PROYECTO DE INVESTIGACION GEHEP-009

1. Datos del proyecto

Título del proyecto: Eficacia y seguridad de Entecavir para la Hepatitis Crónica B en pacientes coinfectados VIH/VHB.

Investigadores principales: Eva Van den Eynde Otero

Personal participante en el proyecto: Todos los hospitales socios de GEHEP [Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica] que lo deseen, podrán participar.

2. Resumen del proyecto

Objetivos y metodología:

En nuestro país, el 5% de los pacientes infectados por VIH, están coinfectados por el VHB, prevalencia 5 veces superior que en la población general. El uso de Tenofovir como parte del tratamiento antirretroviral ha demostrado una alta capacidad para controlar la replicación del VHB. Sin embargo, la toxicidad renal de Tenofovir en una población de pacientes VIH cada vez más envejecida puede motivar en algunos casos la sustitución de Tenofovir por otros fármacos con un mejor perfil de seguridad renal como Entecavir. Por otra parte, hasta un 8-11% de los pacientes co-infectados con VIH/VHB que recibe Tenofovir no logran la supresión completa del VHB a pesar de la buena adherencia. En tales casos una de las opciones terapéuticas a considerar es la de instaurar tratamiento con Entecavir. Hasta la fecha existe poca información disponible del uso de Entecavir en pacientes coinfectados. El objetivo del presente estudio es el de investigar la eficacia y seguridad del tratamiento con Entecavir en pacientes con infección por VIH, definir los factores relacionados con el cambio a Entecavir y con la probabilidad de mantener el control de la replicación viral a lo largo del tratamiento.

3. Memoria del proyecto

Justificación:

En pacientes co-infectados por VIH la tasa de cronificación de la infección por VHB es superior a la de la población no VIH, hasta un 20-40% de los co-infectados evolucionan a Hepatitis Crónica B [1, 2]. Concretamente en nuestro país, el 5% de los

pacientes infectados por VIH, están co-infectados por el VHB, prevalencia 5 veces superior que en la población general [3]. Diversos estudios han demostrado que la hepatopatía progresa más rapidamente, el riesgo de progresión a cirrosis y muerte de causa hepàtica es considerablemente superior en pacientes con infección por VIH [4-6] y desarrollan hepatocarcinoma a edades más tempranas que los mono-infectados por VHC [1, 2, 7, 8].

A pesar de que la lamivudina (3TC) es un fármaco con una marcada actividad frente a la Hepatitis B [9], su uso en monoterapia, especialmente en pacientes co-infectados por VIH, se ha visto asociado con una alta tasa de desarrollo de resistencias, por lo que actualmente el uso de 3TC (o de emtricitabina) en monoterapia está desaconsejado [10, 11].

El uso de Tenofovir como parte del tratamiento antirretroviral, en pacientes coinfectados por VHB y VIH, ha demostrado una alta capacidad para controlar la replicación del VHB sin aparición de mutaciones de resistencias [12]. Sin embargo, entre el 8-11% de los pacientes con VIH/VHB en tratamiento con TDF no consiguen controlar la replicación del VHB a pesar de mantener una buena adherencia y ARN-VIH indetectable [13] [14]. En estos casos, la intensificación del tratamiento mediante la combinación de Tenofovir con Entecavir se ha planteado como una estrategia a considerar para evitar la replicación de bajo grado del VHB y el riesgo de desarrollar cirrosis o hepatocarcinoma [12, 15]. Por otra parte, la toxicidad renal del Tenofovir [16] en una población de pacientes VIH cada vez más envejecida, motiva en un número no despreciable de ocasiones que se plantee un cambio de tratamiento a un fármaco con un mejor perfil de seguridad a nivel renal. En este escenario, Entecavir ha demostrado en pacientes monoinfectados una alta capacidad para controlar la replicación del VHB [17]. Disponemos de poca información acerca de la evolución de la hepatitis crónica B en pacientes co-infectados por VIH que reciben tratamiento con Entecavir. El objetivo principal de este estudio es el de evaluar de forma retrospectiva la eficacia y seguridad del tratamiento con Entecavir para la hepatitis crónica B en pacientes con infección por VHB y VIH.

Reference List

(1) Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991 May;163(5):1138-40.

(2) Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S65-S70.

(3) Gonz□lez-GarcÆa JJ, Mahillo B, Hern□ndez S et al. Estudio multic□ntrico sobre

prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicaci£n de tratamiento de hepatitis cr£nica C y necesidad de trasplante hep tico en pacientes infectados por el VIH en Espa±a. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enfermedades Infecciosas y MicrobiologÆa ClÆnica* 2005 June;23(6):340-8.

(4) Konopnicki D, Mocroft A, De WS et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005 March 24;19(6):593-601.

(5) Piroth L, Sene D, Pol S et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *AIDS* 2007 June 19;21(10):1323-31.

(6) Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006 August 14;166(15):1632-41.

(7) Brau N, Fox RK, Xiao P et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007 October;47(4):527-37.

(8) Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2009 May;49(5 Suppl):S138-S145.

(9) Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis* 1999 September;180(3):607-13.

(10) Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006 April 4;20(6):863-70.

(11) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999 November;30(5):1302-6.

(12) Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Hare CB et al. Resistance patterns and response to entecavir intensification among HIV-HBV-coinfected adults with persistent HBV viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 November 1;58(3):e96-e99.

(13) de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010 December;139(6):1934-41.

(14) Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E et al. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS* 2011 January 2;25(1):73-9.

(15) Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennell A, Phillips M, Vilar FJ. Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada (tenofovir disoproxil/emtricitabine)

experienced patients. *AIDS* 2011 May 15;25(8):1051-6.

(16) Peyriere H, Reynes J, Rouanet I et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 March 1;35(3):269-73.

(17) Osborn M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2011;4:55-64.

Hipótesis del estudio: El uso de Entecavir frente a la hepatitis crónica B, en casos seleccionados de pacientes coinfectados por VHB y VIH, es seguro y suprime eficazmente la replicación del virus de la hepatitis B.

Objetivos del estudio:

Objetivo Primario: Evaluar la eficacia de Entecavir en esta población (proporción de pacientes con ADN-VHB <1000 copias/ml (< 200 UI/mL)), definida como:

- Proporción de pacientes con DNA-VHB indetectable al inicio de Entecavir que mantienen la supresión viral al final del seguimiento.
- Proporción de pacientes con DNA-VHB detectable al inicio de Entecavir que han alcanzado la supresión viral al final del seguimiento.

Objetivos Secundarios:

- Determinar qué porcentaje de pacientes con HBeAg positivo presentan seroconversión a HBeAg negativo durante el tratamiento con Entecavir

- Determinar qué porcentaje de pacientes presentan seroconversión a Antígeno HBs negativo durante el tratamiento con Entecavir.

- Análisis de los motivos para iniciar tratamiento con Entecavir (intensificación por fracaso a TDF, toxicidad por TDF....) en esta población.

- Evaluar la seguridad renal de Entecavir mediante la comparación del filtrado glomerular estimado por la ecuación CKD-EPI, antes del inicio del tratamiento y al final del periodo de seguimiento.

- Analizar la evolución de diversos parámetros relacionados con la hepatopatía durante el tiempo de tratamiento con Entecavir: identificar cambios en las cifras de transaminasas y plaquetas antes de iniciar Entecavir y al final del seguimiento, evolución de la fibrosis hepática determinada por Fibroscan y cambios en la puntuación del Score Child-Pugh.

- Analizar los motivos que conllevan la suspensión del tratamiento con Entecavir en los casos que preceda (toxicidad, intolerancia o efectos adversos, falta de eficacia...)

- Analizar la evolución de la infección por VIH mediante el registro de las cifras de linfocitos CD4+ y ARN-VIH.

Diseño estadístico:

Variables a estudiar: Se recogerán las variables demográficas, serológicas, farmacológicas, clínicas, analíticas y de valoración del grado de fibrosis detalladas en la siguiente tabla:

Variables demográficas:	
CODIGO paciente	
F.nacimiento	
Sexo	
Etnia	
Año de diagnóstico de VIH+	
Factor riesgo transmisión VIH/VHB	
Variables serológicas:	
Ac-VHC positivo o negativo	
HBsAc positivo o negativo	
HBeAg_pre-tratamiento de VHB positivo o negativo	
DNA-VHB_determinación pre-tratamiento del VHB (si disponible)	
DNA-VHB_pre-inicio de ENTECAVIR (si disponible) Fecha de la determinación	
DNA-VHB1_despues de iniciar ENTECAVIR Fecha de la determinación	
DNA-VHB2_despues de iniciar ENTECAVIR Fecha de la determinación	
Variables fármacológicas/clínicas:	
Fracaso previo del VHB con 3TC en monoterapia?	
Fracaso previo del VHB con TDF +/- 3TC?	
Regimen ARV_pre- ENTECAVIR	
Regimen ARV al iniciar ENTECAVIR	
Fecha de inicio_3TC_o_FTC	
Fecha de fin_3TC_o_FTC	
Fecha de inicio de ENTECAVIR	
Motivo para iniciar ENTECAVIR	
Disponibilidad de muestra congelada para determinación de genotipado del VHB	
Administración de TDF y entecavir simultáneamente?	
Administración de 3TC/FTC y entecavir simultáneamente?	
Fecha de Fin de ENTECAVIR (si procede)	
Motivo_retirada_ENTECAVIR (si procede)	
Dosis_ENTECAVIR (0.5 vs 1 mg)	
Variables analíticas pre-ENTECAVIR: Fecha de la determinación	
ALT (determinación pre-Entecavir)	
ALT (determinación pre-Entecavir)	

GGT (determinación pre-Entecavir)		
Plaquetas (determinación pre-Entecavir)		
Albúmina (determinación pre-Entecavir)		
CV_VIH_(determinación pre-Entecavir)		
CD4_(determinación pre-Entecavir)		
Creatinina_(determinación pre-Entecavir)		
eGFR_(determinación pre-Entecavir)		
Variables analíticas post-ENTECAVIR:	Fecha de la determinación	
ALT (última determinación)		
ALT (última determinación)		
GGT (última determinación)		
Plaquetas (última determinación)		
Albúmina (última determinación)		
CV_VIH_(última determinación)		
CD4- (última determinación)		
Creatinina_(última determinación)		
eGFR_(última determinación)		
Variables hepatopatía:		
Fibroscan_pre- ENTECAVIR	Fecha_FSC_pre_ETC	
Fibroscan_post_ETC	Fecha_FSC_post_ETC	
Child-Pugh score pre-ENTECAVIR	Fecha del Child pre-ETC	
Child-Pugh score post-ENTECAVIR	Fecha del Child post-ETC	

Tamaño muestral: Se incluirán todos los pacientes que cumplan las características descritas.

Manejo de los datos: Los datos del estudio serán introducidos por los propios investigadores en una base de datos SPSS y enviados al centro coordinador para la unificación de los datos.

Análisis estadístico de los datos: Se realizará un análisis descriptivo de los datos. Las variables categóricas se describirán con frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables contínuas se analizarán presentando los estadísticos descriptivos correspondientes (media y desviación estándard o mediana e intervalo intercuartílico). El seguimiento de los datos se presentará con la mediana de los valores absolutos anuales y con la mediana del cambio absoluto y porcentual respecto de basal. Para llevar a cabo comparaciones entre subgrupos se tendrá en cuenta la distribución de las variables a analizar para aplicar las pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas adecuadas.

Fuente de información y recogida de datos: El estudio se realizará en todos los hospitales socios de GEHEP que deseen participar.

En cada hospital participante se recogerá información, de manera retrospectiva, a partir de las historias clínicas y/o bases de datos disponibles, de los pacientes incluidos en

el presente estudio según los criterios de selección.

En la recogida, se tomarán datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes desde el momento que inician Entecavir. Dichos datos se introducirán en una base de datos anónima codificada en cada hospital participante y posteriormente todas las bases se unificarán en una base global para proceder al análisis de los mismos.

Aspectos éticos y protección de datos: Debido al diseño del estudio, retrospectivo y debido a que en la recogida datos se disociará la información asignando un número de identificación automático a cada paciente incluido, no se solicitará el consentimiento a los pacientes. La información del estudio, será almacenada y procesada por ordenador y su confidencialidad será tratada según la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD 15/1999). Los datos del estudio serán introducidos por los propios investigadores en una base de datos SPSS y enviados al centro coordinador para la unificación de los datos. El envío de datos al promotor se hará de forma disociada para preservar la identidad y el anonimato de los pacientes.

Plan de trabajo:

Diseño del estudio: El presente proyecto es un estudio multicéntrico, de tipo observacional, retrospectivo de cohorte.

Calendario:

Periodo de inclusión previsto de 3 meses: Diciembre/2014-Febrero/2015.

Está previsto que los investigadores participantes seleccionen aquellos pacientes cuyas criterios se ajusten a los indicados en el presente protocolo.

Período de seguimiento: para cada paciente el periodo de seguimiento será el comprendido entre el inicio del tratamiento con entecavir y el fin del tratamiento con entecavir (en caso de que se haya finalizado) o la última visita.

Población de estudio: Pacientes con infección por VIH y Hepatitis Crónica por VHB, mayores de 18 años de edad, que acuden regularmente a las consultas y a los que se les haya iniciado tratamiento con Entecavir.

Criterios de selección:

Los pacientes elegibles deberán cumplir todos los criterios siguientes:

1. pacientes con infección por VIH-1 confirmada
2. pacientes de ambos sexos con edad mayor o igual a 18 años

3. hepatitis crónica por VHB (definida con HBsAg positivo)
4. pacientes que reciben al menos 1 dosis de Entecavir.

4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

Por tratarse de un estudio retrospectivo observacional no está previsto solicitar financiación adicional.

¿El proyecto ha pasado el Comité de Ética de la Investigación Clínica?

Si [ ] **No** [X] (pendiente de valoración por el CEIC del Hospital de Bellvitge)

5. Producción científica esperada

Comunicación a Congreso	[X]
Artículo científico	[X]
Tesis Doctoral	[ ]
Otros (especificar)	[ ]

6. Firma de los investigadores		
Coordinador		
Nombre y apellidos: **EVA VAN DEN EYNDE OTERO**	**Centro de trabajo:** Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.	**Firma:**
Investigador responsable de otros centros*		
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……

* Un investigador responsable por centro