

Novedades en el tratamiento de la hepatitis crónica VHB Predictabilidad

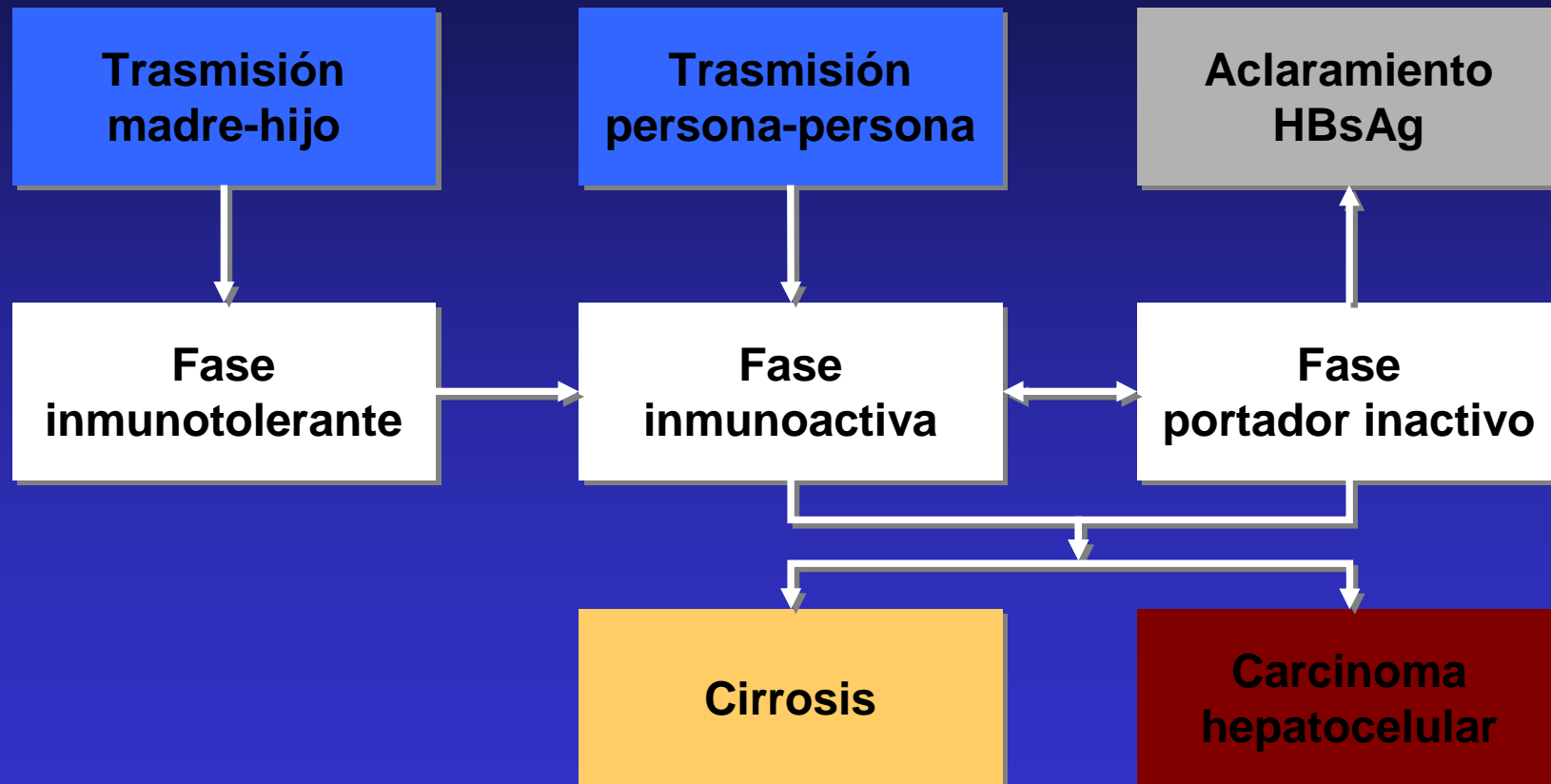
Francisco Jorquera Plaza

Aparato Digestivo

Complejo Asistencial de León

IV Jornada de Atención Farmacéutica a pacientes con
hepatopatías víricas. Madrid, 17 de junio de 2009

Historia natural de la infección crónica VHB



Sorrell M, et al. *Annals of Internal Medicine* 2009;150(2):109.

Epidemiología: Importancia de la Infección VHB

Infección pasada o presente

2.000.000.000 personas

Infección Crónica

400-350.000.000 personas

Cirrosis Hepática

100.000.000 personas

Muerte relacionada-VHB

1.000.000 personas / cada año



Alta Prevalencia y Mortalidad Asociada

Problema Mayor de Salud Pública Mundial

Alter et al, J Hepatol 2002

Lavanchy D, J Viral Hepat 2004

Fattovich et al, J Hepatol 2003

McMahon BJ, Semin Liver Dis

2005

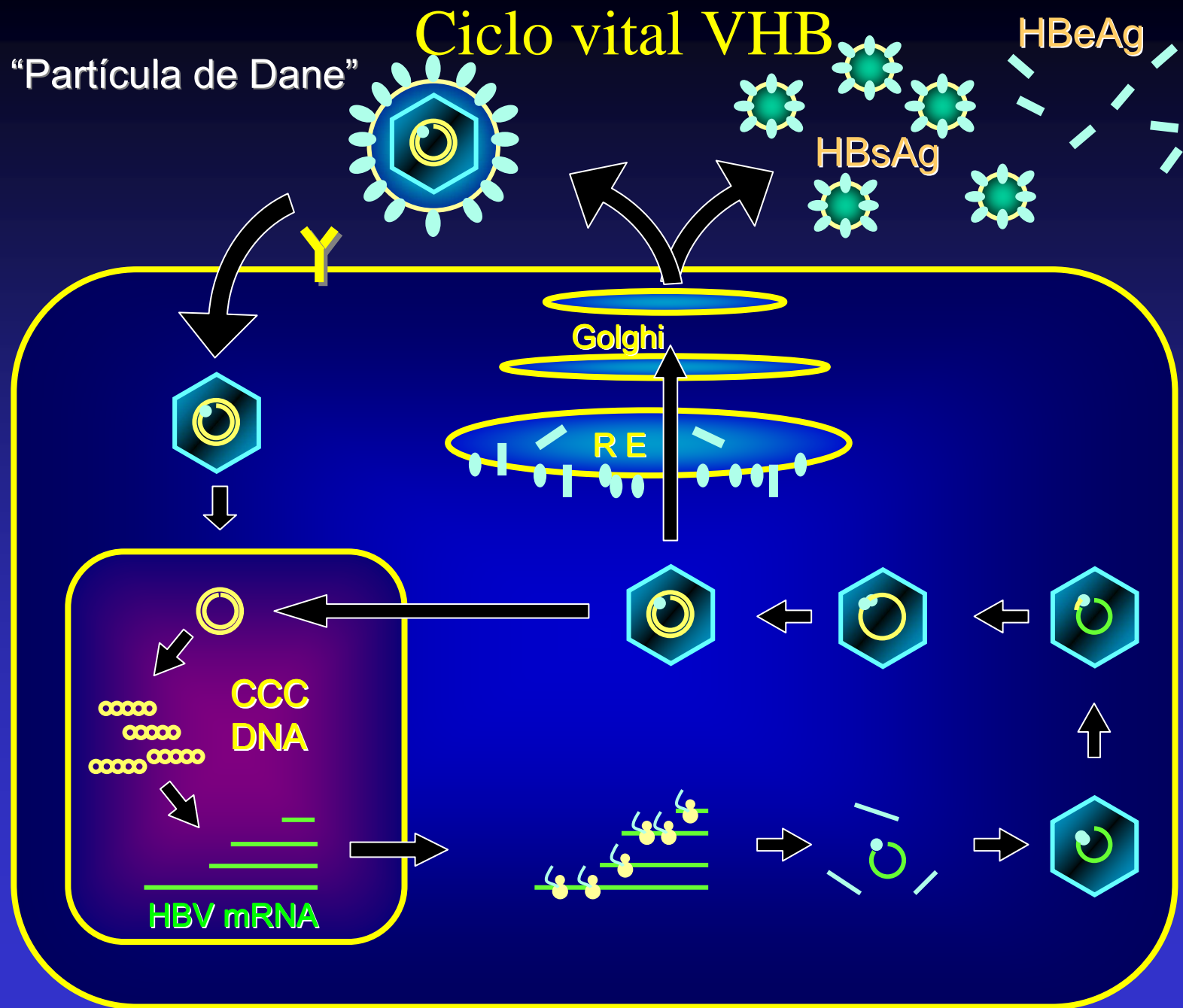
WHO Fact Sheet 24, available at

www.who.int

El virus de la hepatitis B

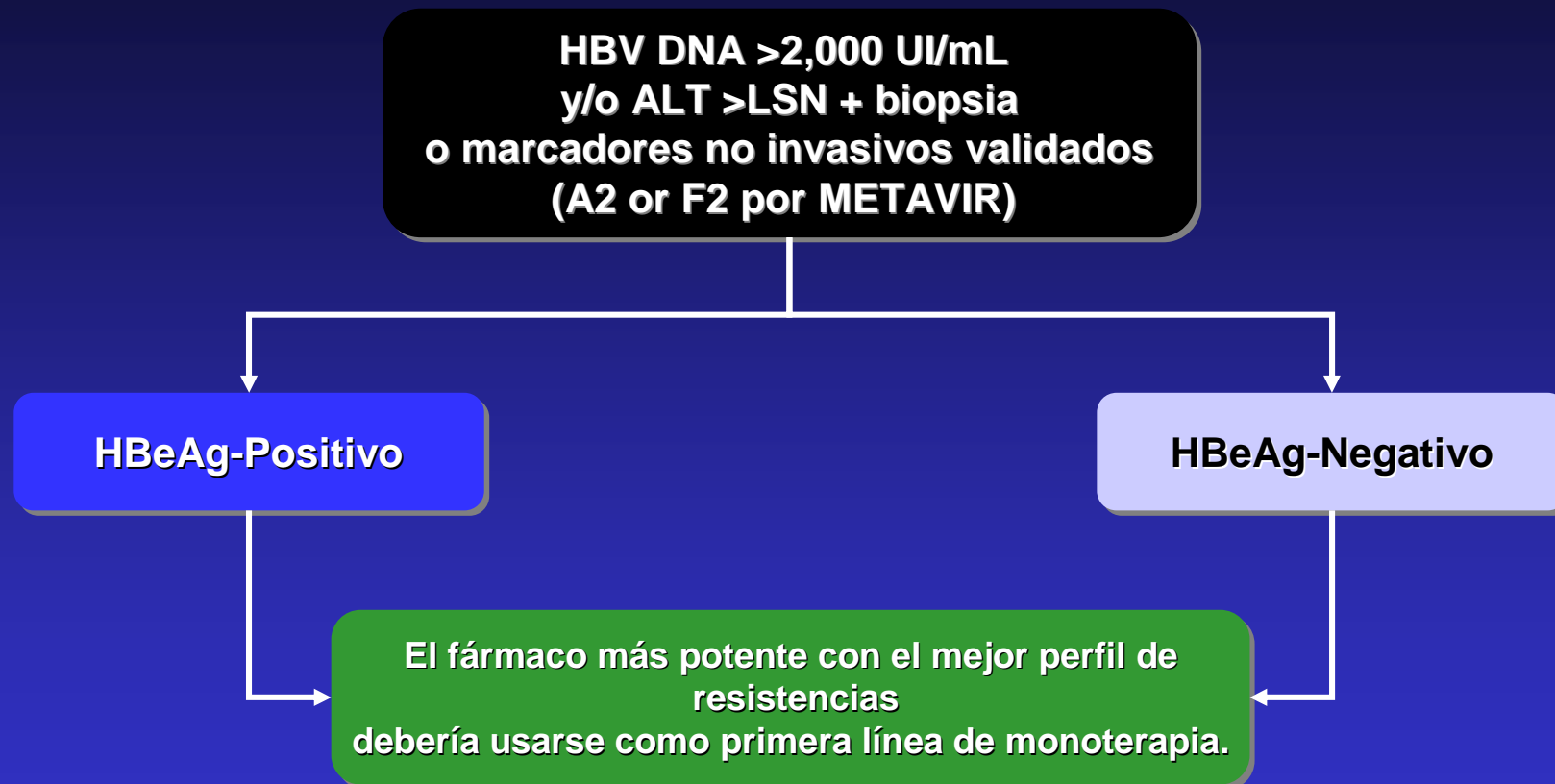
Claves del tratamiento

- No se puede erradicar.
- El tratamiento a largo plazo puede generar resistencias.
- Las resistencias originan reducción de la sensibilidad del VHB a los antivirales y descompensación ó progresión de la hepatopatía.



Indicacion de primera línea de tratamiento

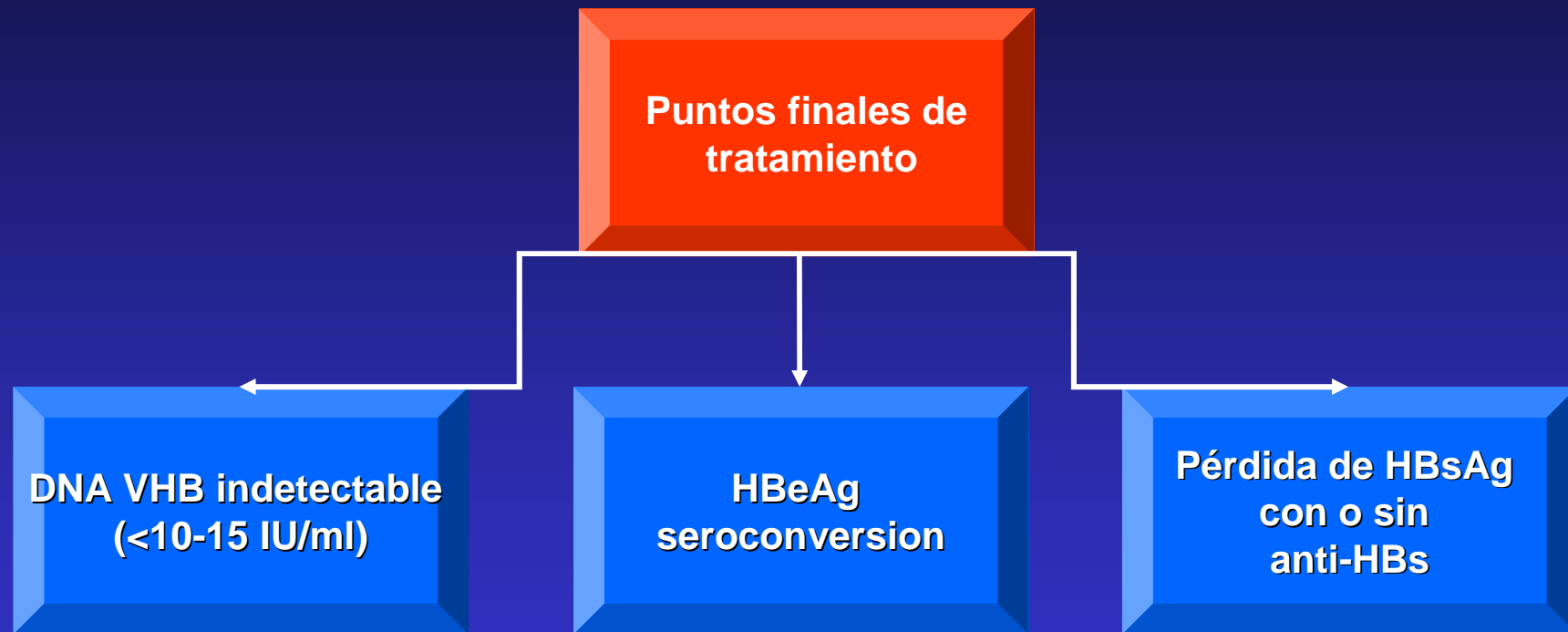
Algoritmo



Las indicaciones para el tratamiento deben tener en cuenta la edad, estado de salud, y la disponibilidad de los agentes antivirales en cada país.

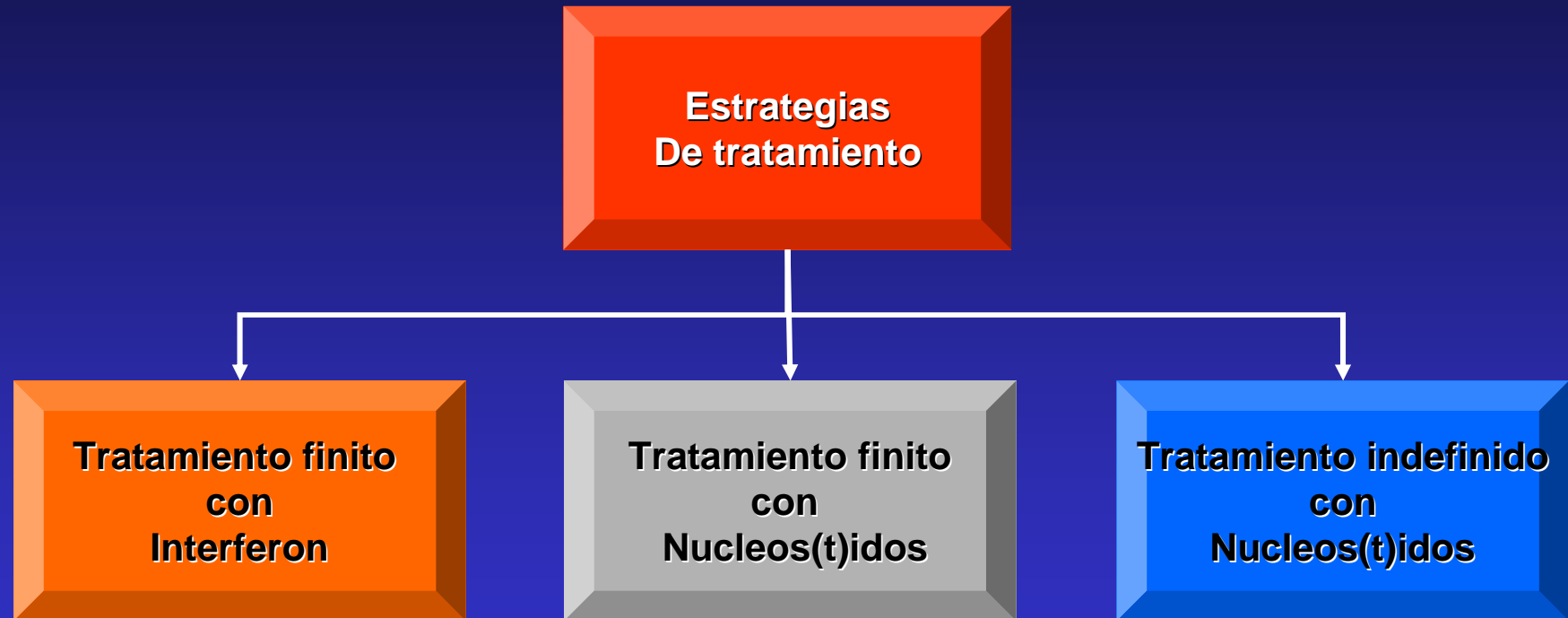
EASL guidelines. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227–242.

Objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica VHB



EASL guidelines. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227–242.

Estrategias de tratamiento



EASL guidelines. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227–242.

Indicación de tratamiento: Una decisión integrada



Adaptada de: G. Carosi, M Rizzetto. Dig Liver Dis 2008; 40: 603-617

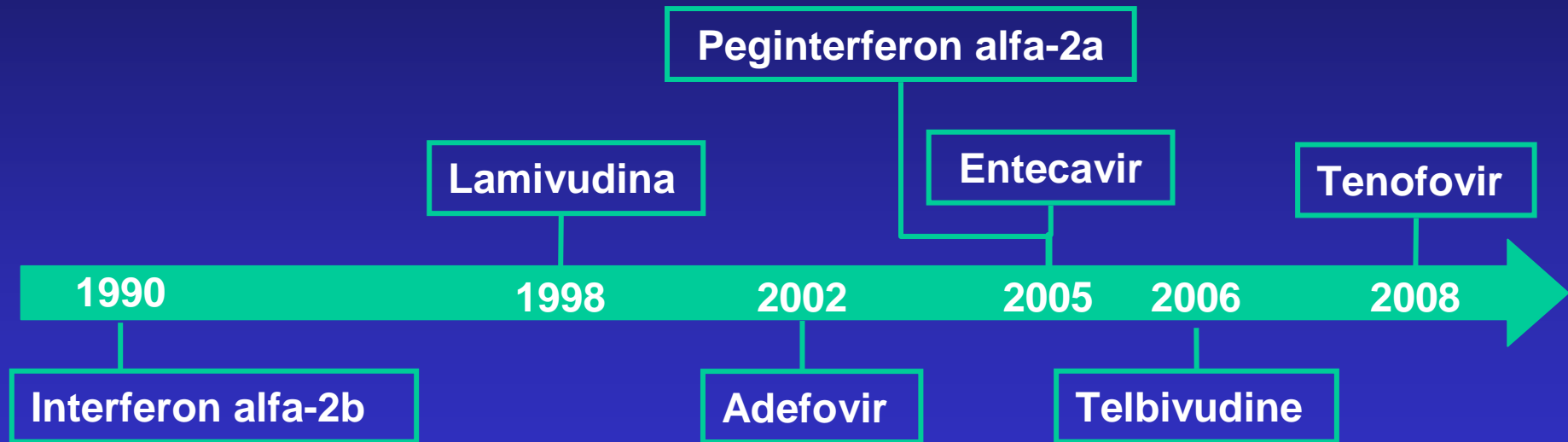
Evaluación de la infección crónica VHB: Clasificación

FASE	HBsAg	HBeAg	DNA VHB	ALT	Histología hepática
Immunotolerancia	+	+	+++	normal	normal
Hepatitis crónica HBeAg (+)	+	+	+++	↑↑	activa
Portador Inactivo	+	-	+	normal	inactiva
Hepatitis crónica HBeAg (-)	+	-	+++/>++	↑↑	activa

**Candidatos a
tratamiento**

*Keeffe et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2006
Lok ASF & McMahon BJ, Hepatology 2007
Dusheiko et al, Gut 2008*

Tratamientos aprobados para la hepatitis B a través del tiempo



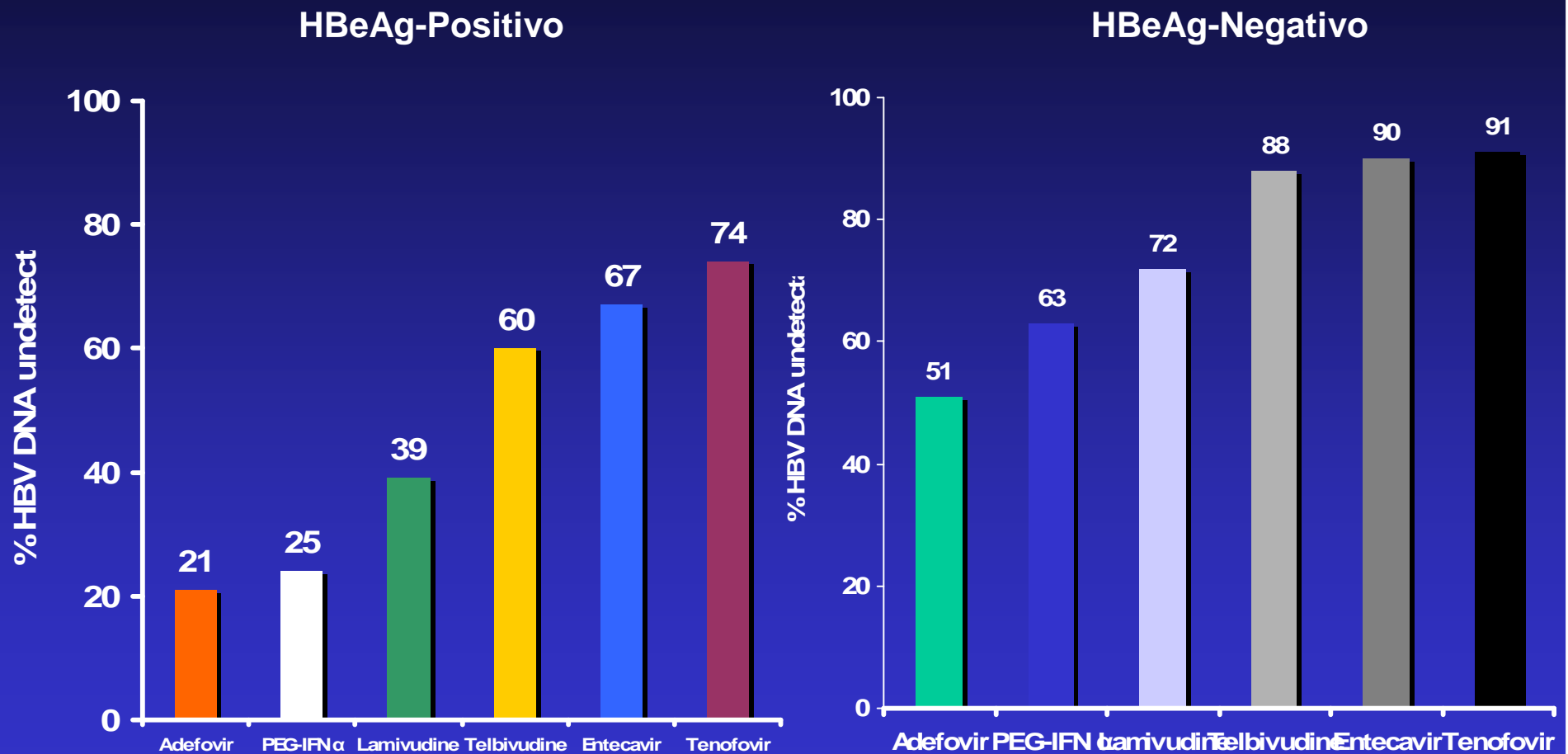
Opciones de tratamiento en la hepatitis crónica VHB

- **IFN:** estimulación inmune y acción antiviral
 - Efecto habitualmente sostenido *tras terminar el tratamiento*
- **Análogos de Nucleos(t)idos:** únicamente acción antiviral
 - Efecto mantenido *durante el tratamiento* al menos que aparezcan resistencias
 - El efecto puede perderse *al suspender el tratamiento*

Definición de respuesta al tratamiento

- Difiere según el tratamiento utilizado
- IFN – consecución de una situación de HCB/portador inactivo sostenido tras el tratamiento
 - HBV DNA $\leq 10,000$ copias/mL [$< 2,000$ IU/mL]
- NA – supresión continua del DNA VHB hasta niveles indetectables para prevenir resistencias

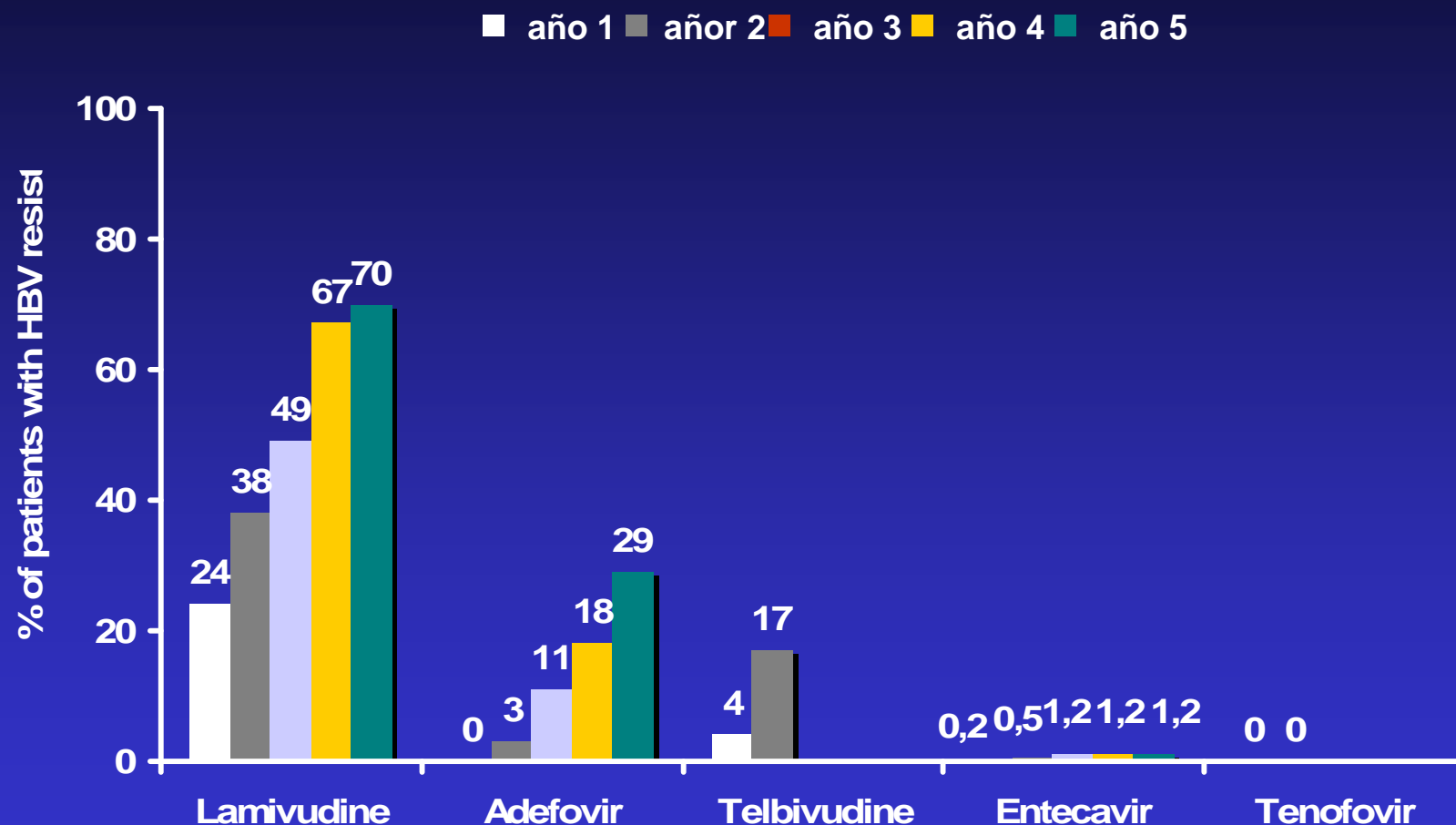
DNA VHB indetectable en pacientes HBeAg-Positivo y HBeAg-Negativo al año



Estos ensayos utilizan diferentes ensayos para DNA HBV DNA y no existen comparaciones directas.

EASL guidelines. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227–242.

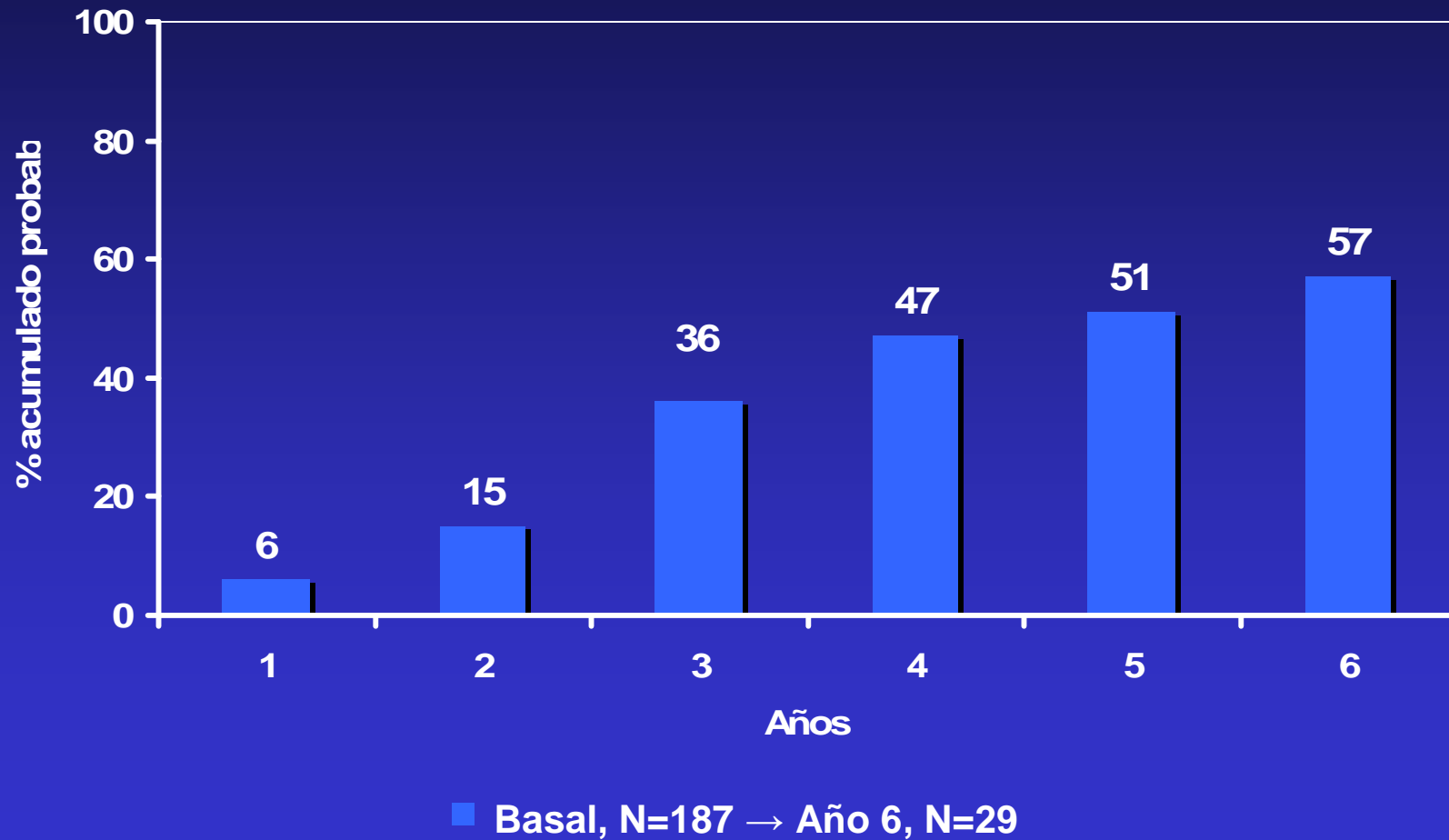
Incidencia acumulada de resistencia VHB en ensayos de registro en pacientes NUC-Naïve



Estos ensayos utilizan diferentes ensayos para DNA HBV DNA y no existen comparaciones directas.

EASL guidelines. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227–242.

Probabilidad acumulada de resistencia a Entecavir a lo largo de 6 años en una cohorte de pacientes eAg-Positivo y eAg-Negativo resistentes a Lamivudina



Tenney D, et al. EASL 2009 #.

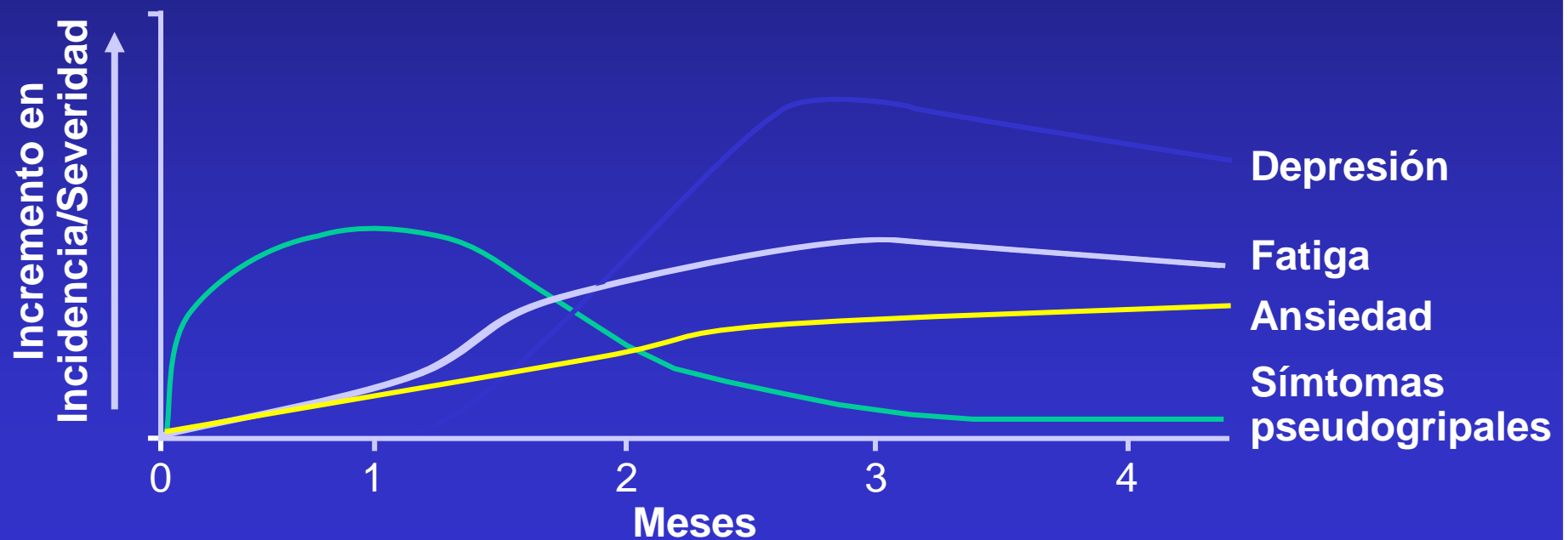
Consecuencias potenciales de la resistencia a antivirales en la hepatitis crónica VHB

Resultado	Descripción
Viroológico	Tasas de seroconversión HBeAg reducidas ^[1] Breakthrough y rebote virológico ^[2]
Bioquímico	Breakthrough bioquímico ^[2]
Histológico	Progresión histológica de la enfermedad ^[2,3]
Clínico	Brotos de reagudización, decompensación hepática, muerte ^[4,5] Incremento de la recurrencia tras el trasplante hepático ^[6]
Salud pública	Desarrollo de poblaciones multiresistentes a fármacos Transmisión de cepas VHB multiresistentes a fármacos ^[7] Alteraciones en HBsAg puede permitir el fallo de la vacuna ^[8]

1. Leung NW, et al. Hepatol. 2001;33:1527-1532. 2. Dienstag JL, et al. Gastroenterology. 2003;124:105-117. 3. Liaw YF, et al. N Engl J Med. 2004;351:1521-1531. 4. Yuen MF, et al. J Hepatol. 2003;39:850-855. 5. Nafa S, et al. Hepatology. 2000;32:1078-1088. 6. Mutimer D, et al. Gut. 2000;46:107-113. 7. Thibault V, et al. AIDS. 2002;16:131-133. 8. Torresi J, et al. Virology. 2002;293:305-313.

Efectos adversos asociados al tratamiento con PegIFN

- Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para preveer, detectar y tratar los efectos adversos del tratamiento.
- Los efectos adversos más comunes son: síntomas seudogripales (fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general y mialgias) así como problemas psicológicos como la depresión.



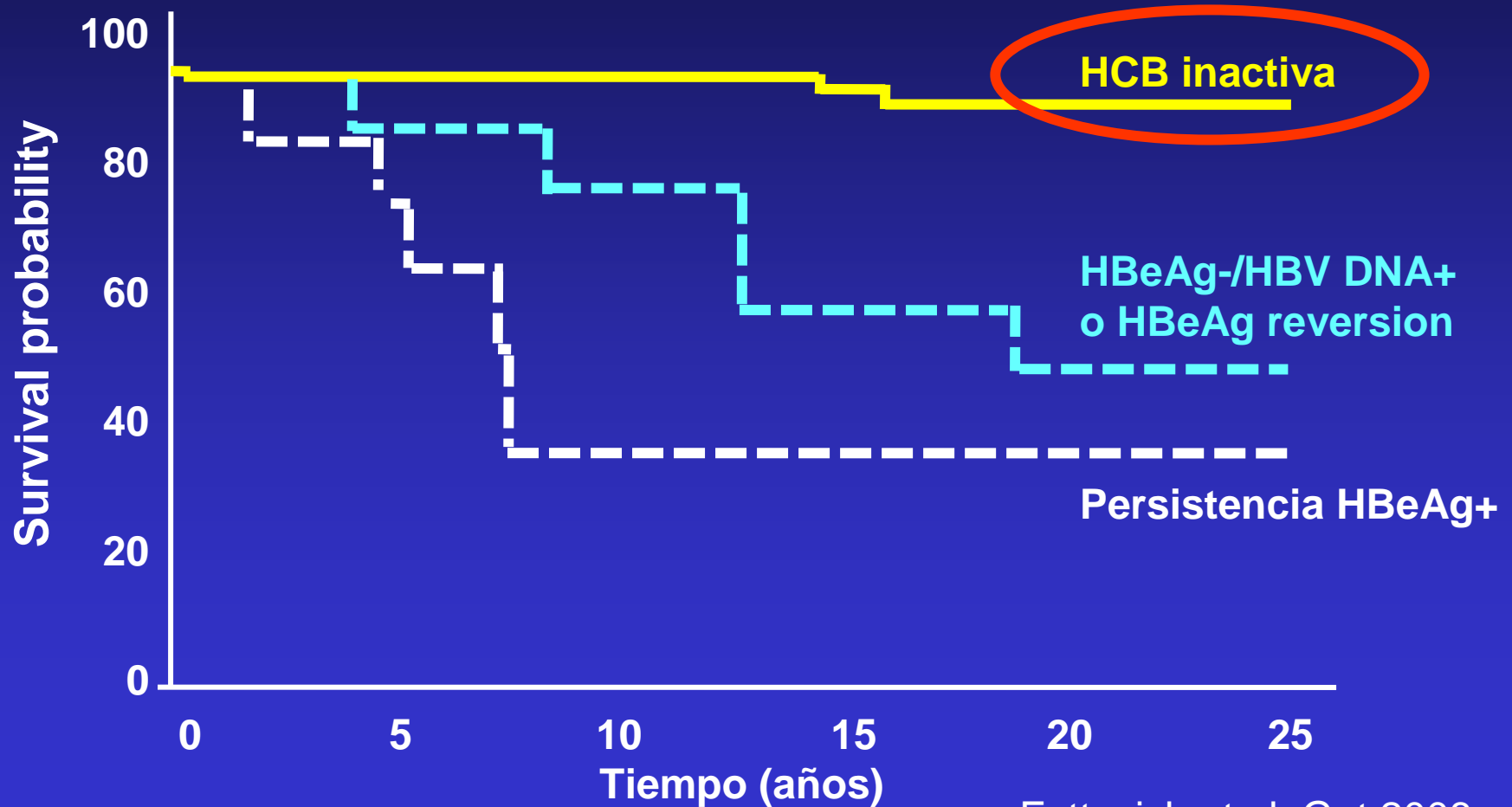
Objetivos del tratamiento frente a la hepatitis crónica VHB en 2009

- Promover una seroconversión HBeAg duradera (postratamiento) y un aclaramiento HBsAg en el huesped
 - Conseguir una hepatitis crónica VHB inactiva
 - Prevenir progresión a cirrosis/Hepatocarcinoma



**Coste-efectivo
¡No perjudicar!**

Tasas de supervivencia a los 25 años en hepatitis crónica VHB no tratada



1 año de PEG-IFN (\pm LAM) en HCB HBeAg +

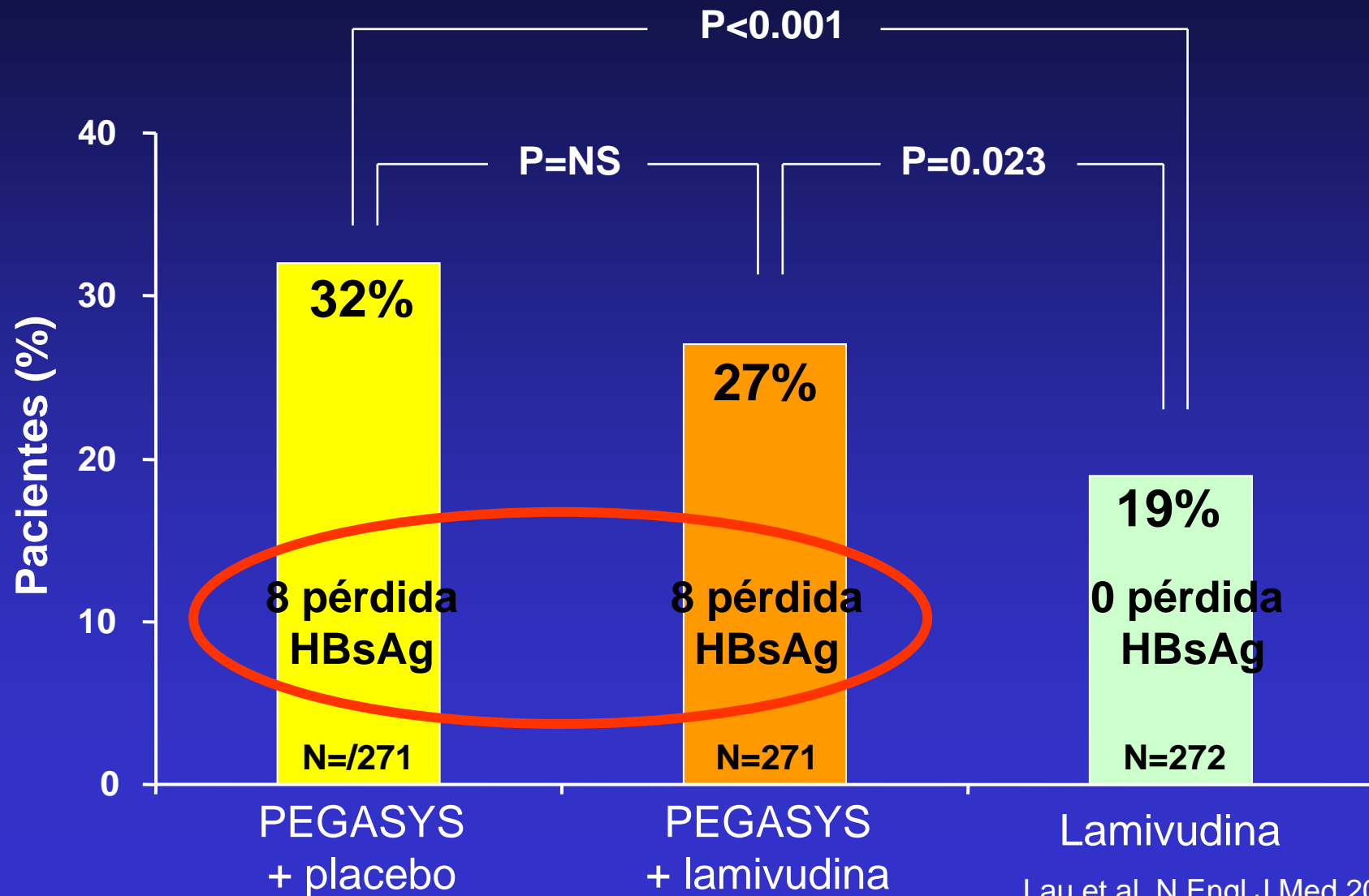
Seroconversión HBeAg

	Durante el tratamiento	6 meses postratamiento
Janssen	25%	29%
Lau	27–24%	27-32%
Chan	38%	36%

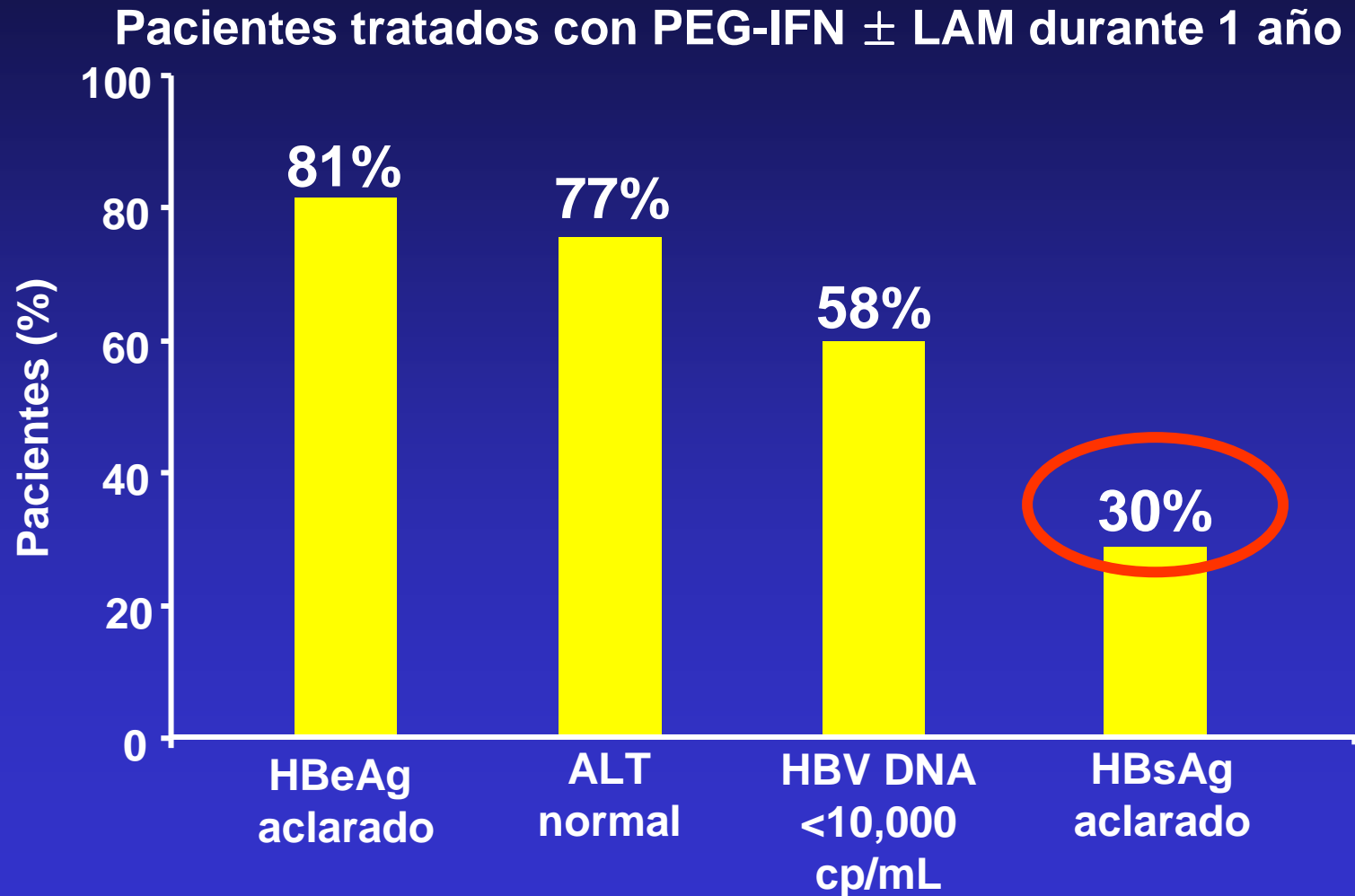
La respuesta es sostenida tras el tratamiento

Janssen et al. Lancet 2005; Lau et al. N Eng J Med 2005; Chan et al. Ann Intern Med 2005

Seroconversión HBeAg 6 meses tras tratamiento



Respondedores* a tratamiento con PEG-IFN en HCB HBeAg +: 3 años de seguimiento

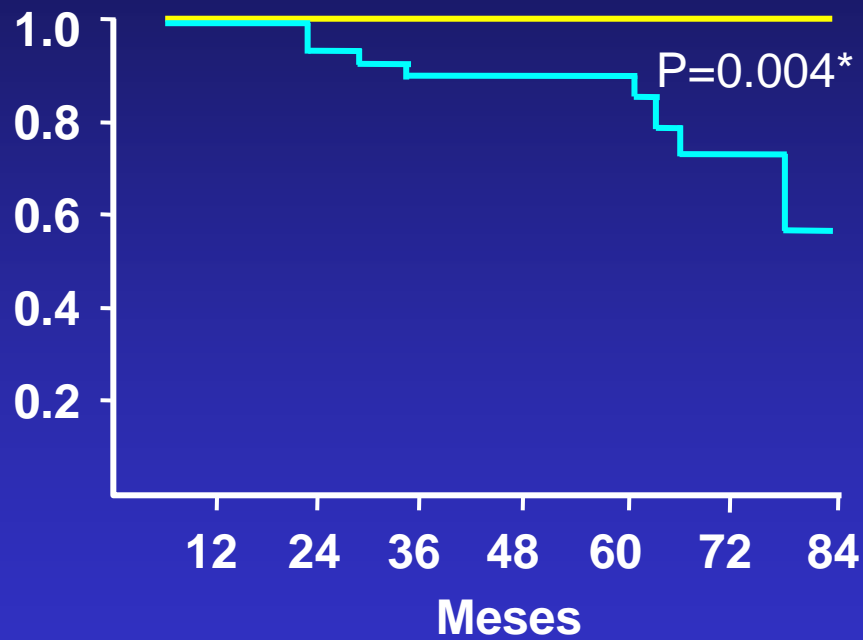


* Pérdida de HBeAg a los 6 meses tras el tratamiento

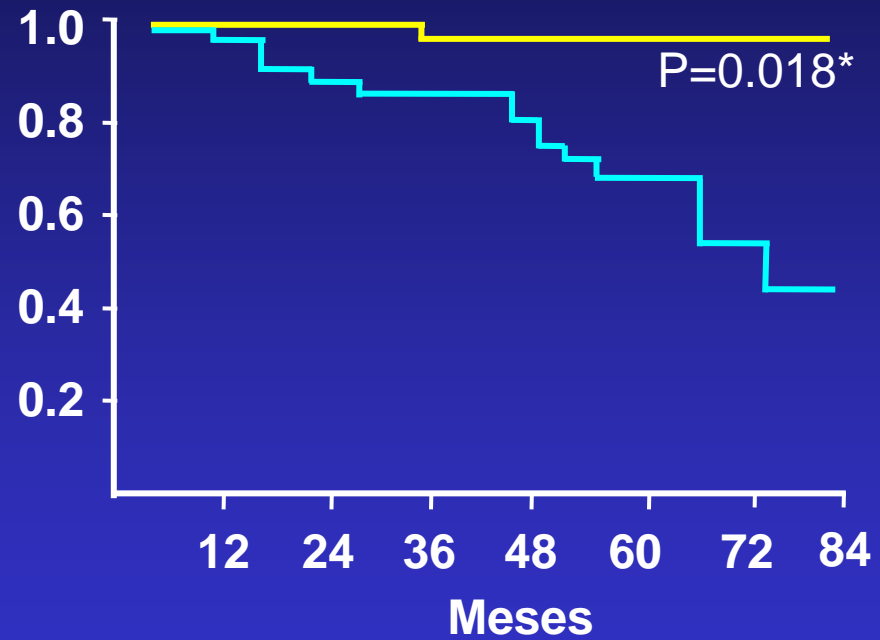
Buster et al. Gastroenterology 2008

Seroconversión HBeAg en respuesta al IFN se asocia con mejoría de la supervivencia

Proporción de pacientes sobreviviendo



Proporción de pacientes libres de complicaciones hepáticas



— IFN α -tratados con HBeAg seroconversión
— IFN α -tratados sin HBeAg seroconversión

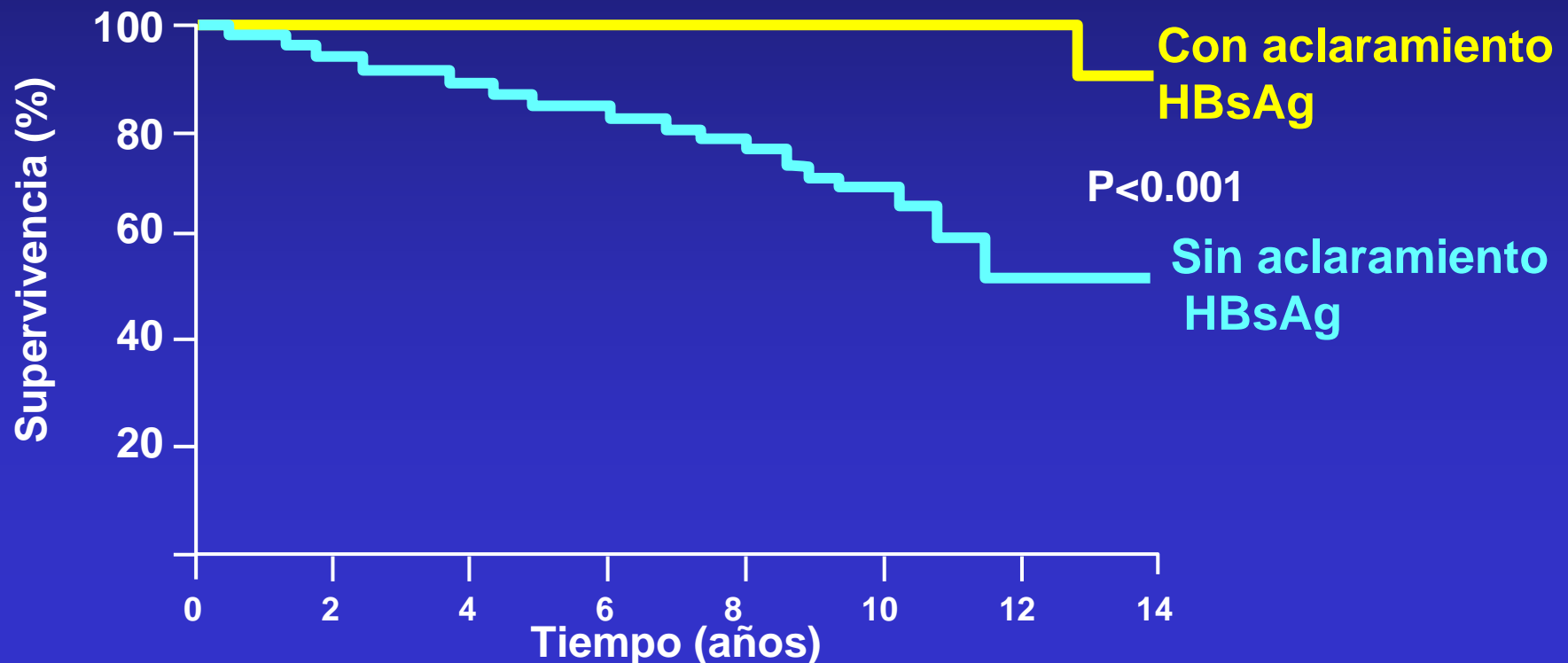
* De acuerdo con el modelo de hazards proporcional

Niderau et al. N Eng J Med 1996

El aclaramiento HBsAg mejora la supervivencia

Supervivencia en pacientes con y sin seroconversión HBsAg

Estudio retrospectivo de 309 pacientes **cirróticos** con una media de seguimiento de 5,7 años



IFN reduce significativamente la incidencia de hepatocarcinoma

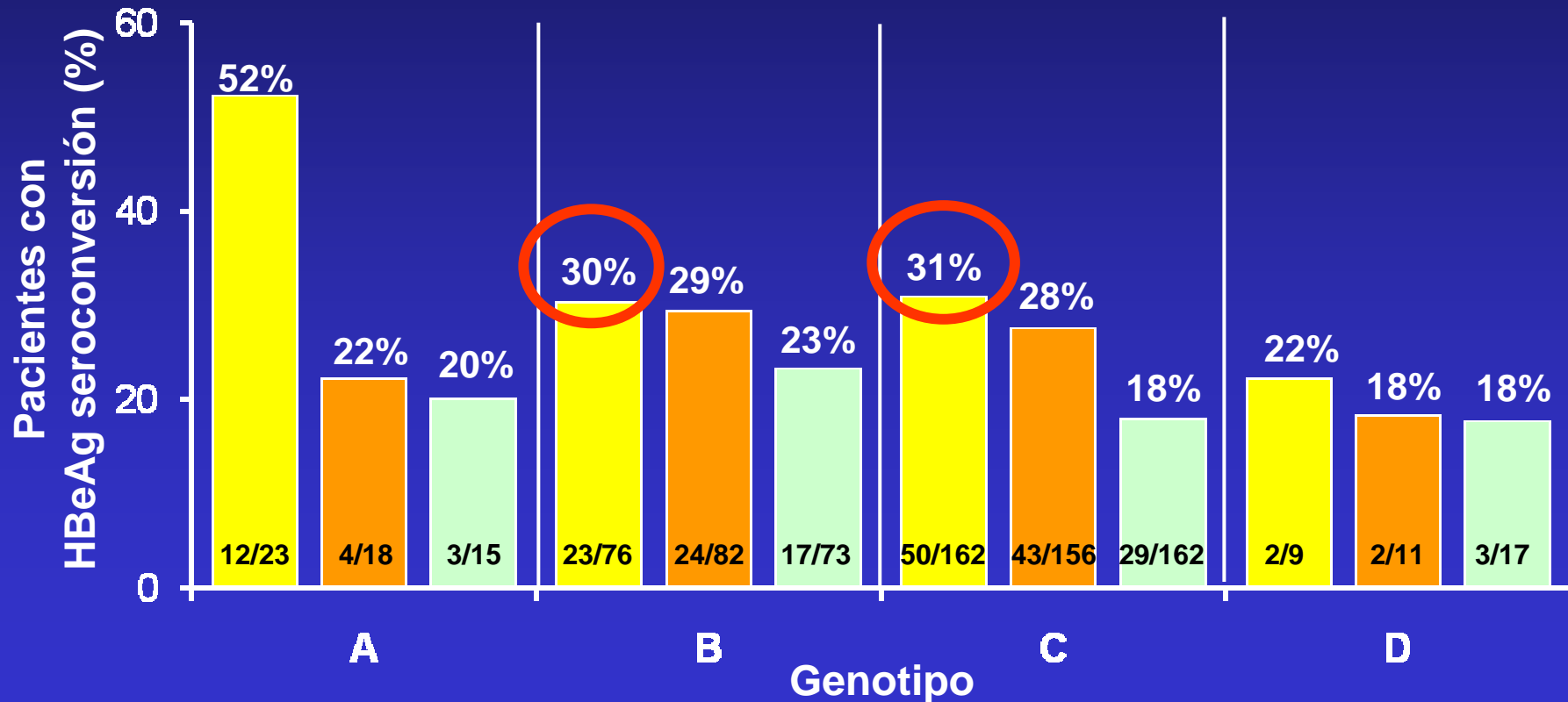
Meta-analysis of 11 ensayos de IFN vs controles no tratados



Pacientes infectados con hepatitis crónica HBeAg + con genotipos B y C responden igual de bien a PEGASYS

■ PEGASYS + placebo ■ PEGASYS + lamivudina ■ Lamivudina

Respuesta es tan buena en genotipo C como en genotipo B



Lau et al. N Engl J Med 2005

Respuesta a PEGASYS en monoterapia de acuerdo con VHB DNA y ALT basal

Seroconversión HBeAg 6 meses tras tratamiento

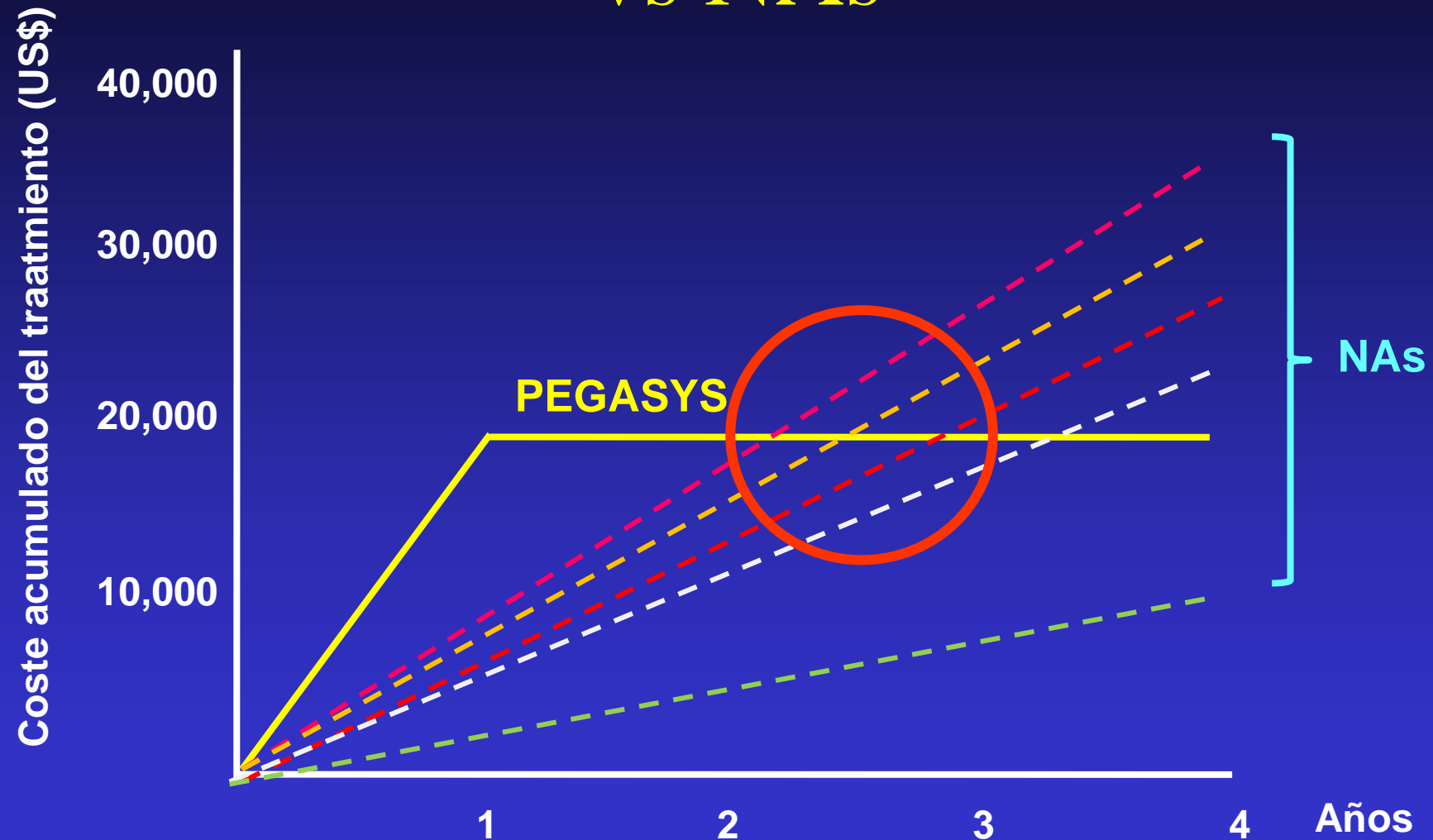
	ALT alta >5 x ULN	ALT media >2–5 x ULN	ALT baja ≤2 x ULN
HBV DNA ≤10 log ₁₀ copias/mL	52% (13/25)	36% (22/61)	32% (18/56)
HBV DNA >10 log ₁₀ copias/mL	28% (8/29)	22% (10/45)	12% (2/17)

¿Cuándo deberíamos considerar PEGASYS?

- Factores basales favorables
 - bajos niveles de DNA VHB y altos niveles de ALT
 - Genotipo A o B > C o D
- Factores demográficos específicos
 - Jóvenes
 - Pacientes que pueden necesitar una terapia limitada en el tiempo
 - Ej: futuro embarazo
- Infección VHC concomitante
- Preferencias del paciente
 - ¡pero, el consejo debe estar basado en datos!

Perrillo, Hepatol 2006 (adaptado de Heathcote)

Coste del tratamiento de PEGASYS vs NAs

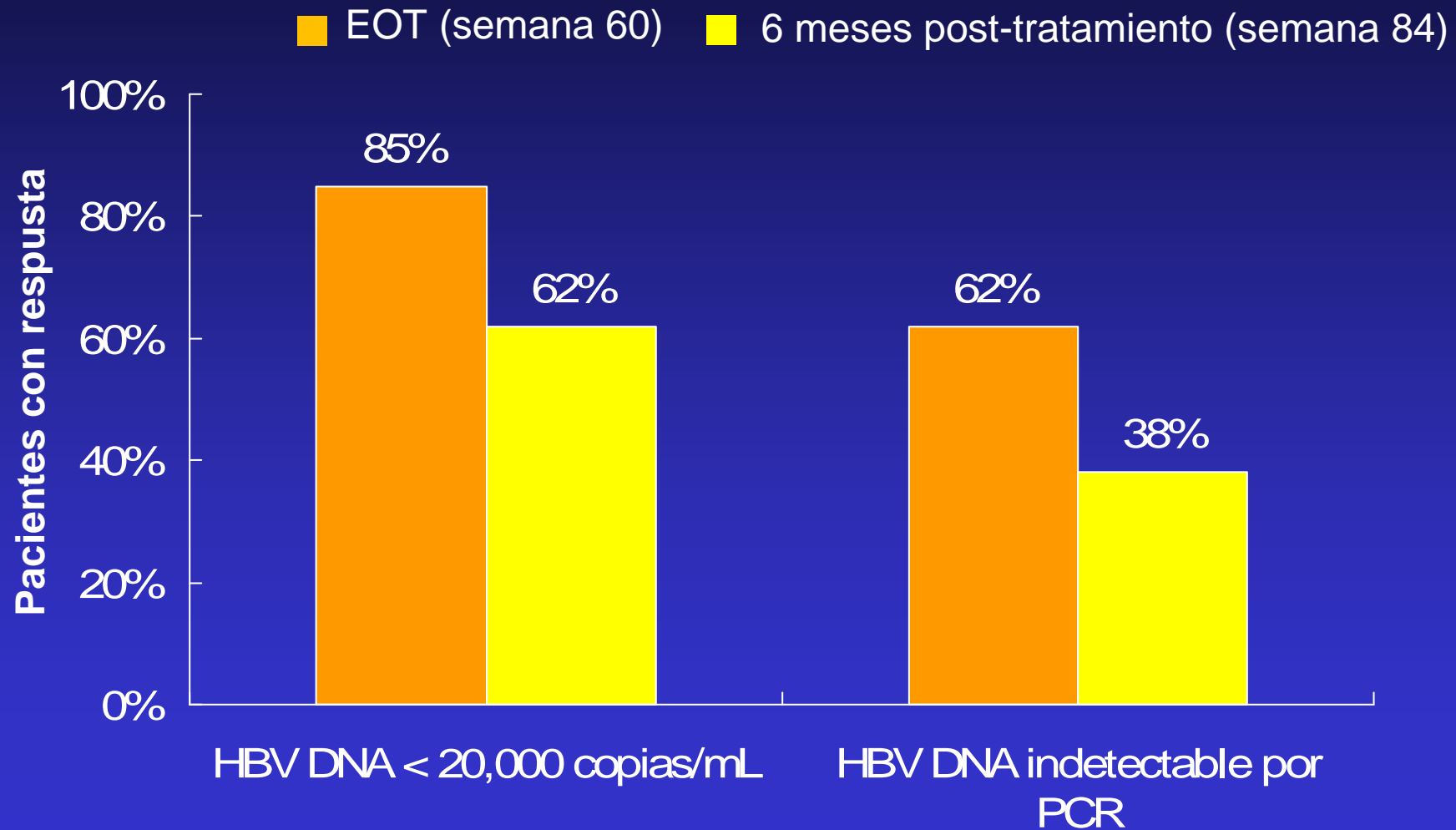


Source: Costs of Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B," an abstract by John B. Wong, M.D., Tufts New England Medical Center, Boston, MA presented at the NIH Meeting; Management of Hepatitis B on April 7, 2006

Extensión de la duración del tratamiento con PEGASYS en pacientes HBeAg-negativo

- N=13 pacientes HBeAg-negativo
 - PEGASYS (N=7) or PEGASYS + LAM (N=6) durante 60 semanas
- Características basales
 - Asiáticos/No Asiáticos = 8/5
 - Genotipo VHB A/B/C = 5/2/6
 - ALT 73 (29–110) IU/L
 - DNA VHB 1.3×10^6 copias/mL

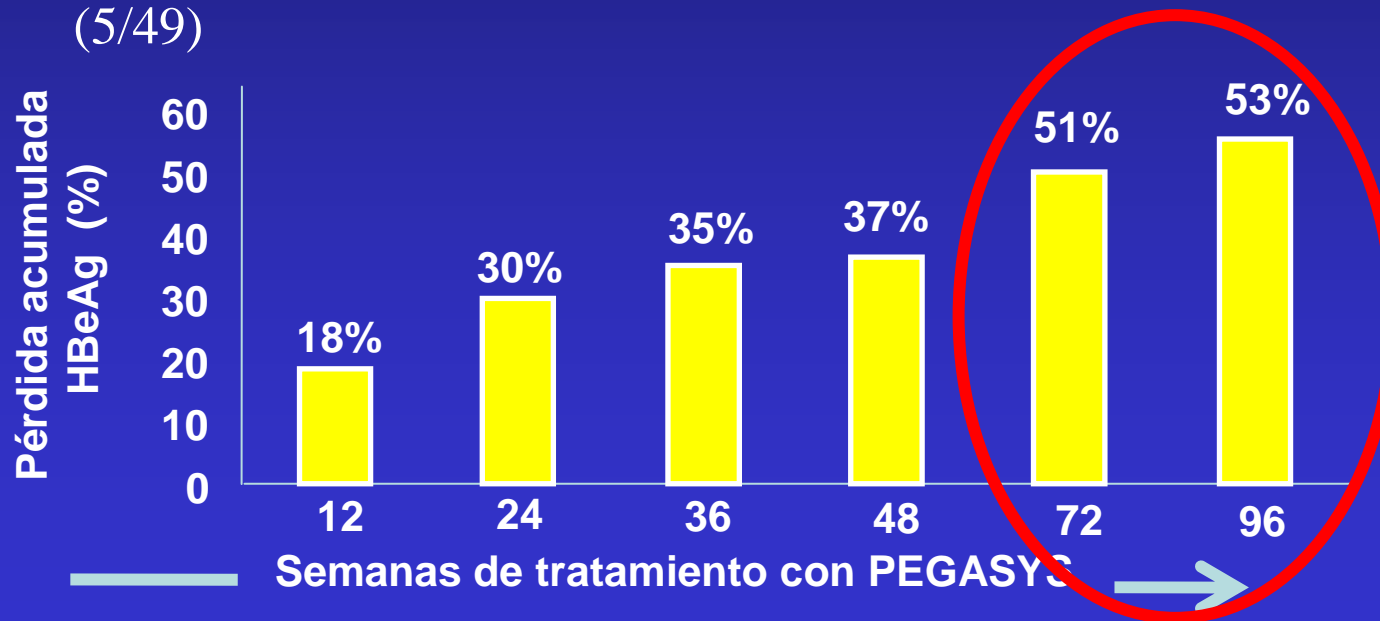
Respuesta DNA VHB: EOT y 6 meses tras el tratamiento



Gish et al. Am J Gastroenterol 2007

Duración extendida del tratamiento

- N=49 Pacientes HBeAg-positivo tratados durante 96 semanas
 - Semana 48:
 - Pérdida de HBeAg = 37% (18/49)
 - Semana 96:
 - Pérdida de HBeAg incrementada al 53% (26/49); HBsAg aclarado en 10% (5/49)



Predictabilidad

El nivel basal de HBs predice La pérdida de HBs Ag en HCB tratada con PegINF alfa-2a y Adefovir

HBs Ag basal <2,25 logU/l predice el aclaramiento de HBs Ag con un VPP75%

	<u>Pérdida de HBs Ag</u>	<u>Anti HBs</u>
Final de tratamiento	8/55 (15%)	7/51 (13%)
Final del seguimiento	8/46 (17%)	8/46 (17%)
Seguimiento prolongado	10/46 (22%)	8/46 (17%)

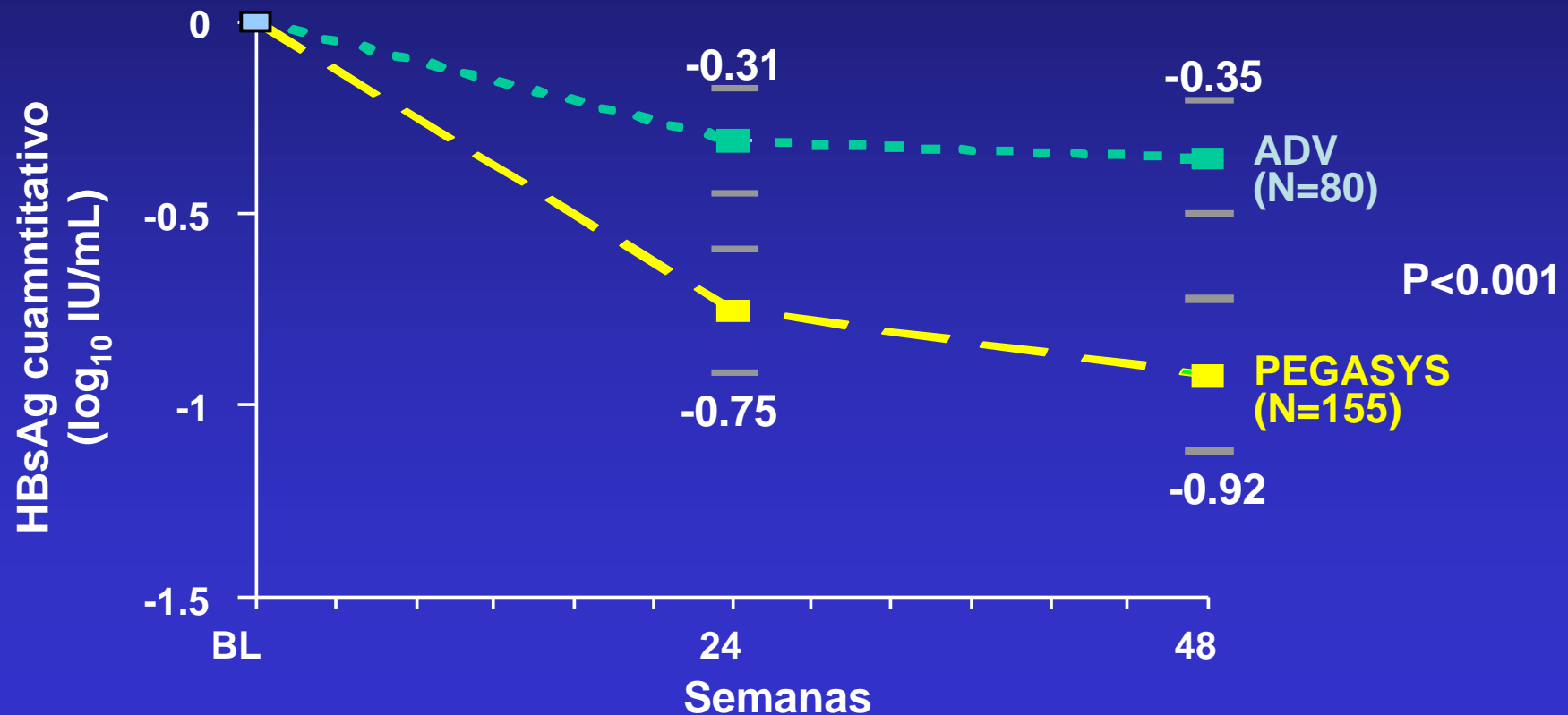
Relevancia del nivel de HBsAg como marcador de respuesta al tratamiento con IFN

- ¿Porqué HBsAg?
- Marcador sérico = fácil de medir
 - Se correlaciona con el cccDNA
 - Refleja el número de células infectadas en el hígado
- Indicador apropiado de respuesta inmunológica en tratamientos basados en IFN
- Aclaramiento HBsAg = curación

Mayor declinar de HBsAg con PEGASYS vs ADV en pacientes con fracaso previo con NAs

Reducción media en HBsAg desde la basal

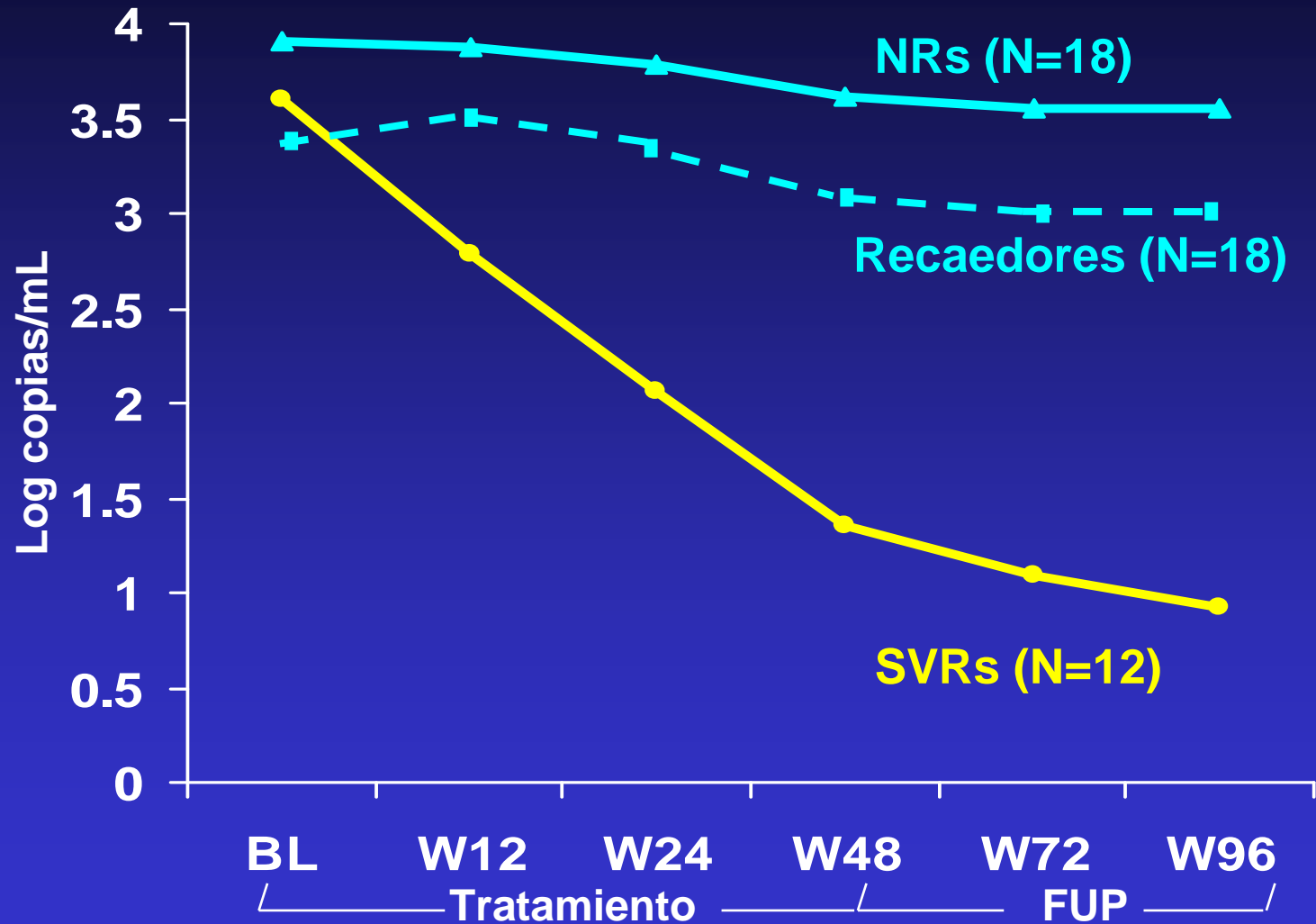
Pacientes con mutación LAM-YMDD



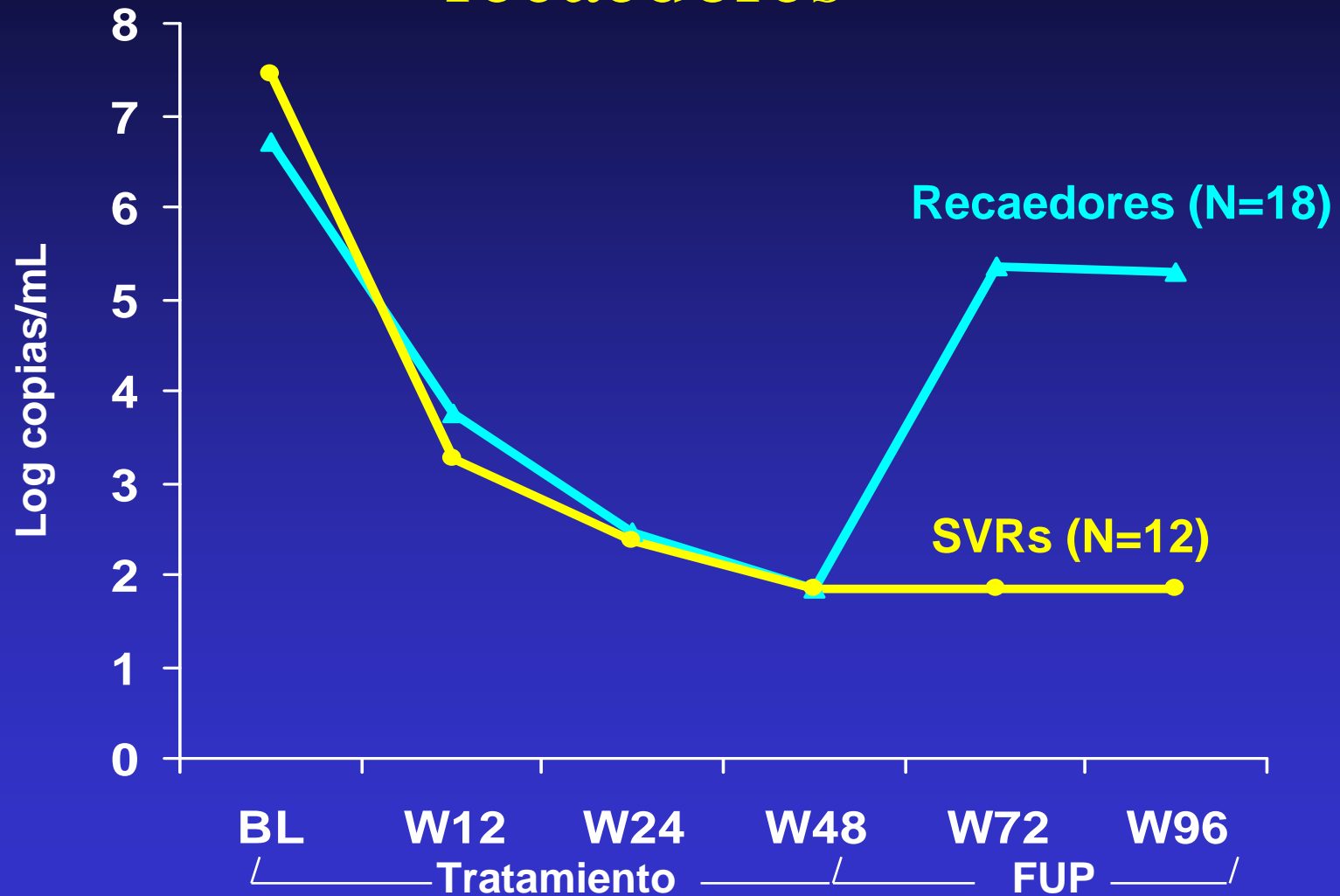
Hou et al. AASLD 2008; Hou et al. APASL 2009

Monitorizar los niveles de HBsAg durante el tratamiento puede diferenciar pacientes con respuesta sostenida, pacientes no respondedores y pacientes recaedores

Nivel de HBsAg: SVRs vs. No respondedores



Niveles de DNA VHB: SVRs vs. recaedores



La monitorización de los niveles de HBs Ag durante el tratamiento predice la respuesta al PegINF alfa-2a en pacientes con HCB HBs Ag +

	Niveles HBs (UI/ml)					
	Semana 12, N= 510			Semana 24, N= 513		
	<1500	1500-20.000	>20.000	<1500	1500-20.000	>20.000
% Pacientes con respuesta	21%	55%	24%	32%	52%	16%
6 meses Postrat	51%	29%	16%	50%	24%	11%
12 meses Postrat	55%	35%	24%	51%	32%	19%

Lau et al. EASL 2009. Abstract 917

La cinética temprana del HBsAg puede predecir el éxito a largo plazo del tratamiento con PegIFN

- El descenso del HBsAg a la semana 12 se asocia con una respuesta sostenida al tratamiento en pacientes HBeAg + y HBeAg -
- La monitorización de HBsAg podría servir para identificar
 - Pacientes con potencial respuesta favorable a largo plazo
 - Pacientes posiblemente no respondedores
 - Quienes podrían beneficiarse de tratamientos alternativos

Lau GK, et al. APASL 2009. Abstract PE083. Moucari R, et al. Hepatology. 2009;49:1151-1157. Brunetto MR, et al. Hepatology. 2009;49:1411-1150. Moucari R, et al. J Hepatol. 2009;50:1084-1092. Perillo RP. Hepatology. 2009;49:1063-1065.

Conclusiones

- IFN tiene una acción dual con propiedades antivirales e inmunomoduladoras
- Puede conseguir una hepatitis crónica VHB inactiva
 - Respuesta estable
 - PEGASYS cuesta más inicialmente, pero su coste es equivalente a las terapias orales después de 2–3 años.
- El aclaramiento de HBsAg es significativamente mayor con PEG-IFN en pacientes seguidos después del tratamiento
- La monitorización de los niveles de HBs Ag durante el tratamiento puede predecir la respuesta del tratamiento a largo plazo