

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Hepatitis Virales

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

Miguel Ángel Simón

Servicio de Aparato Digestivo. IIS Aragón. Hospital Clínico Universitario Zaragoza

Agenda

- Objetivos del tratamiento
- Indicaciones del tratamiento
- Fármacos de primera línea:
 - PEG-IFN
 - Análogos de nucleótidos/nucleósidos
- Fallo del tratamiento y suspensión del tratamiento
- Seguridad
- Conclusiones

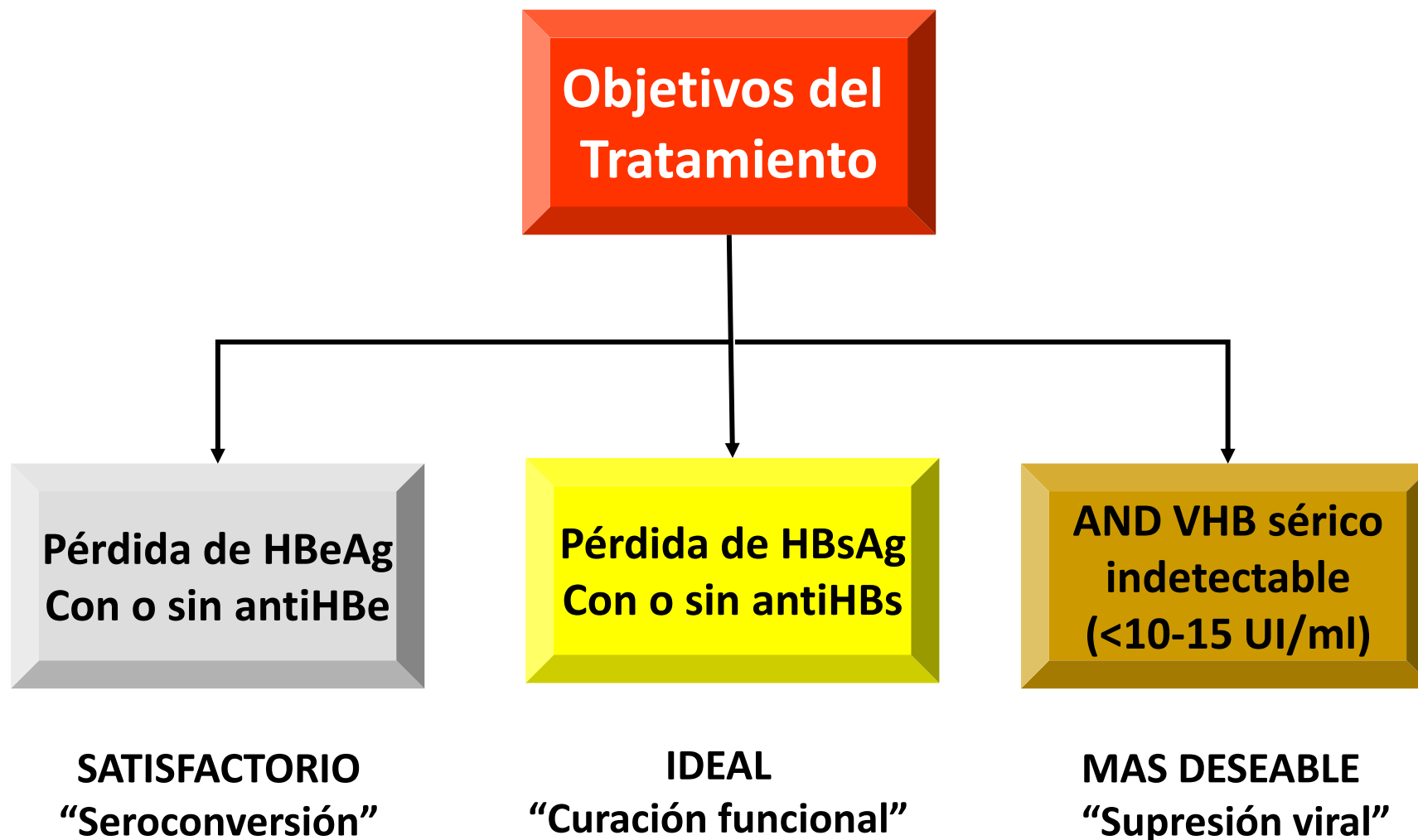
Objetivo general del tratamiento de hepatitis B



“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”

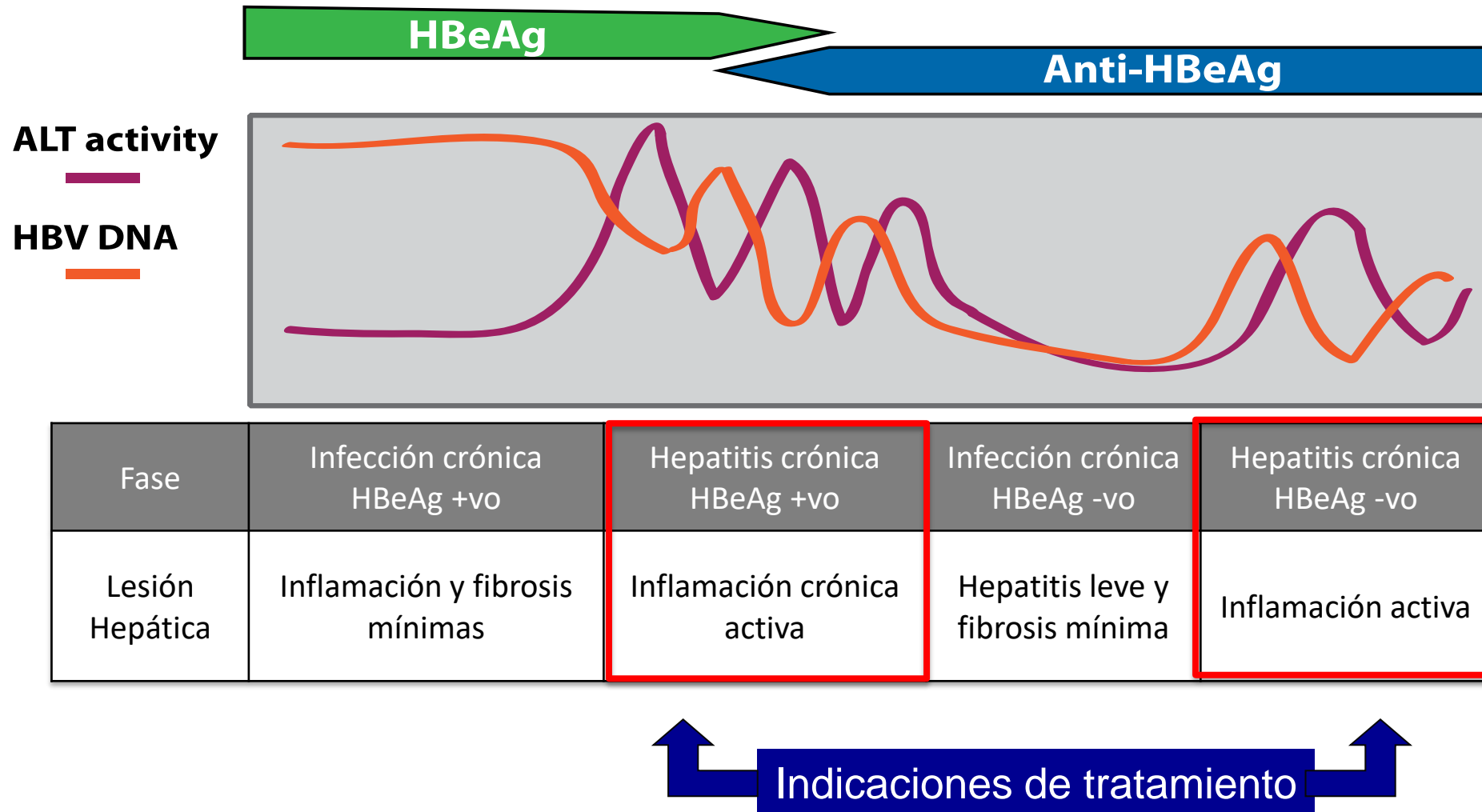
Objetivos del tratamiento de hepatitis B



Agenda

- Objetivos del tratamiento
- **Indicaciones del tratamiento**
- Fármacos de Primera línea:
 - PEG-IFN
 - Análogos de nucleótido/nucleósido
- Fallo del tratamiento y suspensión del tratamiento
- Seguridad
- Conclusiones

Historia Natural VHB



Indicación de tratamiento

- **Hepatitis crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo**

- ADN VHB >2.000 UI/ml
- Actividad necroinflamatoria y/o fibrosis moderada valorada por biopsia o elastometría
- ALT >40 UI/l (si <40 UI/l y se cumplen los otros dos criterios)

- Si ADN VHB >20.000 UI/ml y ALT >2 x LSN iniciar tratamiento sin considerar el grado de fibrosis.
- **Es necesario descartar o confirmar cirrosis para cribado CHC: Métodos no invasivos**

- **Infección crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo**

- Historia familiar de CHC o cirrosis
- Manifestaciones extrahepáticas

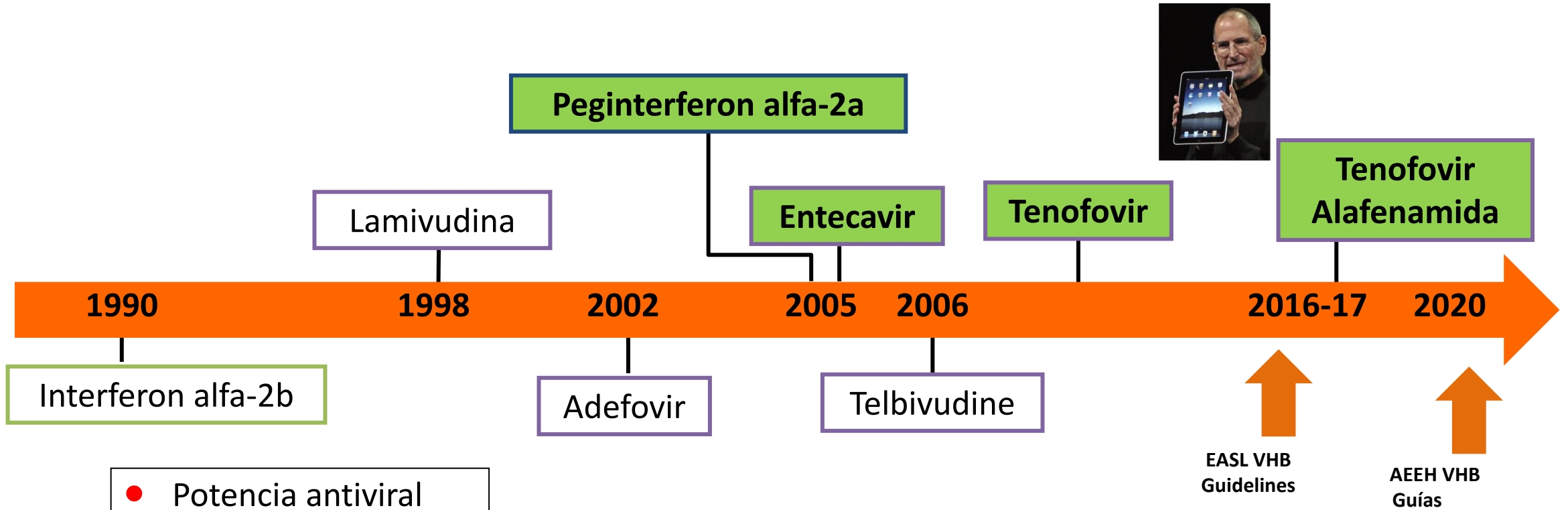
Indicación de tratamiento

- **Cirrosis hepática compensada**
 - ADN VHB detectable
 - Cualquier nivel de ALT
- **Cirrosis hepática descompensada**
 - ADN VHB sea cual sea el nivel de replicación
 - Evaluado para trasplante hepático
 - Estrecha monitorización de efectos adversos

Agenda

- Objetivos del tratamiento
- Indicaciones del tratamiento
- **Fármacos de primera línea:**
 - **PEG-IFN**
 - **Análogos de nucleótidos/nucleósidos**
- Fallo del tratamiento y suspensión del tratamiento
- Seguridad
- Conclusiones

Tratamiento VHB 2022

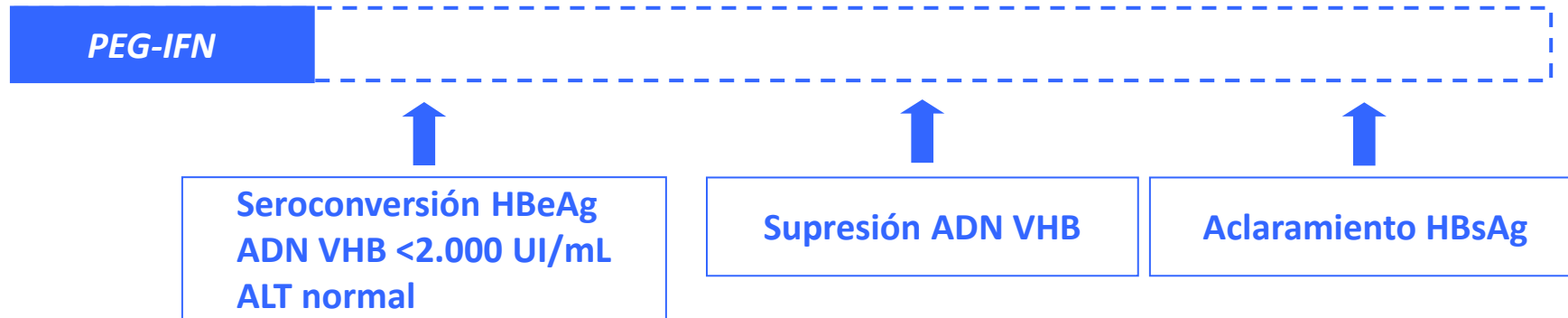


- Potencia antiviral
- Eficacia Clínica
- Resistencia
- Seguridad
- Coste-eficacia

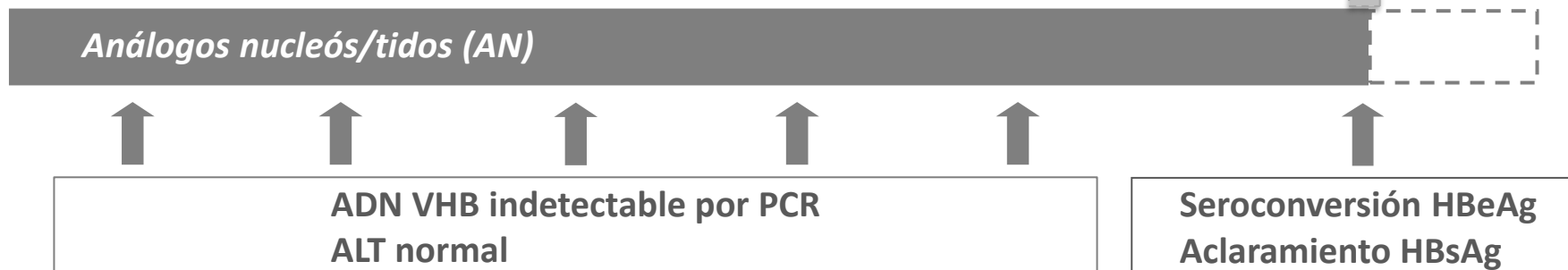


Estrategias de tratamiento Hepatitis B

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 Comorbilidades	Ninguna (ajuste dosis a FR)
Aplicabilidad	Mayoría no elegibles o no deseados	Universal

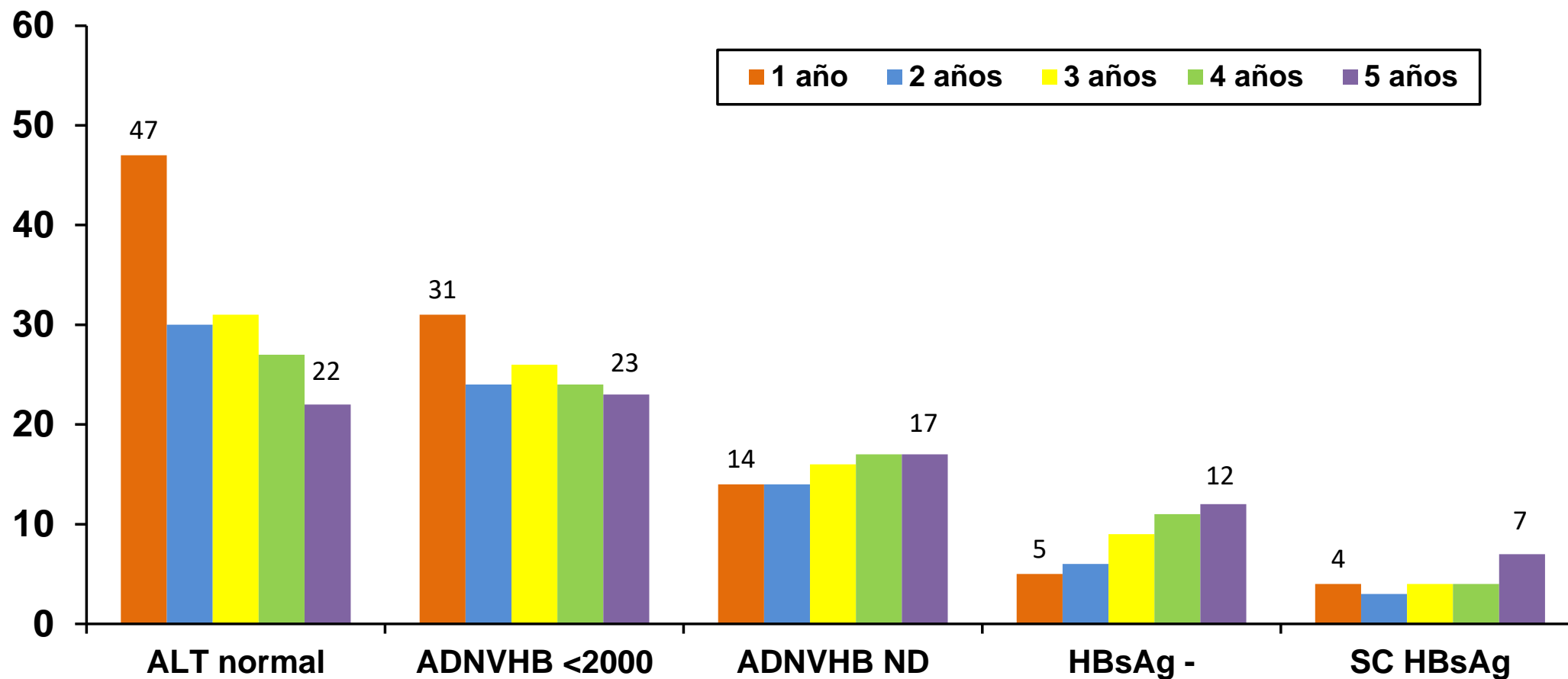
Eficacia de Tratamiento con PEG-Interferón en HBeAg +

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)
Normalización ALT	30,3	30,7	43,2	52,3
ADN VHB < 2000 UI/mL	11,3	11,4	22,7	30
Pérdida HBeAg	14,8	22,9	26,5	36,2
Seroconversión HBeAg	14,1	22,9	25,8	36,2
SC HBeAg, ADN VHB <2.000 UI/ml, ALT normal	5,6	9,3	11,4	23,9
Aclaramiento HBsAg	0,7	0	2,3	2,3
Seroconversión HBsAg	0	0	1,5	2,3

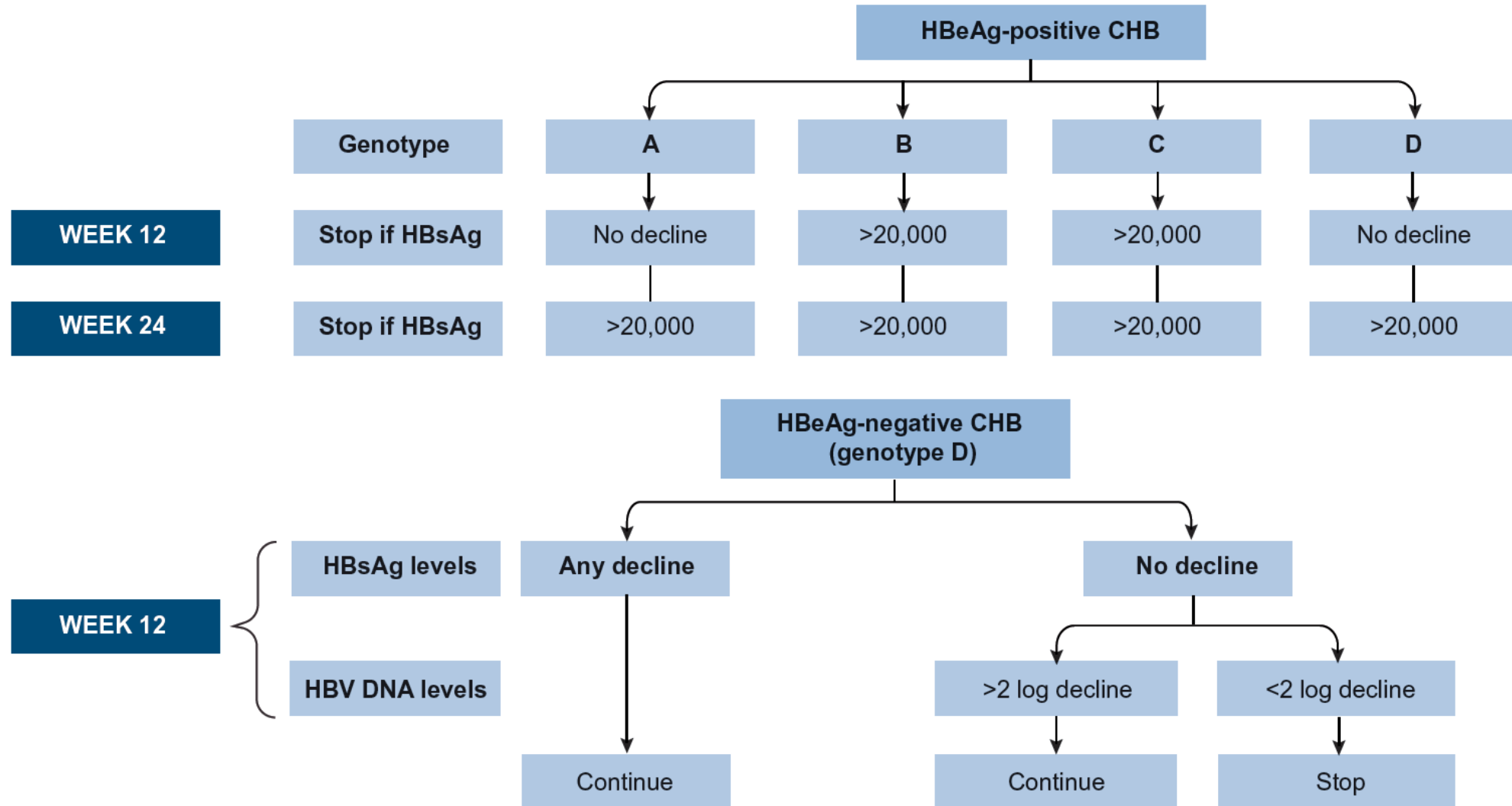
Eficacia a Largo Plazo con PEG-Interferón en HBeAg -

230 pacientes (65% del estudio inicial)
PEG-IFN alfa 2a ±LAM



Tratamiento con PEG-Interferón en Hepatitis B

Reglas de parada



Supresión Viral a Largo Plazo con AN

Entecavir o Tenofovir se deben considerar los fármacos de elección

	ENTECAVIR	
	HBeAg +	HBeAg -
ADN-VHB ND	100% ^a	99% ^a
SC HBeAg	22% ^b	---
HBsAg perdida	2.1%	2%
Resistencias	1,2%	

a ADN-VHB (PCR) ND: inferior a 10 UI/ml

b Estimación por Kaplan-Meier

	TENOFIVIR	
	HBeAg +	HBeAg -
ADN-VHB ND	97.5% ^a	100% ^a
SC HBeAg	21% ^b	---
HBsAg perdida	4.9%	3.4%
Resistencias	0%	

a ADN-VHB (PCR) ND: inferior a 400 cp/ml. Por protocolo.

b Estimación por Kaplan-Meier

Regresión de la fibrosis con el tratamiento antiviral

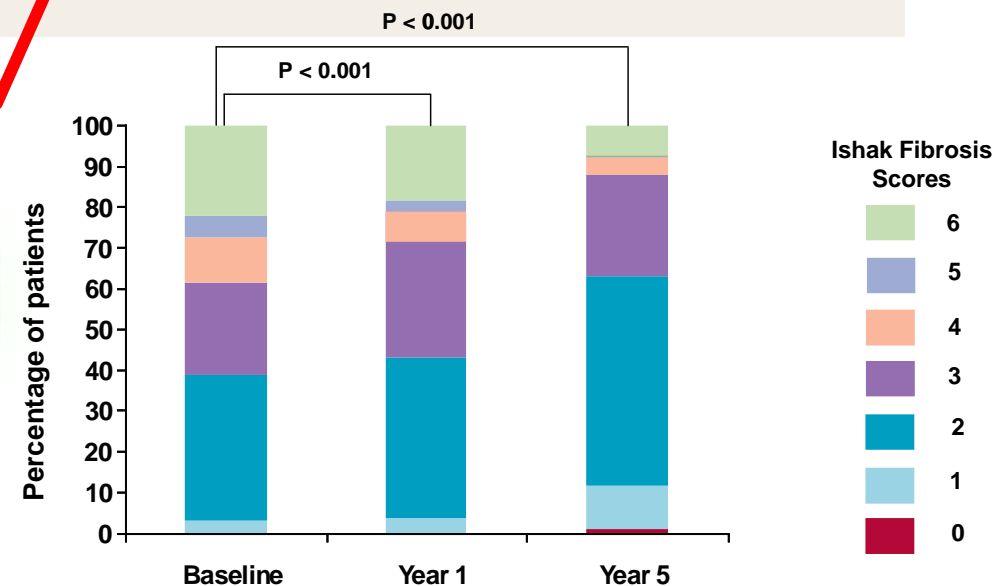
Table 1 | Regression of fibrosis and cirrhosis during long-term nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B

Study	Nucleos(t)ide analogue	HBeAg status	Number of patients in histology study/ original trial	Duration of treatment (years)	Number of patients (%) with decrease in fibrosis score	Number of patients (%) with regression of cirrhosis
Dienstag <i>et al.</i> (2003) ⁵	Lamivudine	Positive	63/267	3	12/19 (63%) with baseline bridging fibrosis	8/11 (73%)
Rizzetto <i>et al.</i> (2005) ⁶	Lamivudine	Negative	48/76	3	8/18 (44%) with baseline bridging fibrosis	3/6 (50%)
Hadziyannis <i>et al.</i> (2006) ⁷	Adefovir	Negative	46/125	4–5	29/46 (63%)	3/4 (75%)
Chang <i>et al.</i> (2010) ⁸	Entecavir	Positive and negative	57/679	5	50/57 (88%)	4/10 (40%)
Marcellin <i>et al.</i> (2012) ¹	Tenofovir	Positive and negative	348/641	5	176/348 (51%)	71/96 (74%)

Abbreviation: HBeAg, hepatitis B e antigen.

87% (304/348) mejoría histológica

74% (71/96) regresión de la cirrosis



Supervivencia en pacientes con HC VHB tratados 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

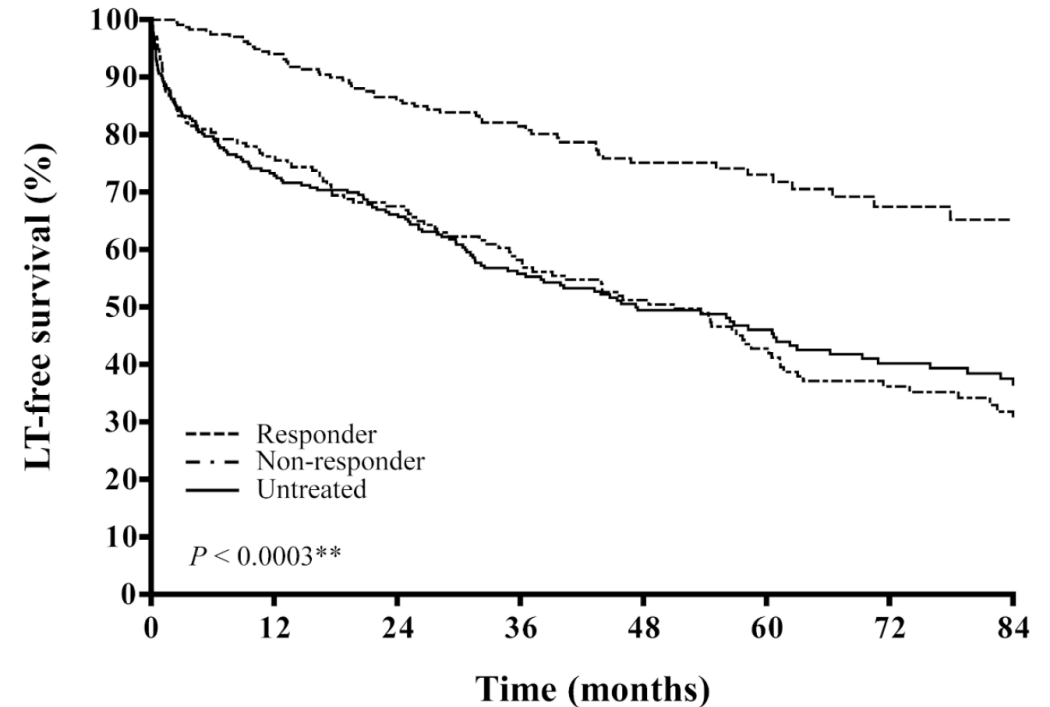
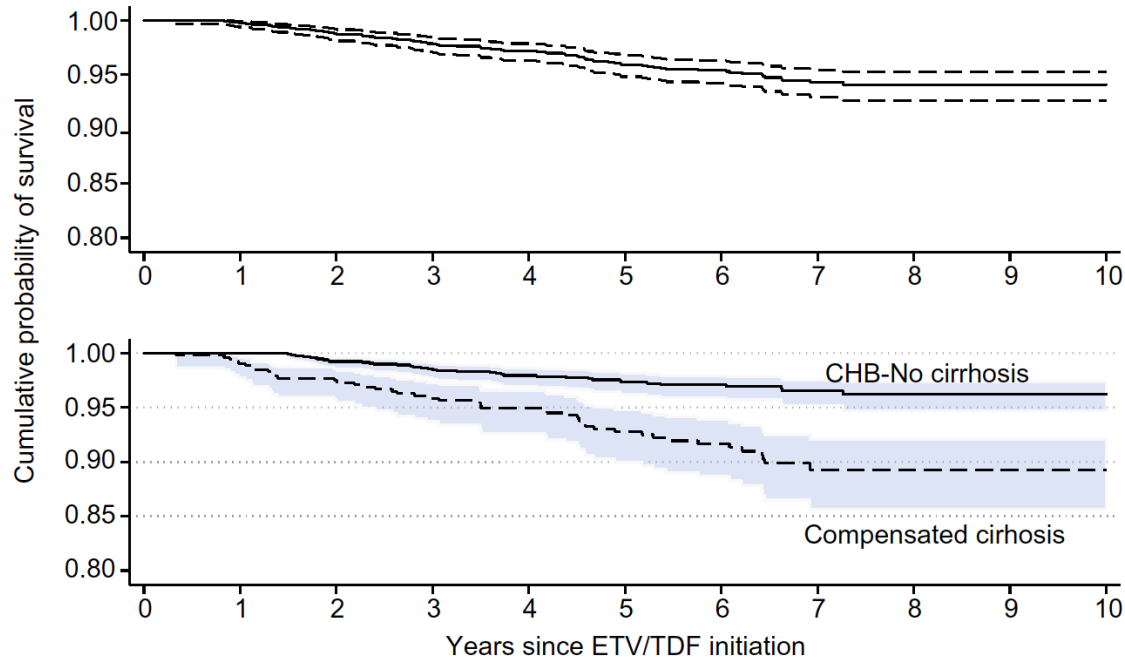
707 cirrosis con primera descompensación

284 no tratados (no criterios de reembolso)

423 tratados (LAM: 48% y ETV: 47%)

254 pareados (127 en cada grupo) por PS

Excellent overall survival in Caucasian CHB patients treated with long-term ETV or TDF therapy (SMR compared to the general population: 0.82)

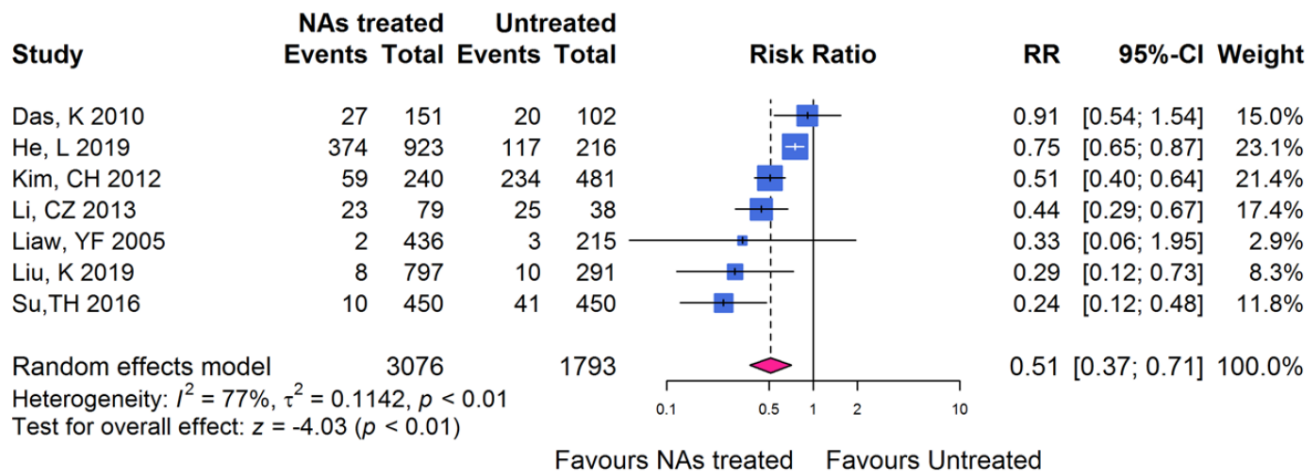


Responder	245	215	168	127	97	63	41	24
Non-responder	178	127	105	86	71	55	41	27
Untreated	284	180	153	115	87	67	48	39

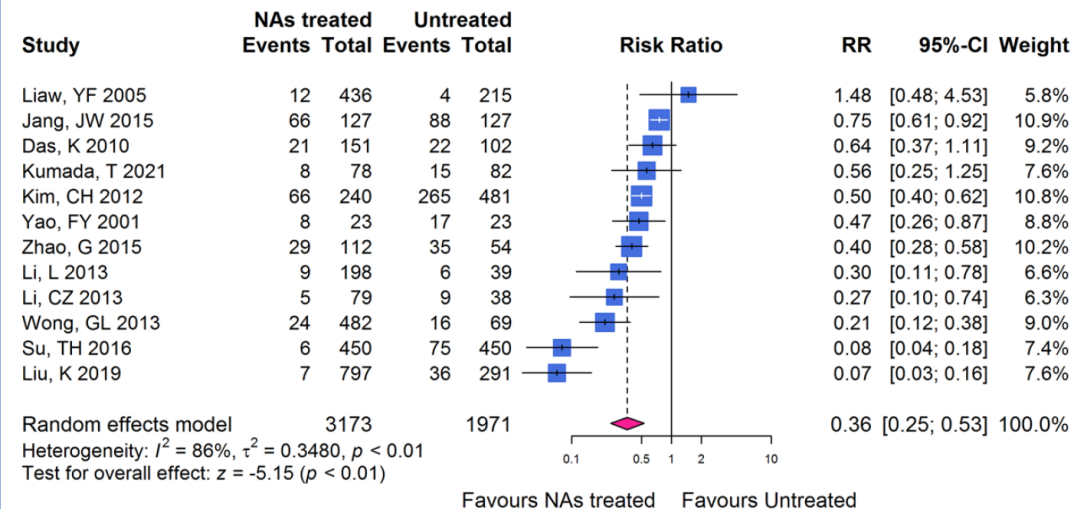
Complicaciones HTPortal y tratamiento AN

14.212 pacientes EHCA en 39 estudios

a. Decompensation development



a. Liver transplantation or death in NAs treated vs. untreated patients



	HR CI 95%
Descompensación hepática	0.51 (0.37-0.71)
HDA VE	0.44 (0.26-0.74)
Ascitis	0.10 (0.01-1.59)
Trasplante hepático	0.36 (0.25-0.53)

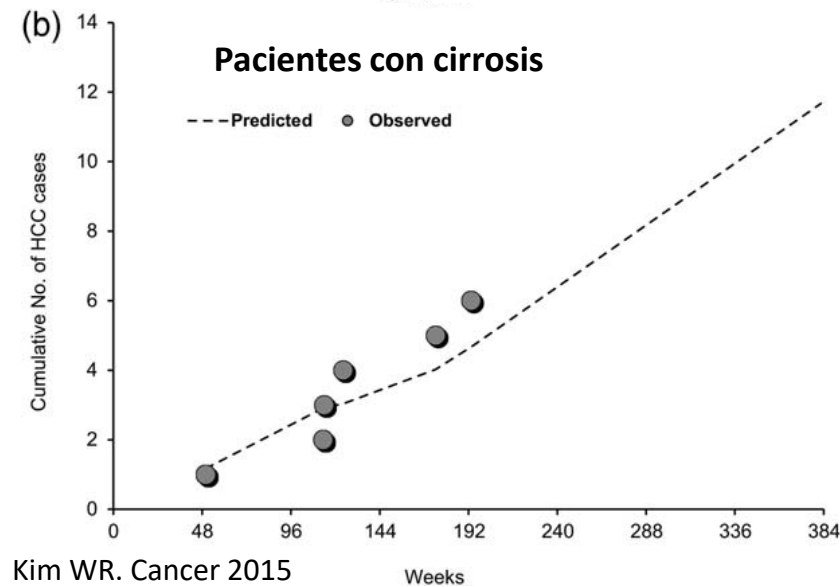
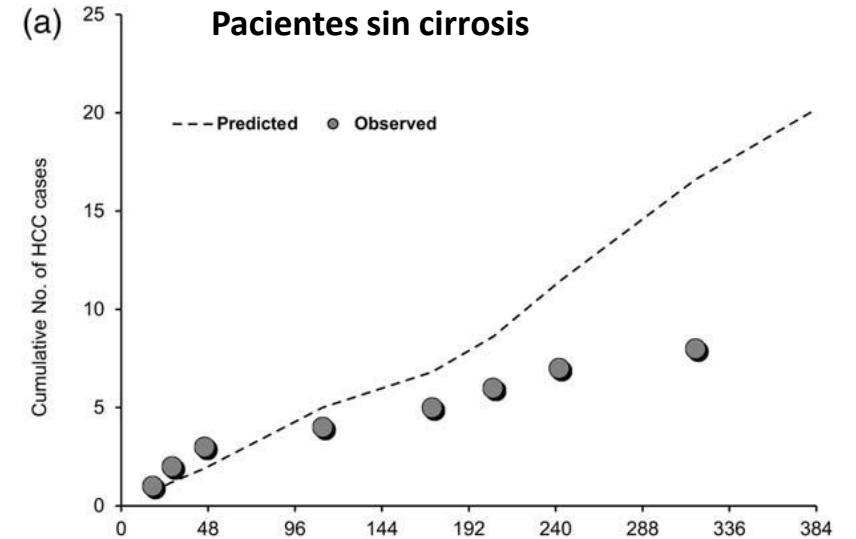
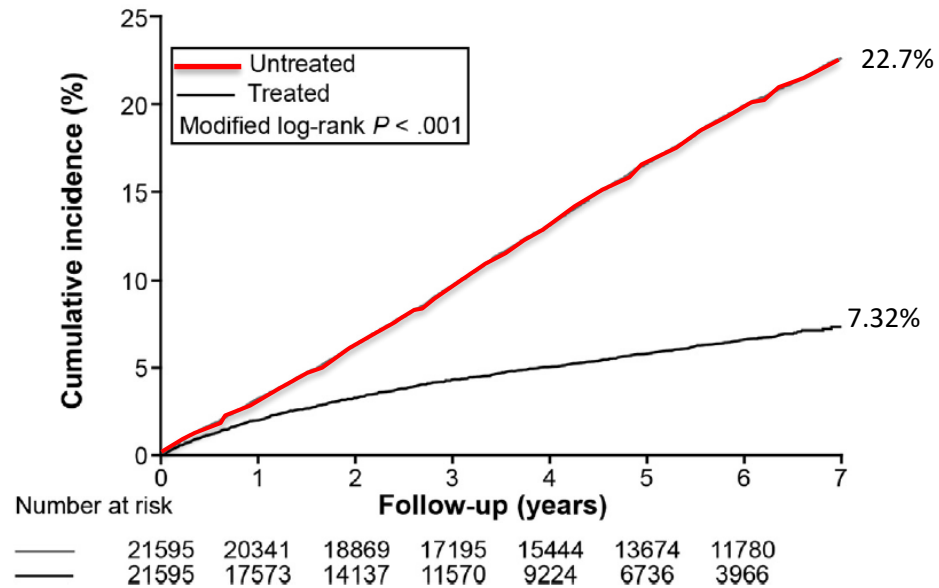
El tratamiento antiviral disminuye el riesgo de CHC

Estudio Nacional Taiwan

AN vs no tratamiento

21.595 Pac tratados

21.595 No tratados



Kim WR. Cancer 2015

Agenda

- Objetivos del tratamiento
- Indicaciones del tratamiento
- Fármacos de primera línea:
 - PEG-IFN
 - Análogos de nucleótidos/nucleósidos
- **Fallo del tratamiento y suspensión del tratamiento**
- Seguridad
- Conclusiones

Respuesta Viroológica Parcial

- En pacientes tratados con ETV o TDF, ADN VHB detectable a las 48-96 semanas
 - Suele asociarse a carga viral basal muy elevada
- **EVALUAR CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO**
- Con buen cumplimiento:
 - Si ADN VHB en descenso (<1.000 UI/ml): Mantener tratamiento
 - Si ADN VHB mantenido:
 - Cambiar a 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

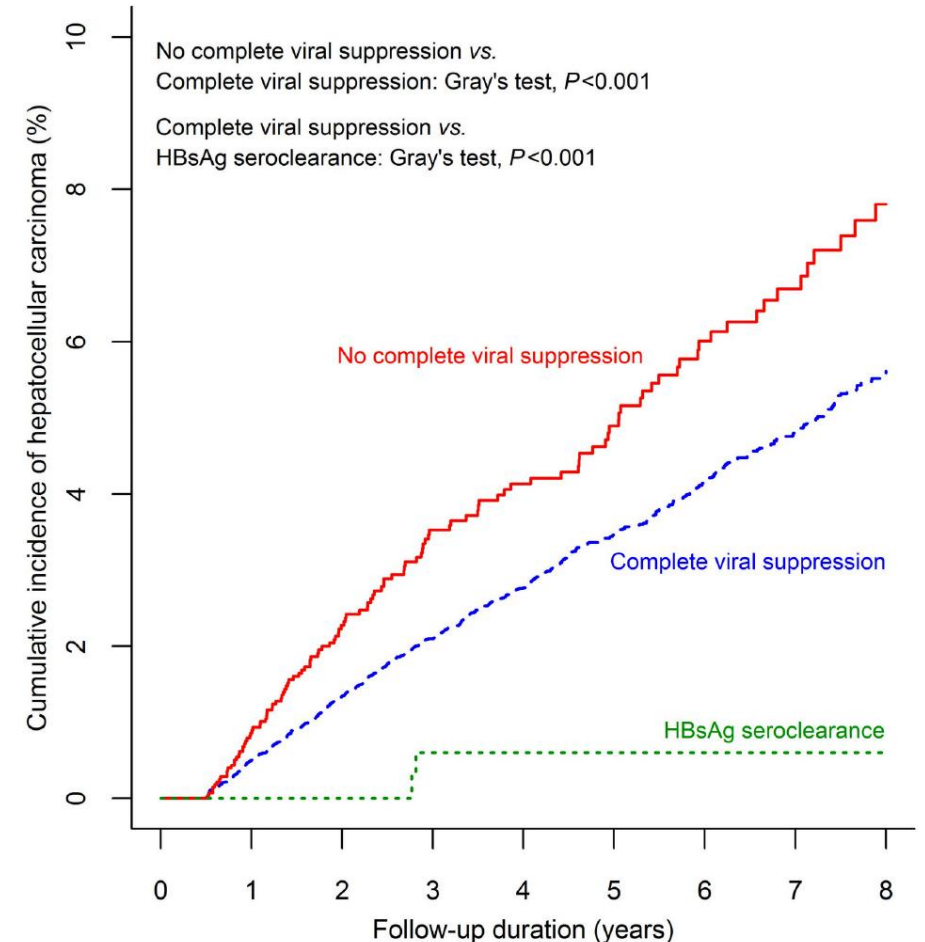
Pronóstico tras pérdida de HBsAg con AN

● Estudio HEBESAS

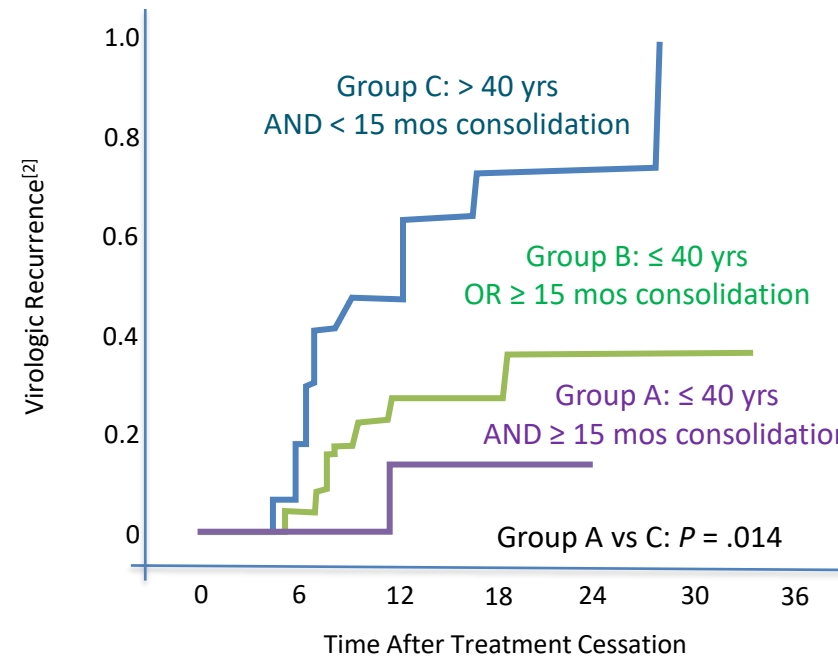
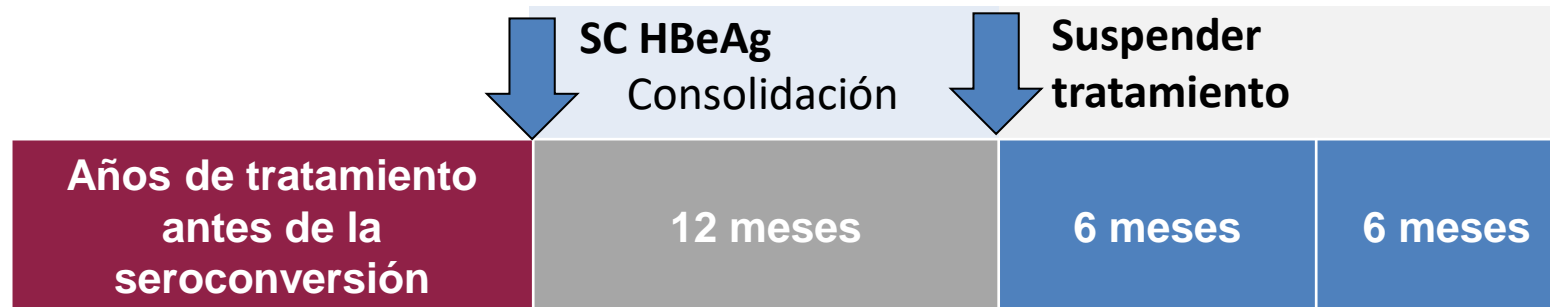
- 69 pacientes (10 F3-F4) seguidos tras suspensión de tratamiento
- Tiempo mediano de seguimiento: 37,8 (23,8-54,6) meses

● Resultados

- Ninguna reversión 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



¿Cuál es el período de consolidación adecuado después de la seroconversión de HBeAg?



Recurrencia clínica HC HBeAg + tras suspender AN

Factores predictivos

127 pac HC HBeAg + tratados AN. Genotipo B 43%
 Suspensión tratamiento (HBeAg – y DNA VHB < 50)
 Consolidación tratamiento 1.5 años (1.2-2.1)

Riesgo bajo:

- HBV RNA neg/HBcrAg <4 log₁₀

Riesgo medio:

- HVB RNA neg/HBcrAg >4 log₁₀

Riesgo alto

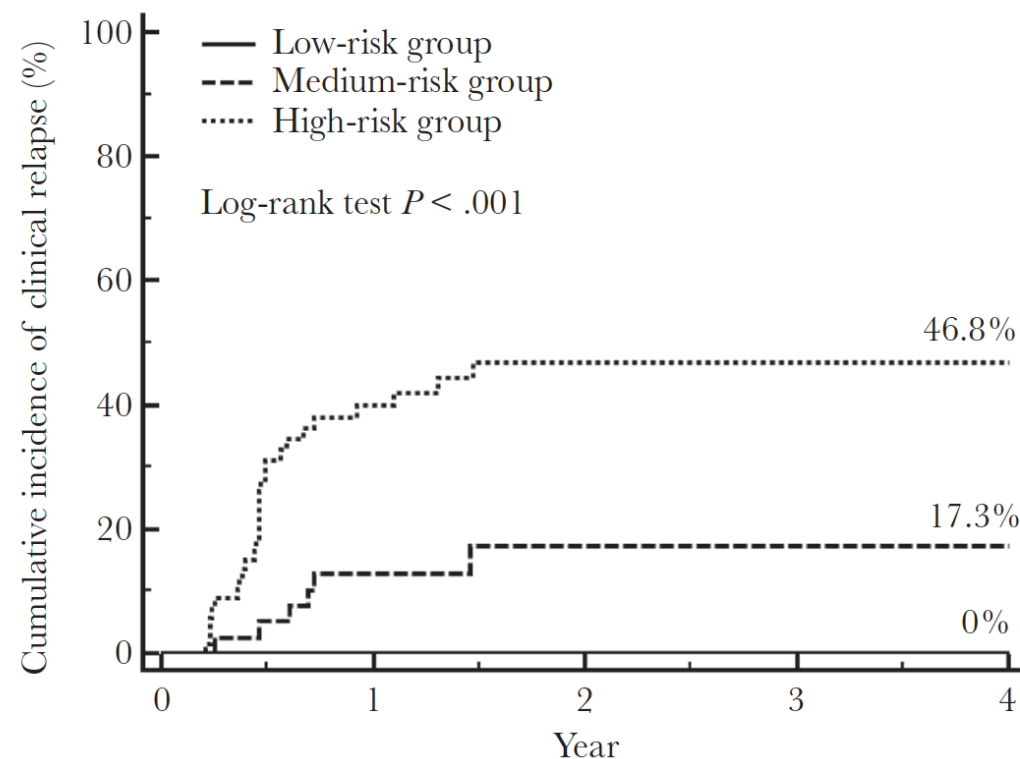
- HVB RNA pos/HBcrAg >4 log₁₀

Riesgo Recidiva Clínica

HBV RNA Positivo HR 3.580 (1.26-10.13)

HBcrAg >4 log₁₀ HR 5.696 (1.37-23.67)

A



Number at risk	Year 0	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
Low-risk group	14	9	8	3	2
Medium-risk group	42	29	17	7	5
High-risk group	71	29	14	9	6

¿Se puede (se debe) suspender tratamiento antiviral en H. Crónica HBeAg –vo?

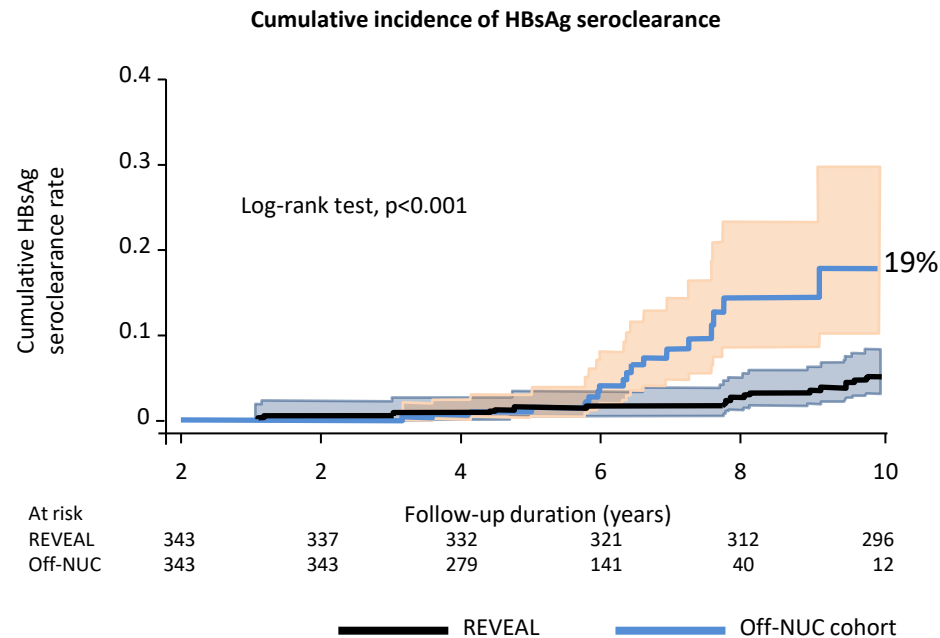
Research Article



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients – FINITE study[☆]

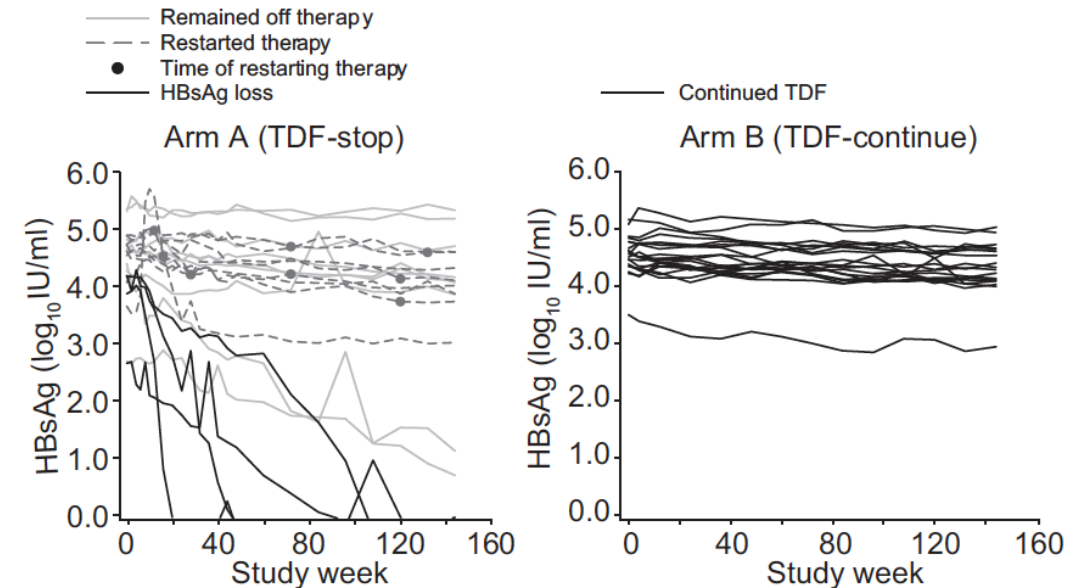
Thomas Berg^{1,*}, Karl-Georg Simon², Stefan Mauss³, Eckart Schott⁴, Renate Heyne⁵, Dietmar M. Klass⁶, Christoph Eisenbach⁷, Tania Mara Welzel⁸, Reinhart Zachoval⁹, Gisela Felten¹⁰, Julian Schulze-zur-Wiesch¹¹, Markus Cornberg¹², Marjoleine L. Op den Brouw¹³, Belinda Jump¹⁴, Hans Reiser¹⁴, Lothar Gallo¹⁵, Tobias Warger¹⁵, Jörg Petersen¹⁶, On behalf of the FINITE CHB study investigators [First investigation in stopping TDF treatment after long-term virological suppression in HBeAg-negative chronic hepatitis B]



Estudio randomizado 42 pacientes

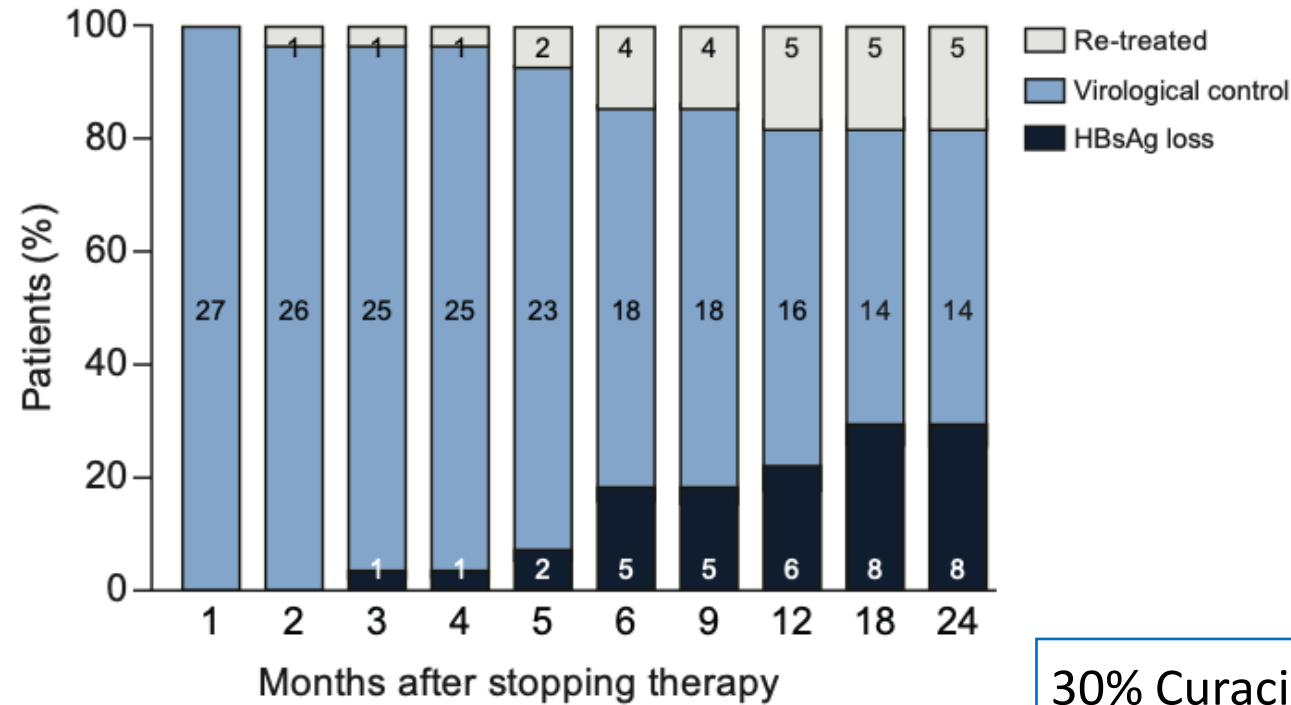
21 sin tto

62% se mantienen sin tto en semana 24

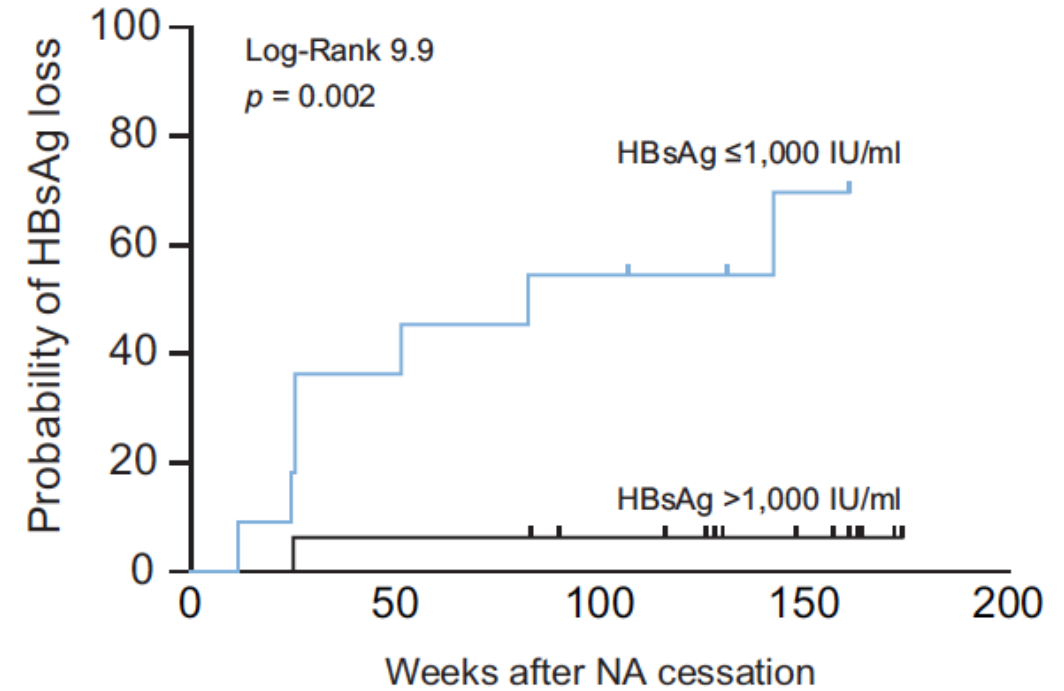


Curación funcional en HC VHB HBeAg negativo tras suspensión AN

27 pacientes HC HBeAg –. Retirada AN
 Genotipo A 11% Genotipo D 78%
 Duración tratamiento 8 años



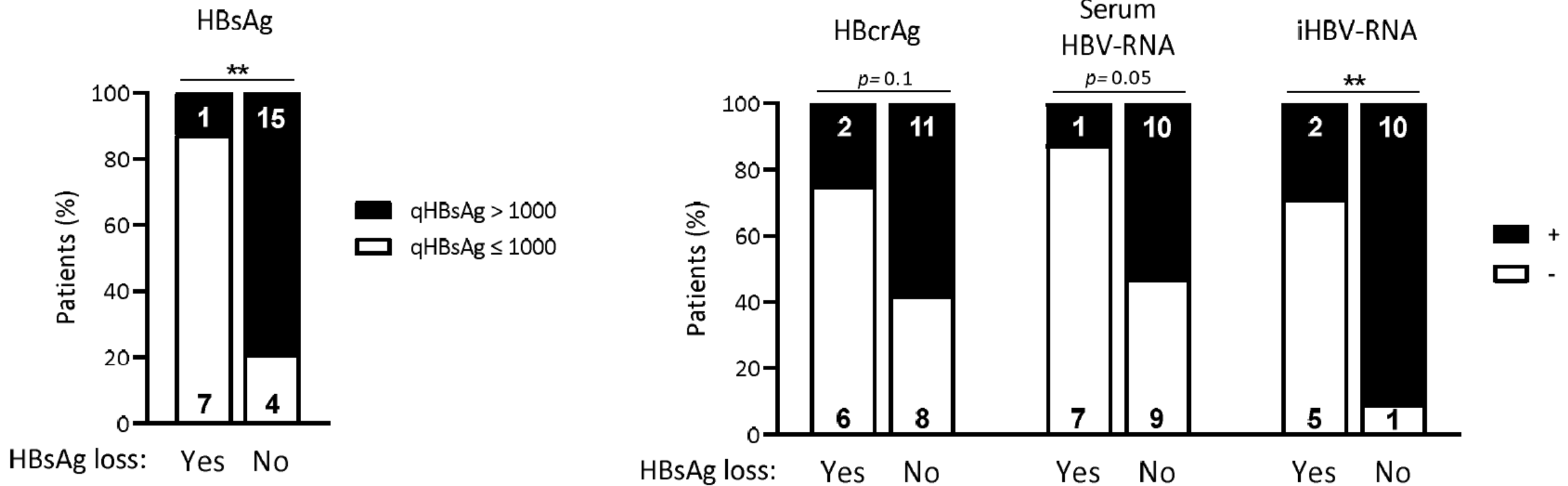
30% Curación funcional
 52% Control virológico
 18% Retratamiento



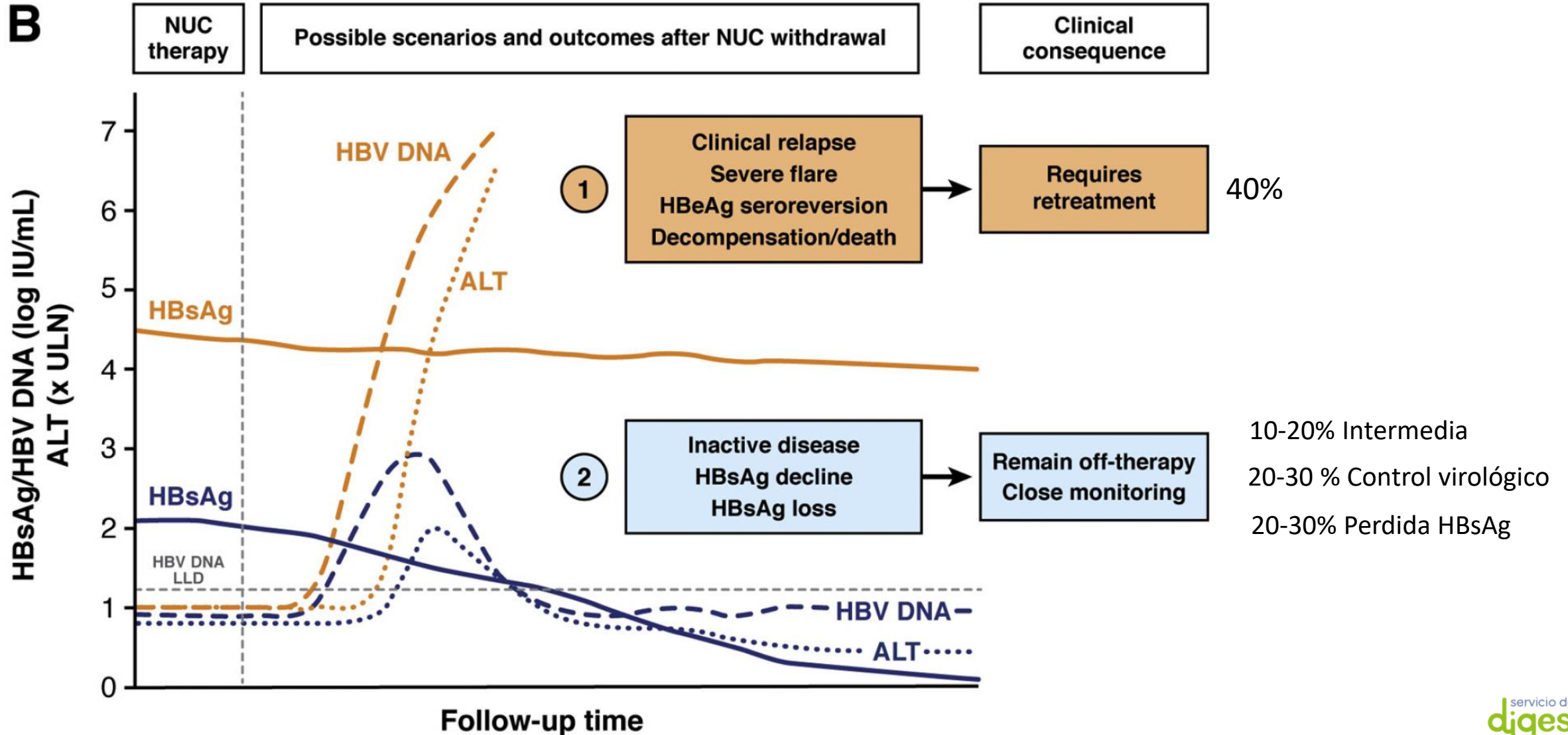
Se	Sp	PPV	NPV	LR ⁺	LR ⁻
88%	79%	64%	94%	4.16	0.16

Marcadores serológicos asociados a pérdida HBsAg

Marcadores serológicos e intrahepáticos asociados a pérdida HBsAg



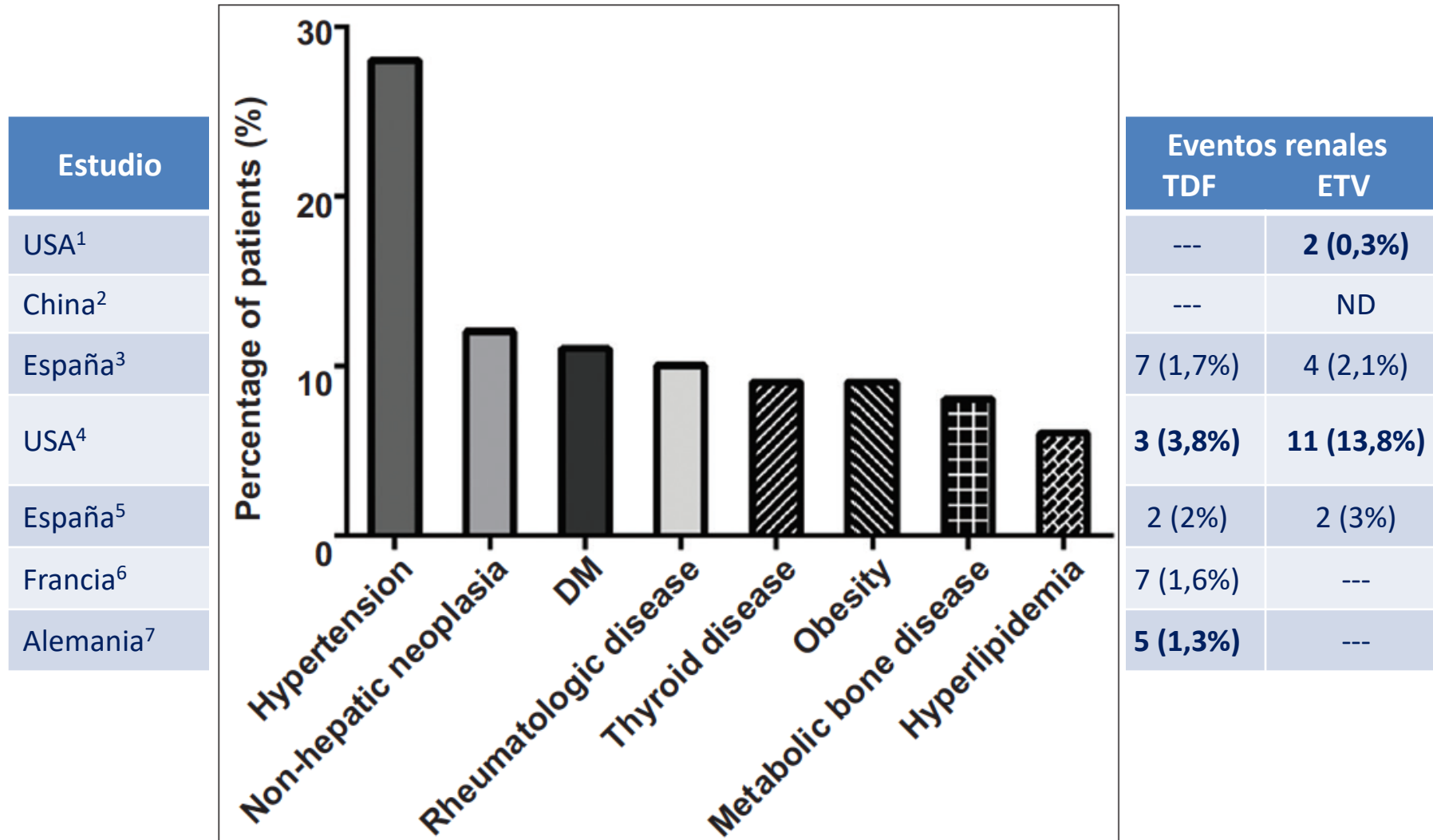
Escenarios clínicos tras la suspensión AN



Agenda

- Objetivos del tratamiento
- Indicaciones del tratamiento
- Fármacos de primera línea:
 - PEG-IFN
 - Análogos de nucleótidos/nucleósidos
- Fallo del tratamiento y suspensión del tratamiento
- **Seguridad**
- Conclusiones

Seguridad de AN en el Mundo Real



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. Siakavellas S. Ann Gastroenterol 2021

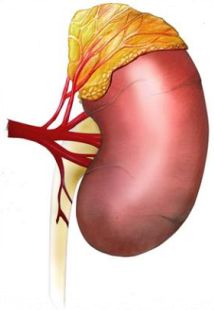
Monitorización Renal con AN

- 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
 - Glomerulonefritis activa
 - Trasplante de órgano sólido
 - Fármacos nefrotóxicos concomitantes

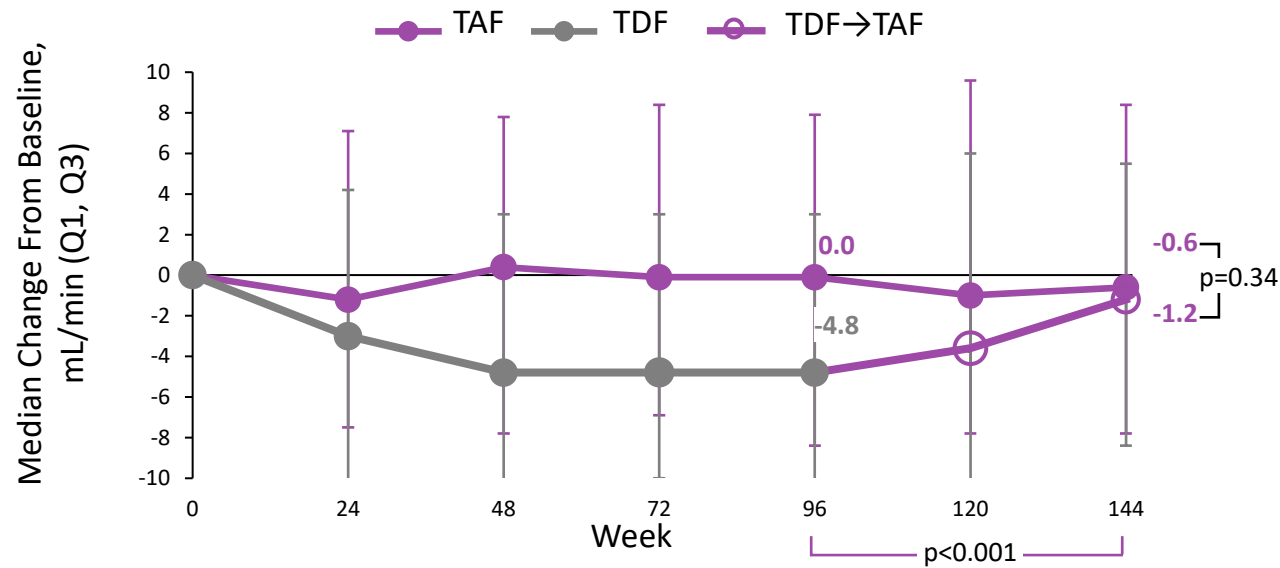
Riesgo renal	Fármaco antiviral	Determinación	Frecuencia
Normal	TDF	FGe, fosfato sérico	Cada 3 meses 1 año y luego cada 6 meses, si no hay deterioro renal
Alto	TDF		
	ETV	FGe	

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

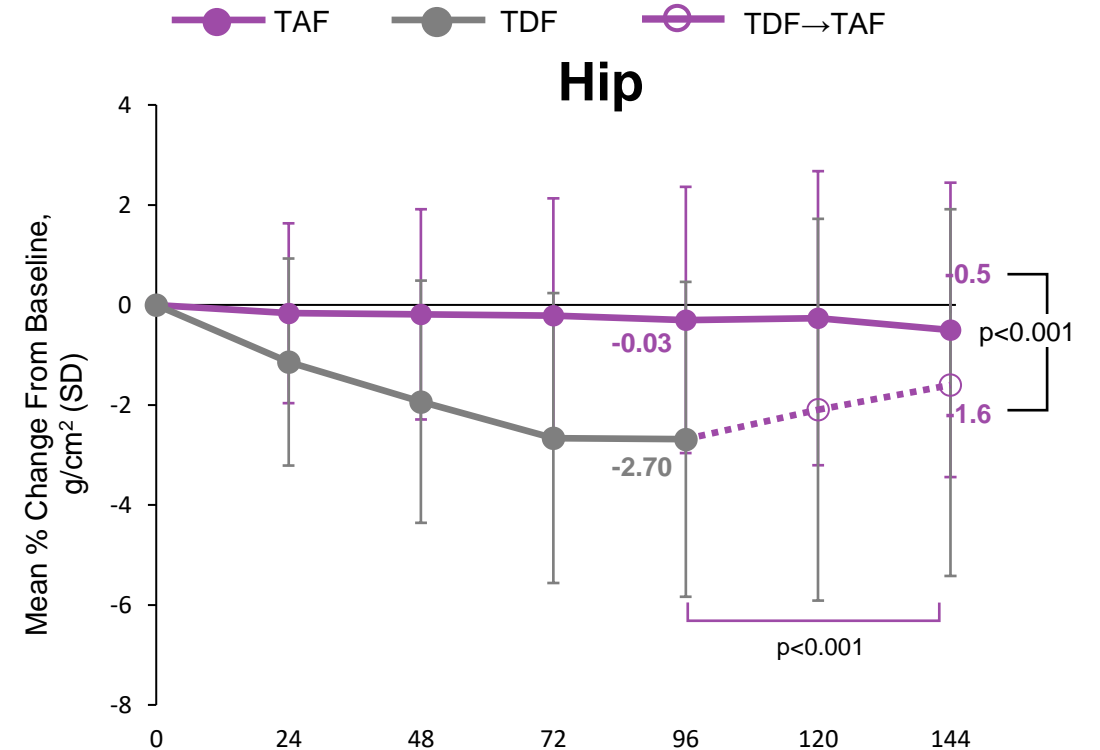
Cambios en función renal y masa osea en pacientes con cambio de TDF a TAF (Tenofovir Alafenamida)



Change in eGFR_{CG}

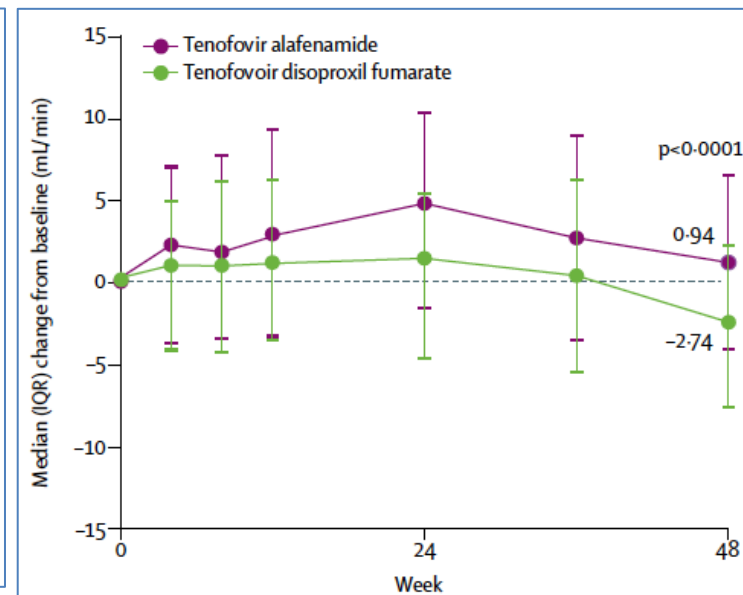
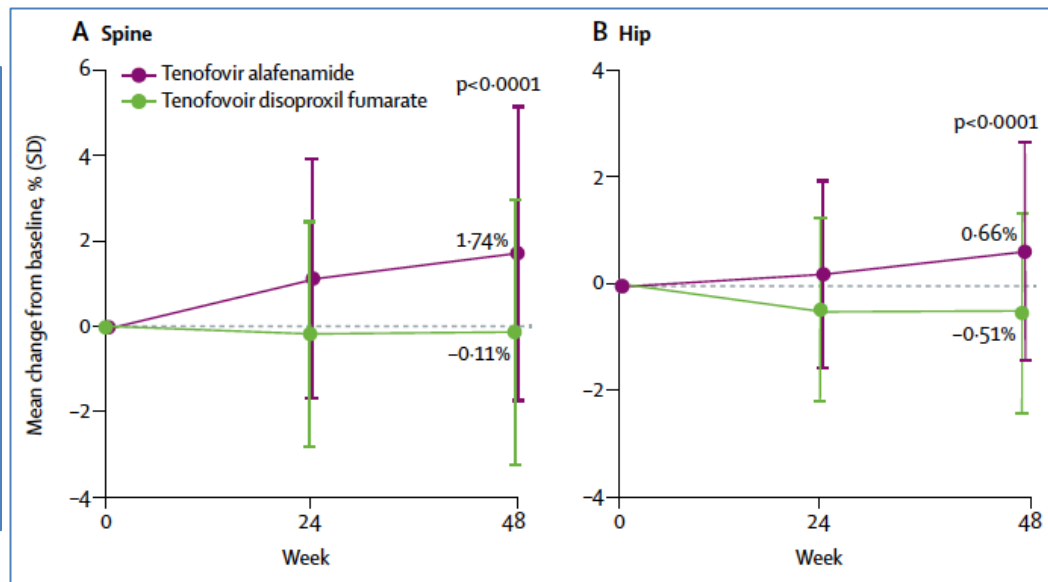
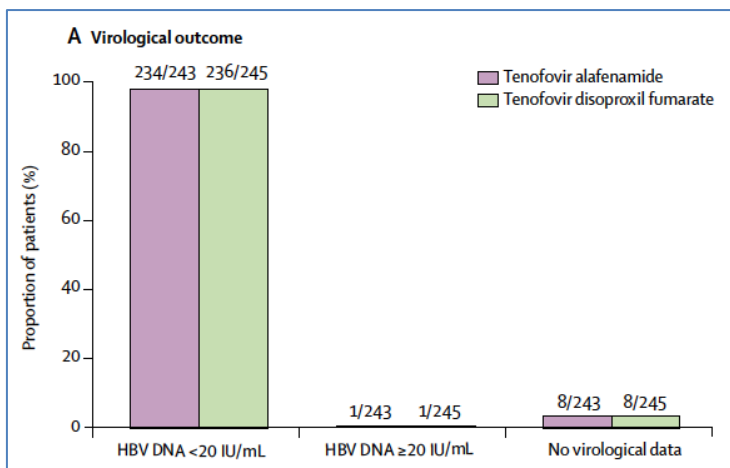


Change in BMD



Cambio a TAF en pacientes tratados con TDF

490 pacientes supresión viral VHB TDF. 243 TAF vs 245 TDF. Efecto renal/óseo. Supresión viral



	Tenofovir alafenamide 25 mg (n=243)	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n=245)	p value*
Serum creatinine change, mg/dL	0.00 (-0.05 to 0.05)	0.02 (-0.03 to 0.06)	0.0063
Serum phosphorus change, mg/dL	0.0 (-0.3 to 0.3)	0.0 (-0.2 to 0.2)	0.70
≥Grade 1 proteinuria	33/242 (14%)	54/243 (22%)	0.013§
≥1 stage worsening in chronic kidney disease stage†	15/234 (6%)	32/237 (14%)	<0.0001§
≥1 stage improvement in chronic kidney disease stage‡	28/112 (25%)	9/116 (8%)	<0.0001§

Indicaciones para elección entre AN 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

*TAF No ajuste de dosis 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

- Antes de iniciar el tratamiento antiviral en la hepatitis B crónica es necesario hacer una **valoración del estado del paciente** que incluya datos virológicos (HBeAg y ADN-VHB), bioquímicos (ALT) y la gravedad de la lesión hepática.
- Las **indicaciones de tratamiento** dependen de la alteración de las transaminasas, de la carga viral y del grado de fibrosis hepática.
- Es necesario **monitorizar la ALT, ADN-VHB** y la evaluación de la lesión hepática para establecer la fase de la infección y la indicación o no de tratamiento antiviral.
- El tratamiento más utilizado son los análogos de nucleós(t)idos de última generación: **tenofovir y entecavir**. Permiten una respuesta viral mantenida pero no una curación de la infección

Conclusiones

- **El tratamiento antiviral con AN puede suspenderse cuando se objetiva la curación funcional.**
- **En los pacientes HBeAg (+) no cirróticos** puede suspenderse el tratamiento con ANs tras la pérdida confirmada del HBeAg, después de un periodo de consolidación mínimo de 12 meses. Siendo necesaria la monitorización estrecha.
- **En los pacientes HBeAg (-) no cirróticos** podría plantearse la discontinuación del tratamiento con AN sólo cuando se cumplan criterios muy estrictos:
 - Tratamiento prolongado y ADN-VHB indetectable (> 3 años), monitorización estrecha, criterios prefijados de retratamiento antiviral y disponibilidad de qHBsAg.
- Es necesario **avanzar en tratamientos, probablemente combinados** para conseguir una respuesta viral sostenida



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá