



Curso Formativo de Actualización en Hepatitis Virales



Tratamiento de la hepatitis B. Objetivo terapéutico actual y futuro

Mar Riveiro-Barciela

Servicio de Hepatología

H. Universitari Vall d'Hebrón



Agenda



Valoración sujetos HBsAg+



Fases de la infección por VHB



Objetivos de tratamiento para el VHB



Indicación de tratamiento antiviral para la hepatitis B



Grupos especiales:



Embarazadas



Inmunosuprimidos

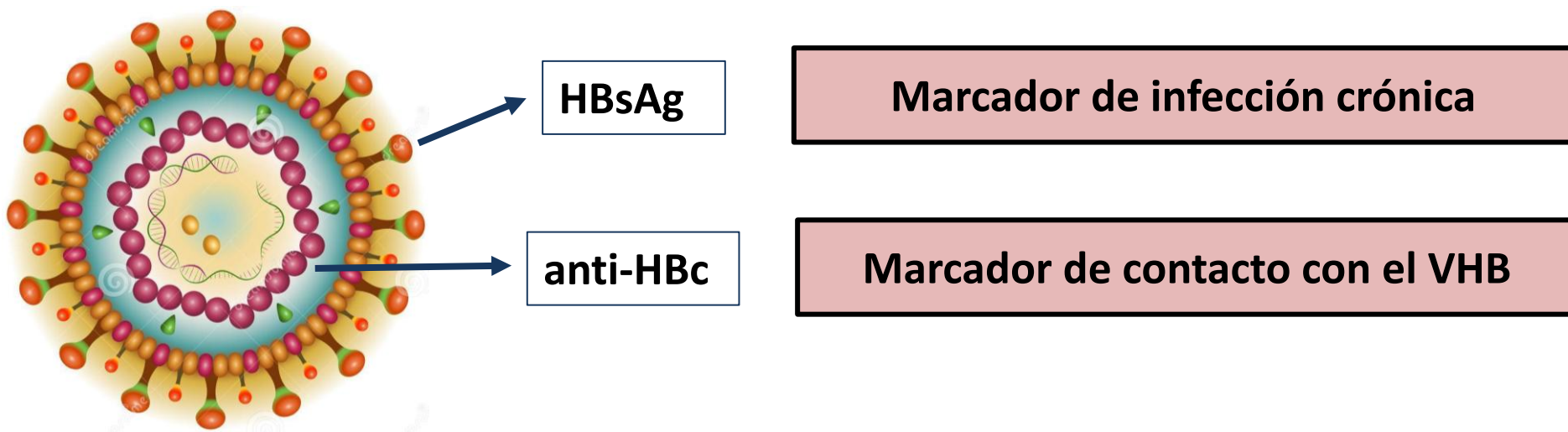
Introducción. **Virus de la hepatitis B (VHB)**

- **Prevalencia:** 257 millones de personas con infección crónica por VHB
- **Importancia:**
 - Causa más frecuente de hepatocarcinoma (mundial)
 - Causa frecuente de cirrosis hepática (mundial)
 - Causa frecuente de hepatitis aguda viral

¡Todo ello prevenible!
Vacuna contra el VHB
con eficacia > 95%



Introducción. Interpretación serológica del VHB



HBsAg	IgM anti-HBc	anti-HBc	Anti-HBs	
+	+	+	-	Infección aguda
+	-	+	-	Infección crónica
-	-	+	+/-	Infección curada
-	-	-	+	Vacunación

Introducción. Valoración inicial de los sujetos HBsAg+

Marcadores VHB

qHBsAg (cuantificado)
HBeAg/anti-HBe
ADN VHB
¿HBcrAg?
¿ARN VHB?

Anti-VHD

VHC, VIH

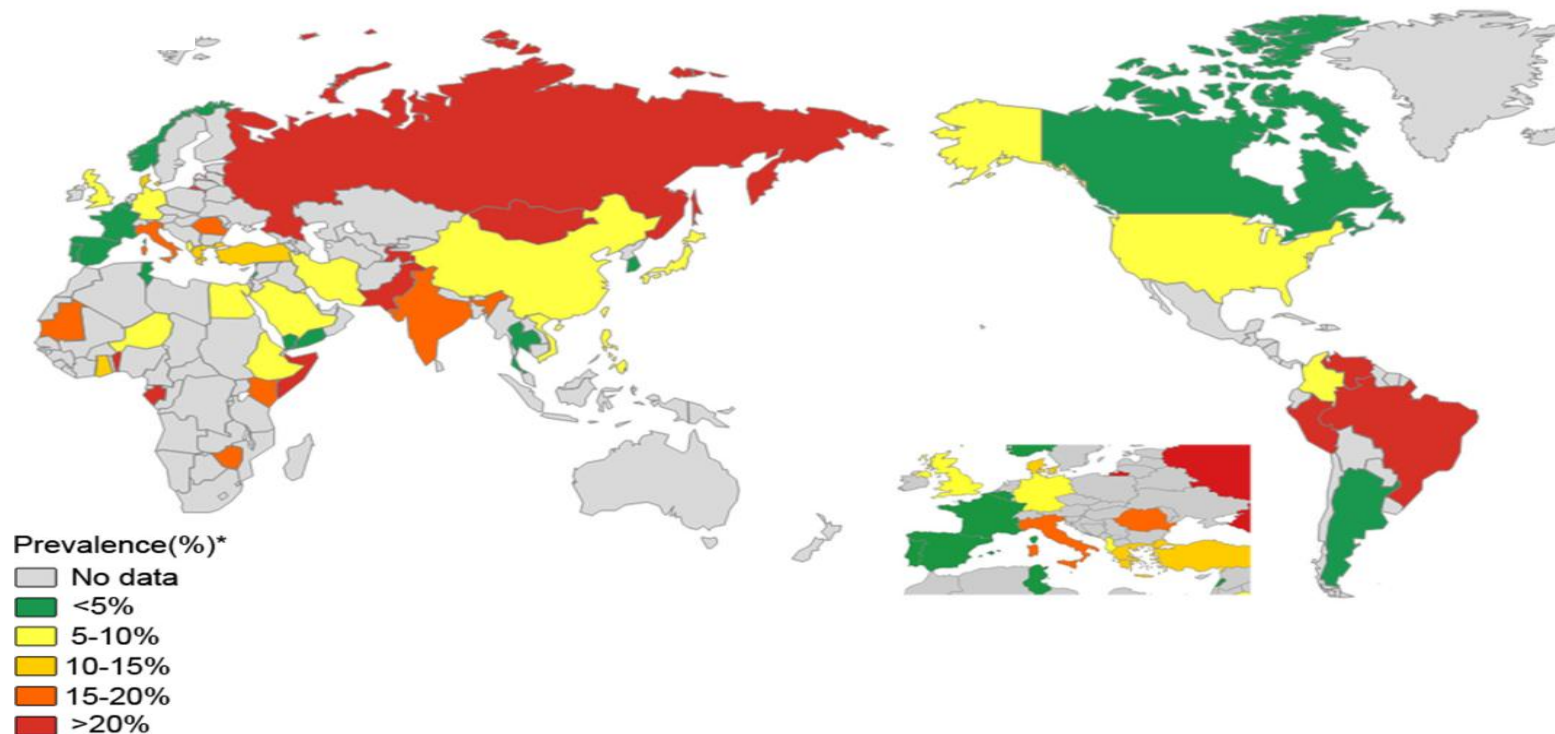
Enfermedad hepática

- Función hepática: Bilirrubina, TQ, albúmina
- Parámetros bioquímicos: **ALT**
- **Ecografía de abdomen**
- Marcadores no invasivos de fibrosis:
Elastografía

Comorbilidades

- Tóxicos (sobre todo **enol**)
- **Antecedentes familiares HCC**
- Obesidad, DM, dislipemia, HTA
- **Medicación concomitante**

Prevalencia de infección por VHD



Hepatitis D: not a rare disease anymore: global update for 2017–2018 **Gut**

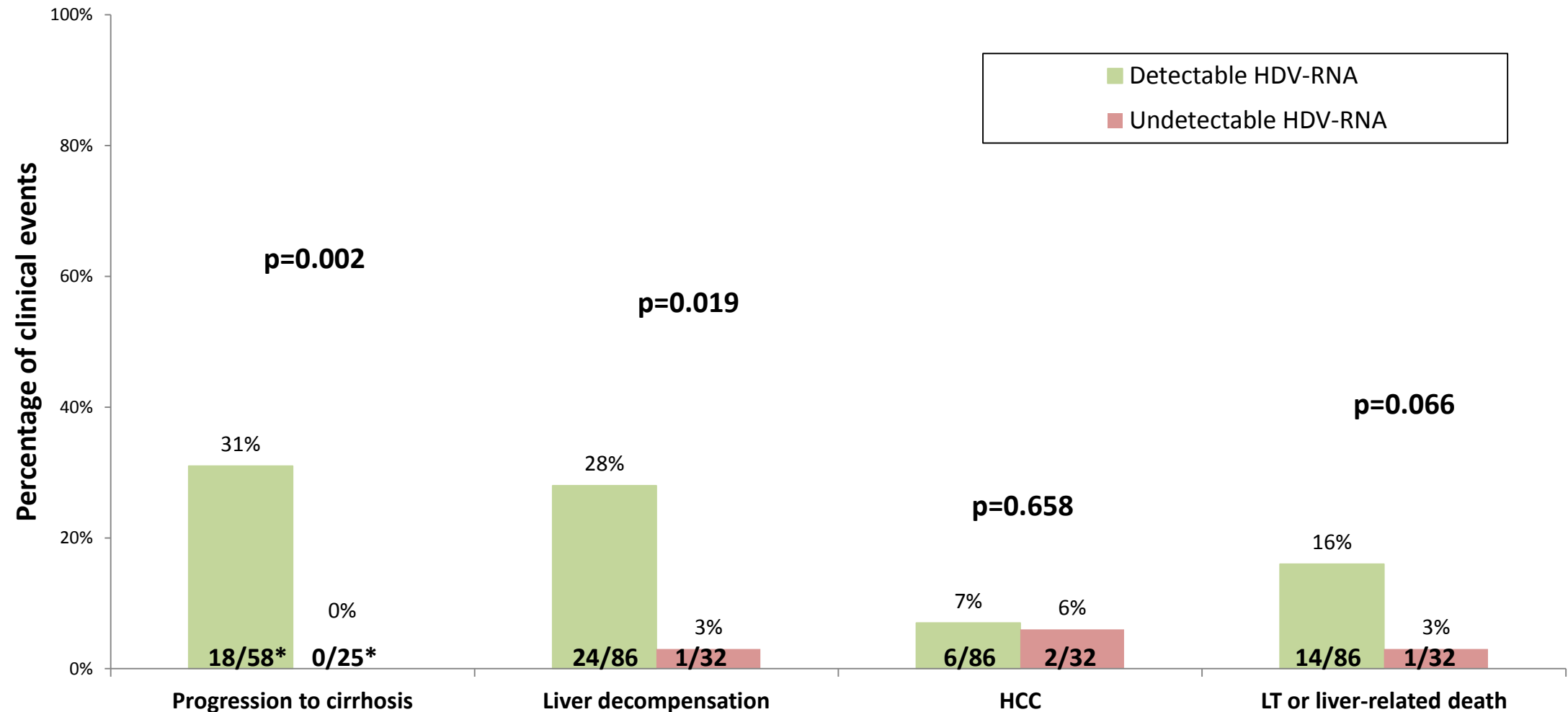
Global burden of HDV infection:
62–72 million individuals



Co-morbidities, including alcoholic, autoimmune, metabolic liver disease with steatosis or steatohepatitis and other causes of chronic liver disease should be systematically excluded including co-infections with hepatitis D virus (HDV), hepatitis C virus (HCV) and HIV.

Probability of developing clinical events in chronic hepatitis delta

Multicentre study including 118 anti-HDV subjects followed for a median of 8 years



HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation

Introducción. Valoración inicial de los sujetos HBsAg+

Marcadores VHB

qHBsAg (cuantificado)
HBeAg/anti-HBe
ADN VHB
¿HBcrAg?
¿ARN VHB?

Anti-VHD

VHC, VIH

Enfermedad hepática

- Función hepática: Bilirrubina, TQ, albúmina
- Parámetros bioquímicos: **ALT**
- **Ecografía de abdomen**
- Marcadores no invasivos de fibrosis:
Elastografía

Comorbilidades

- Tóxicos (sobre todo **enol**)
- **Antecedentes familiares HCC**
- Obesidad, DM, dislipemia, HTA
- **Medicación concomitante**

**Difícil catalogar un sujeto HBsAg+
con una única analítica**

Serial monitoring of serum HBeAg, HBV DNA and ALT levels is required in most instances but even after a complete assessment

Clasificación de la infección por VHB (EASL 2017)

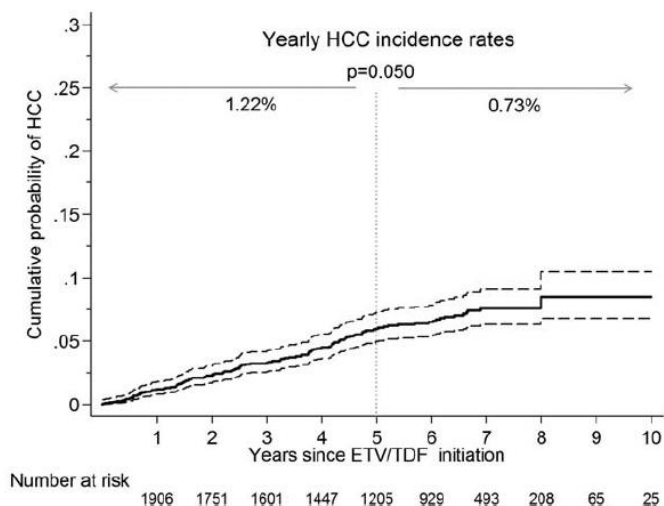
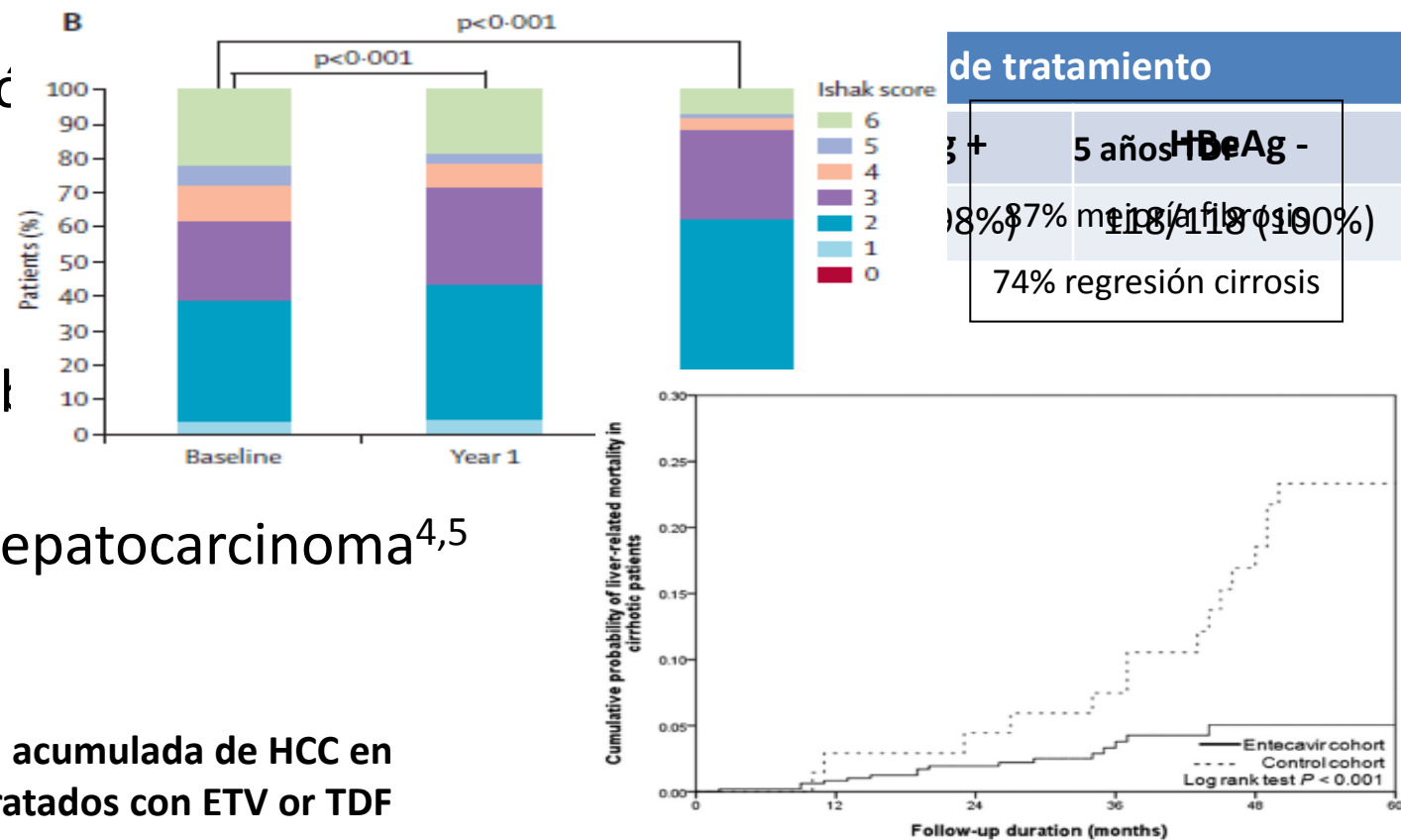
	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	<i>Infección</i> crónica por VHB HBeAg positivo	<i>Hepatitis</i> crónica B HBeAg positivo	<i>Infección</i> crónica por VHB HBeAg negativo	<i>Hepatitis</i> crónica B HBeAg negativo
ADN VHB	>10E7 UI/mL	10E4-10E7 UI/mL	<2000 UI/mL	>2000 UI/mL
ALT	Normal	Elevada	Normal	Normal/Elevada
Lesión hepática	Sin evidencia	Moderada/severa	Sin evidencia	Moderada/severa
Terminología previa	Immunotolerante	Aclaramiento inmune	Portador inactivo	Hepatitis crónica B HBeAg negativo

Tratamiento

Tratamiento

Efecto beneficioso del tratamiento antiviral

- ✓ Supresión mantenida de la replicación
- ✓ Mejoría de la fibrosis hepática²
- ✓ Aumenta la supervivencia global y la calidad de vida
- ✓ Disminuye el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma^{4,5}



Probabilidad acumulada de HCC en caucásicos tratados con ETV or TDF

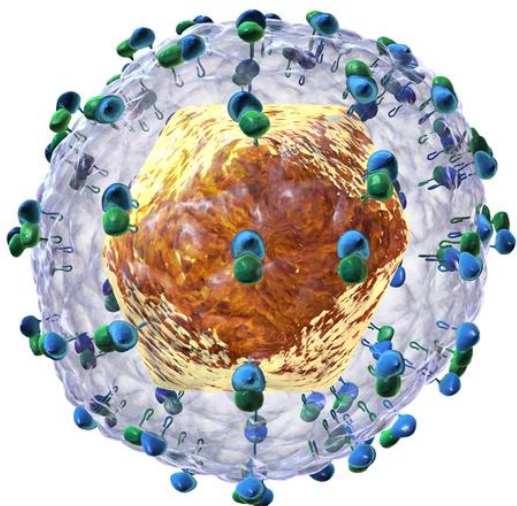
¹Marcellin P, et al. Liver Int 2019; 39(10):1868-1875; ²Marcellin P, et al. Lancet. 2013;381(9865):468-75

³Wong GT, et al. Hepatology 2013;58(5):1537-47; ⁴Wong G, et al. Gastroenterology 2013; 144:933-944; ⁵Papatheodoridis GV, et al. Hepatology. 2017;66(5):1444-1453

En VHC y VIH el tratamiento precoz es más beneficioso que esperar.

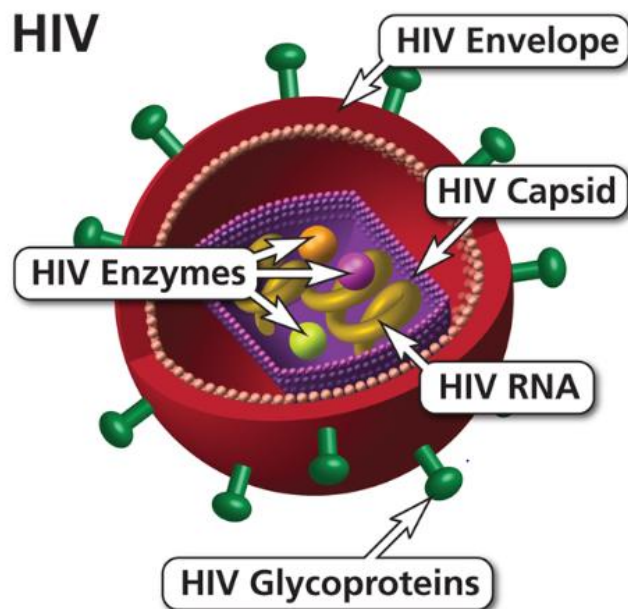
¿Por qué tendría que ser diferente para el VHB?

Hepatitis C



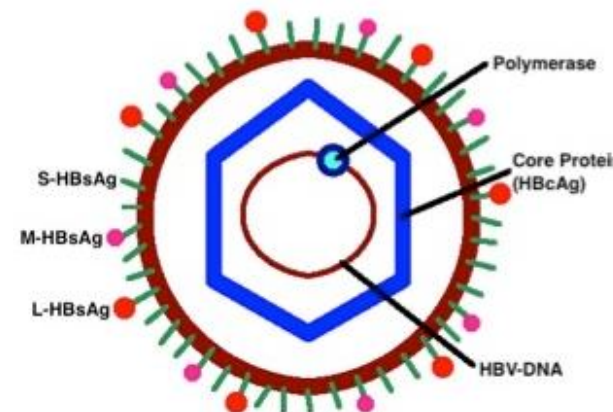
El tratamiento con AAD
está recomendado para
todos los sujetos

HIV



El ART está recomendado
para todos los pacientes
independientemente del
recuento de CD4+

Hepatitis B



**Sólo tratamiento si ALT
elevada y ADN elevado y/o
fibrosis significativa**

¿Por qué no tratamiento universal para el VHB?

Análogos de nucléos(t)idos: ETV, TDF, TAF



- ✓ Oral
- ✓ 1 comprimido al día
- ✓ Seguro
- ✓ Bien tolerado
- ✓ Genéricos (ETV, TDF)
- ✓ Ausencia o mínimas resistencias
- ✓ No contraindicaciones
- ✓ Monitorización mínima

¿Por qué no tratamiento universal para el VHB?

Infección crónica HBeAg negativo (portador inactivo)

Si correcta clasificación:

- Riesgo prácticamente nulo de evolución a cirrosis o desarrollo de CHC¹⁻⁴
- 1-2% casos/año pueden perder el HBsAg y seroconvertir a anti-HBs⁵

NO TRATAMIENTO

¿Por qué no tratamiento universal para el VHB?

Infección crónica HBeAg positivo (inmunotolerantes)

Recomendación de valoración de tratamiento antiviral:

- Mayores de 30 años (EASL y ASPAL)
- Antecedentes familiares de HCC (EASL)
- Manifestaciones extrahepáticas (EASL)

Resto de pacientes: Tasa de baja de pérdida de HBsAg (tanto peg-IFN como NUCs)

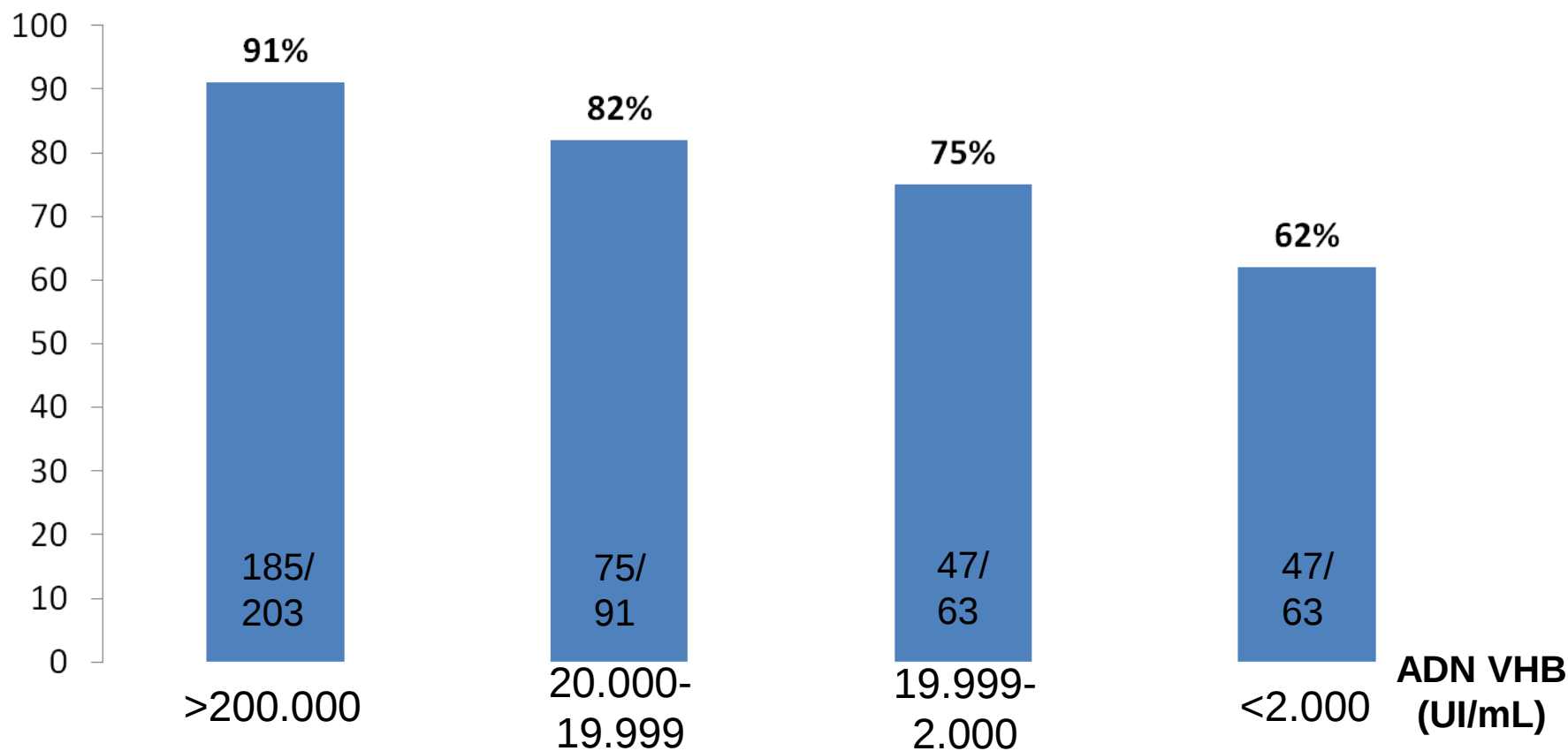
Indicaciones de tratamiento en hepatitis crónica B (EASL 2017)

- Cirrosis hepática con ADN VHB detectable
- Hepatitis B crónica ADN VHB > 20.000 UI/ml + ALT elevada
- Hepatitis B crónica ADN VHB > 2.000 UI/ml + fibrosis significativa

Importancia de los niveles de ADN VHB

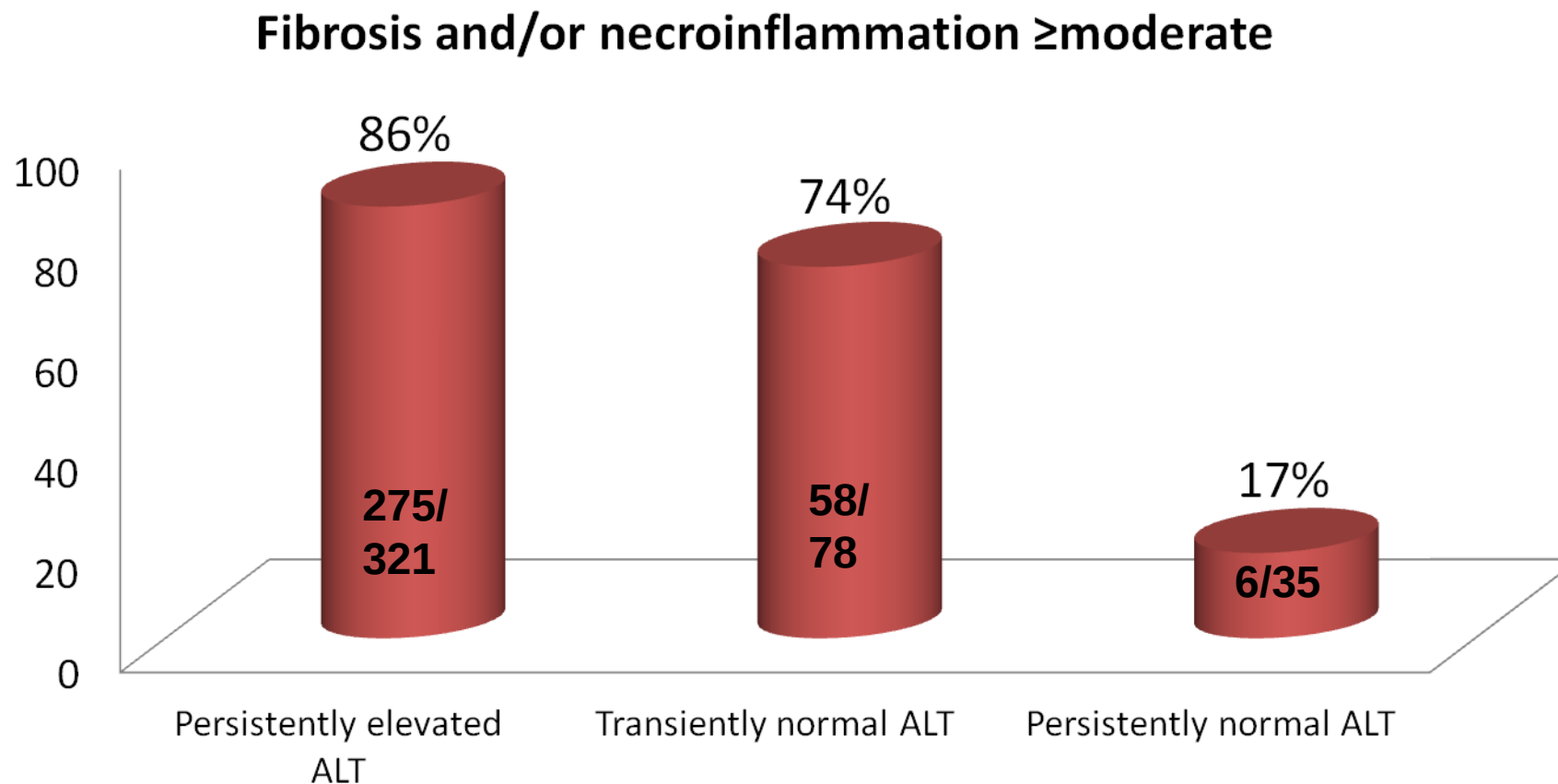
Porcentaje de sujetos con fibrosis significativa en función de los niveles de ADN VHB en una cohorte de sujetos HBeAg negativo con ALT elevada

Fibrosis $\geq$ F2 (Ishak) en pacientes HBeAg negativo



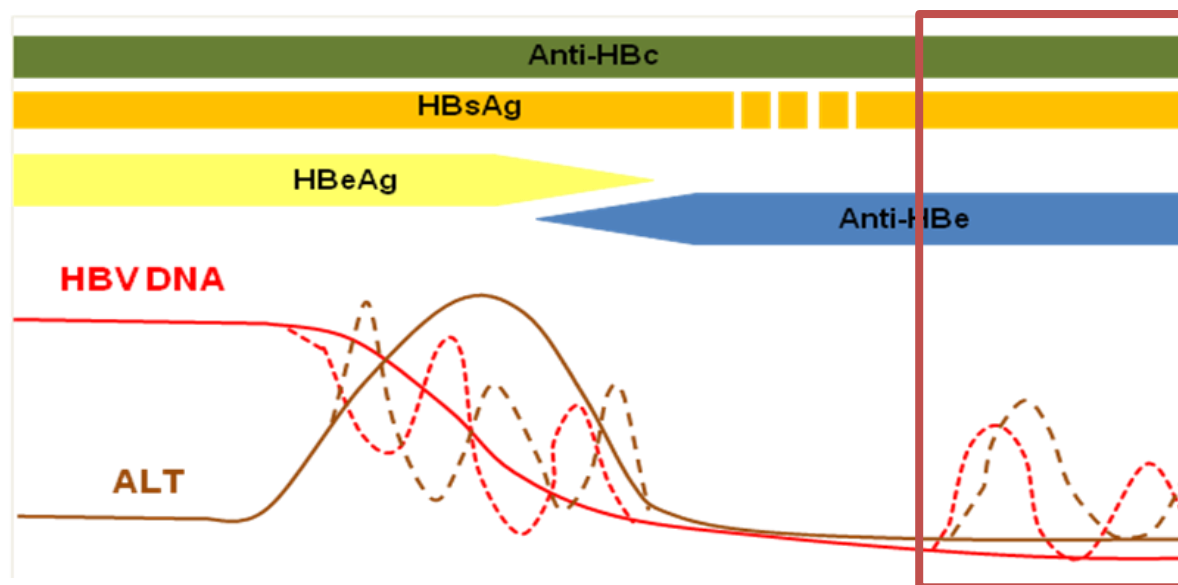
Importancia de los niveles de ALT

Importancia de los niveles de ALT en sujetos HBeAg negativo



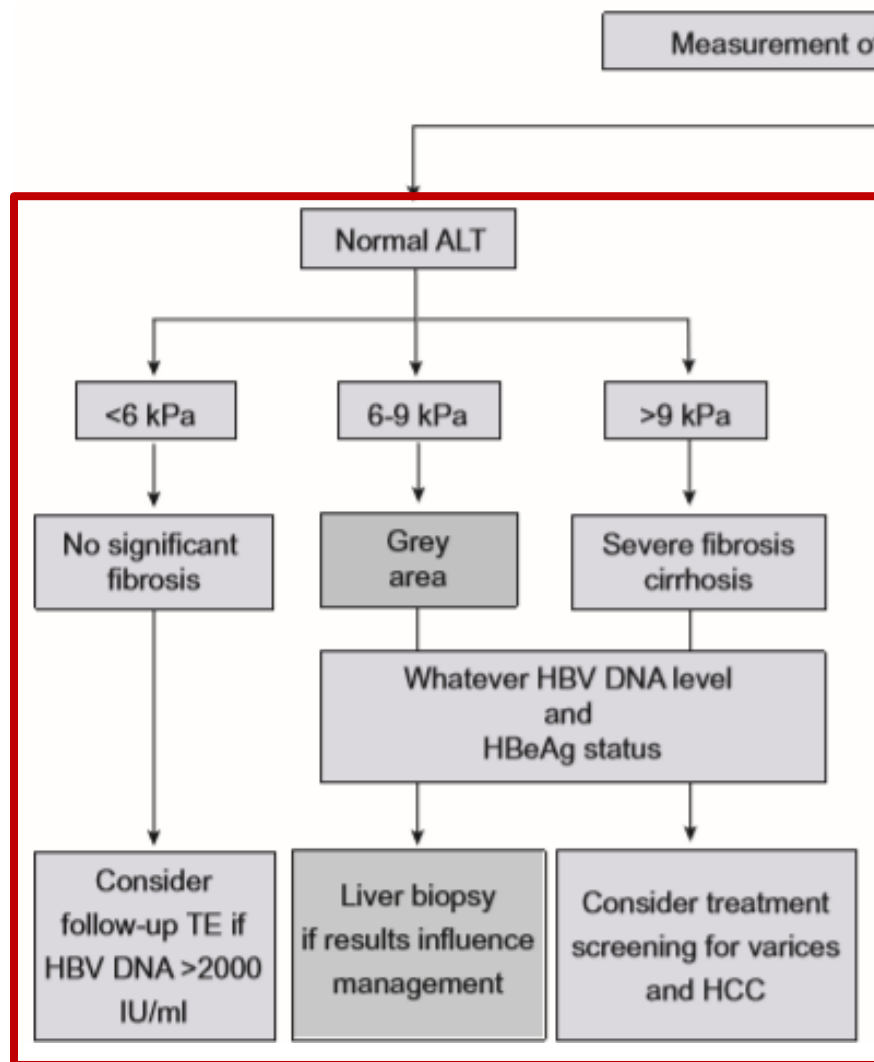
Indicaciones de tratamiento en hepatitis crónica B (EASL 2017)

- Cirrosis hepática con ADN VHB detectable
- Hepatitis B crónica ADN VHB > 20.000 UI/ml + ALT elevada
- Hepatitis B crónica ADN VHB > 2.000 UI/ml + **fibrosis significativa**

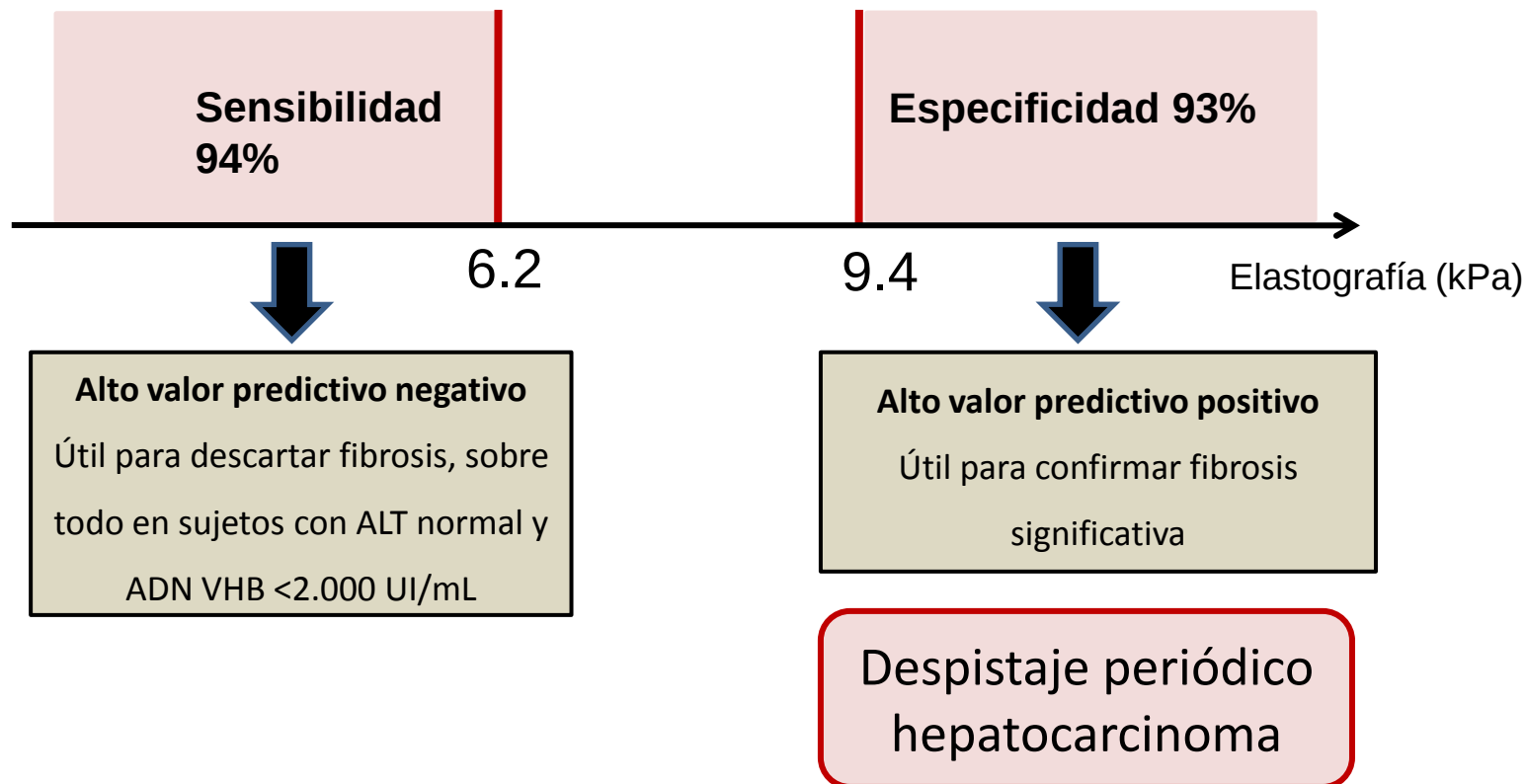


Hepatitis crónica
HBeAg negativo
Niveles de ALT
fluctuantes

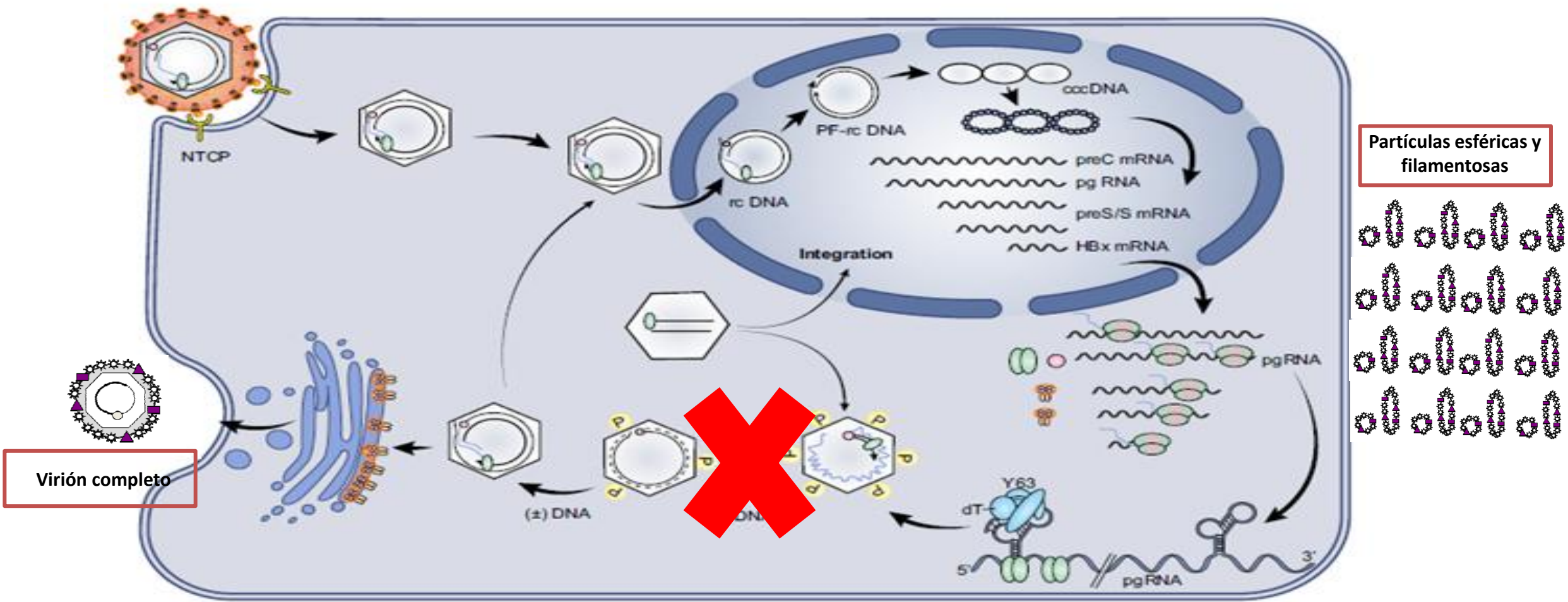
Elastografía hepática en sujetos con VHB



Cut-off dual para la valoración de fibrosis significativa



Objetivo de los análogos de nucleós(t)idos: la transcripción reversa



Definiciones de curación en VHB

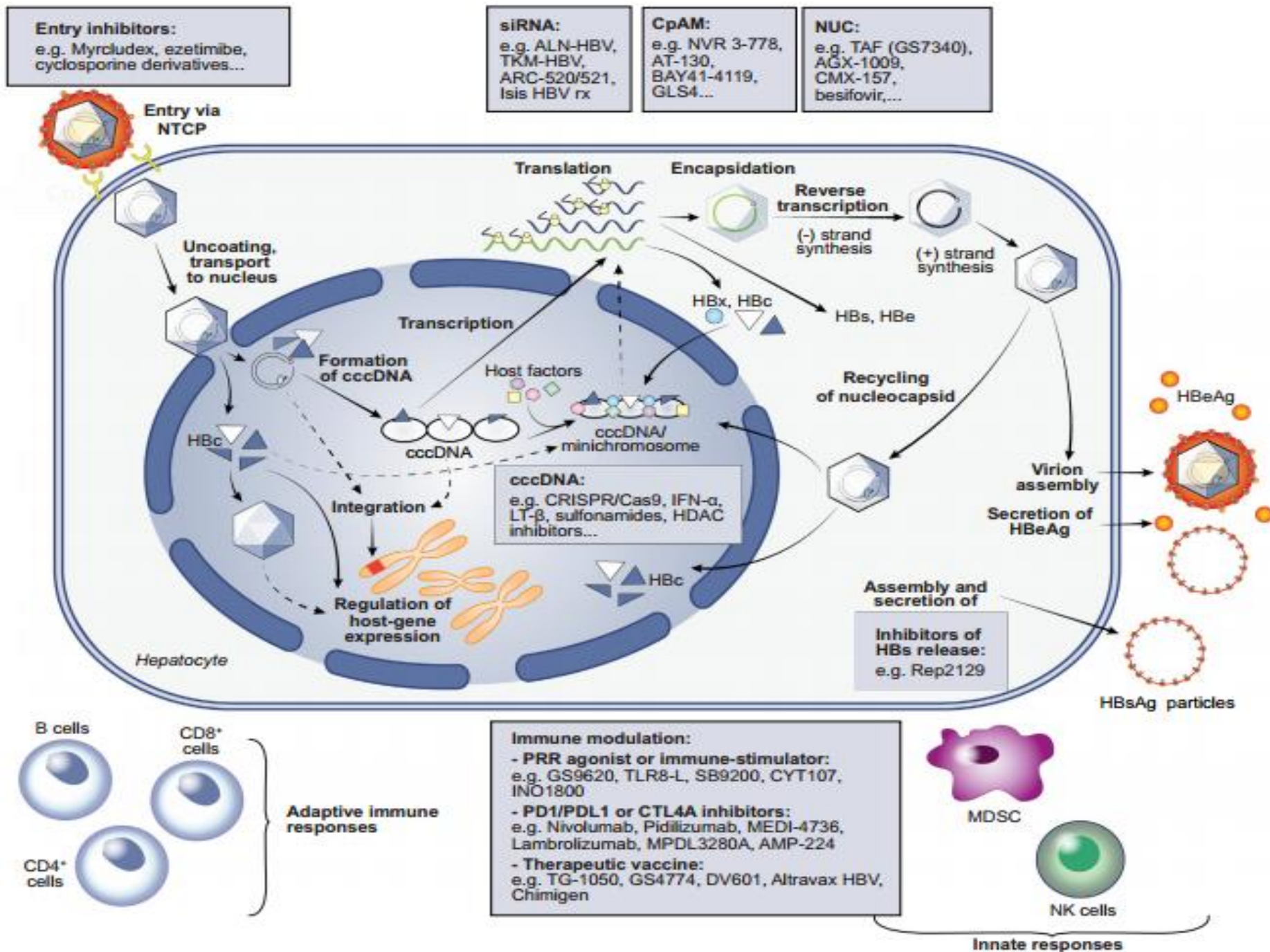
	HBsAg	cccDNA	dsDNA
✓ Cura funcional	✓	X	X
✓ Cura completa	✓	✓	X
✓ Cura esterilizante	✓	✓	✓

**Current HBV
therapy**

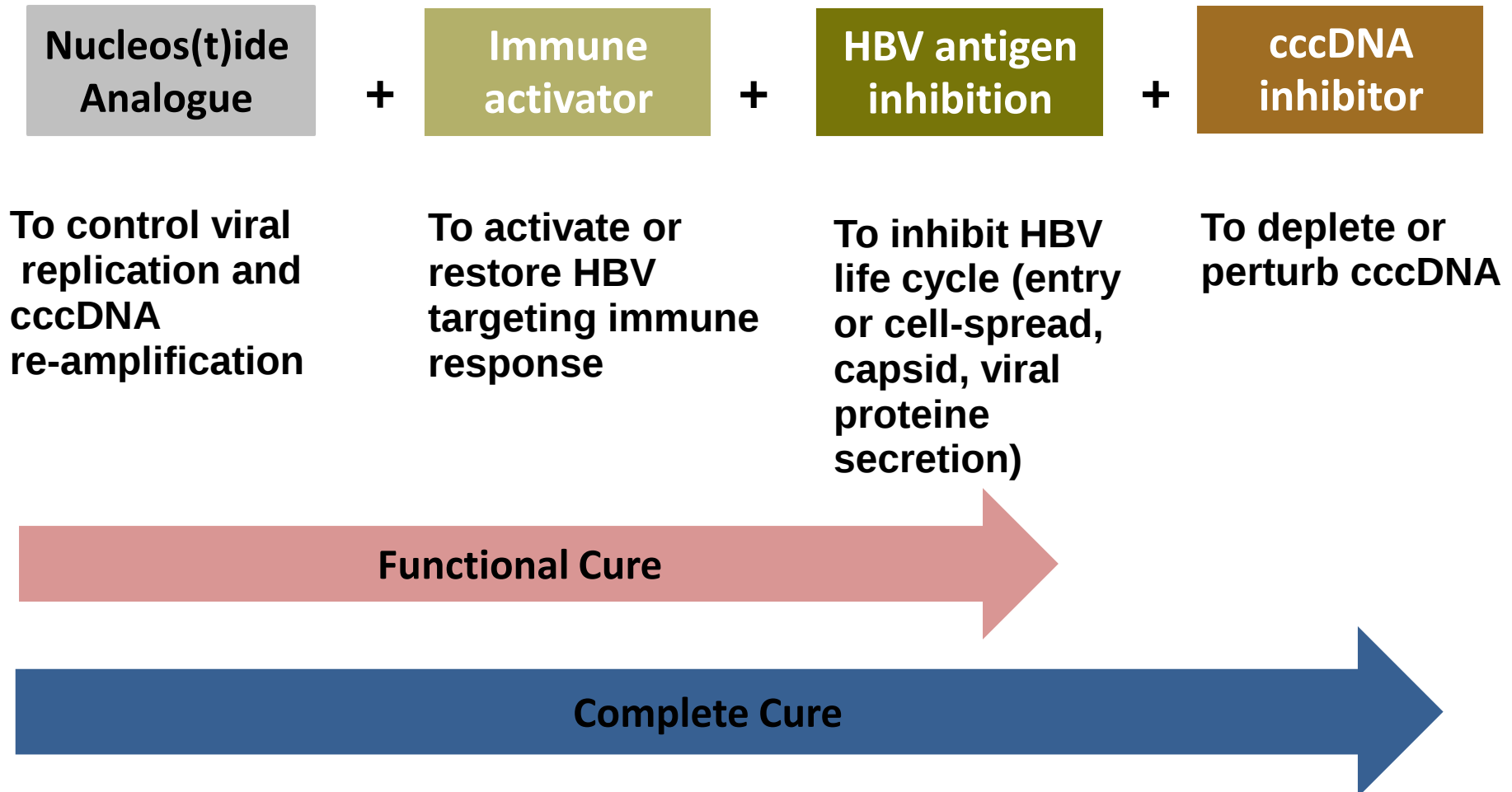
TDF, ETV, TAF
Peg Interferon



Rare functional cure
No impact on cccDNA and dsDNA



An approach to curing HBV might require combination therapy



¿Es posible suspender el tratamiento antiviral?

Alto grado de evidencia:

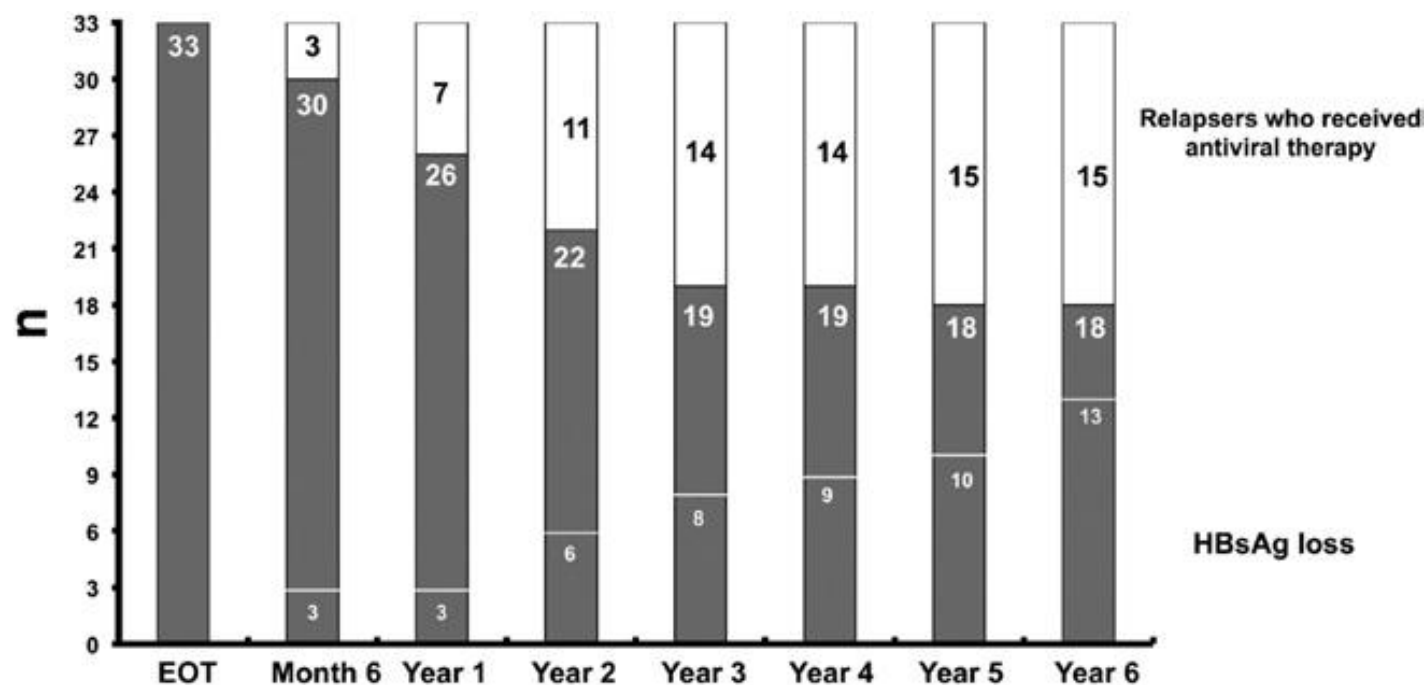
- ✓ Si cura funcional (**HBsAg-**) durante el tratamiento (tanto si anti-HBs + o -)
- ✓ **HBeAg+**: a los 12 meses de la seroconversión a HBeAg- (no cirróticos)

¿HBeAg negativos?



Valorar si NO cirróticos + ADN VHB indetectable ≥ 3 años + posibilidad de control estrecho tras suspensión NUCs

¿Es posible suspender el tratamiento antiviral en sujetos HBeAg negativo?



Agenda

-  **Valoración sujetos HBsAg+**
-  **Fases de la infección por VHB**
-  **Objetivos de tratamiento para el VHB**
-  **Indicación de tratamiento antiviral para la hepatitis B**
-  **Grupos especiales:**
 - Embarazadas
 - Inmunosuprimidos



Hepatitis B y embarazo

La transmisión vertical sigue siendo la principal vía de transmisión del VHB

Purposes of antiviral therapy for HBV during pregnancy

Avoid progression or decompensation of liver disease



Assessment of
liver disease

Liver ultrasound	Transient elastography
Rule out HCC and liver cirrhosis	Rule out advanced fibrosis

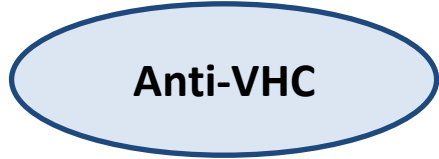
Reduce the risk of vertical transmission to the newborn



Assessment of
HBV infection

HBeAg	HBV DNA
Risk of perinatal transmission	

Recomendaciones de manejo del VHB durante embarazo

- Despistaje obligatorio durante el primer trimestre de embarazo (HBsAg) 
- En caso de fibrosis avanzada o cirrosis- **TDF durante todo el embarazo**
- Si tratamiento antiviral previo al embarazo con ETV- **cambiar a TDF**
- **La lactancia no está contraindicada en pacientes sin tratamiento ni tratados con TDF**

Evitar transmisión vertical:

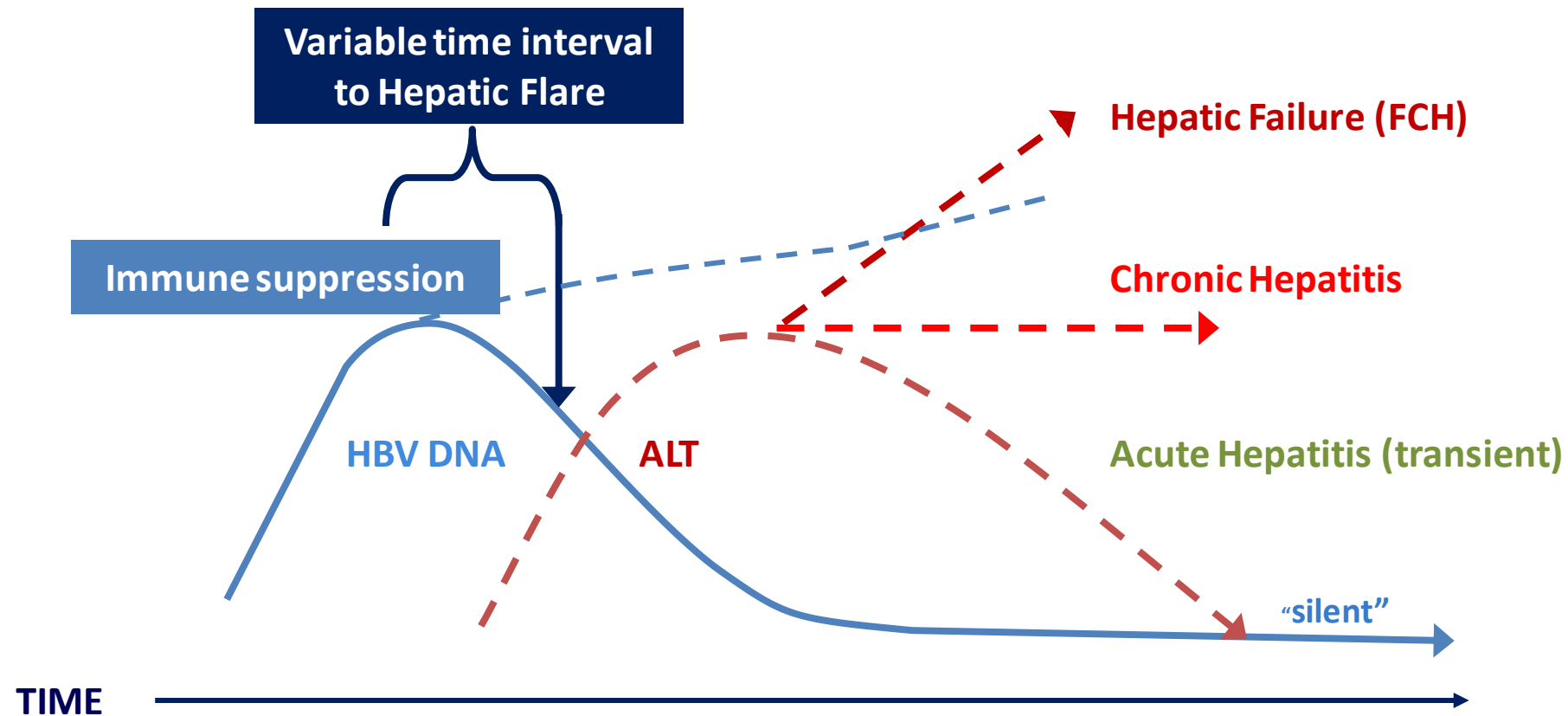
- **Fundamental la administración de inmunoglobulina y vacunación precoz del recién nacido** en todos los casos (mucho más importantes que la profilaxis antiviral!!)
- En embarazadas **ADN VHB > 200.000 UI/mL** la única estrategia que evita por completo la transmisión:

Immunoglobulina + vacunación precoz + TDF a partir semana 24

Virus de la hepatitis B e inmunosupresión



Entidad potencialmente grave...y fácilmente prevenible!



Virus de la hepatitis B e inmunosupresión

HBsAg +ve

Transplantation

HBsAg –ve/Anti-HBc +ve

Monoclonal
antibodies (MAbs)

Nephrology

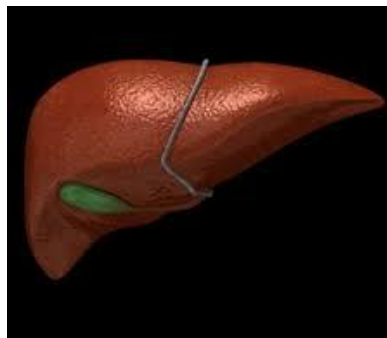
Gastroenterology

Pneumology

Rheumatology

Cardiology

Dermatology



Haematology

Oncology

Chemotherapy/
Immunotherapy

Prevalencia en nuestro medio:

HBsAg: 0.7%

Anti-HBc: 15.6%

Reactivación Hepatitis B

Chronic HBV Carrier

HBsAg +ve/anti-HBc +ve/HBV DNA +ve



Increase of 2 log HBV DNA

HBsAg +ve/anti-HBc +ve/HBV DNA -ve



HBV DNA $\geq$ 100 IU/mL

Resolved Hepatitis B

HBsAg -ve/anti-HBc/antiHBs +ve



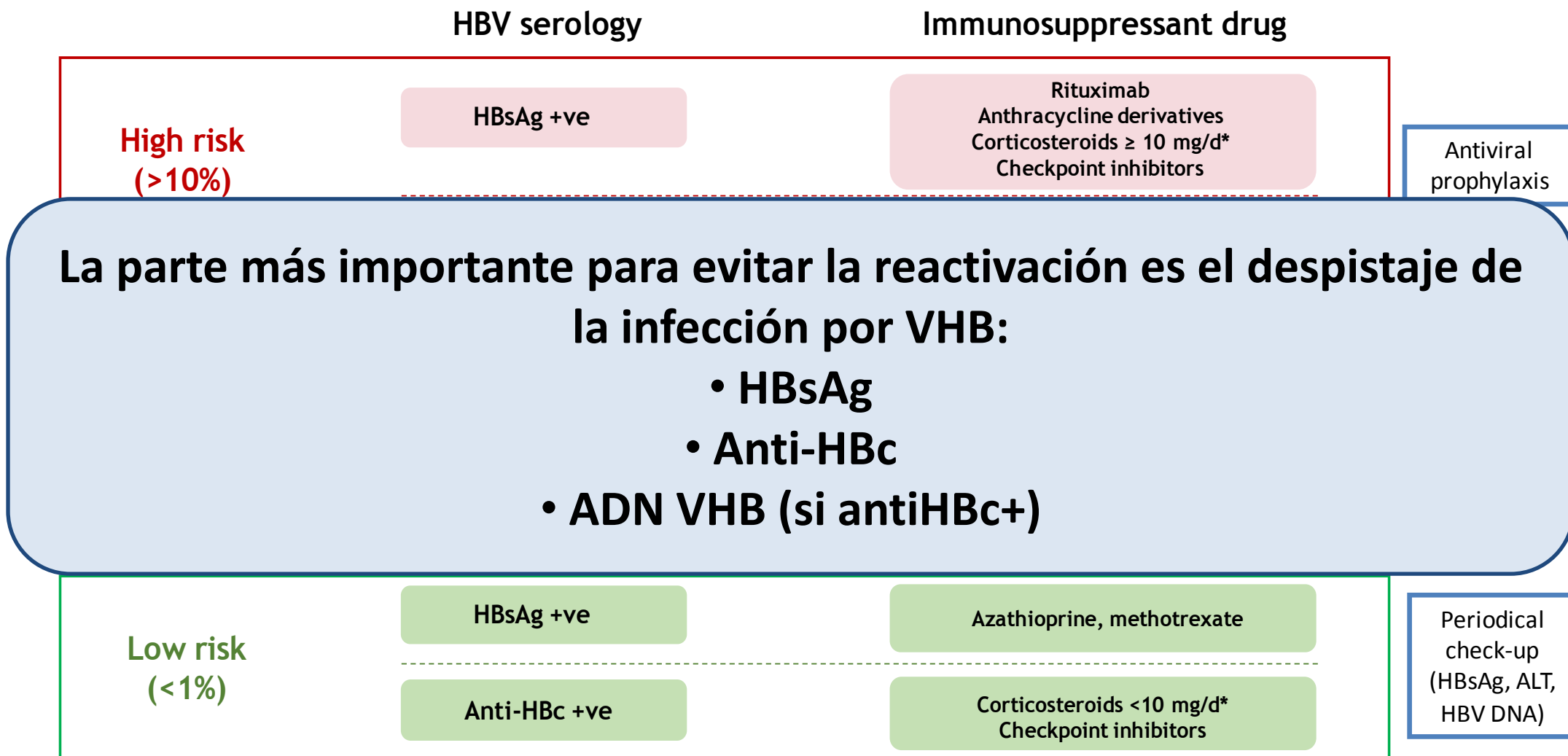
Detectable HBV DNA but HBsAg -ve

anti-HBc + alone



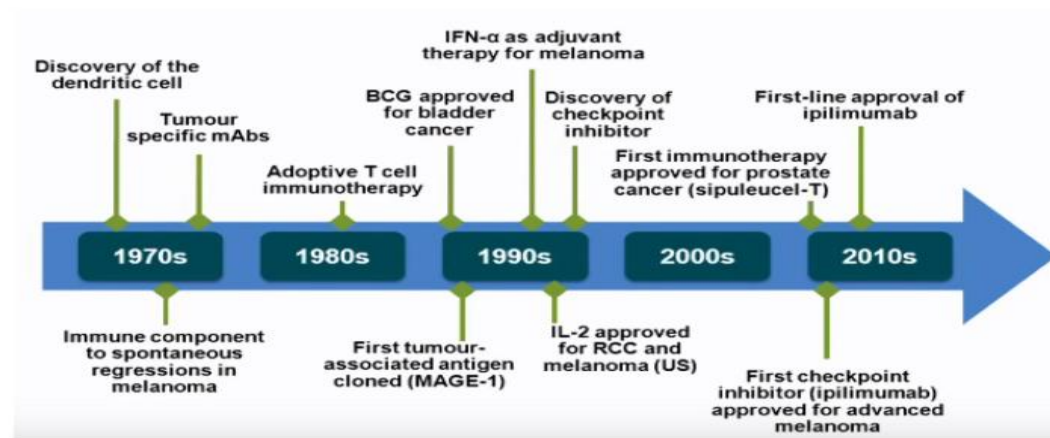
Reverse seroconversion: HBsAg +ve

Virus de la hepatitis B e inmunosupresión



*If duration > 4 weeks

VHB e inmunoterapia oncológica (inhibidores checkpoint)



El desarrollo de la inmunoterapia ha revolucionado el pronóstico de los pacientes oncológicos

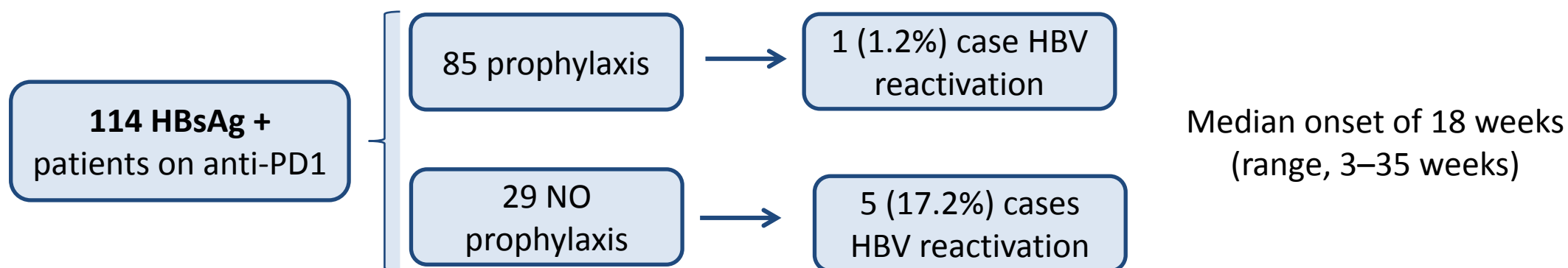
Actualmente se considera que los *checkpoint inhibitors* tienen indicación

aprobada en **17 tumores diferentes**

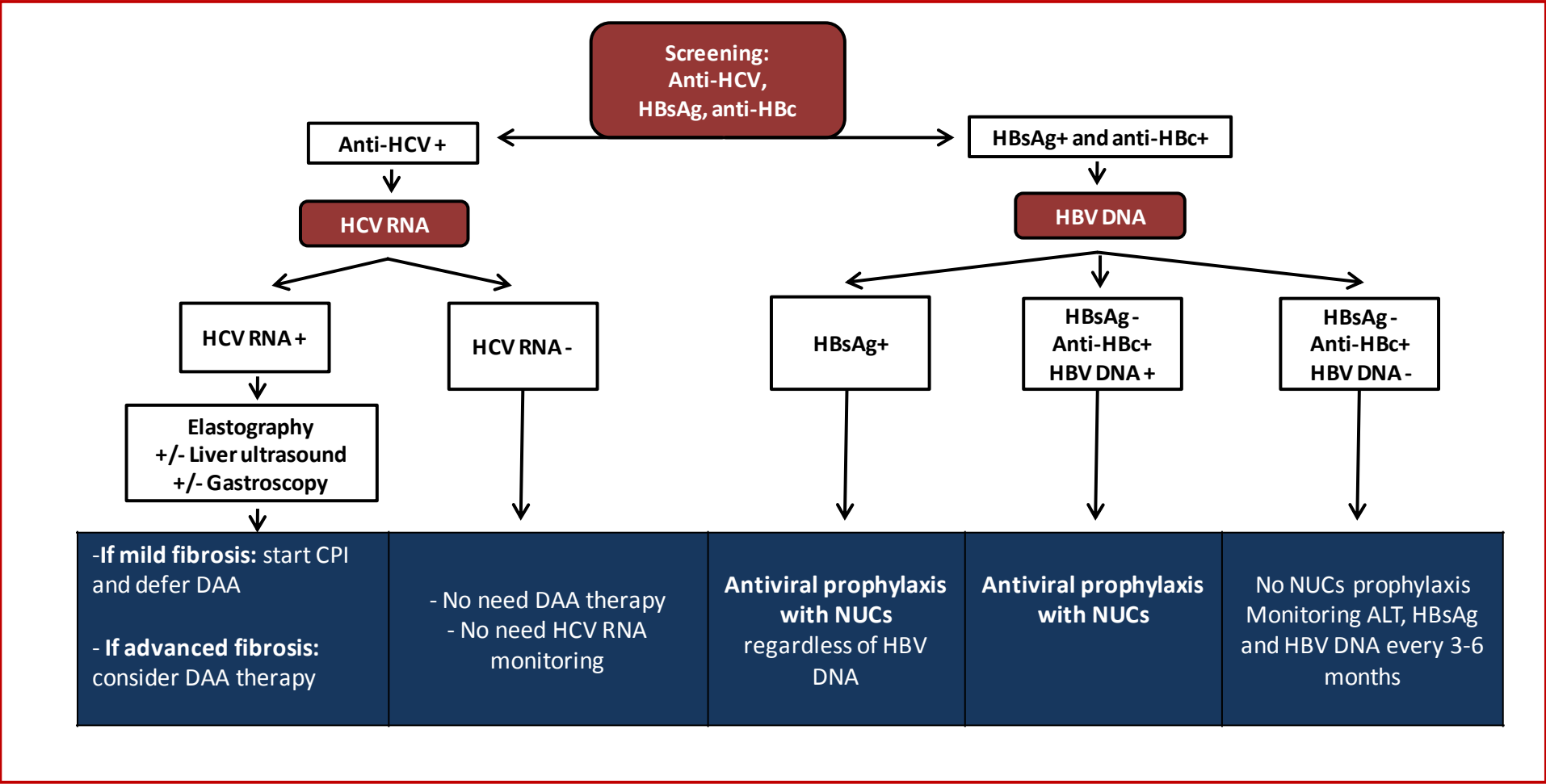
VHB e inmunoterapia oncológica (inhibidores checkpoint)

- En los EC de inmunoterapia todos los pacientes debían recibir tratamiento antiviral
- Inicio de uso de inmunoterapia en práctica clínica--- **aparición de casos de reactivación**

	Sex, age	Cancer	Check point inhibitor	Baseline HBV serology
Koksai et al	Male, 56y	Melanoma	Ipilimumab	HBsAg +
Pandey et al	Male, 51y	Lung	Pembrolizumab	?
Lake	Male, 72y	Lung	Nivolumab	HBsAg - /antiHBc+



Manejo de hepatitis virales en paciente con inmunoterapia



Tratamiento antiviral para la hepatitis B



Criterios de tratamiento:

- **Hepatitis crónica** (HBeAg positivo o negativo)
 - ADN VHB > 20.000 UI/ml + ALT elevada
 - ADN VHB > 2.000 UI/ml + fibrosis significativa
- **Cirrosis con ADN VHB detectable**



Objetivo tratamiento actual (análogos de nucleós(t)idos):

- Supresión replicación viral (**ADN VHB indetectable**)
- Raro alcanzar la curación funcional (**HBsAg negativo**)

Mejoría fibrosis
Mejor pronóstico (HCC/Tx)



Objetivos tratamientos futuros (AAD e inmunomoduladores):

- Eliminar HBsAg (cura funcional) e incluso cccDNA (cura completa)