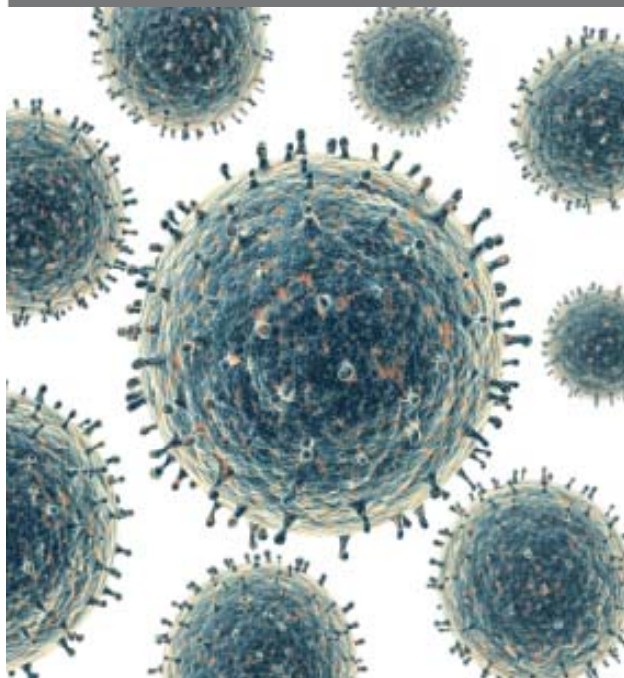


JORNADAS 2014

DE ACTUALIZACIÓN
EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

24-25 de abril, 2014
Madrid



GUÍAS, RECOMENDACIONES Y CONSENSOS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS

Tratamiento VHB

Luis Margusino Framiñán.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

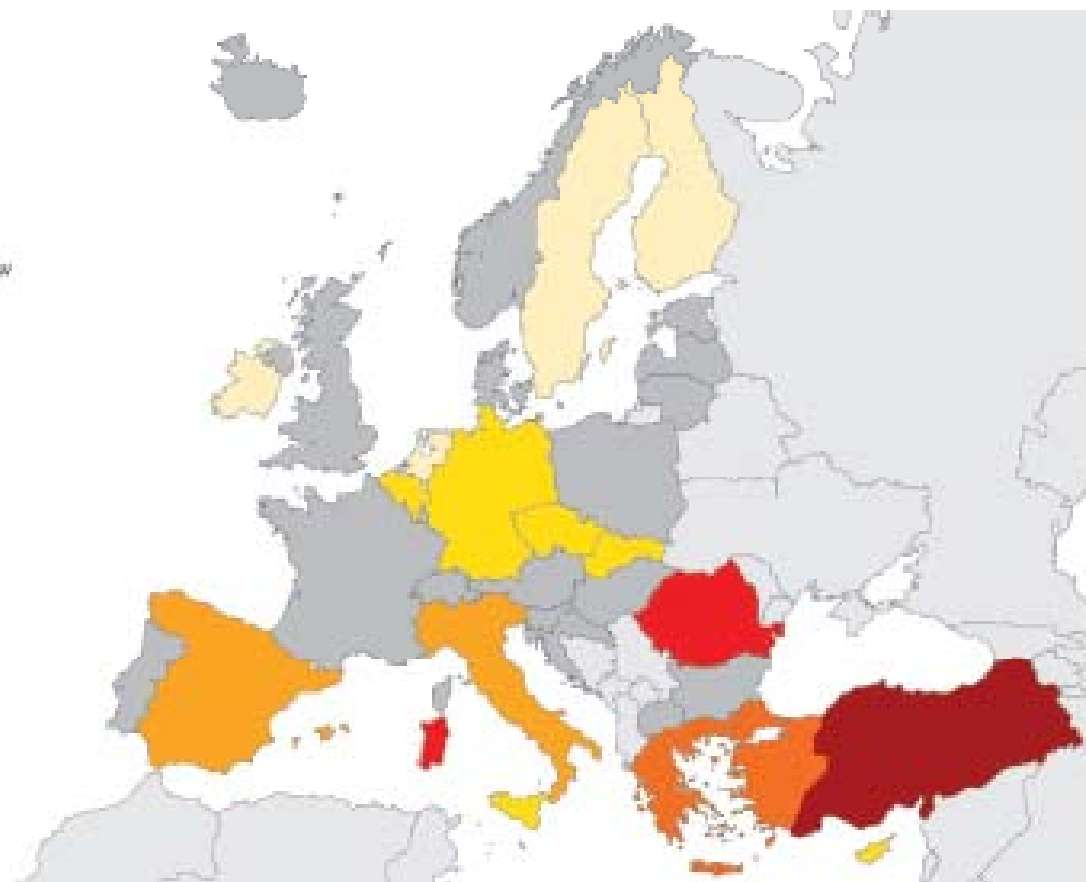
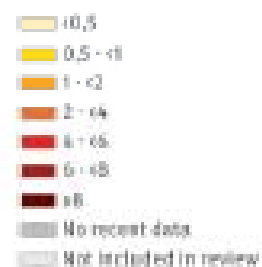


Grupo de VIH
de la SEFH

GHEVI

Grupo de Hepatopatías
Víricas de la SEFH

Figure 3a. Hepatitis B prevalence in the general population: HBsAg



TECHNICAL REPORT

Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies

September 2010

REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEPÁTICO

MEMORIA DE RESULTADOS

2012



DIAGNÓSTICO PRINCIPAL DE LOS RECEPTORES	TOTAL		VIRUS C		
	n	%	Positivo	Negativo	No consta
Cirrosis Alcohólica	5396	30	365	4764	267
Cirrosis por VHC	4408	24.5	4222	-	186
Carcinoma Hepatocelular	3205	17.8	1775	1312	118
Fallo hepático agudo	847	4.7	36	744	67
Cirrosis por VHB	777	4.3	45	692	40
Cirrosis Biliar Primaria	601	3.3	14	557	30
Enf. Biliares Congénitas	634	3.5	3	512	119
Cirrosis Criptogénica	12	0.1	0	12	-
Otras Enf. metabólicas	264	1.5	3	218	43
Cirrosis Autoinmune	262	1.5	5	232	25
Colangitis Esclerosante Primaria	215	1.2	5	193	17
Otras cirrosis virales o mixtas	125	0.7	18	97	10
Otras cirrosis	113	0.6	2	84	27
Amiloidosis Familiar	182	1	1	178	3
Hemocromatosis	77	0.4	7	66	4
Enf. Wilson	72	0.4	1	69	2
Tumores Benignos	133	0.7	5	121	7
Budd Chiari	74	0.4	2	65	7
Cirrosis Biliar Secundaria	72	0.4	2	62	8
Carcinoma tracto Biliar	47	0.3	2	45	-
Hepatitis subaguda	41	0.2	6	26	9
Otros cánceres primarios	65	0.4	0	62	3
Cánceres secundarios	89	0.5	1	83	5
Otras Colestásicas	33	0.2	1	30	2
Carcinoma Colangiocelular	45	0.3	10	34	1
Otros cánceres	13	0.1	2	7	4
Enf. Parasitarias (hidatidosis)	10	0.1	0	9	1
Otras Enf. hepáticas	143	0.8	9	100	34
TOTAL	17966	100	6542	10395	



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ARTÍCULO ESPECIAL

Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)

Consensus document of the spanish association for the study of the liver on the treatment of Hepatitis B infection (2012)

María Buti^{a,*}, Javier García-Samaniego^b, Martín Prieto^c, Manuel Rodríguez^d, José María Sánchez-Tapias^e, Emilio Suárez^f y Rafael Esteban^a

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection .2012

European Association for the Study of the Liver*

AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE

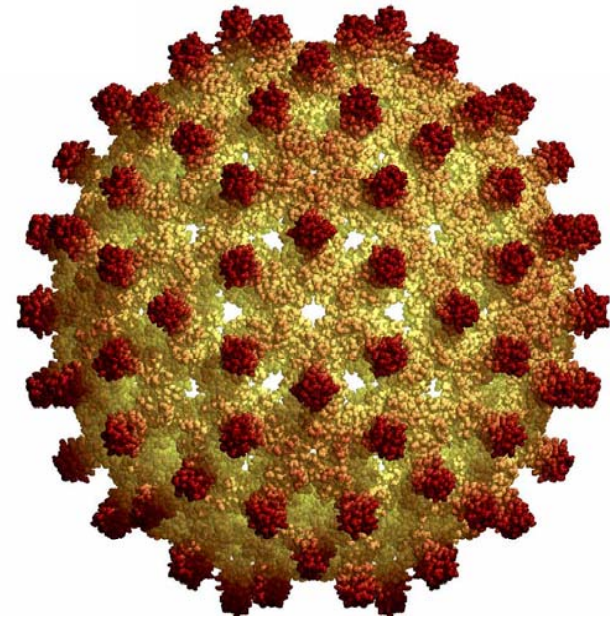
HEPATOLOGY
Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases



Chronic Hepatitis B: Update 2009

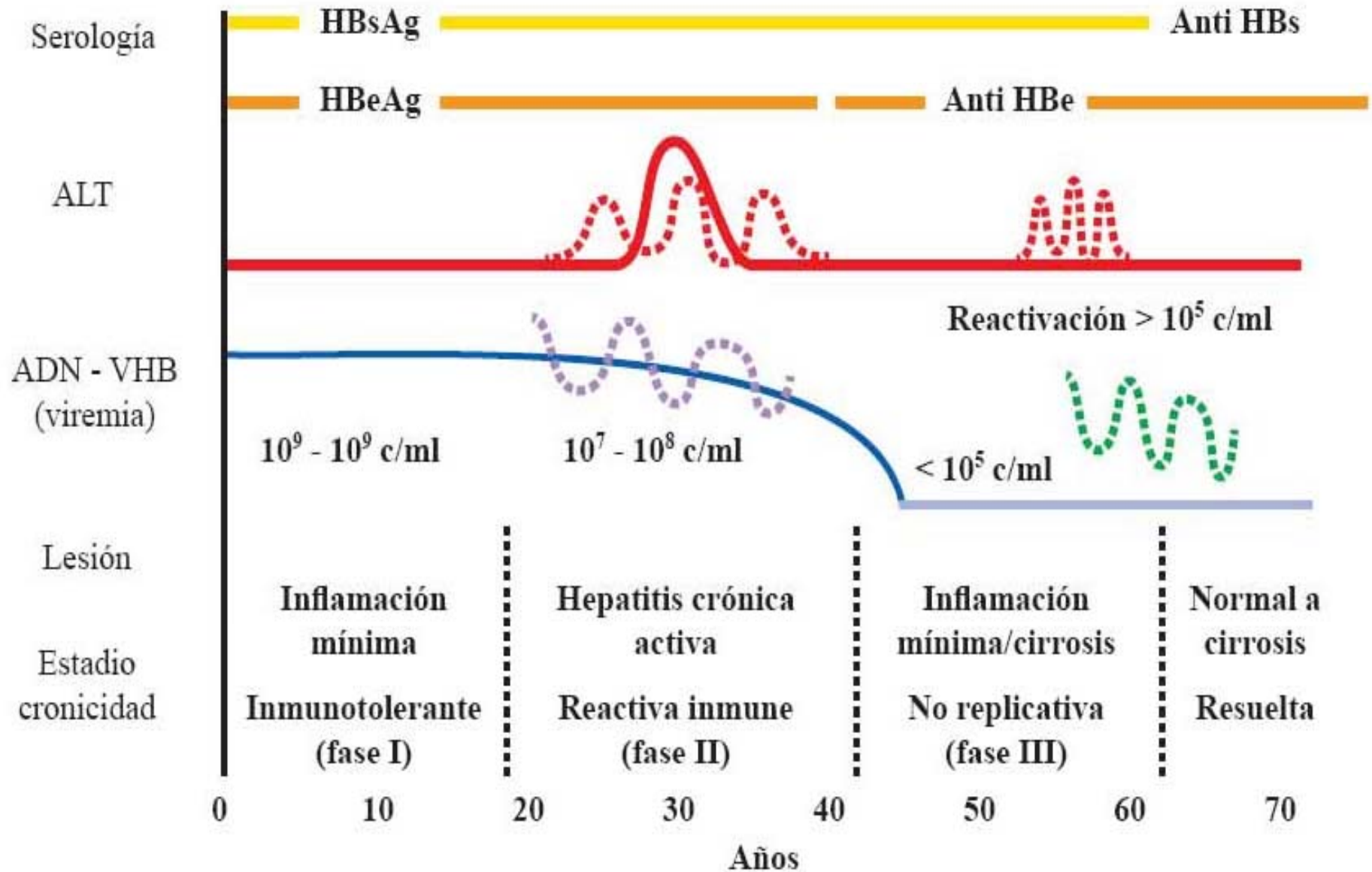
Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

VHB:

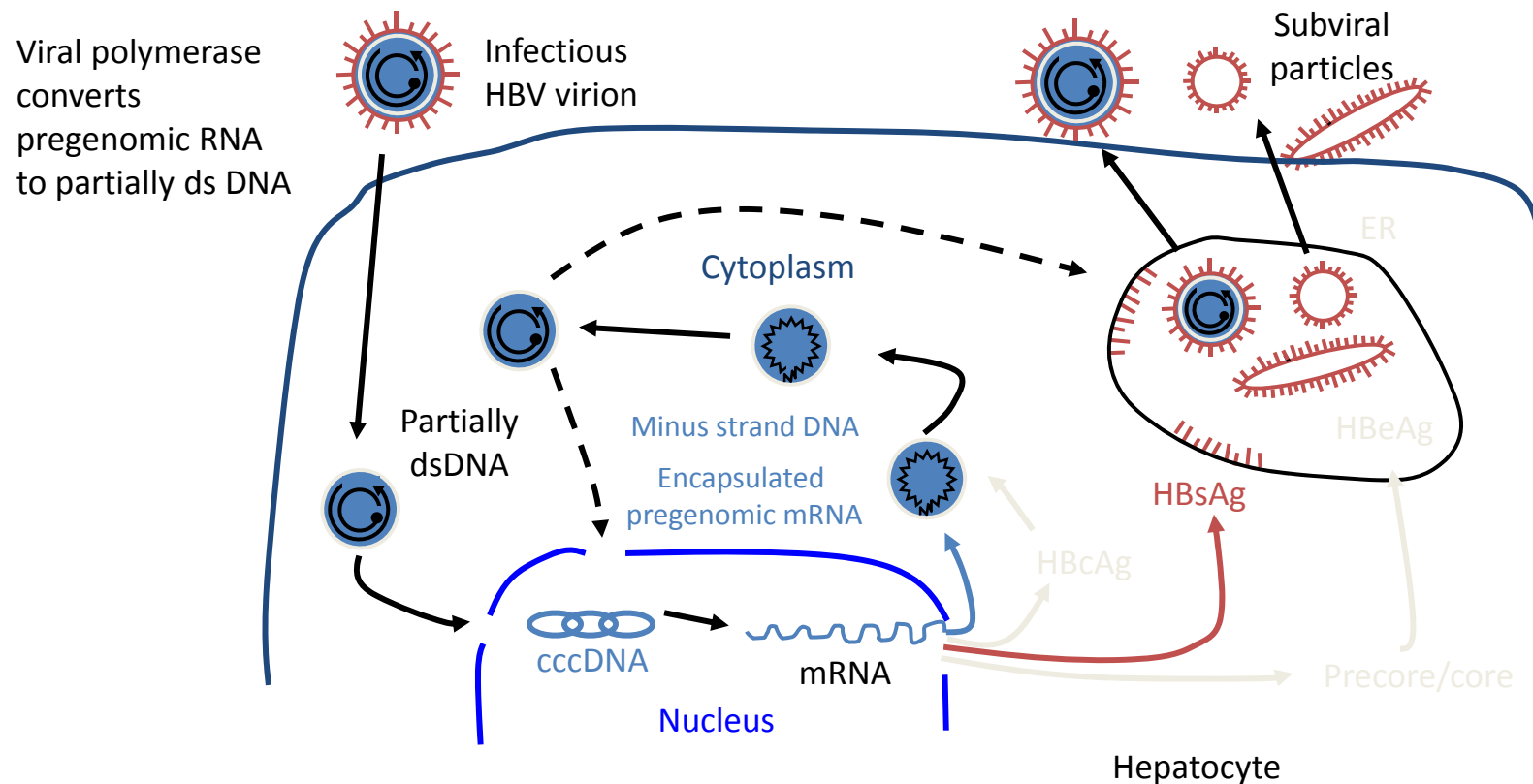


- Infección crónica: fases.

FASES INFECCIÓN CRÓNICA VHB



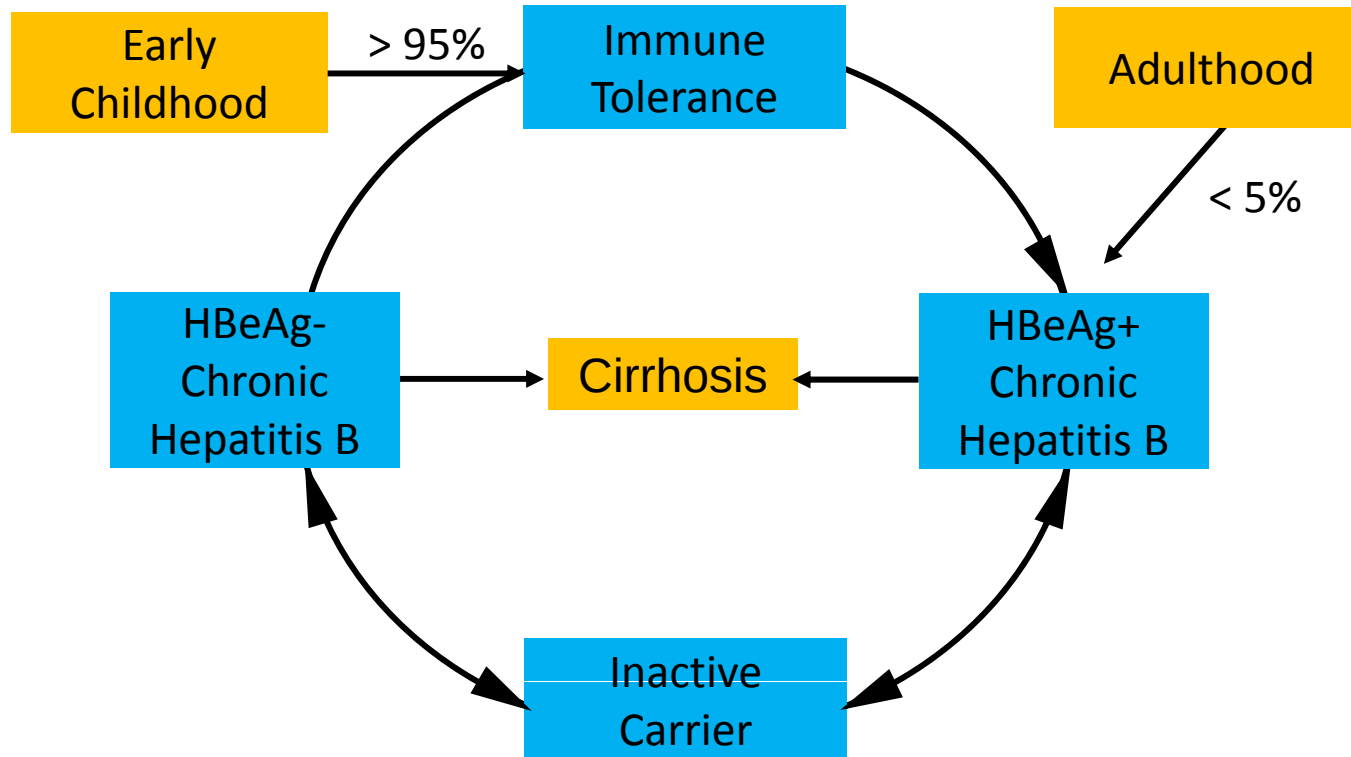
CICLO BIOLÓGICO DEL VHB EN EL HEPATOCITO



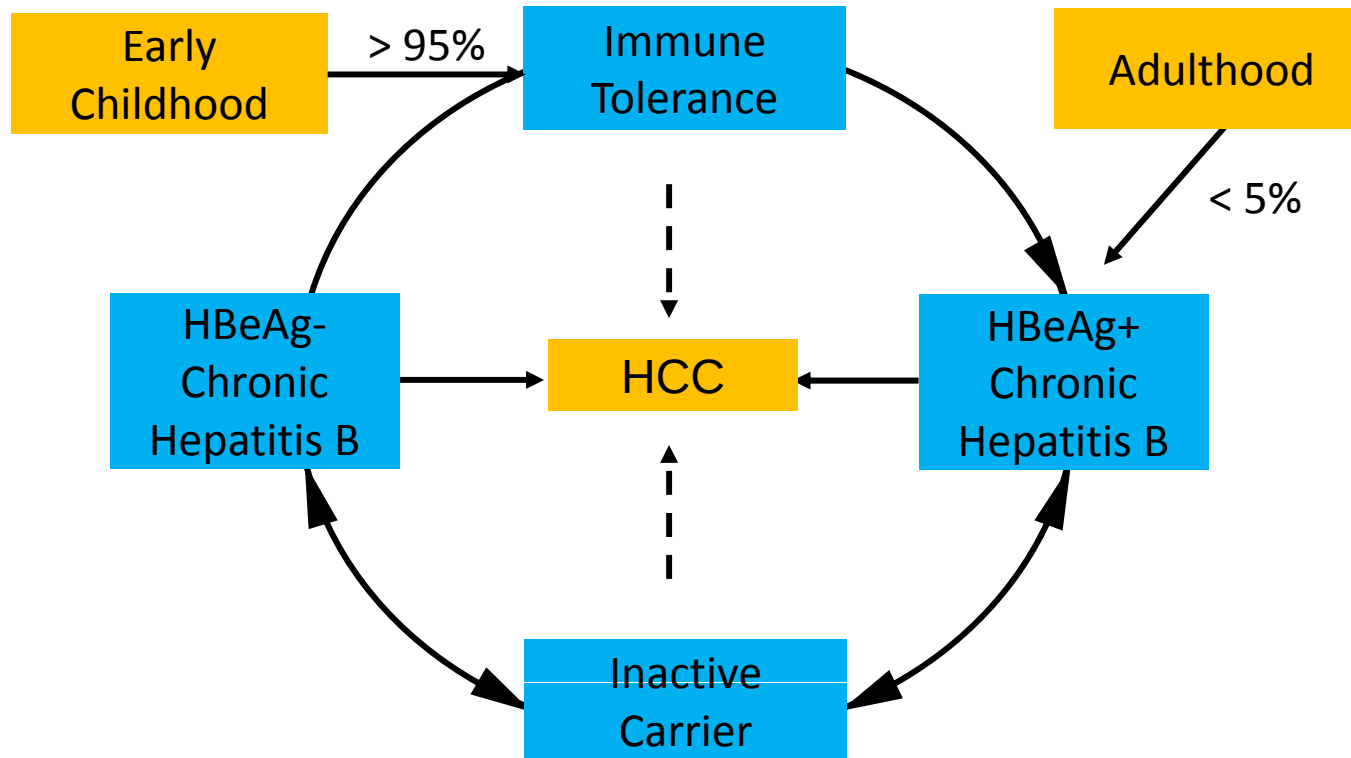
Adapted from Lai CL, et al. J Med Virol. 2000;61:367-373.

CCO hepatitis

Infección crónica por VHB

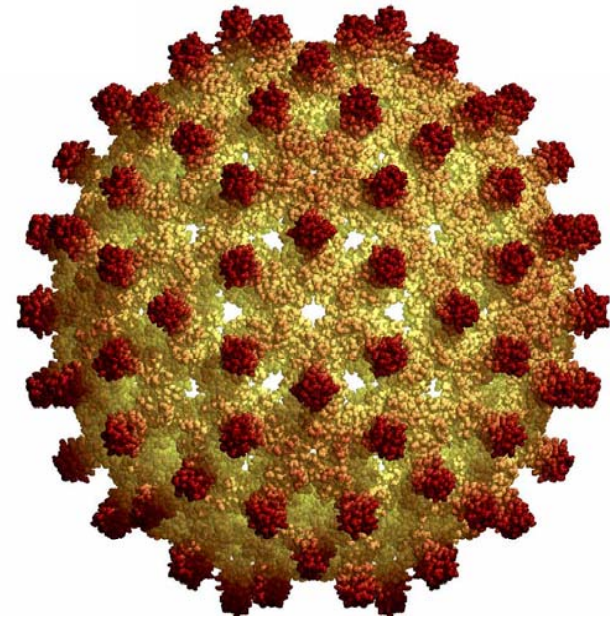


Infección crónica por VHB



HCB:

- Diagnóstico.
- Tratamiento:
 - objetivos.
 - indicaciones.
 - punto final.



Diagnóstico y Clasificación de Infección Crónica VHB

Infección crónica VHB: HBsAg+ sérico > 6 meses

BIOMARCADORES

INFECCIÓN CRÓNICA

- ☐ DNA VHB
- ☐ HBsAg, HBeAg y anti-Hbe.
- ☐ ALT/AST.
- ☐ Fibrosis/cirrosis.

Objetivo del tratamiento antiviral VHB

EASL. 2012. B1

MEJORAR LA SUPERVIVENCIA Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES



Prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática terminal, hepatocarcinoma y muerte



Suprimir de manera permanente la replicación del VHB

Criterios de indicación tratamiento antiviral

- **Iguals HBeAg-positiva y la HBeAg-negativa.**

- **Combinación de tres criterios:**
 - **Niveles de ADN de VHB en suero.**
 - **Niveles de ALT en suero.**
 - **Lesión hepática.**

Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)

Documento de consenso de la EASL sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)

Indicación tratamiento antiviral

Lesión hepática	ADN-VHB	ALT	Tratamiento	Evidencia Recomendación
Cirrosis descompensada	+		Antiviral.	A1
Cirrosis compensada	+		Antiviral.	B1
Grado A $\geq$ 2 y/o F $\geq$ 2	> 2.000 UI/mL	> LSN	Antiviral.	A1
Grado A $\geq$ 2 y/o F $\geq$ 2	> 2.000 UI/mL		Antiviral.	A1
	> 20.000 UI/mL	> 2XLSN	Antiviral.	B1

Grados de la evidencia	Símbolo
Calidad alta	A
Calidad moderada	B
Calidad baja o muy baja	C
Grado de la recomendación	Símbolo
Está justificada una recomendación fuerte	1
Recomendación más débil	2

Indicación tratamiento antiviral

HBeAg	ADN-VHB UI/mL	ALT	Tratamiento	Evidencia Recomendación
+	↑↑↑↑	Normal	Seguimiento 3/6 meses	B1 *
-	>2.000 y < 20.000	Normal	Seguimiento 3/6/12 meses	B1 *

➤ (*) Tratamiento antiviral si:

- Edad > 30 años.
- Elevación transaminasas.
- Antecedentes familiares cirrosis o CHC.

Indicación tratamiento antiviral

Fase evolutiva		Características analíticas	Histología hepática
Tolerancia inmune		HBeAg positivo ADN-VHB muy elevado (10^6 - 10^8 U/ml o superior) ALT normal o poco elevada	Lesiones mínimas Hígado normal
Actividad inmune		HBeAg positivo ADN-VHB elevado (10^5 - 10^7 U/ml o superior) ALT elevada	Hepatitis crónica Cirrosis activa
Portador inactivo		HBeAg negativo y anti-HBe positivo ADN-VHB bajo (inferior a 2×10^3 U/ml) o indetectable ALT persistentemente normal	Hígado normal Cambios mínimos Fibrosis residual Cirrosis inactiva
Hepatitis crónica HBeAg negativo		HBeAg negativo y anti-HBe positivo ADN-VHB elevado fluctuante (10^4 - 10^6 U/ml o superior) ALT elevada fluctuante, normal en algunos periodos	Hepatitis crónica Cirrosis activa
Remisión		HBsAg negativo, anti-HBc positivo con o sin anti-HBs ADN-VHB indetectable en suero y detectable en hígado ALT normal	Hígado normal Fibrosis residual Cirrosis inactiva

Paciente VHB “Inmunotolerante”

- Infección perinatal.
- Joven.
- HBeAg +
- CV ADN-VHB alta.
- ALTs normales (< 30 hombres y < 19 mujeres).
- Sin daño histológico.
- Mayoría desarrollarán daño histológico.

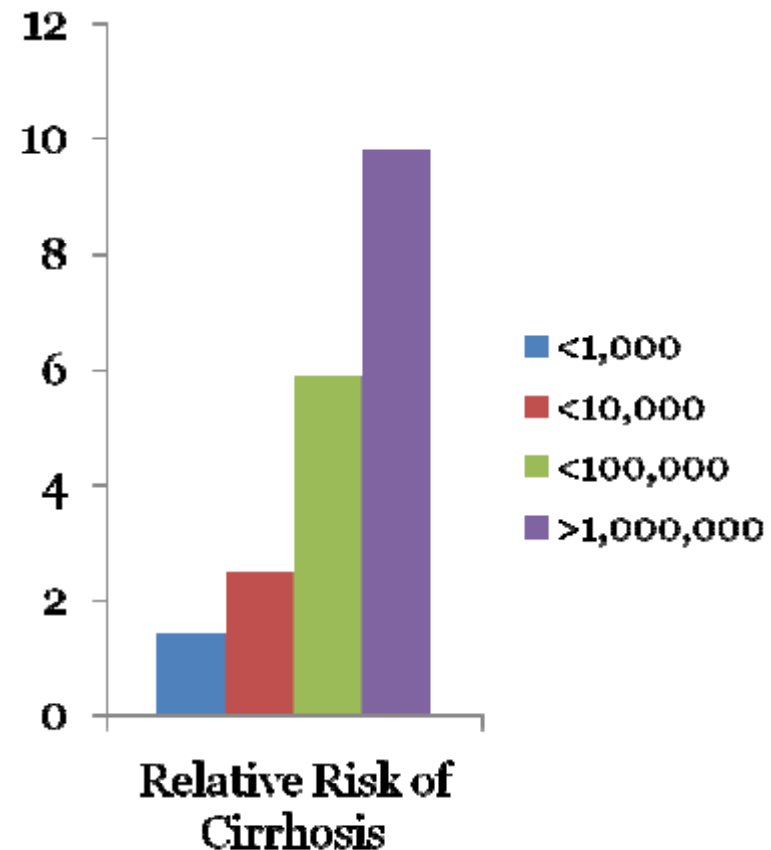
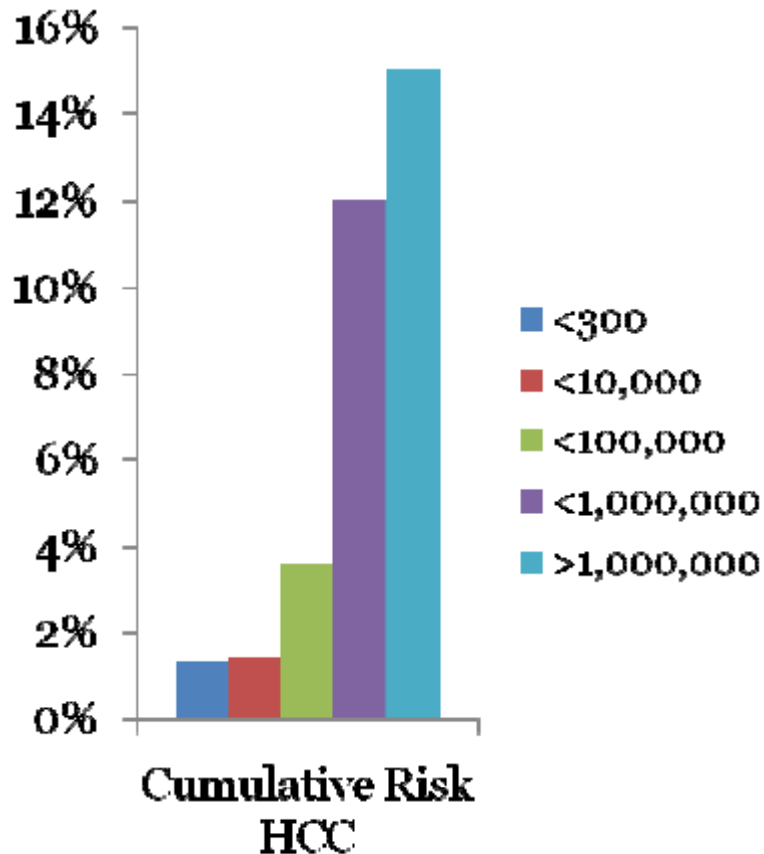
Estudio REVEAL

Riesgo de Cirrosis y CHC según Niveles ADN-VHB.

3.653 pacientes VHB
13 años de seguimiento

62% varones.
67% > 40 años (no menores a 30 años).

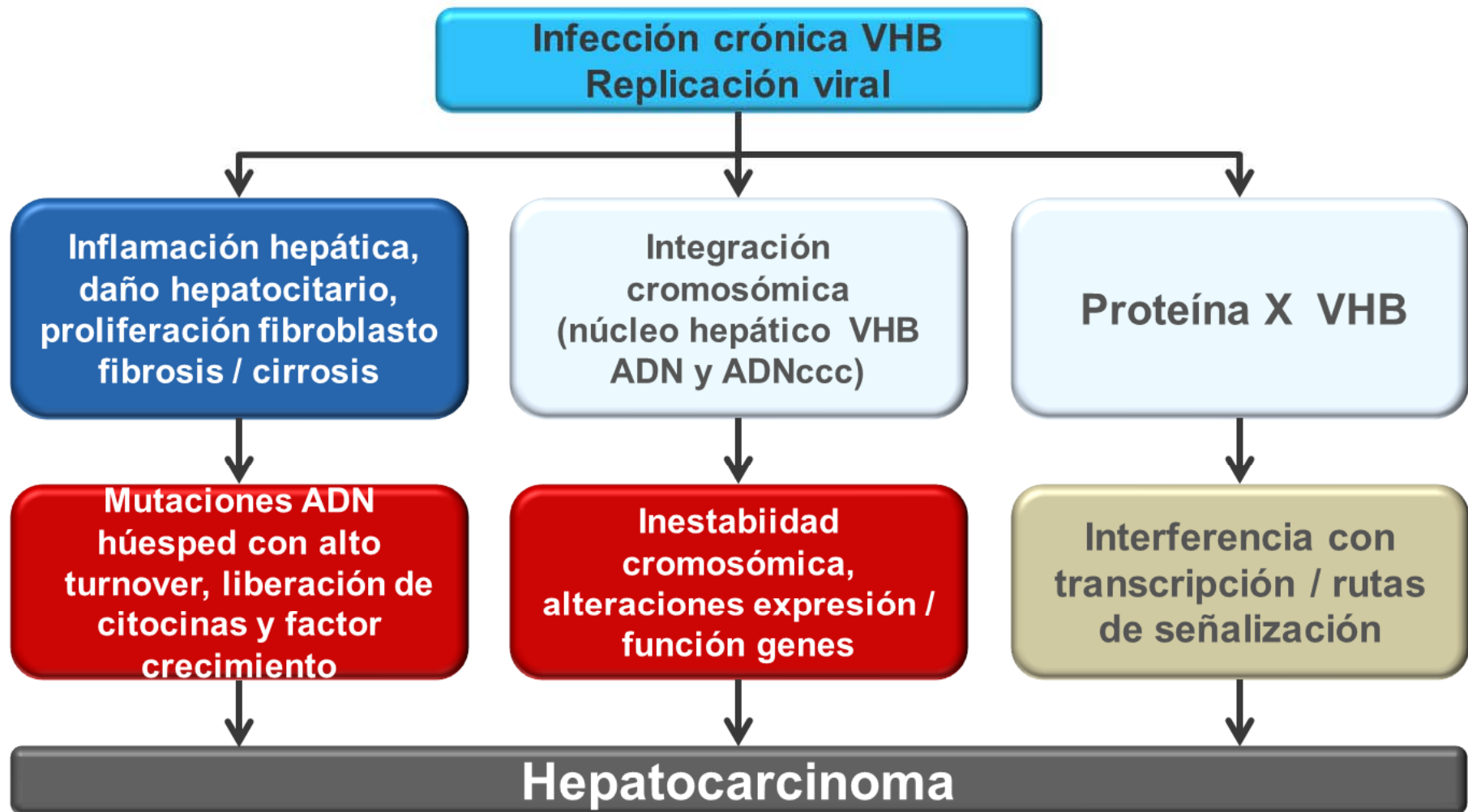
15% HBeAg+



Paciente VHB “Inmunotolerante”

¿Tratar/no tratar?

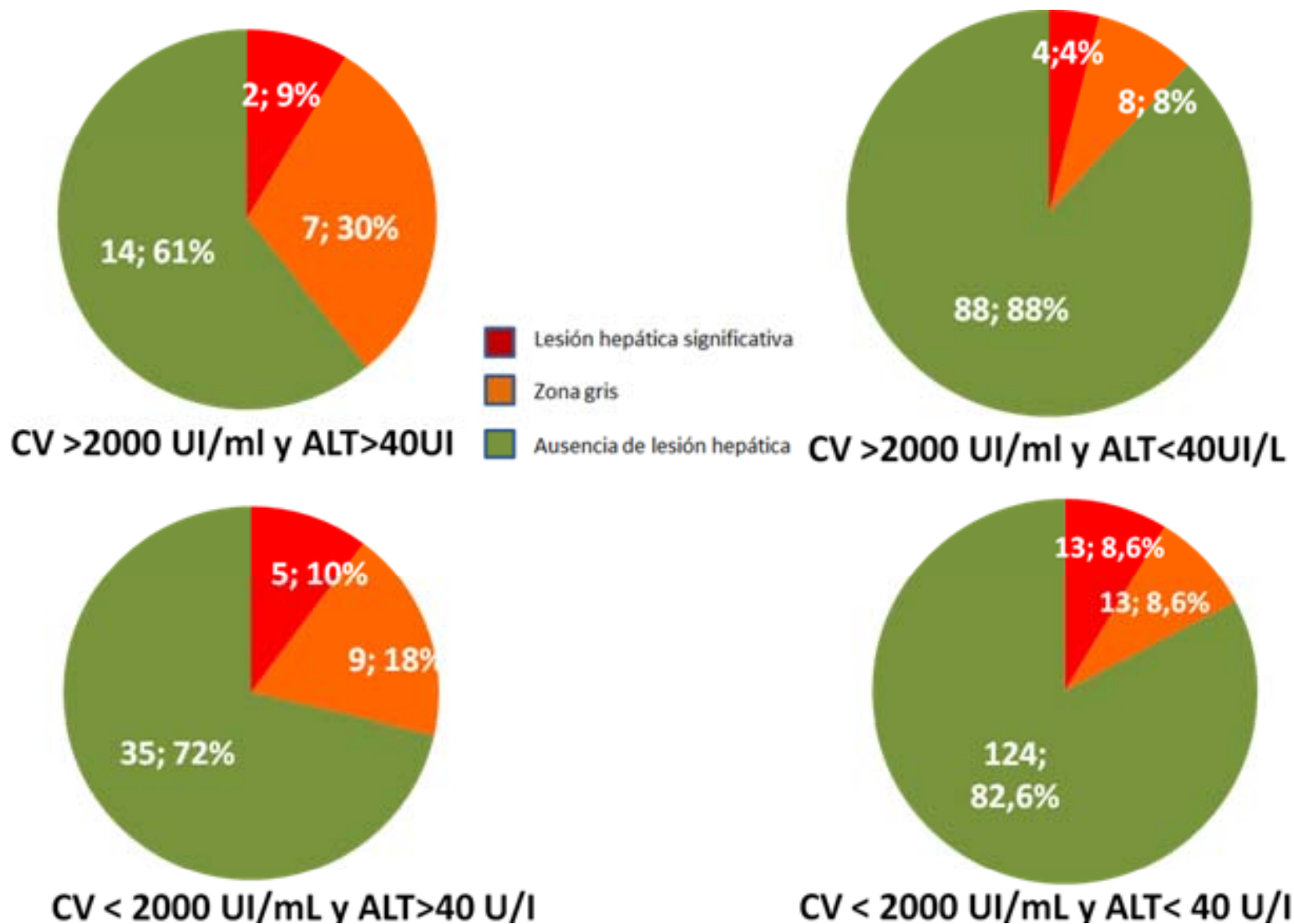
- **Eficacia antiviral no evaluada.**
- **¿ ↑ riesgo resistencia antiviral?.**
- **Toxicidad.**
- **Teratogenicidad.**
- **Cumplimiento terapéutico.**
- **Costes.**



1. Lupberger J, Hildt E. *World J Gastroenterol.* 2007;13:74–81; 2. But DYK, et al. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1652–6; 3. Neuvert C, et al. *J Hepatol.* 2010;52:594–604; 4. Tan YJ. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4853–7; 5. Wong DKH, et al. *J Hepatol.* 2006;45:553–9; 6. Friedman SL. *Gastroenterol.* 2008;134:1655–69.



Estudio HEBEST: lesión hepática según ALT y ADN-VHB.

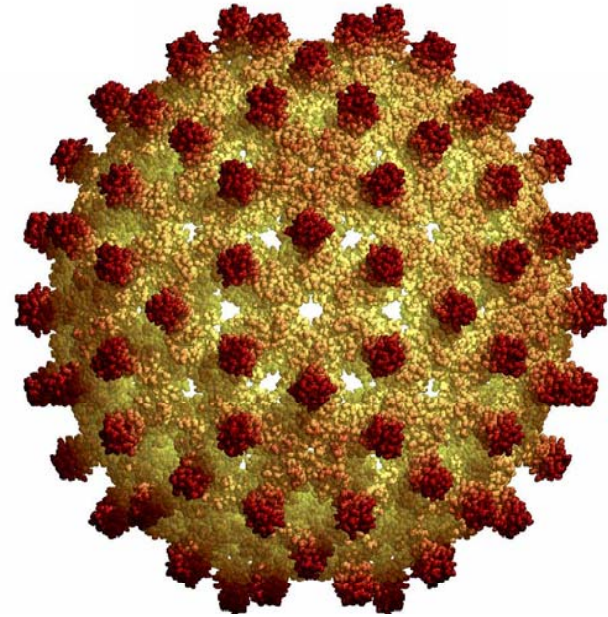


Puntos finales del tratamiento VHB

- **Pérdida sostenida de HBsAg ($\pm$ seroconversión a anti-HBsAg) tras suspender el tratamiento:**
 - Punto final ideal en HBeAg $\pm$.
 - Asociado a remisión completa y definitiva actividad HCB.
 - Mejora pronóstico a largo plazo (A1).
- **Respuesta virológica (ADN-VHB < 2.000 UI/mL) y bioquímica sostenida tras suspender el tratamiento, junto con seroconversión a anti-HBe en HBeAg+:**
 - Se asocia con mejor pronóstico (A1).
- **ADN-VHB- (<15 UI/mL), durante el tratamiento, en ausencia de seroconversión a anti-HBe o en HBeAg-:**
 - Punto final deseable (A1).

HCB:

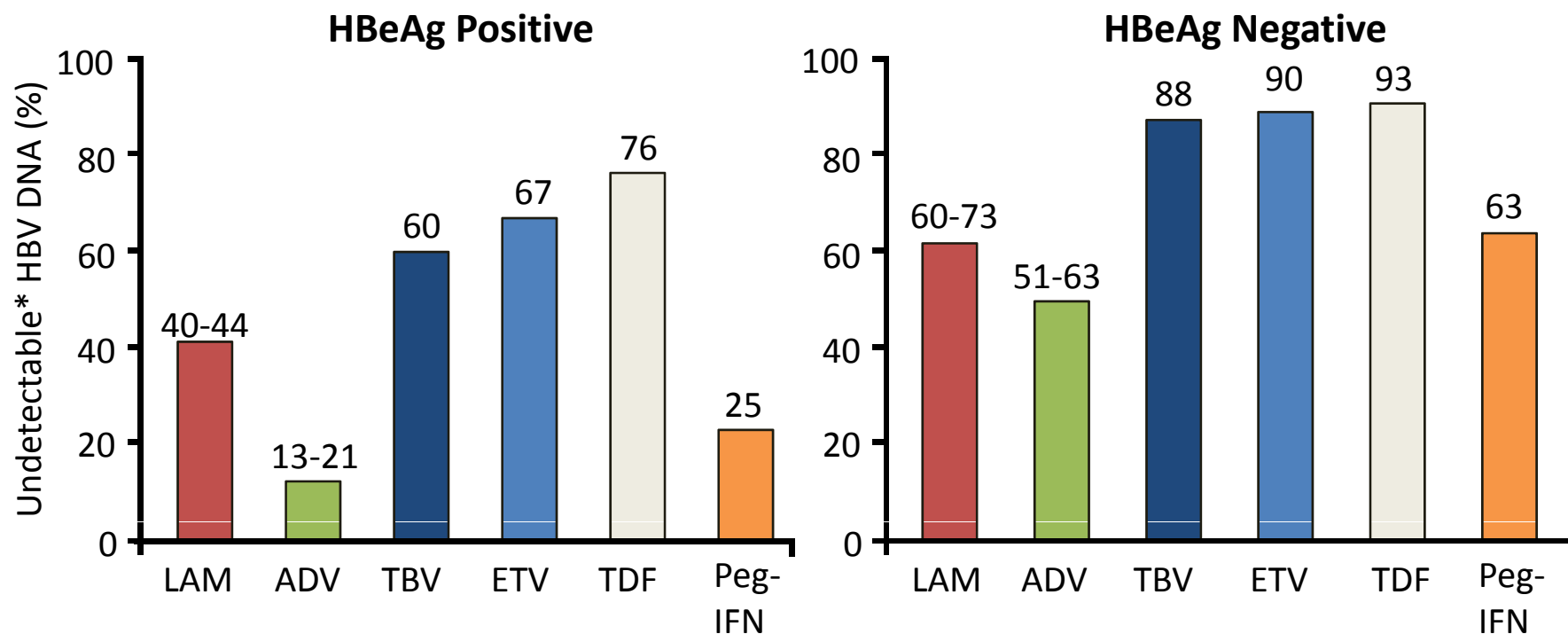
- Tratamiento:
 - medicamentos.
 - predictores de respuesta.
 - estrategia terapéutica.



Medicamentos

Eficacia del tratamiento antiviral: negativización DNA VHB

Not head-to-head trials; different patient populations and trial designs



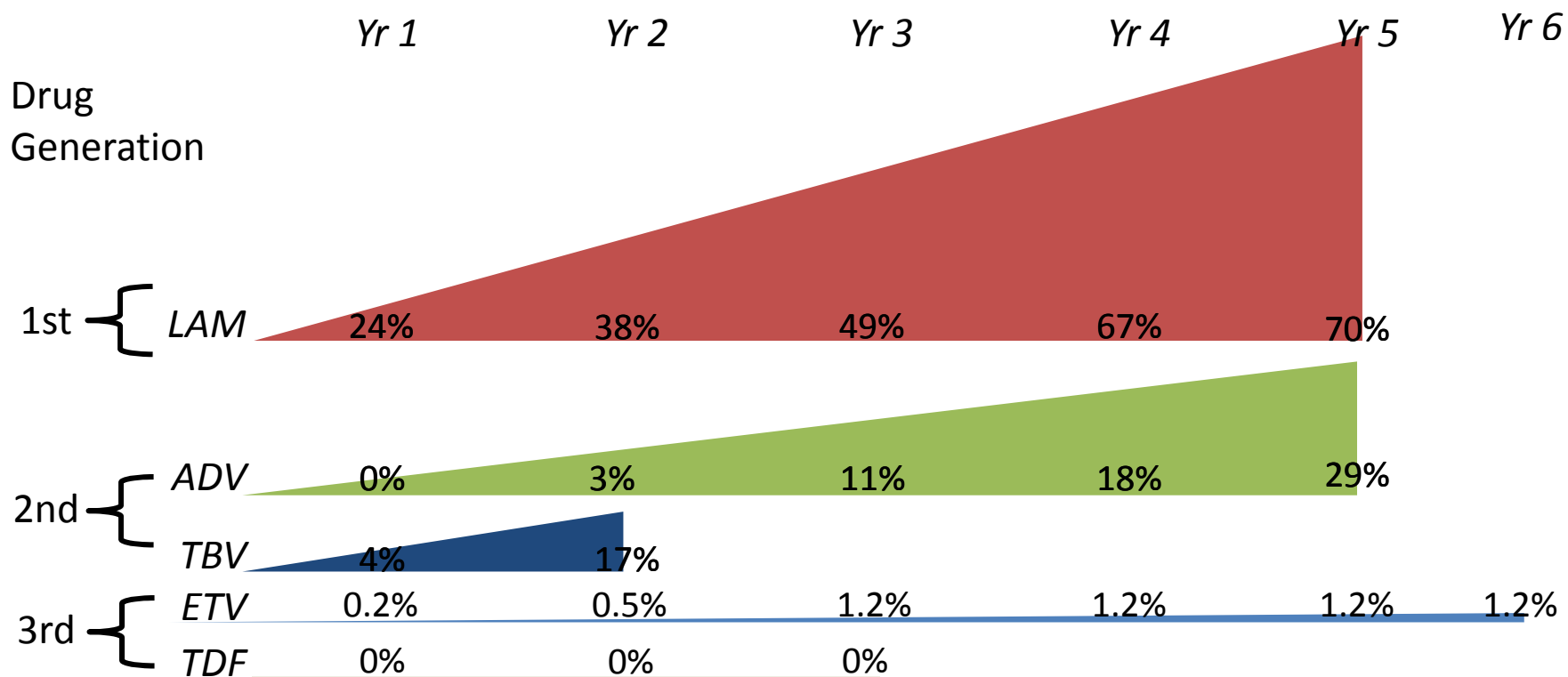
*By PCR-based assay (LLD ~ 50 IU/mL) except for some LAM studies.

Lok AS, et al. *Hepatology*. 2007;45:507-539. Lok AS, et al. *Hepatology*. 2009;50:661-662.

Medicamentos

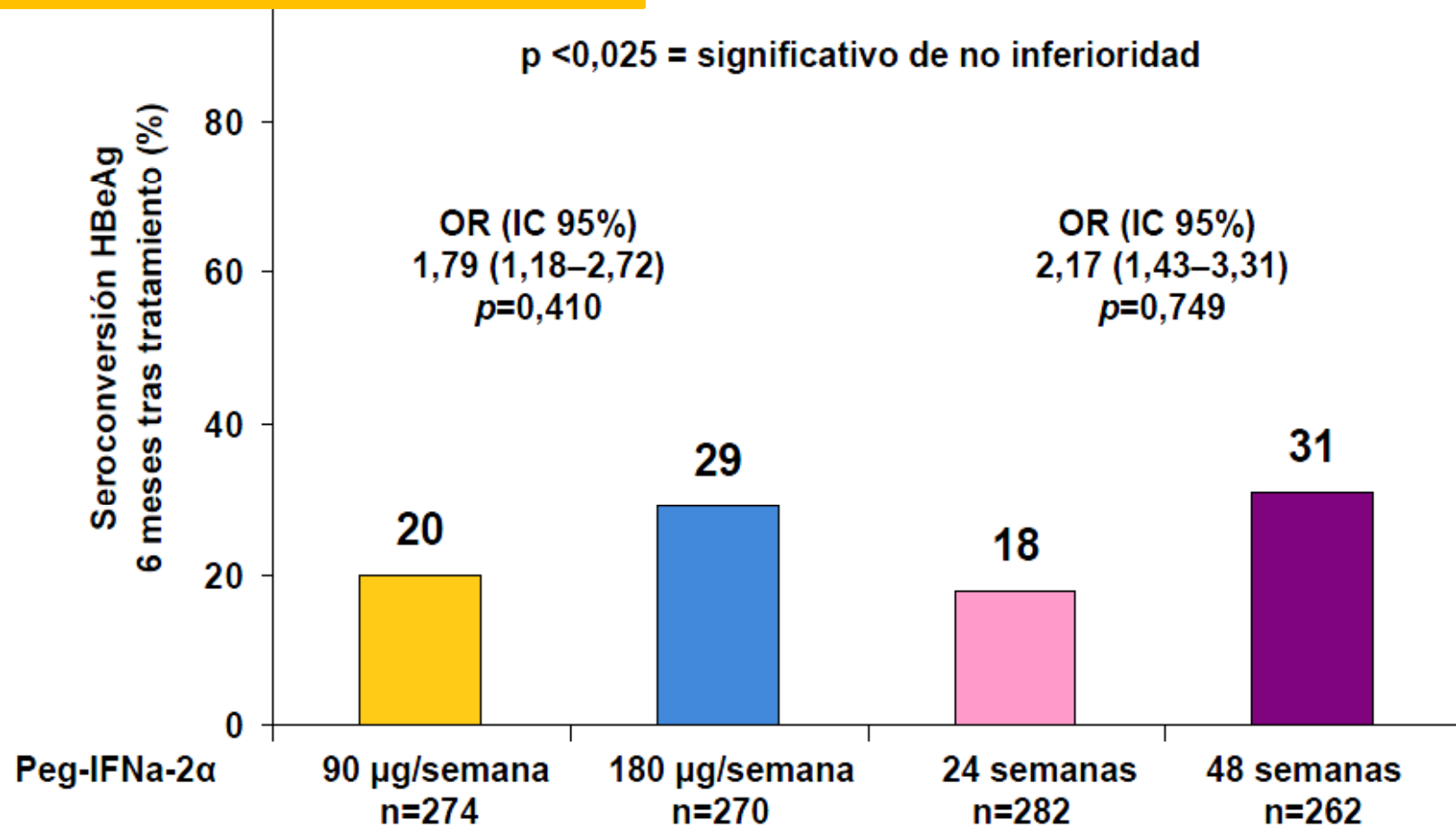
Tasas de resistencias del tratamiento antiviral

Not head-to-head trials; different patient populations and trial designs



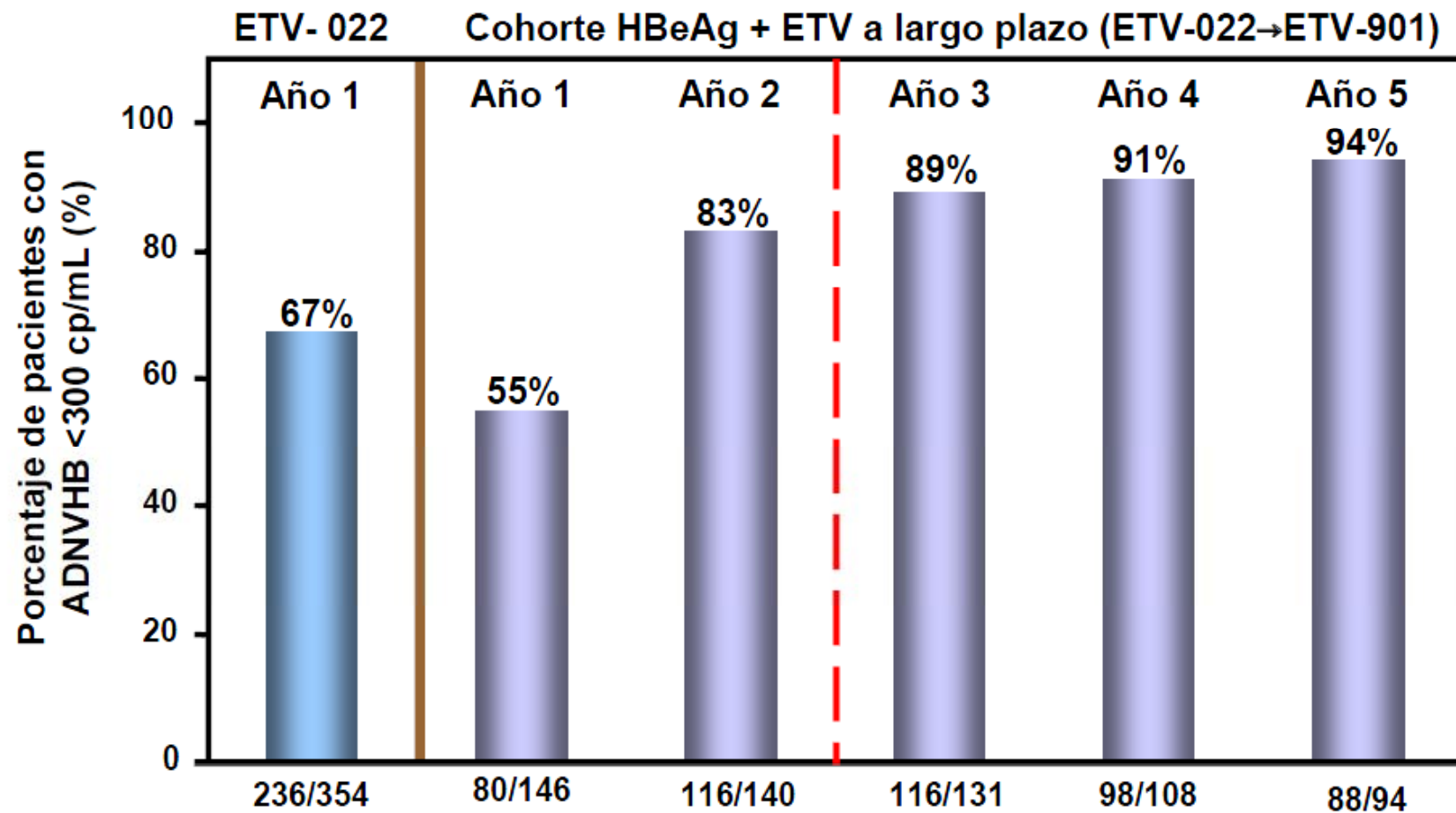
Medicamentos

PegIFN alfa-2a en HBeAg+



Medicamentos

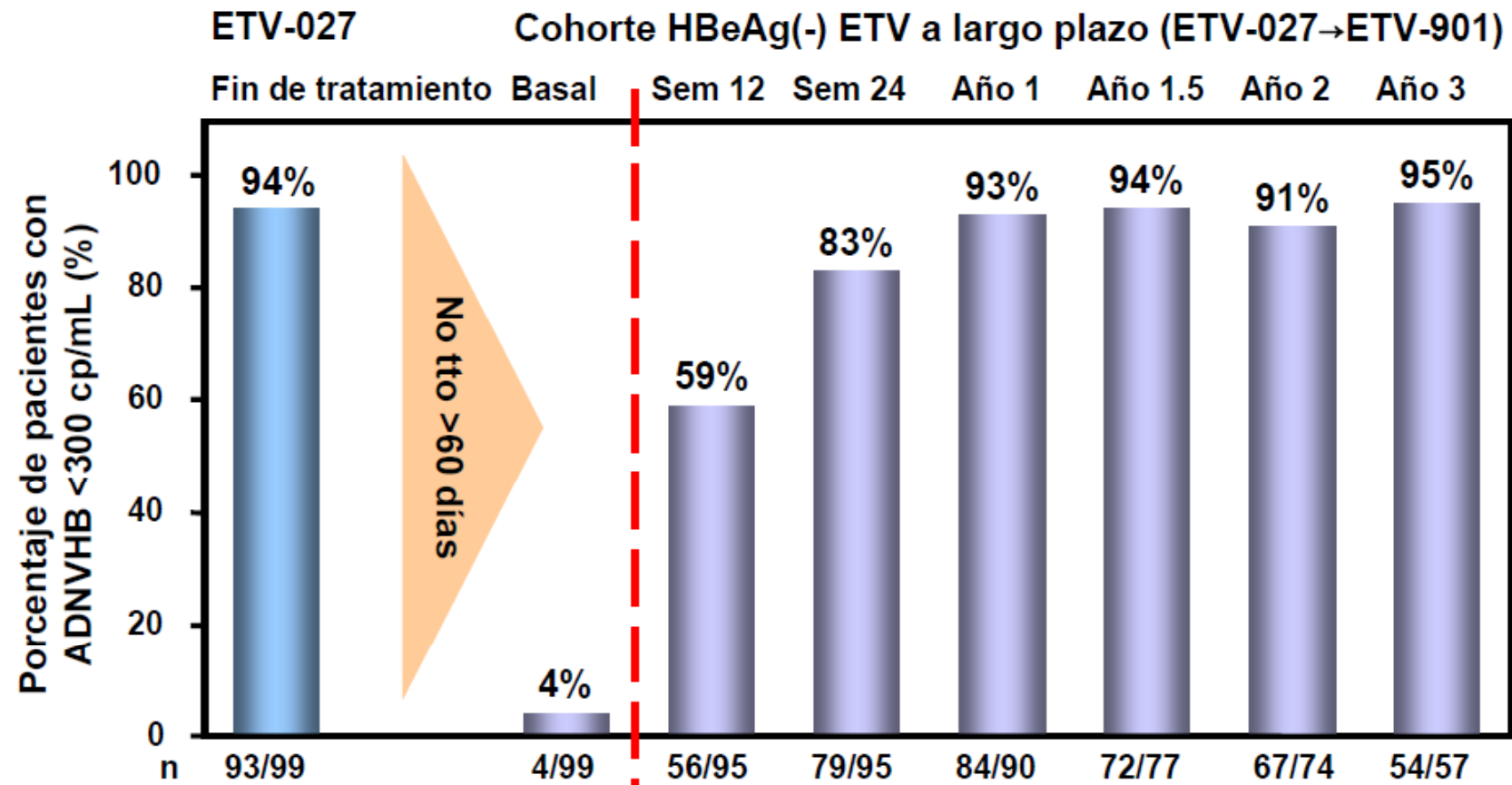
ETV en HBeAg+



Chang TT. Hepatology, 2010.

Medicamentos

ETV en HBeAg-

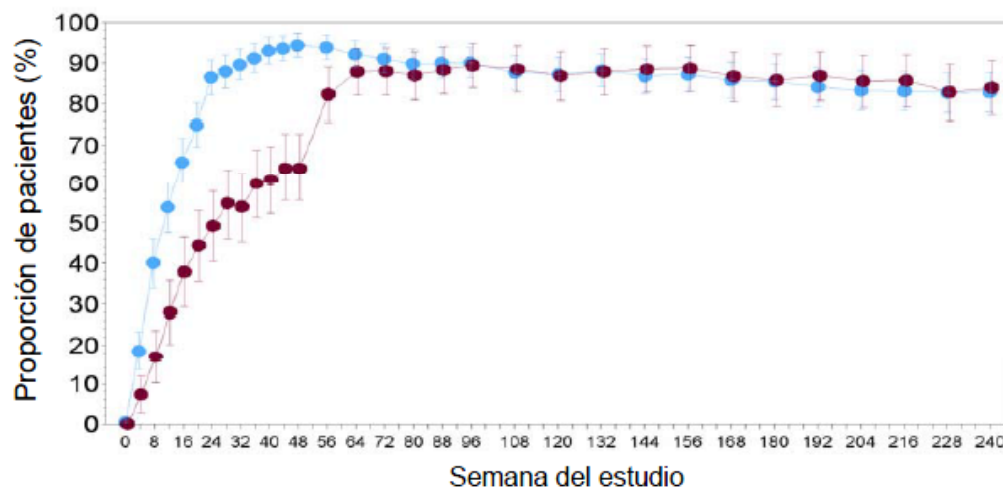


Dosis diferentes en pacientes naive en el estudio ETV-901

Shouval DI. AASLD 2008. Poster 927.

Medicamentos

TDF en HBeAg- y HBeAg+



HBeAg -: Semana 240:

TDF-TDF 83%

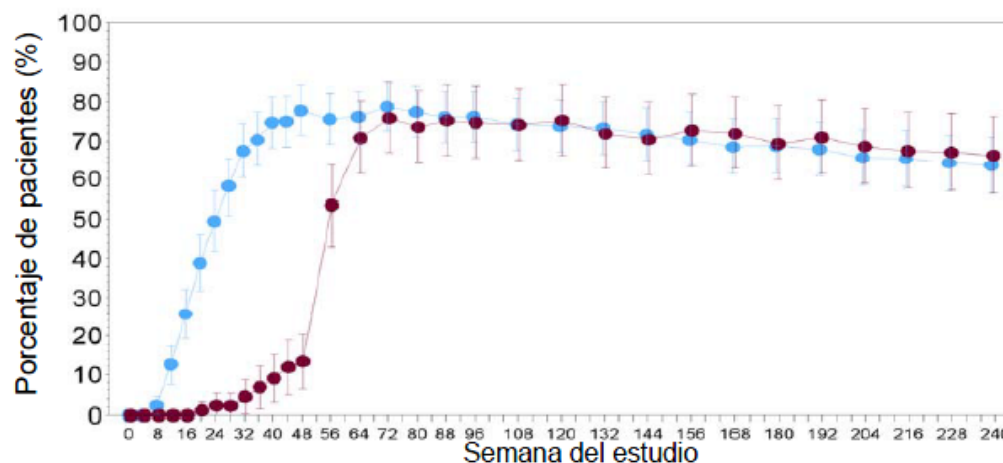
ADV-TDF 84%

Global: 83%

**Análisis durante el
tratamiento (ausente =
excluido):**

TDF-TDF = 99%

ADV-TDF = 99%



HBeAg +: Semana 240:

TDF-TDF 64%

ADV-TDF 67%

Global: 65%

**Análisis durante el
tratamiento (ausente =
excluido):**

TDF-TDF = 96%

ADV-TDF = 100%

Predictores de respuesta

PegIFN

- **Basal:**
 - Baja carga viral VHB.
 - ALTs elevadas.
 - Genotipos A/B vs C/D.
- **En tratamiento; disminución semana 12:**
 - ADN-VHB.
 - HBeAg (en positivos).
 - HBsAg.
 - exacerbación ALT+descenso ADN-VHB.

AANNs

- **Basal:**
 - Baja carga viral VHB.
 - ALTs elevadas.
- **En tratamiento; disminución semana 24-48:**
 - indetectabilidad ADN-VHB.
 - descenso HBsAg semana 12.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

HBeAg ±

PegIFN alfa (buenos predictores#) durante 48 semanas

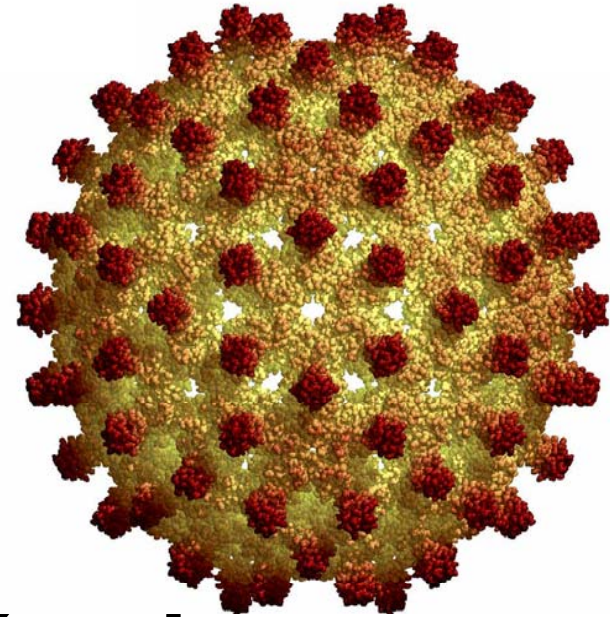
ETV o TDF (hasta seroconversión HBeAg o largo plazo)

Jóvenes (edad reproductiva) y factores favorables de respuesta:

HBeAg +: ADN-VHB bajo, ALT alta, genotipo A, B.

HBeAg -: desconocidos.

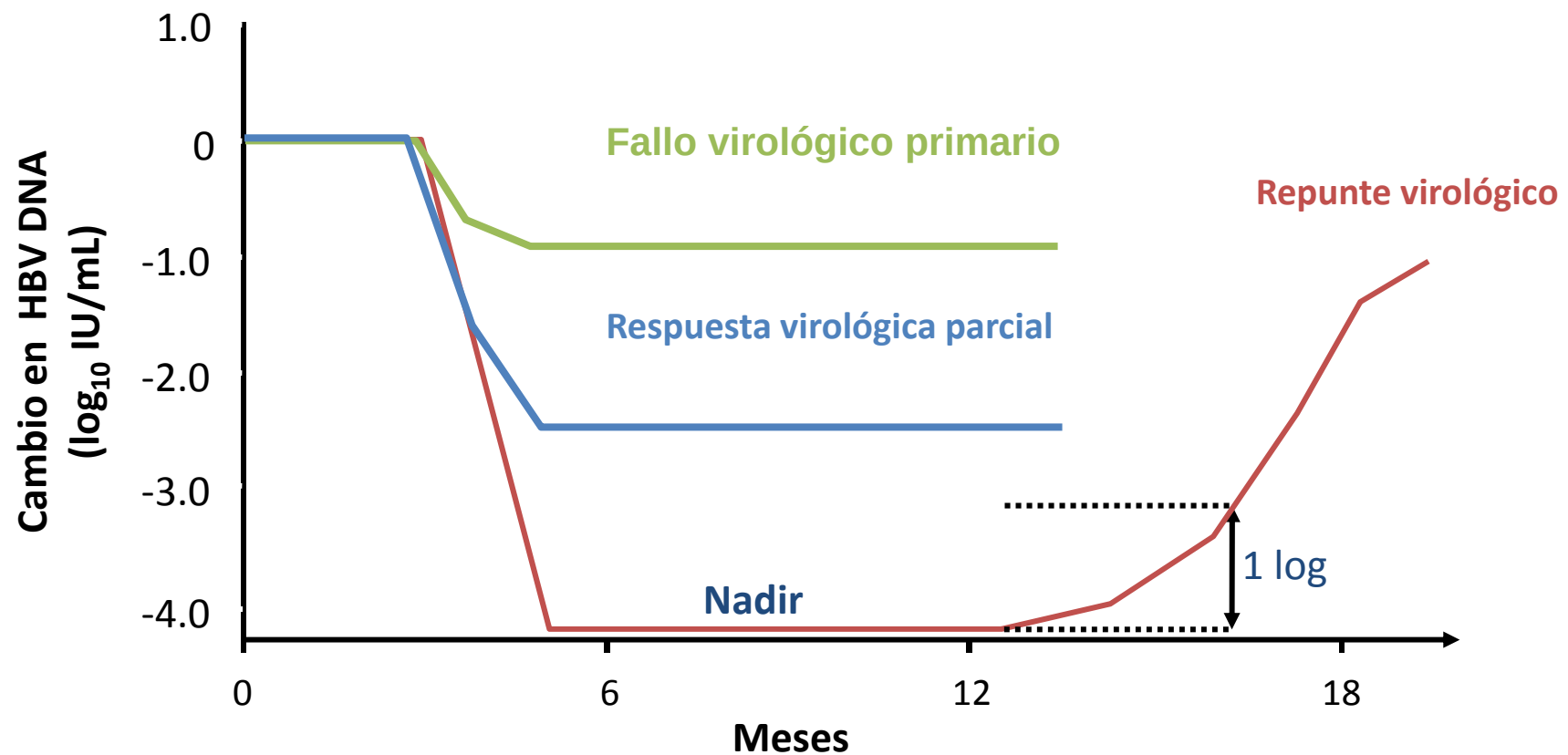
HCB:



- Tratamiento:
 - fracaso terapéutico.
 - fallo virológico primario.
 - respuesta parcial.
 - repunte-resistencias.

FRACASO TERAPÉUTICO

Monitorización de la respuesta



FRACASO TERAPÉUTICO

Fallo Viroológico Primario

- **ADF (10-20%).**
- **Valorar adherencia.**
- **Identificar (si es posible) la mutación de resistencia.**
- **Cambio rápido a ETV ó TDF (B1).**

FRACASO TERAPÉUTICO

Respuesta Viroológica Parcial

- **Valorar adherencia.**
- **LAM, TVB (s24) y ADF (s48) :**
 - **cambio a ETV ó TDF (A1).**
- **ETV, TDF (s48):**
 - **Mantener si niveles decrecientes ADN-VHB (B1).**
 - **TDF + ETV, en caso contrario.**

FRACASO TERAPÉUTICO

Recaída Viroológica

- **Relacionado con falta de adherencia.**
- **Cambio tratamiento inmediato (B1) a un medicamento sin resistencia cruzada (A1).**

FRACASO TERAPÉUTICO

Resistencia al tratamiento antiviral: genotípica

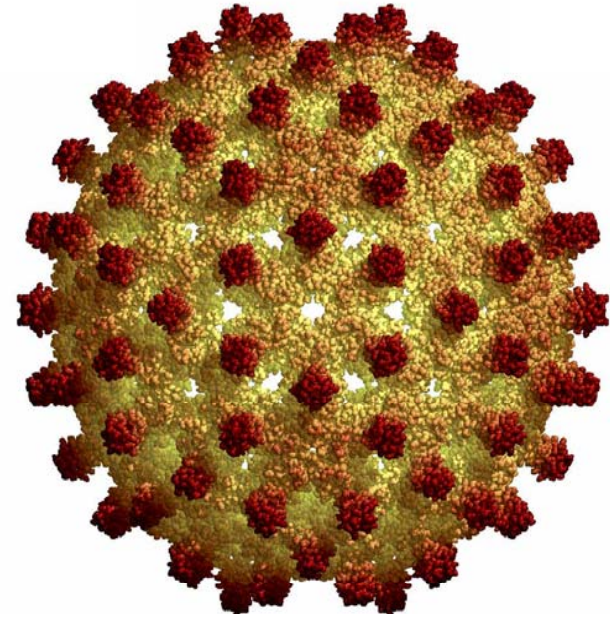
	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Cepa salvaje	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181 T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
I169T + V173L + M250V*	R	R	R	S	S
T184G + S202I/I/G *	R	R	R	S	S

FRACASO TERAPÉUTICO

- | | | |
|--------|------|---|
| ▪ LAM | | TDF. (B1) |
| ▪ ADF | | ETV o TDF (no previos AANN). (B1)
TDF o ADF/AANN (si LAM previa). (C1) |
| ▪ TBV: | | TDF. (C1)
TBV/TDF. (C1) |
| ▪ ETV: | | TDF. (C1)
ETV/TDF. (C1) |
| ▪ TDF: | | TDF + (LAM/FTC, ETV, TBV). (C2).
ETV (no previa LAM). (C2). |

HCB:

- Poblaciones especiales:
 - embarazo.
 - inmunodeprimidos (rVHB).



Tratamiento Poblaciones Especiales

Mujeres embarazadas (B1; C1).

- La decisión de tratamiento debe valorar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de transmisión perinatal.
- PegIFNalfa, contraindicado.
- LAM, ETV, ADF: categoría C teratogenicidad FDA.
- TBV y TDF: categoría B.
- Situaciones clínicas:
 - antes del embarazo:
 - sin fibrosis avanzada: esperar a tratar tras el parto.
 - con fibrosis avanzada, cirrosis:
 - ✓ PegIFN si factores predictivos positivos.
 - ✓ TDF, sin factores predictivos + o fracaso previo.

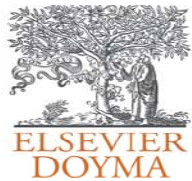
Tratamiento Poblaciones Especiales

Mujeres embarazadas (B1; C1).

- **Situaciones clínicas:**
 - **embarazo durante tratamiento antiviral (C1):**
 - reevaluar las indicaciones de tratamiento.
 - suspender PegINF o ANs y cambio a TDF.
 - **prevención transmisión vertical en el parto:**
 - inmunización activa y pasiva en neonato.
 - LAM, TDF, TBV tercer trimestre si CVP elevada y suspensión después de 3 meses desde el parto.
 - **lactancia: no contraindicada durante el tratamiento antiviral de la madre.**

Tratamiento Poblaciones Especiales

Inmunodeprimidos



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

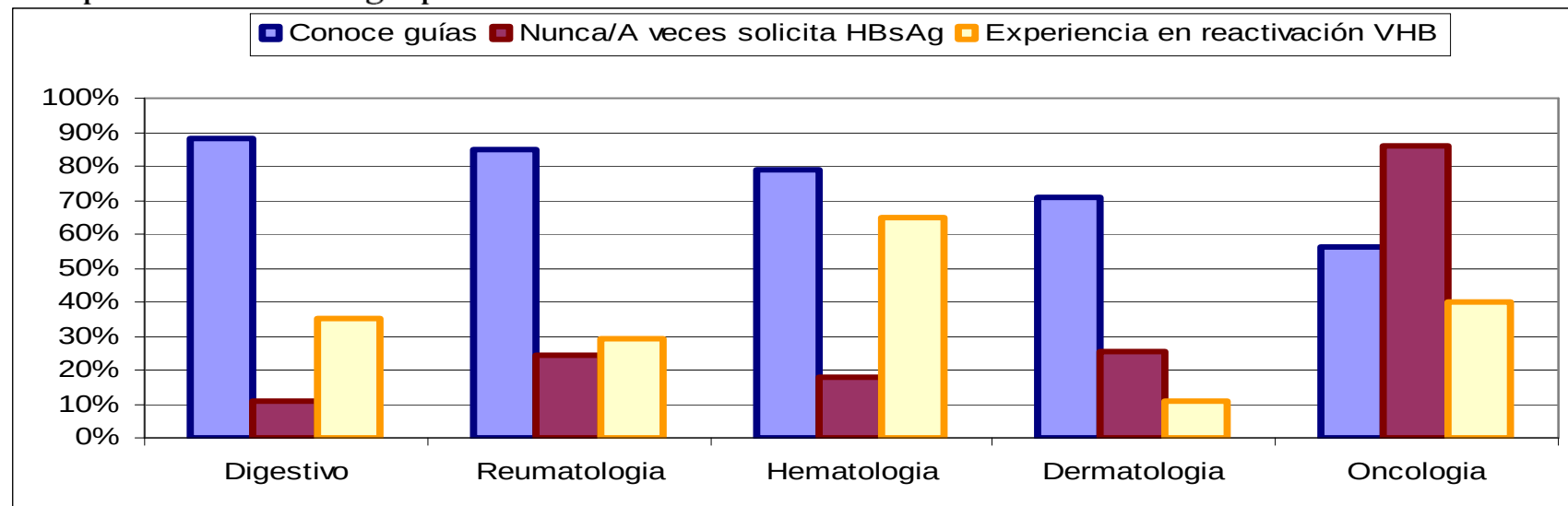


Investigación clínica y bioética

Prácticas de cribado del virus de la hepatitis B previo a las terapias de riesgo de reactivación vírica en diferentes especialidades médicas. Proyecto HEBRA

Screening practices for hepatitis B virus prior to viral reactivation risk therapies among different medical specialties. HEBRA Project

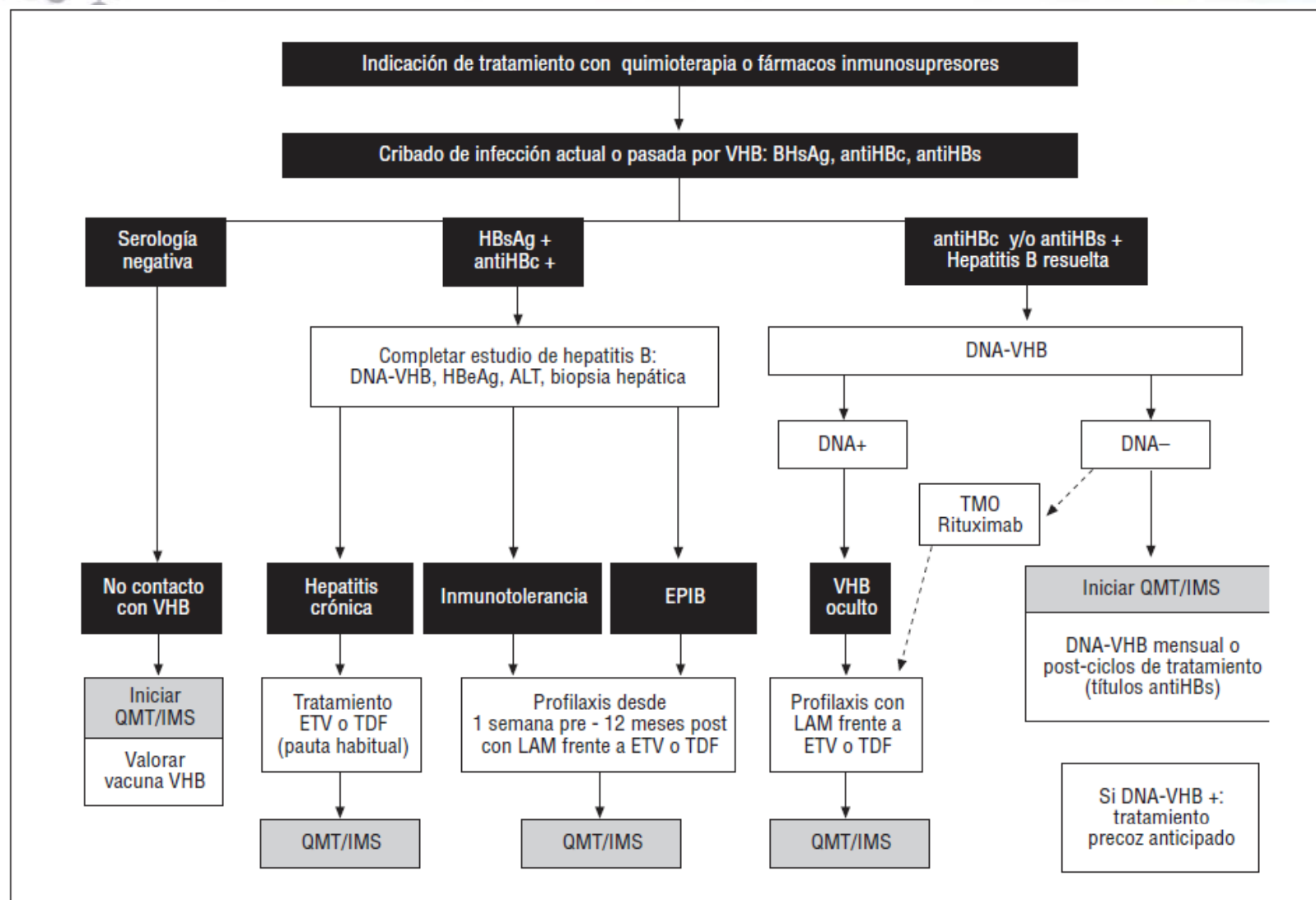
Manuel García-Bengoechea ^{a,*}, Cándido Hernández-López ^{b,c}, Javier Crespo ^d y Francisco Gea ^e, en representación del grupo HEBRA [◇]



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

- **Seronegativos (HBsAg - y anti-HBc -): vacunación (A1).**
- **Seropositivos:**
 - **HBsAg+ :** profilaxis con AANNs hasta 12 meses posteriores IS (A1):
 - LAM si niveles DNA-VHB son bajos (< 2.000 UI/ml) (B1).
 - ETV ó TDF si niveles DNA VHB son altos o tto. IS prolongado (C1).
 - **HBsAg- y anti-HBc +:**
 - **DNA VHB +:** igual que HBsAg + (C1).
 - **DNA VHB - :**
 - monitorización exhaustiva (c/1-3 meses) de ALT y VHB y tratar cuando ADN-VHB sea +, antes de la elevación de la ALT (C1).
 - LAM: rituximab, anti-HBs -, no monitorización.
 - LAM: TMO, TCM.



Objetivo del tratamiento antiviral VHB

MEJORAR LA SUPERVIVENCIA Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

Prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática avanzada, hepatocarcinoma y muerte

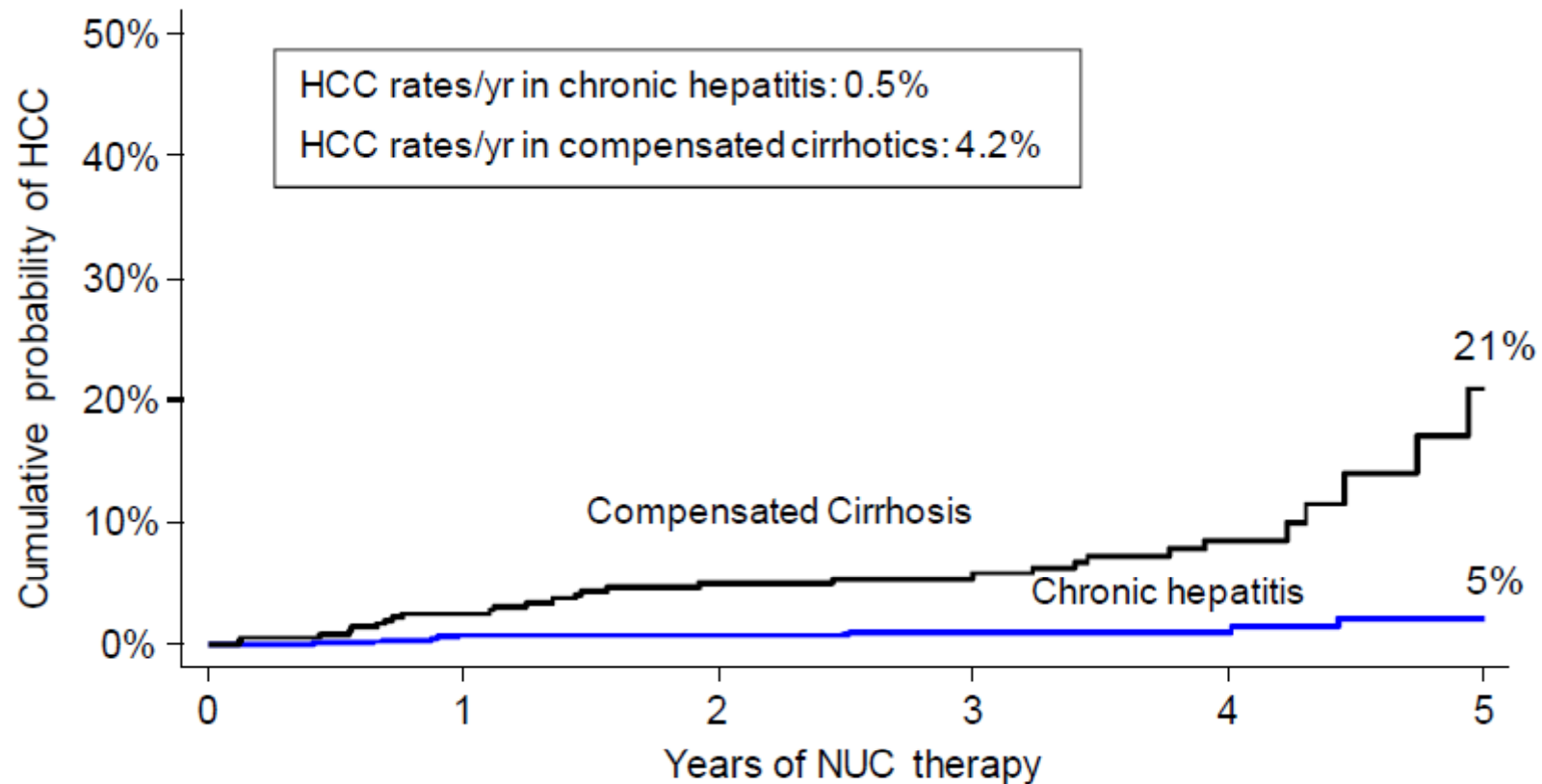
Suprimir de manera permanente la replicación del VHB

¿OBJETIVO ALCANZADO CON LOS TRATAMIENTOS ACTUALES?

HCC rates in ETV or TDF treated CHB pts

European multicenter study

(N=1231 patients, 54% naive, 55% TDF, 39 months follow-up)



Papatheodoridis G & Lampertico P et al, AASLD 2013

Guía de práctica clínica de la EASL: Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B

European Association for the Study of the Liver*

Cuestiones no resueltas y necesidades insatisfechas

- (1) Mejorar el conocimiento y el pronóstico de la evolución natural y las indicaciones para el tratamiento, en especial en los pacientes HBeAg-positivos con inmunotolerancia y en los pacientes HBeAg-negativos con niveles de DNA de VHB en suero inferiores a 20.000 UI/ml.
- (5) Evaluar las repercusiones de un diagnóstico precoz y una intervención terapéutica temprana.
- (8) Evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de PEG-IFN con un AN potente (entecavir o tenofovir) para aumentar las tasas de seroconversión anti-HBe y anti-HBs.
- (9) Desarrollar y evaluar nuevos fármacos y abordajes terapéuticos, en especial tratamientos inmunomoduladores, para potenciar la pérdida de HBeAg y HBsAg y la posterior seroconversión.

