

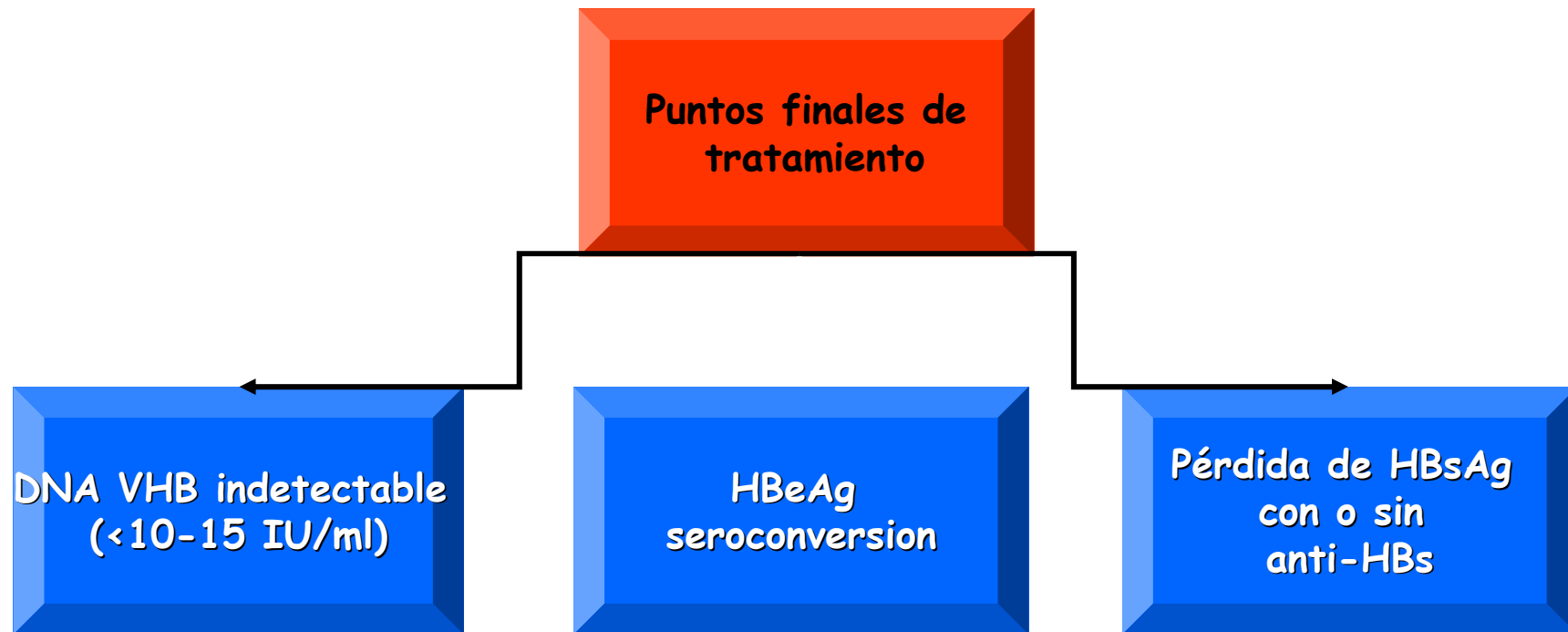
VJornadas de Hepatitis Víricas Grupo Ghevi

Resistencias en el tratamiento de la hepatitis crónica VHB

Francisco Jorquera
Complejo Asistencial Universitario
de León.

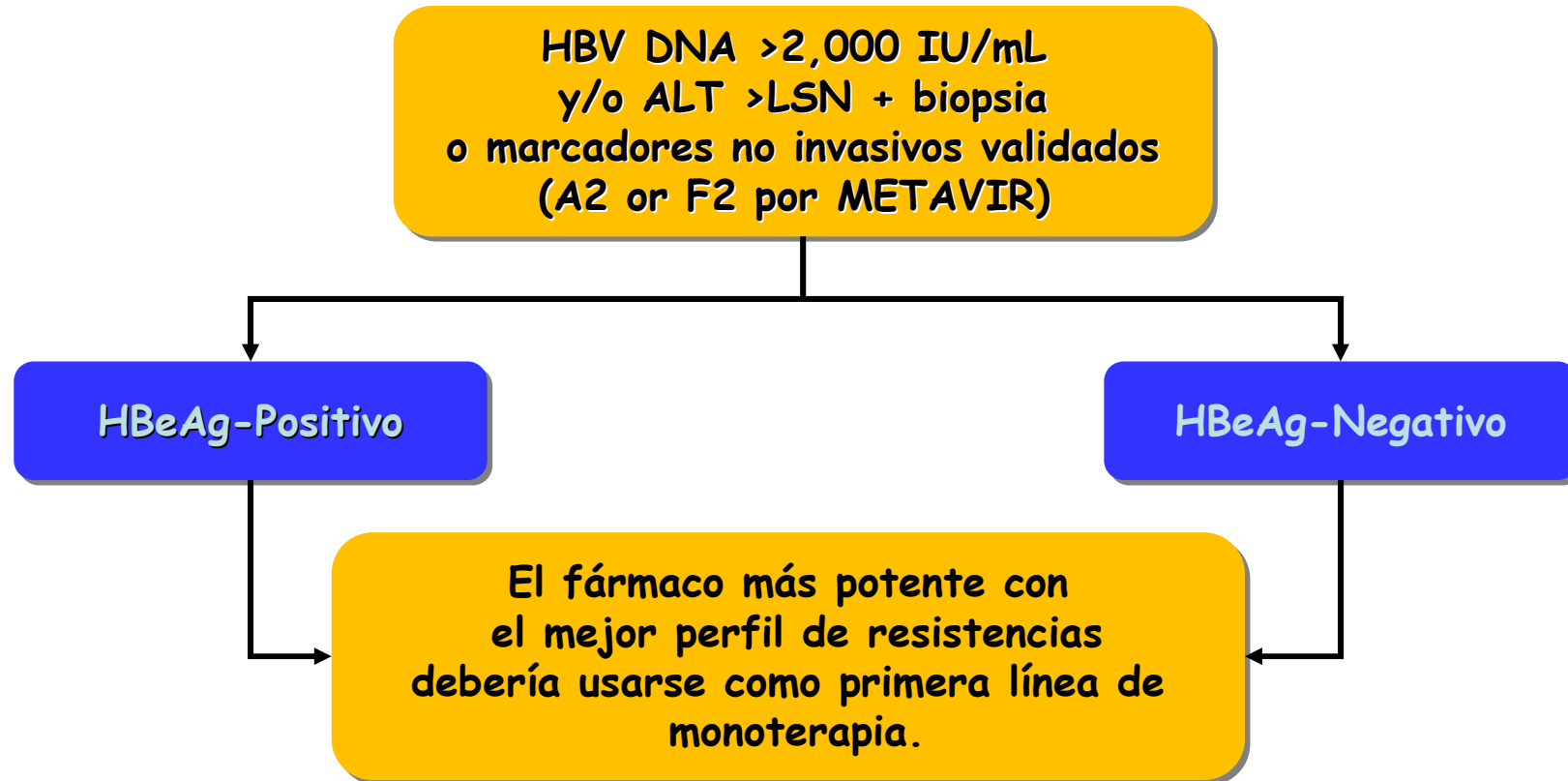
Barcelona, 2 Junio 2010

Objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica VHB



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

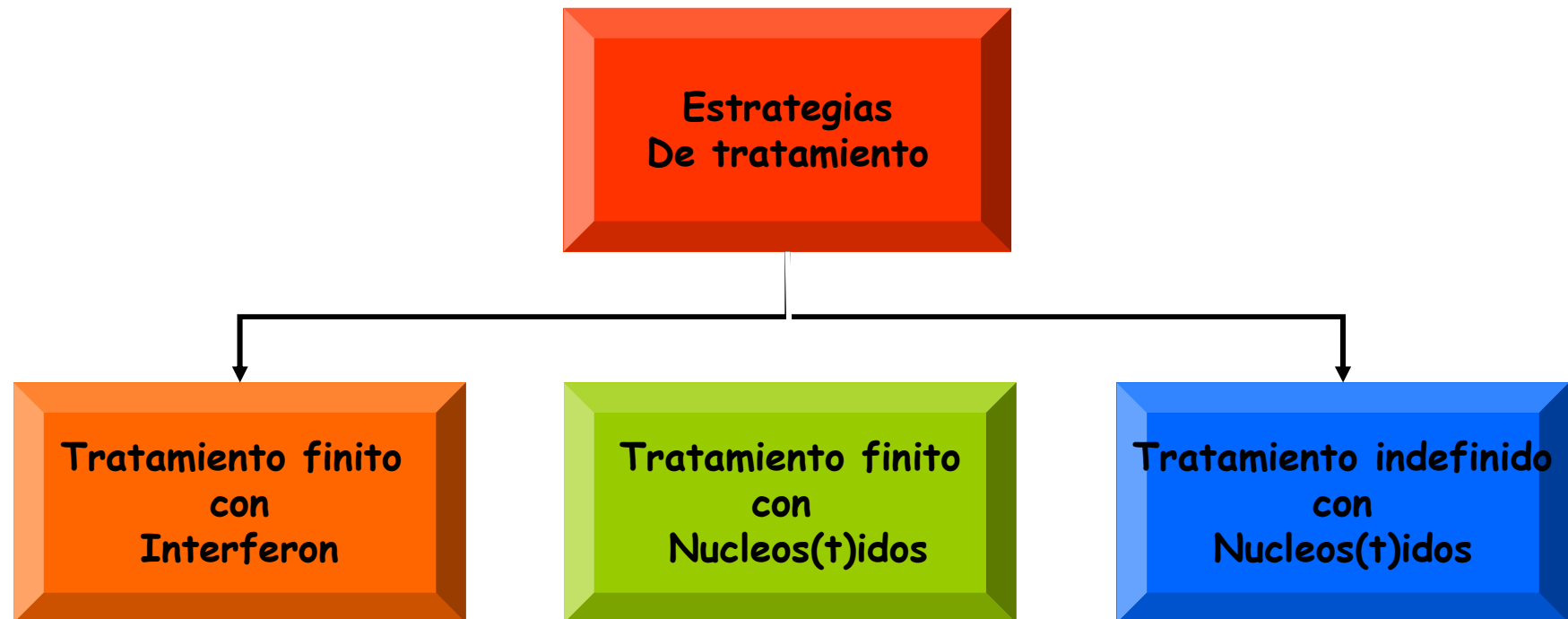
Indicacion de primera línea de tratamiento Algoritmo



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.

Estrategias de tratamiento



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

Factores que influyen en la elección de un tratamiento con Peginterferón o con un agentes oral

Elección de Peginterferon

- Genotipo A y B
- Bajos niveles de DNA
- Altos valores de GPT
- Deseos de fijar una duración del tratamiento e impedir resistencias

Elección de un Agente oral

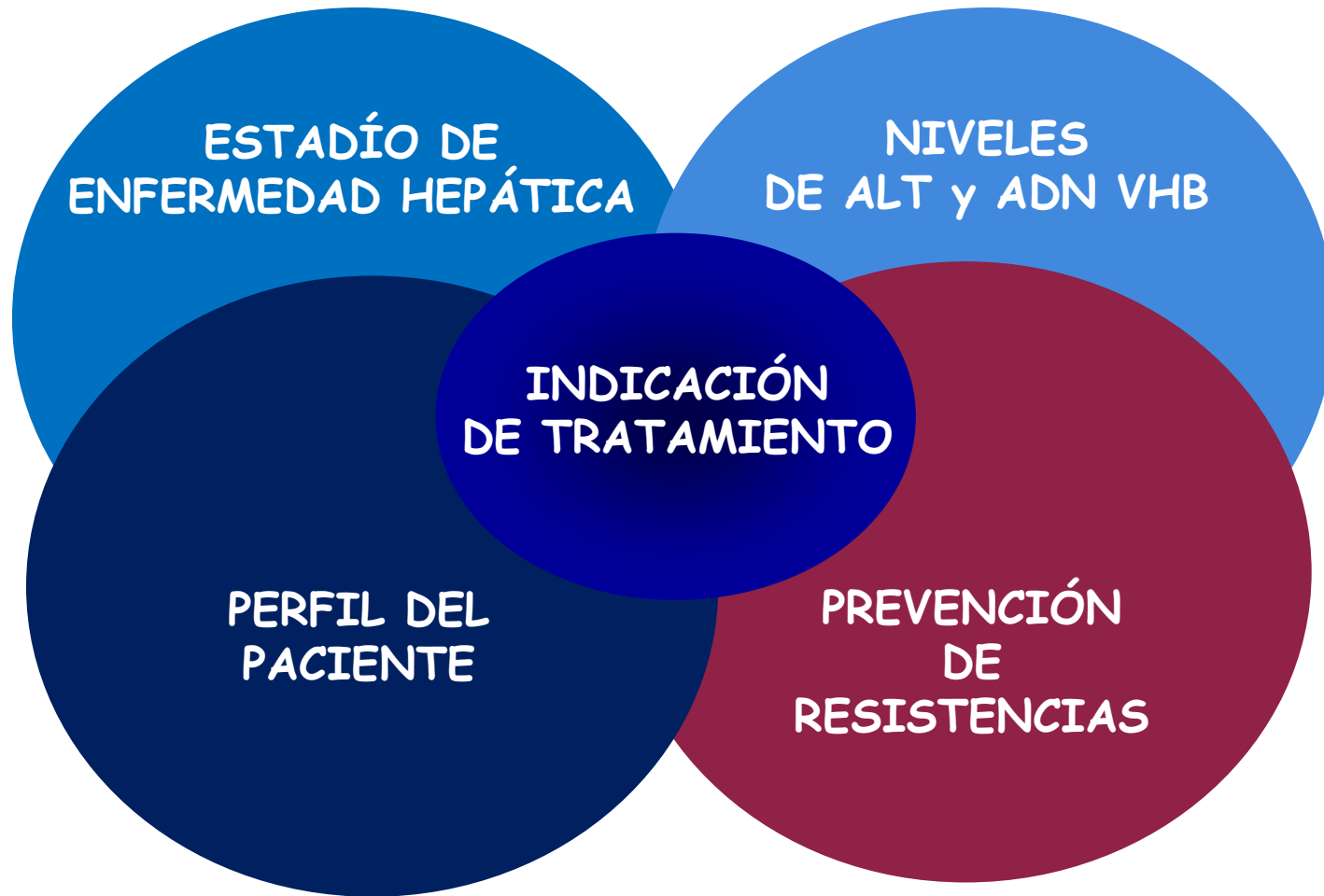
- Todos lo genotipos
- Todos los niveles de DNA
- Cualquier nivel de GPT
- Tolerabilidad y seguridad

Los pilares del éxito de la terapia



Lok AS and McMahon BJ. Hepatology 2009;50:661-2.

Indicación de tratamiento: Una decisión integrada



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

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

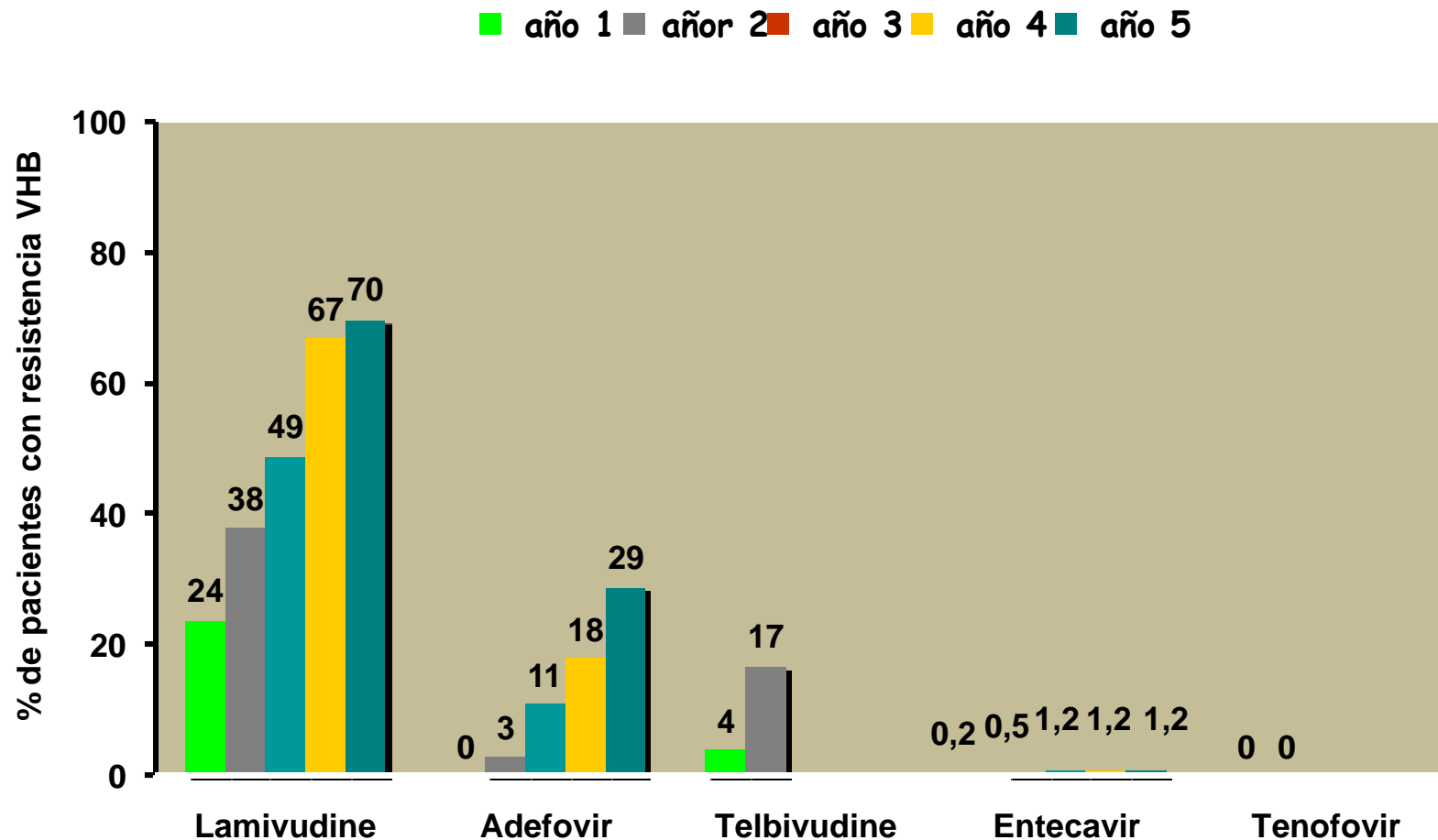
Resultado	Descripción
Viroológico	Tasas de seroconversión HBeAg reducidas ^[1] Breakthrough y rebote virológico ^[2]
Bioquímico	Breakthrough bioquímico ^[2]
Histológico	Progresión histológica de la enfermedad ^[2,3]
Clínico	Brotos de reagudización, decompensación hepática, muerte ^[4,5] Incremento de 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. *Hepatology*. 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.

Perfiles de resistencia a los fármacos anti-VHB

Fármacos	Potencia antiviral	Barrera a la resistencia
Adefovir	+	Baja
Lamivudina	++	Baja
Telbivudina	+++	Baja
Entecavir	+++	Alta
Tenofovir	+++	Alta
Tenofovir +FTC	+++	Alta

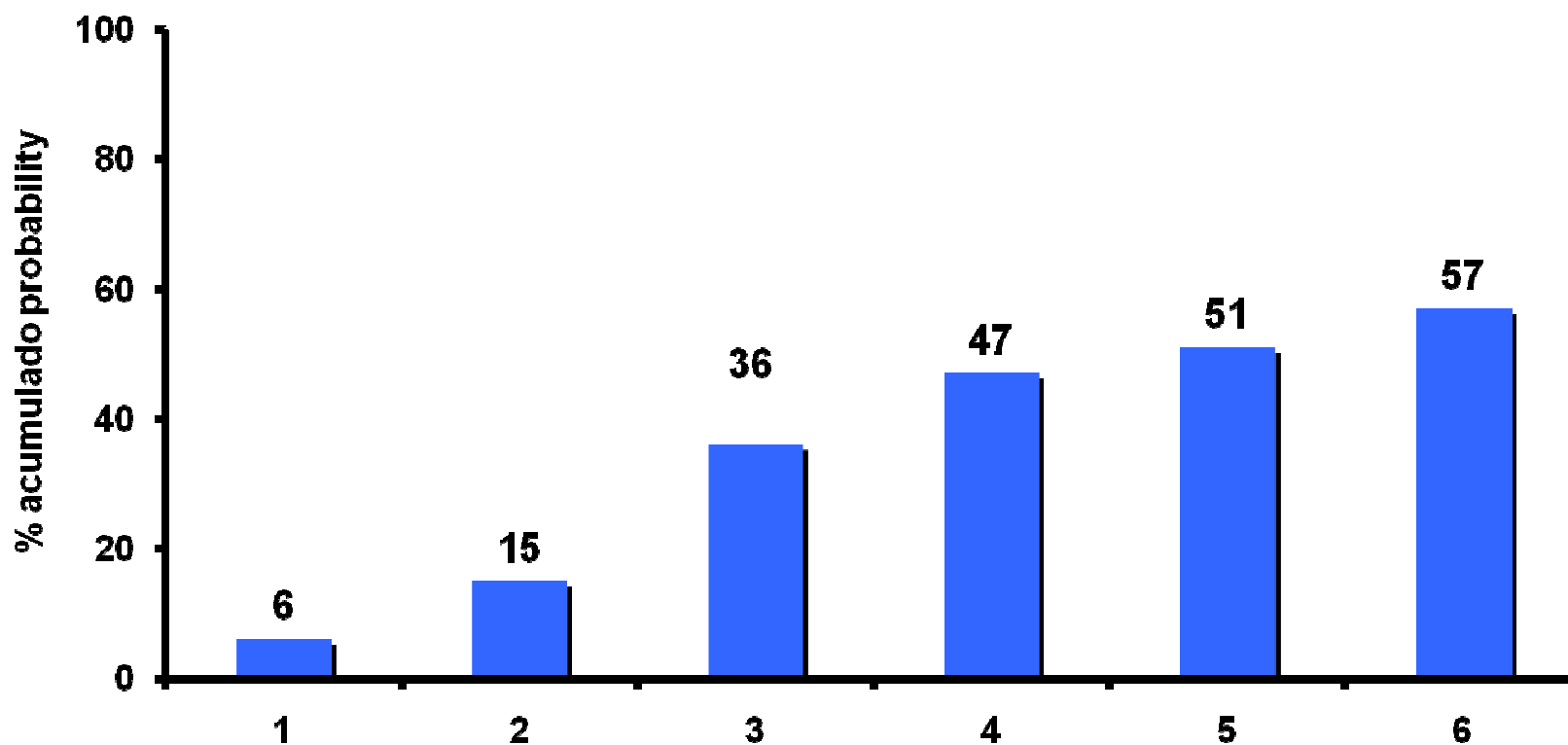
Incidencia acumulada de resistencia VHB en ensayos de registro en pacientes NUC-Naive



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

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

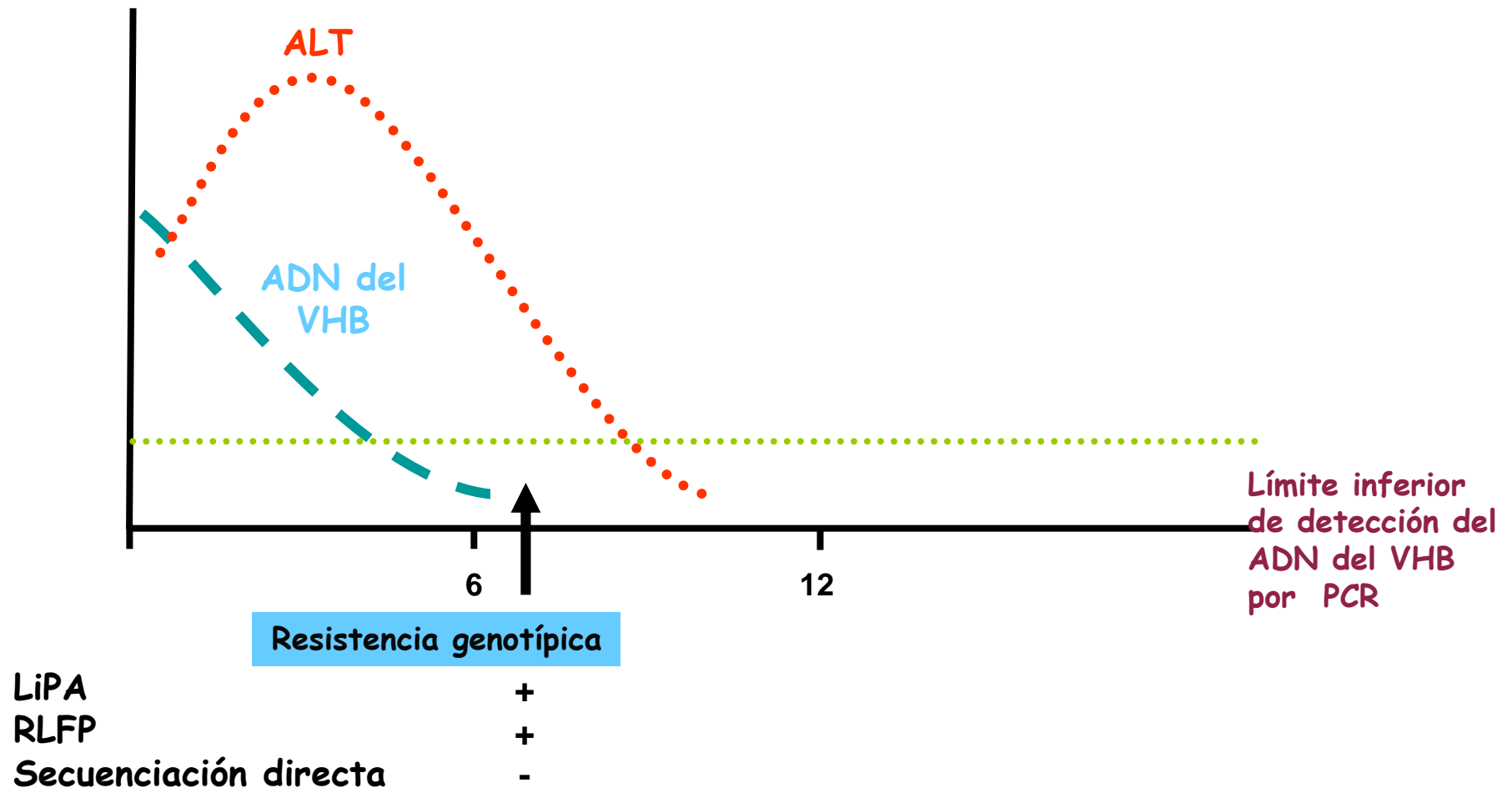
Probabilidad acumulada de resistencia a Entecavir a lo largo de 6 años en una cohorte de pacientes eAg-Positivo y eAg-Negativo resistentes a Lamivudina



■ Basal, N=187 → Año 6, N=29

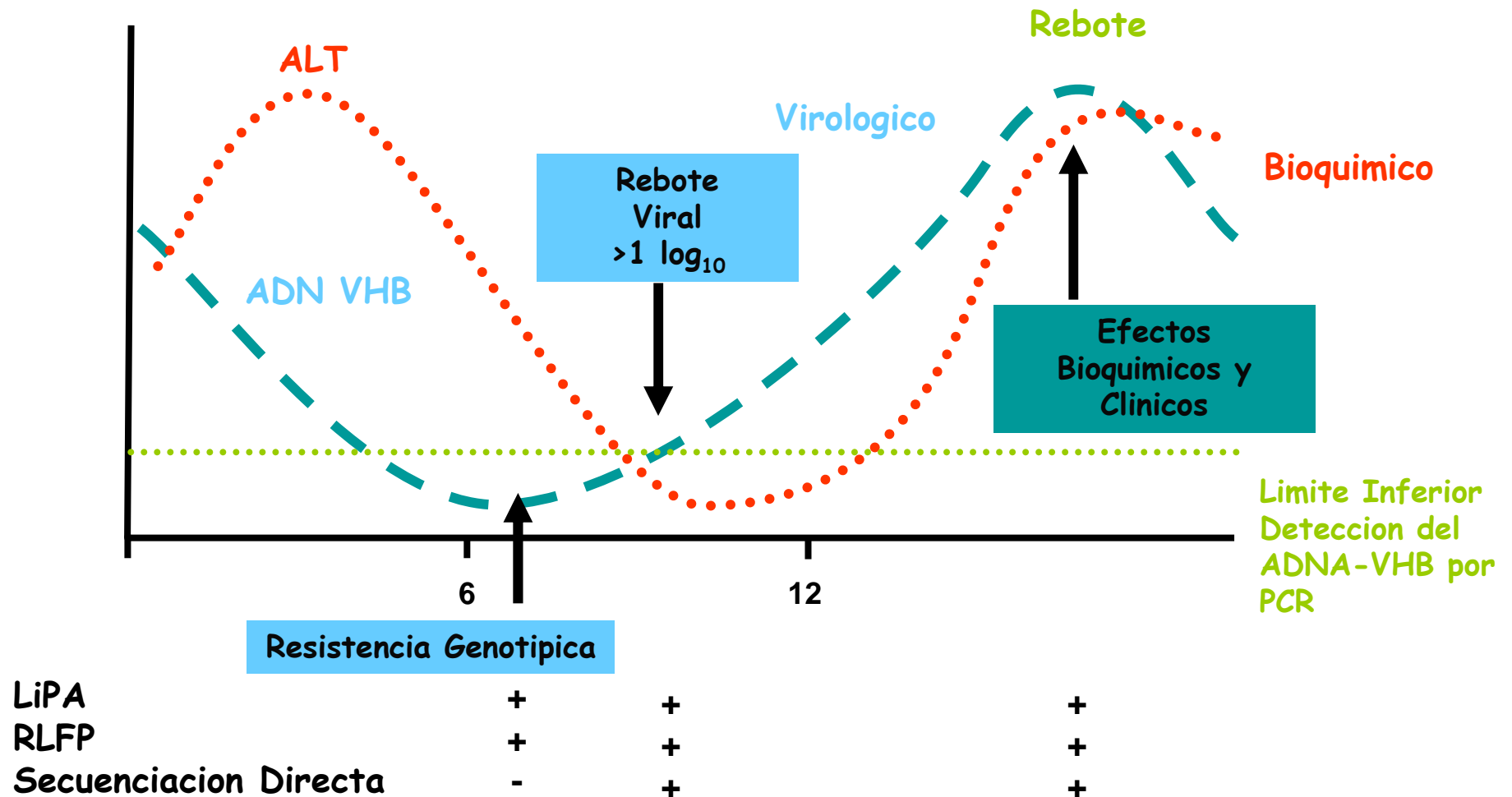
Tenney D, et al. EASL 2009 #.

La resistencia genotípica precede a la reactivación bioquímica y clínica



Lok A & McMahon B. J. Hepatol. 2007;45:507-39.

La resistencia genotípica precede a la reactivación bioquímica y clínica

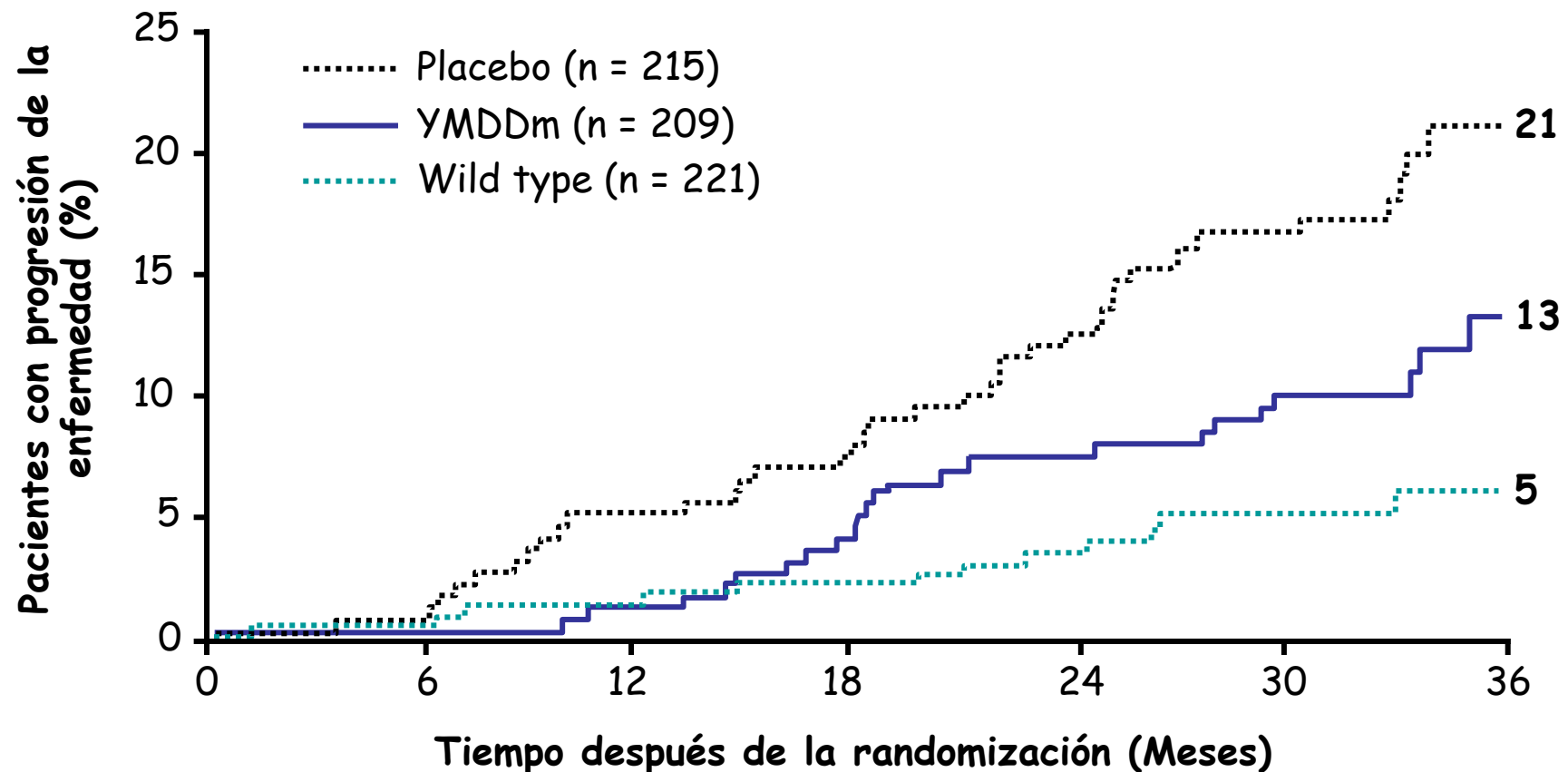


Lok A & McMahon B. J. Hepatol. 2007;45:507-39.

Efectos de la resistencia a Lamivudina (sustitución M204) en la respuesta a un año

	M204V/I presente	P	M204V/I ausente
Respuesta Histológica	43/84 (51%)	NS	199/324 (61%)
Seroconversión Hbe Ag	8/100 (8%)	<0,006	75/363 (21%)
Mantener Respuesta ALT	28/96 (29%)	<0,001	192/279 (69%)
Mantener Respuesta DNA VHB	15/99 (15%)	<0,001	188/346 (54%)

La resistencia a la Lamivudina se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad hepática



Liaw YF, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-1531.

Resistencias multifármaco

- Adición secuencial de mutaciones resistentes sobre el mismo genoma viral
- Son promovidas con monoterapia secuencial
Especialmente usando fármacos con las mismas características estructurales
- Son necesarios los test de resistencia a fármacos para decidir y monitorizar la terapia
 - rtA181T
 - rtA181T+rtN236T
 - rtA181T+rtN236T+rtI233V+rtM250L

Respuesta virológica en pacientes con resistencia a la lamivudina tratados añadiendo Adefovir

Respuesta virológica	Mes 12 (n:145)	Mes 24 (n:212)	Mes 36 (n:78)	Mes 48 (n:39)
DNA indetectable	61%	70%	79%	82%
Rotura de la respuesta virológica	0	0	0	0
Substituciones resistentes				
N236T	0	0	0	0
A181V	0	0	0	0
A181T	1	1	1	0
Media	1	1	1	0

Resistencias cruzadas

- Resistencia a fármacos a los cuales el virus nunca ha sido expuesto
- Mutaciones resistentes seleccionadas por fármacos que pueden disminuir la actividad de otros fármacos
 - Esta posibilidad debería tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento
- La resistencia cruzada es más común cuando se comparten similitudes estructurales
- Cualquier cambio en el tratamiento, habitualmente la combinación o estrategia de añadir, debería llevarse a cabo con fármacos sin resistencia cruzada con el fármaco previamente fallido

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

Resistencias Cruzadas

	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Tipo salvaje	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Verde = sensible Rojo = resistente Naranja = susceptibilidad reducida

1. *EASL J Hepatol* 2009;50:227-42. 2. Zoulim and Locarnini. *Gastroenterology*. 2009 in press

Patrón de resistencia: la resistencia cruzada puede limitar la eficacia del tratamiento

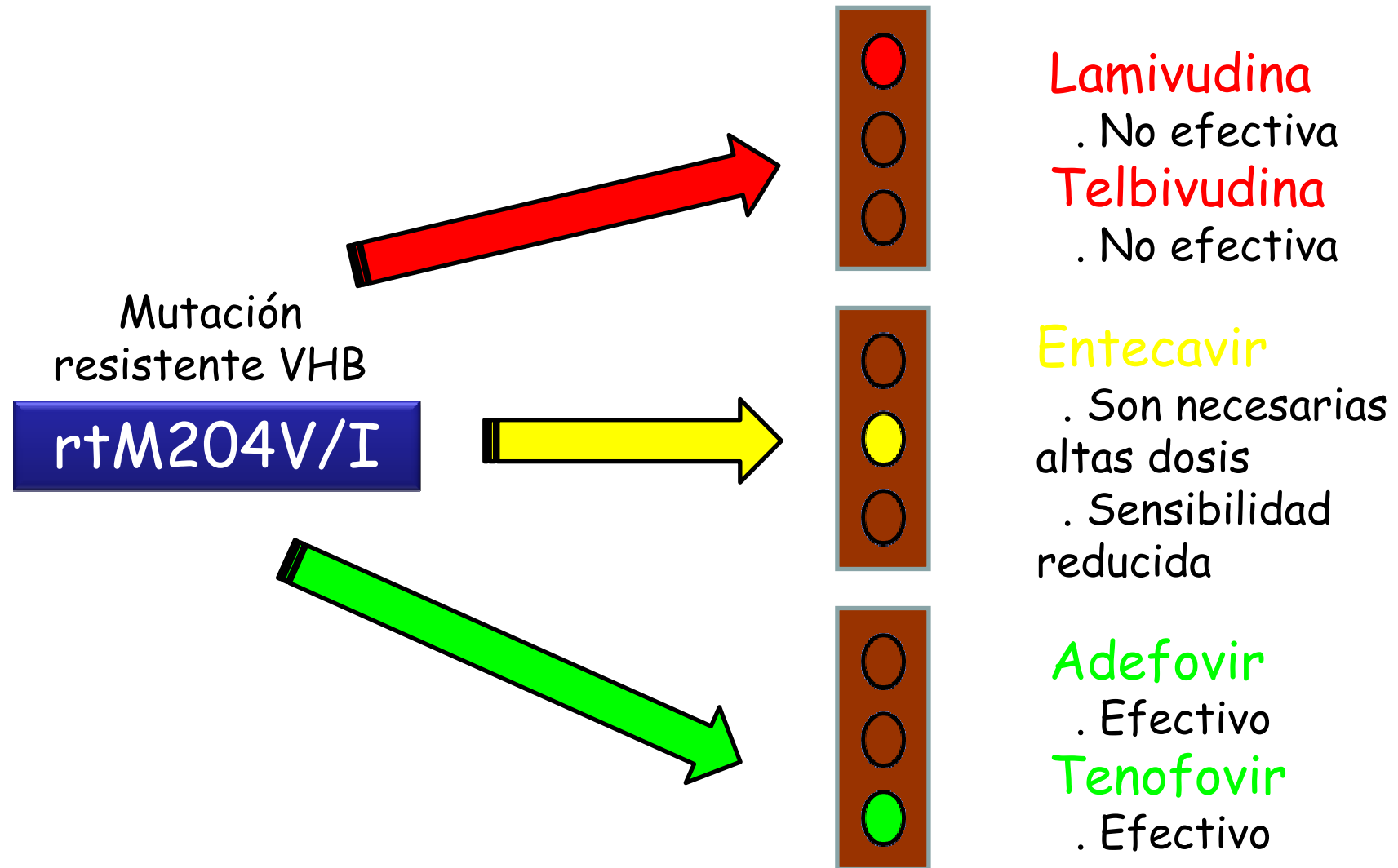
	Mutación resistente ¹			
	LVD/LdT-resistente (L180M ± M204V/I)	ADV-resistente (N236T)	ADV-resistente (A181T/V)	ETV-resistente (T184 or S202 or M250 ± M204V/I [L180M])
La mutación confiere algún grado de sensibilidad reducida a los fármacos listados*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entecavir ▪ Telbivudina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofovir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lamivudina ▪ Tenofovir ▪ Telbivudina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lamivudina ▪ Telbivudina
Fármacos que permanecen activos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adefovir ▪ Tenofovir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entecavir ▪ Lamivudina ▪ Telbivudina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entecavir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adefovir ▪ Tenofovir

* Impacto en la sensibilidad; resultados de acuerdo a análisis de laboratorio, no en estudios en pacientes

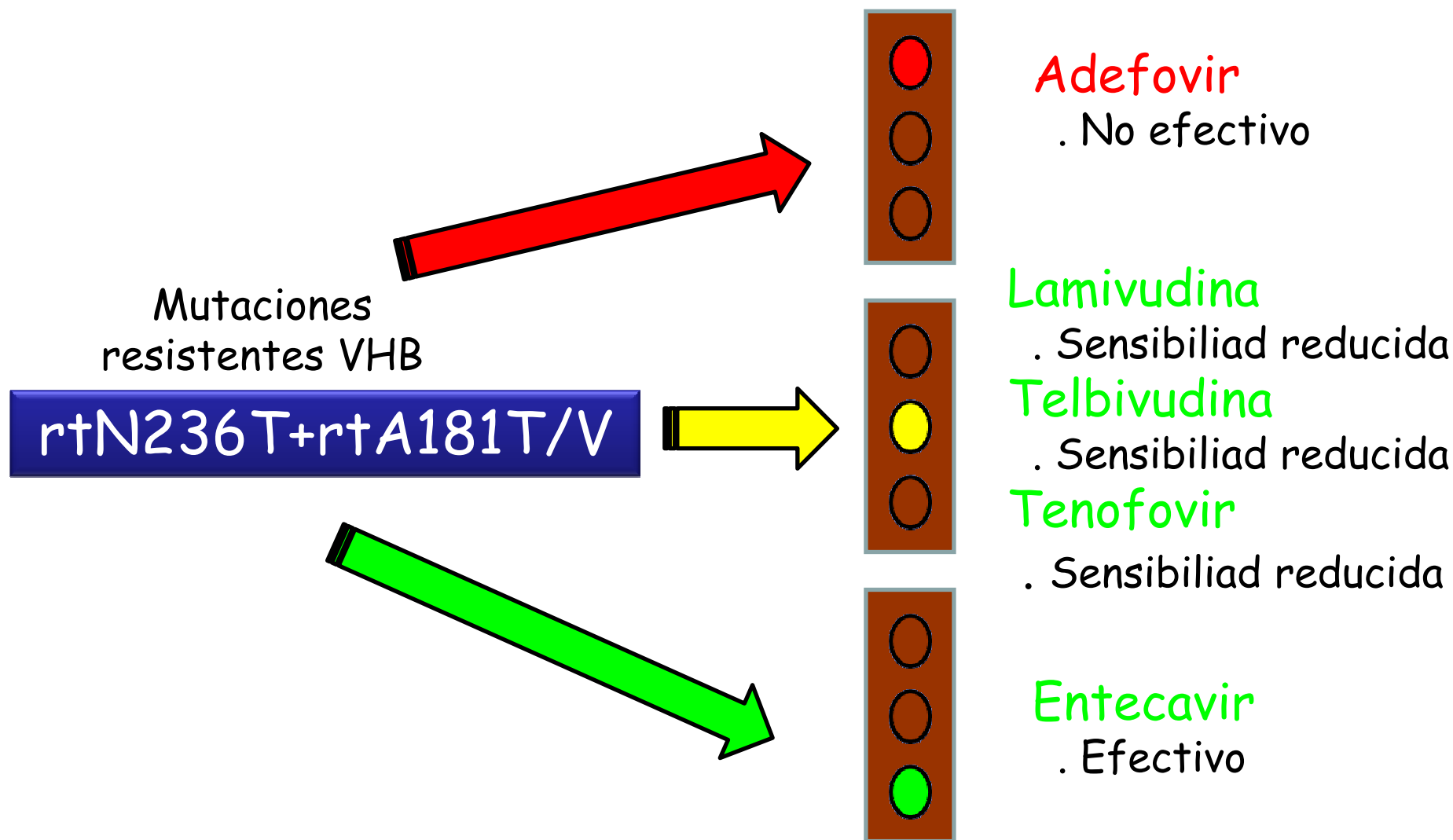
Resistencia del tenofovir no determinada debido a la ausencia de tratamientos más allá de la semana 72²

1. Adapted from Zoulim F and Locarnini S. *Gastroenterology*. 2009;137:1593-608. 2. Snow-Lampart A et al. 60th AASLD, October 30-November 3, 2009; Boston, MA, USA. Abstract 480. Available at: http://www.natap.org/2009/AASLD/AASLD_34.htm (Accessed April 2010).

Patrón de mutación vírica



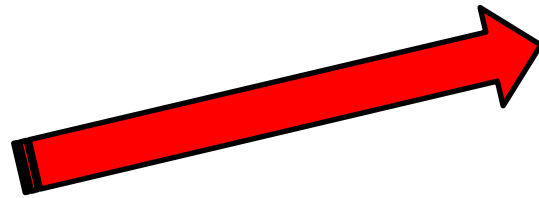
Patrón de mutación vírica



Patrón de mutación vírica

Mutaciones
resistentes VHB

rtL180M+rt
M204V+T18
4 o S202 O
M250



Entecavir

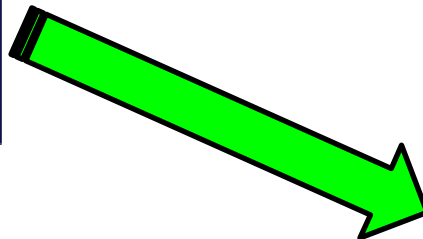
. No efectivo

Lamivudina

. No efectiva

Telbivudina

. No efectiva



Adefovir

. Efectivo

Tenofovir

. Efectivo

Peginterferón en la hepatitis crónica VHB

- Permite un tratamiento limitado en el tiempo
- No genera resistencias
- No ha sido evaluado específicamente en pacientes con resistencias a agentes orales

Recomendaciones de la EASL para el control de las resistencias del VHB

Lamivudina	<ul style="list-style-type: none">• Añadir tenofovir (o adefovir, si no se dispone tenofovir)
Adefovir	<ul style="list-style-type: none">• Cambiar a tenofovir y añadir un segundo fármaco sin resistencia cruzada• Si N236T, añadir lamivudina ó , entecavir* o telbivudina o cambiar a Truvada.• Si A181V/T, añadir entecavir* o cambiar a Truvada
Telbivudina	<ul style="list-style-type: none">• Añadir tenofovir (o adefovir, si no se dispone tenofovir).*
Entecavir	<ul style="list-style-type: none">• Añadir tenofovir*
Tenofovir **	<ul style="list-style-type: none">• Hasta el momento no se ha descrito resistencia.• Genotipado/fenotipado para determinar el perfil de resistencia cruzada.• Se podría añadir entecavir*, telbivudina*, lamivudina o emtricitabina.

Entecavir y tenofovir son potentes inhibidores del VHB y tienen una elevada barrera a la resistencia.

Por lo tanto, se pueden usar con confianza como monoterapias de primera línea

* se desconoce la seguridad a largo plazo de estas combinaciones
EASL guidelines. J Hepatol 2009;50:227-242.

**no observado hasta el momento

¿ Como se puede prevenir la aparición de resistencias?

- Solo tratar a los pacientes que lo necesiten
- Reflexionar sobre la estrategia más adecuada
- Asegurar la adherencia al tratamiento
- Utilizar los mejores antivirales
 - Fuerte potencia en la inhibición de la replicación viral
 - Alta barrera a la resistencia
 - Perfiles de resistencia cruzada complementarios
- Monitorizar de forma estrecha la respuesta para la detección precoz de resistencias