

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B.

28/11/2008

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES

Fármacos: Lamivudina, Adefovir, Entecavir, Telbivudina, Peg-Interferon, Tenofovir.

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la hepatitis B crónica

Autores: Manuel J. Cárdenas Aranzana (UGC Farmacia H.Reina Sofía) y Pilar Barrera Baena (UGC Digestivo H.Reina Sofía)

Revisores:

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Los autores declaran no tener conflicto de intereses (Ver en anexo al final del informe)

Introducción

Actualmente la infección por virus B (VHB) representa un grave problema de salud pública mundial. Según recientes estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad, existen más de dos mil millones de personas infectadas por el VHB de los que aproximadamente 350 millones padecen enfermedad crónica, y en riesgo de desarrollar complicaciones graves, principalmente cirrosis descompensada y hepatocarcinoma.

Existen diferentes factores implicados la progresión de la enfermedad, de tipo social, demográfico, ambiental y los virales propiamente dichos.

Contamos con diferentes alternativas terapéuticas para abordar el tratamiento de los pacientes infectados por el VHB, con nuevos fármacos recientemente aprobados. Para una toma de decisiones adecuada es preciso conocer los objetivos del tratamiento, las ventajas e inconvenientes de cada fármaco y los criterios a tener en cuenta en el diseño de la estrategia de manejo de estos pacientes.

Objetivos del tratamiento de la Hepatitis B

- Inhibir la replicación viral
- Detener la progresión de la enfermedad inflamatoria hepática.
- Eliminar la infectividad del paciente y con ello prevenir el contagio a otras personas.
- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Resumen de las Principales Guías Clínicas y Recomendaciones en el manejo de la Hepatitis B.

Keeffe et al. Treatment algorithm, an Update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(8)

HBeAg (+):

DNA VHB (U/ml)	ALT	ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO
< 20.000	Normal	No tratar. Monitorizar cada 6-12 meses Considerar tratamiento si hay lesión histológica
≥ 20.000	Normal	Baja tasa de seroconversión con cualquier Tto Biopsia si > 35-40 años. Tratar si lesión histológica Si no hay biopsia, hacer seguimiento de ALT Si se inicia tratamiento: ADV, ETV ó Peg-IFN
>20.000	Elevada	ADV, ETV ó Peg-IFN Si DNA-VHB elevado, ADV ó ETV mejor que Peg-IFN.

HBeAg (-):

DNA VHB (U/ml)	ALT	ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO
< 2000	Normal	No tratar. La mayoría son portadores inactivos. Monitorizar cada 6-12 meses. Considerar tratamiento si hay lesión histológica
≥ 2000	Normal	Considerar la biopsia. Tratar si hay lesión. Si no hay lesión o no hay biopsia, vigilar ALT. Si se inicia tratamiento: ADV, ETV ó Peg-IFN
>2000	Elevada	ADV, ETV ó Peg-IFN Habitualmente se requiere Tto de larga duración con los antivirales orales.

Cirrosis Compensada:

HBe Ag	DNA VHB (U/ml)	TRATAMIENTO
+/-	< 2000	Tratar u observar ADV ó ETV son la mejor opción
+/-	≥ 2000	ADV ó ETV son la mejor opción Se precisa tratamiento a largo plazo. Preferibles las combinaciones de fármacos

Cirrosis Descompensada:

HBe Ag	DNA VHB (U/ml)	TRATAMIENTO
+/-	< 200 Ó ≥ 200	Combinación de fármacos: LAM ó ETV + ADV Tratamiento a largo plazo. Considerar trasplante

AASLD Guidelines - 2007 Update. Lok ASF, et al. *Hepatology*. 2007;45:507

HBe Ag	DNA VHB (U/ml)	ALT	Estrategia de tratamiento
+	> 20.000	≤ 2 x LSN	Observar; biopsia si >40 y ALT > 2x LSN, o historia familiar de HCC; Tratar si inflamación mderada/grave, fibrosis significativa o ALT elevada.
+	>20.000	>2xLSN	Tratar inmediatamente si descompensación clínica/ictericia. De lo contrario observar 3-6 meses, considerar biopsia, tratar si no hay pérdida de HBeAg
-	> 20.000	> 2xLSN	Tratar
-	> 2.000	1->2xLSN	Considerar biopsia; tratar si inflamación mderada/grave, fibrosis significativa
-	≤2.000	≤LSN	Observar; tratar si HBV DNA o ALT elevadas
+/-	detectable	Cirrosis	Si compensada, tratar si HBV DNA >2000 IU/mL o ALT elevada Si descompensada, trasladar a transplante
+/-	Indetectable	Cirrosis	Si compensada, observar; si descompensada, trasladar a transplante

Directrices extraídas de las principales revisiones y recomendaciones

- Evitar tratamientos no necesarios
- Iniciar tratamiento con fármacos de gran potencia antiviral y baja tasa de resistencias
- Evitar inicio con Lamivudina y Telbivudina por su mayor tasa de resistencias.
- La asociación como tratamiento de inicio no está de entrada recomendada. No obstante se está evaluando posibles situaciones clínicas y combinaciones de tratamiento donde podría ser una estrategia.
- Ante aparición de resistencia, las recomendaciones generales son añadir un nuevo fármaco de la familia contraria (nucleósidos frente a nucleótidos)

A continuación exponemos las ventajas y recomendaciones de cada uno de los fármacos aprobados:

Fármaco	Ventajas	Inconvenientes	Posibles Recomendaciones
Peg-IFN	Tiempo de uso definido Efecto sostenido	Precio Efectos secundarios Vía parenteral	Jóvenes HBeAg+ en fase de hepatitis Función hepática normal Niveles de DNA-VHB bajos Niveles de ALT elevados Genotipos A y B
Lamivudina (LMV)	Potencia Rapidez de acción Seguridad Coste	Resistencias Poco uso >2 años	Tratamientos cortos y rápidos : Profilaxis en RT/QT/ terapias biológicas Uso en el postrasplante con HBIg Tercer trimestre de embarazo Combinaciones con ADV(en resistencias) No útil para tratamientos a largo plazo
Adefovir (ADV)	Bajo nivel de resistencias	Menor rapidez de acción No útil si DNA-VHB alto Precio Nefrotoxicidad	Dudosa indicación como Fármaco de comienzo : Hepatitis crónica / Cirrosis compensada Función hepática compensada No se necesita rapidez de acción Tratamiento previsible a largo plazo Combinación con LAM ó ETV si : Necesidad de tratamiento rápido y prolongado Resistencias no permisibles durante el tto Resistencia demostrada a ADV
Entecavir (ETV)	Potencia y rapidez Bajo nivel de resistencias	Resist.cruzadas LAM Coste Desconocimiento a largo plazo	Fármaco de comienzo en : Hepatitis crónica / Cirrosis Función compensada/descompensada Si se necesita rapidez de acción Tratamiento previsible a largo plazo Combinación con ADV / TNF si : Necesidad de tratamiento prolongado Resistencias no permisibles durante el tto Resistencia demostrada a LAM y mutaciones
Telbivudina	-Sólo superior a LMV en HBeAg+ -Categoría B FDA	Similar a LMV en HBeAg- >resistencias que ETV/ADV Desconocimiento largo plazo Desconocimiento coste	Embarazadas (clasificación grupo B)
Tenofovir	Superior a ADV en HBeAg+ y - Rapidez de acción No resistencias cruzadas Menor precio (salvo LMV)		Como fármaco de comienzo (potencia + escasa resistencia) y terapia de rescate en caso de resistencia a LAM, TBV, ETV

Tratamiento de rescate

Resistencia al fármaco	Terapia de rescate posibles
Lamivudina (LAM)/ Telbivudina (TBV)	Añadir ADV ó TNF Cambiar a Truvada (Emtricitabina + Tenofovir, no aprobado) Cambiar a ETV (riesgo de generación de resistencia a ETV ó Multirresistencias)
Adefovir (ADV)/ Tenofovir (TFV)	Añadir LAM o cambiar a Truvada Añadir ETV (si no había resistencias previas a LAM)
Entecavir (ETV)	Añadir ADV ó TFV
Multirresistencias (MRR)	MRR a LAM+ADV: Truvada o TFV+ETV MRR a LAM+ETV: TNF ó Truvada

En base a estas directrices y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco, podríamos establecer finalmente como recomendaciones de tratamiento:

PACIENTES	FARMACO INICIO RECOMENDADO	RESCATE ANTE PRIMER FRACASO DE TRATAMIENTO
Pacientes con HbeAg+ . Si: ALT>2 x LSN HBV-DNA> 20.000 UI/mL Si: ≤ 2 x LSN y biopsia indicativa de inflamación moderada o severa o fibrosis significativa HBV-DNA> 20.000 UI/mL	Entecavir Tenofovir	ETVr- Añadir Tenofovir TFVr- Añadir ETV
Pacientes con HbeAg- . Si: ALT>2 LSN HBV-DNA> 2.000 UI/mL Si: ALT 1-2 x LSN y biopsia indicativa de inflamación moderada o severa o fibrosis significativa HBV-DNA >2.000 UI/mL	Entecavir Tenofovir	ETVr- Añadir Tenofovir TFVr-Añadir ETV
Cirrosis hepática compensada	Entecavir Tenofovir LMV+ADV	Entecavir+Tenofovir
Cirrosis hepática descompensada	Entecavir Tenofovir LMV+ADV	Entecavir+Tenofovir
Enfermo en lista de trasplante	Mismo apartado que cirrosis descompensada	
Post-trasplante hepático	Lamivudina+ IgHB	
Embarazo	Lamivudina (3^{er} trimestre) Telbivudina	
Quimioterapia/Radioterapia	Lamivudina	

SITUACIONES CLÍNICAS POSIBLES:

1.- Hepatitis crónica. Función normal. Naïve:

HBe Ag (+):

Peg-IFN/ ETV/ TNF

HBe Ag (-):

Peg-IFN/ ETV/ TNF

2.- Cirrosis hepática compensada:

ETV / TNF/ LAM+ ADV

3.- Cirrosis hepática descompensada:

ETV / TNF/ LAM+ ADV

4.- Paciente en lista de trasplante:

ETV / TNF/ LAM+ ADV

5.- Postrasplante:

LAM + HBiG iv/im

5.- QT/RT/Monoclonales/esteroides altas dosis/3^o trimestre embarazo: **LAM**

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Sebivo®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 5/9/2007.
2. Ficha Técnica de Pegasys®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
3. Ficha Técnica de Zeffix®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
4. Ficha Técnica de Hepsera®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
5. Ficha Técnica de Baraclude®. EMEA 2007. Consultado 18/8/2007.
6. Ficha Técnica de Viread®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
7. Informe EPAR de Viread. Disponible en http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/viread/Viread_EMEA_H_C_419_II_75_CHMP_%20AR_EPAR.pdf
8. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* 2004 Oct;64(1):1-15
9. Lok AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 45 (2):507-539.
10. Telbivudine (Tyzeka™). National PBM Drug Monograph 2007; (May). Disponible en URL:<http://www.pbm.va.gov/monograph/Telbivudine.pdf> (consultado en septiembre 2007).
11. Jones R et al. Novel anti-hepatitis B agents: a focus on telbivudine. *Int J Clin Pract* 2006; 60(10): 1295-9. (564.793).
12. Heathcote E, Chan H, Cho M et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs. Adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: results of the primary week 24 analysis [Abstract]. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl.2):A765
13. Telbivudine (Tyzeka) for chronic hepatitis B. *Med Lett Drugs Ther* 2007; 49(1253): 11-2.
14. M. Sherman. Personal view: the management of chronic hepatitis B infection *Aliment Pharmacol Ther* 23, 857–869
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R and Lok AS. Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007; 45 (4):1056-1075.
16. Keeffe EB et al. A treatment algorithm for the management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An update. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2007 4 (8): 936-962
17. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2006; 28 (2): 184-203.
18. Kanwal F et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2076-89
19. Fraga E, Barrera P y de la Mata M. Hepatitis crónica por virus B. Indicaciones de tratamiento. Algoritmos. Documento de consenso de Ginebra. Cuadernos de Hepatitis B.
20. Keeffe EB et al. Report of an international workshop : roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.
21. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Eng J Med* 2008; 359:1486-1500
22. Oliver DL, Hassaneim T. Strategies in the Management of Chronic Hepatitis B. Disponible en www.medscape.com/viewarticle/575101
23. Reau NS. Advances in Hepatitis B: An update from EASL 2008. Disponible en www.medscape.com/viewarticle/575102
24. Reddy CM, Martin P. Understanding resistance in Hepatitis B. Clinical Implications. Disponible en www.medscape.com/viewarticle/575106