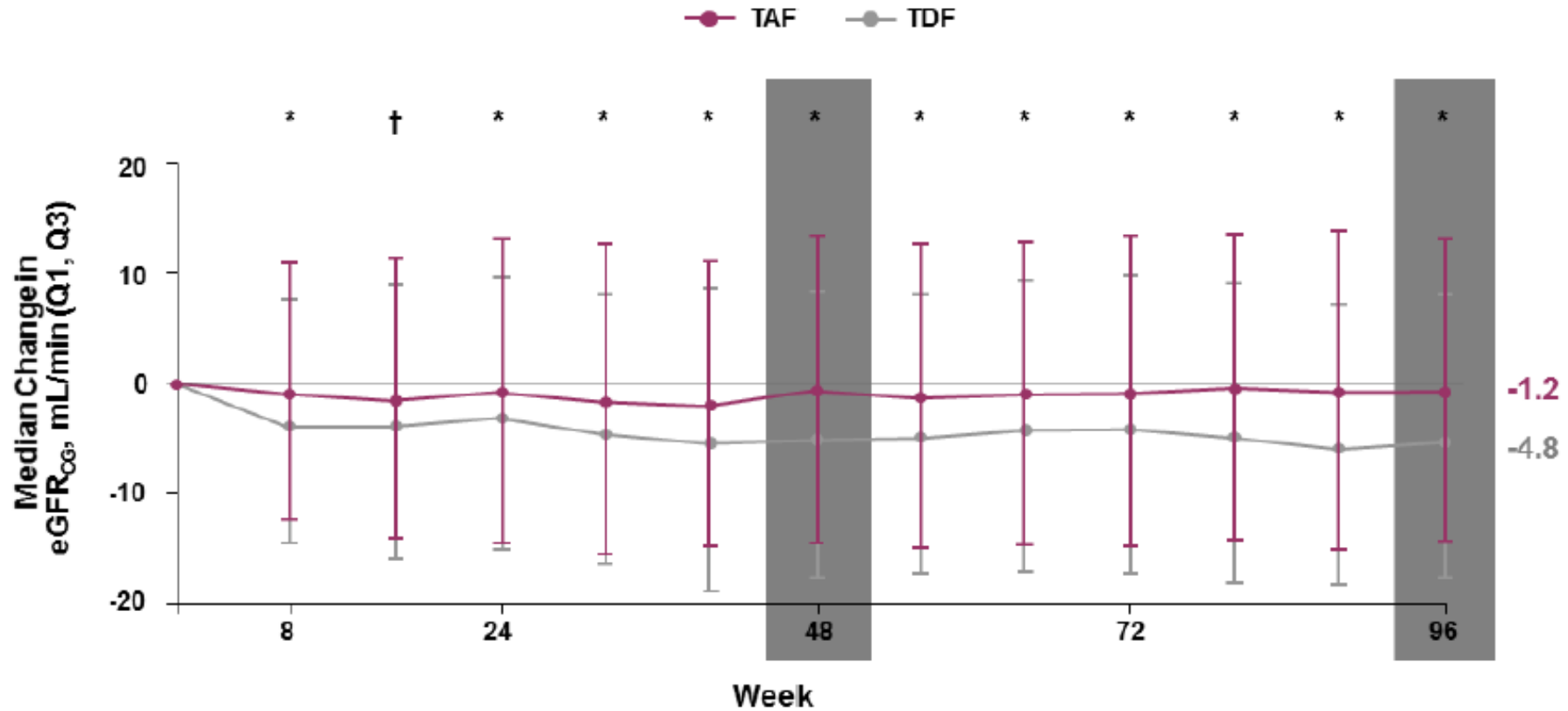
Tenofovir Alafenamida Eficacia



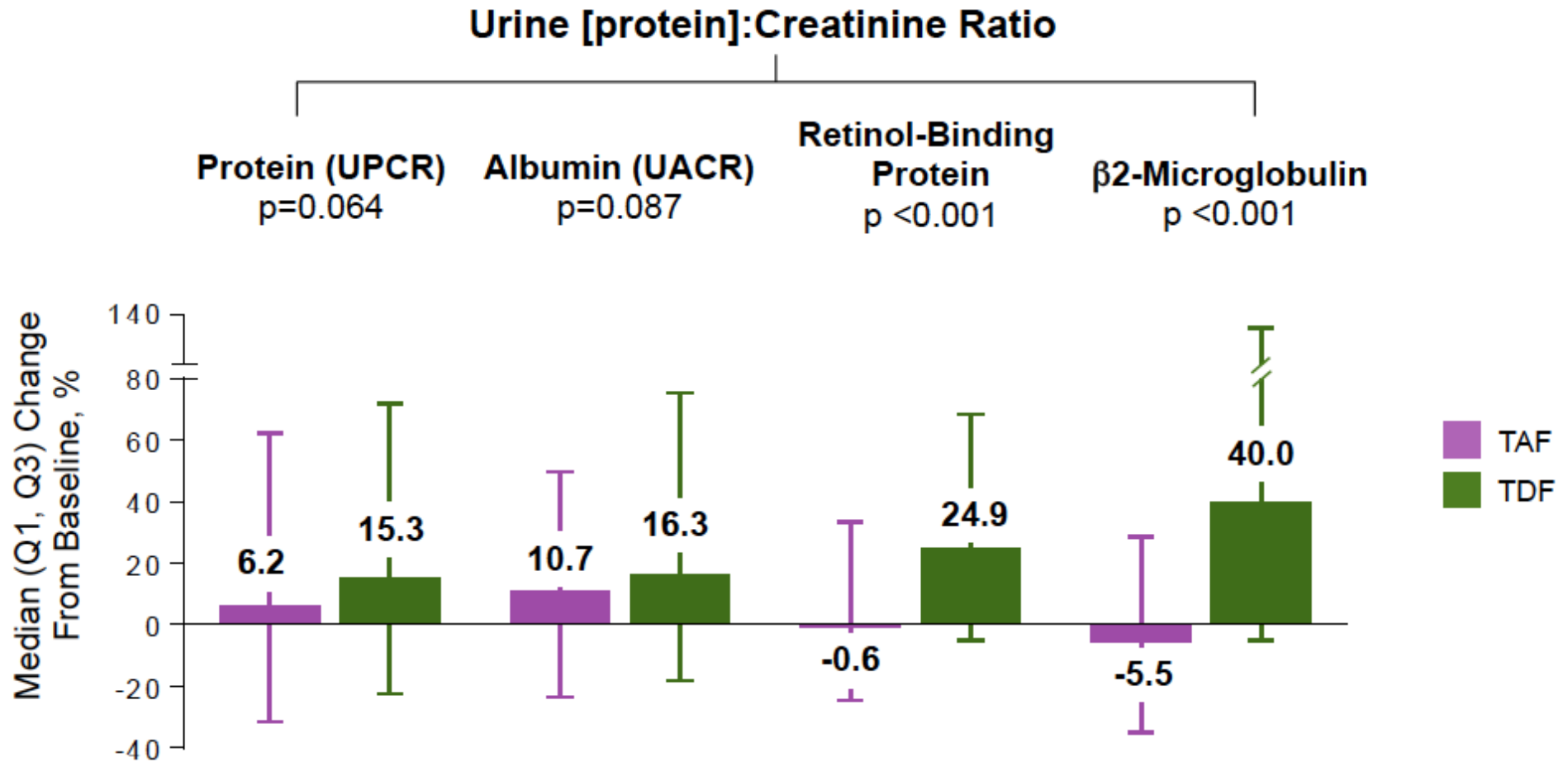
Rates of Viral Suppression (ITT) HBV DNA <29 IU/mL



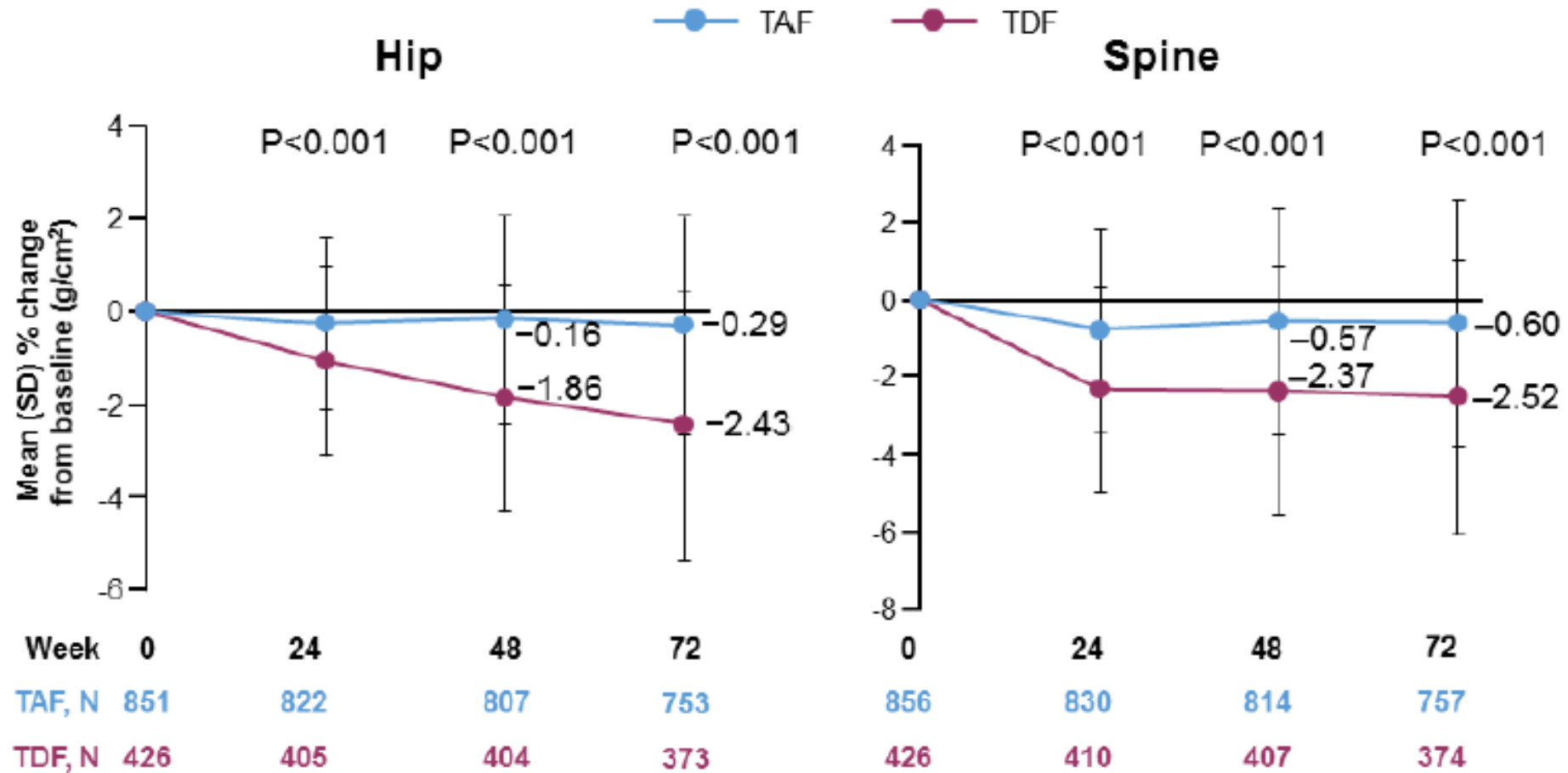
Tenofovir Alafenamida Seguridad Renal



Tenofovir Alafenamida Seguridad Renal

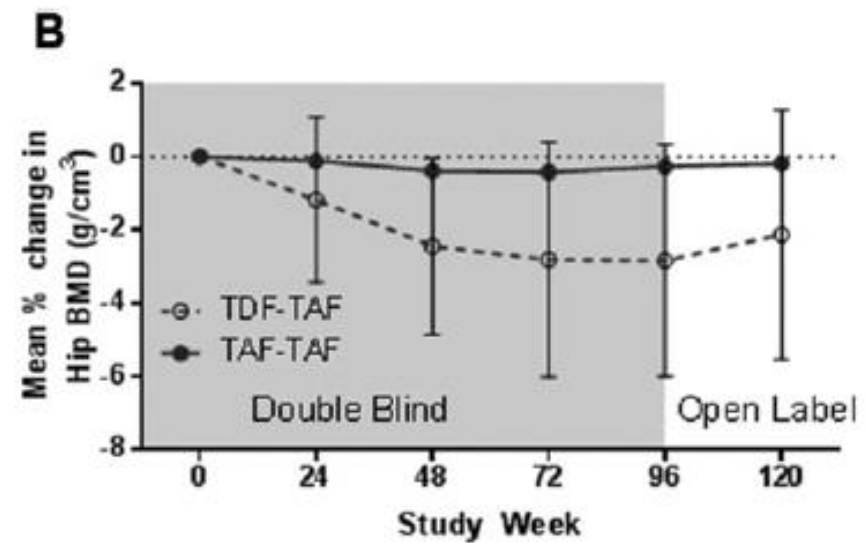
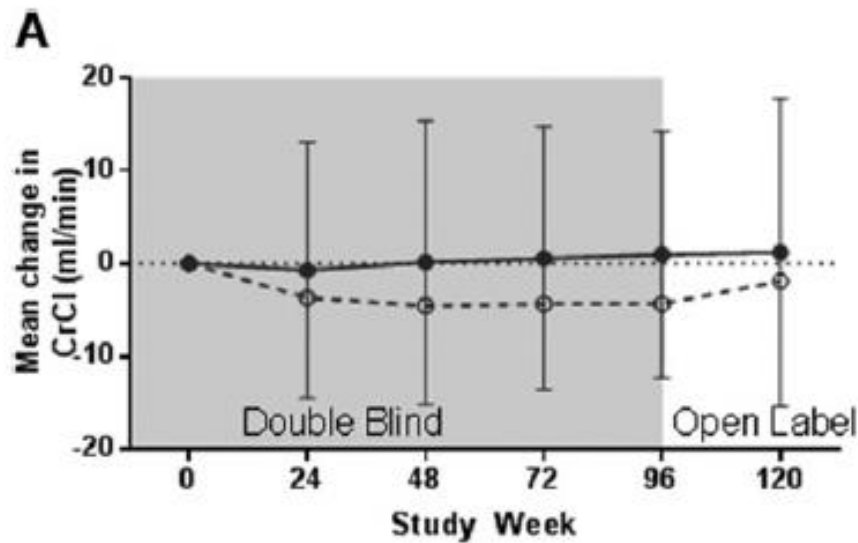
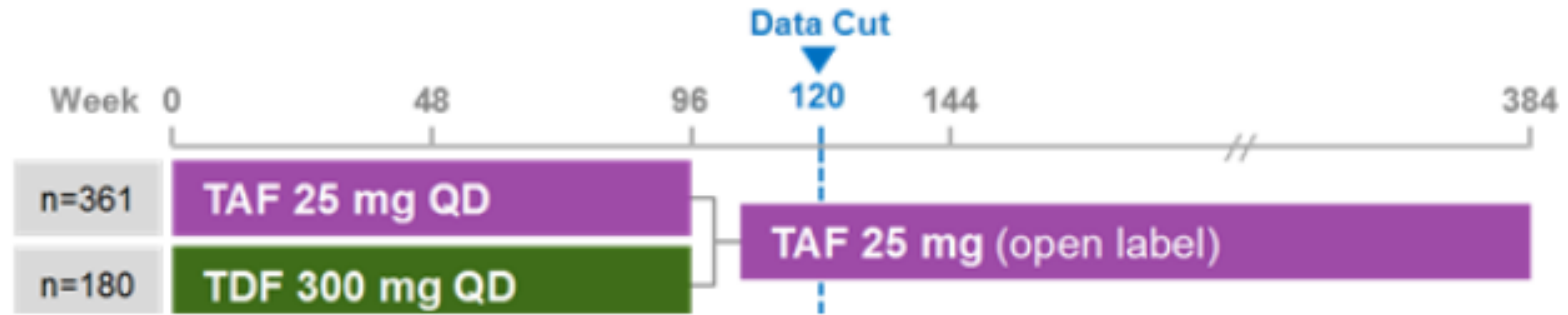


Tenofovir Alafenamida Seguridad Ósea

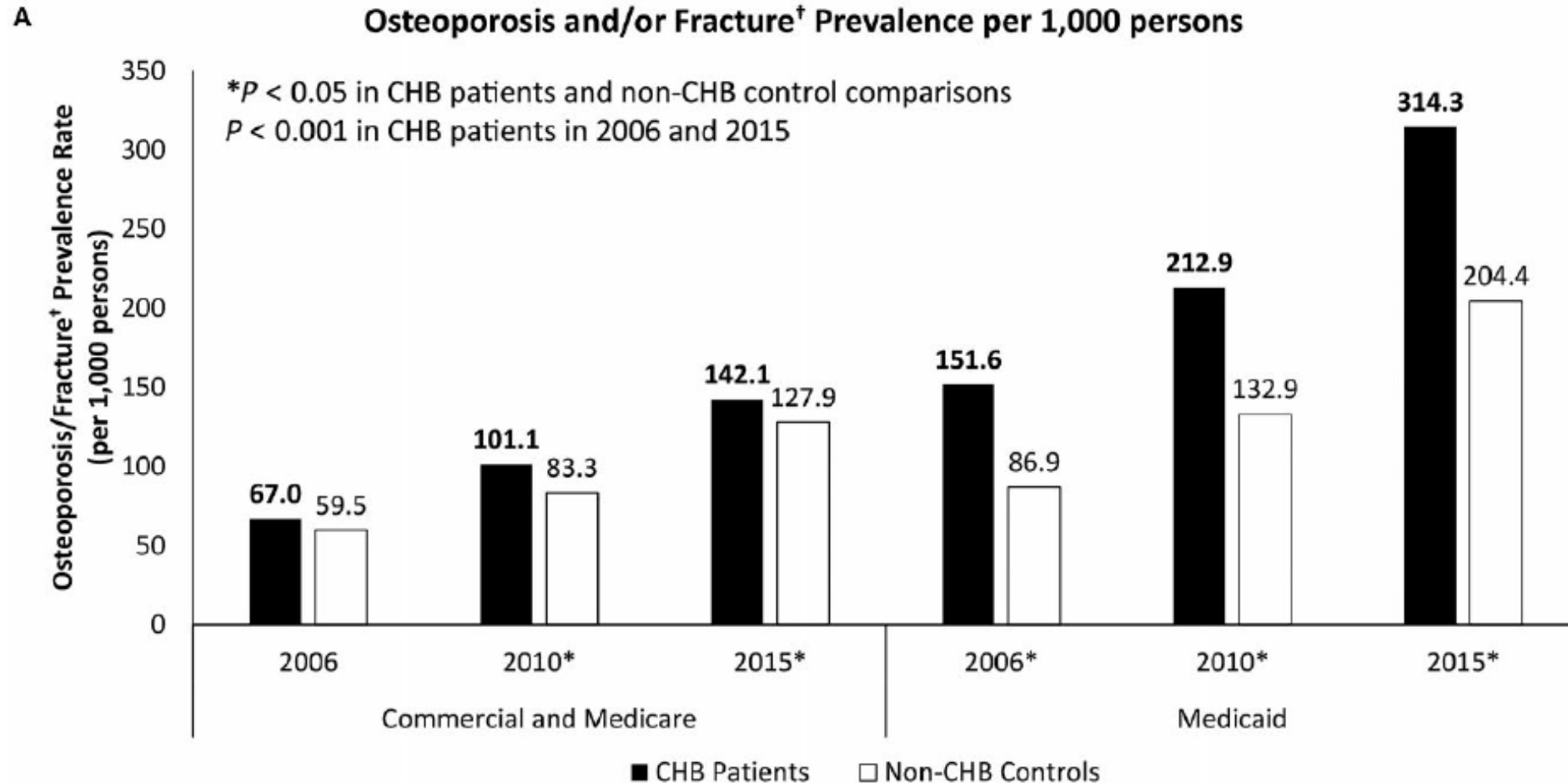


Tenofovir Alafenamida

Cambio de TDF a TAF



Aumento de comorbilidades en VHB



[†]Pathological/non-traumatic bone fracture



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:



Universidad
de Alcalá