

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

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
28/11/2007

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

Indicación clínica: Tratamiento de la hepatitis B crónica

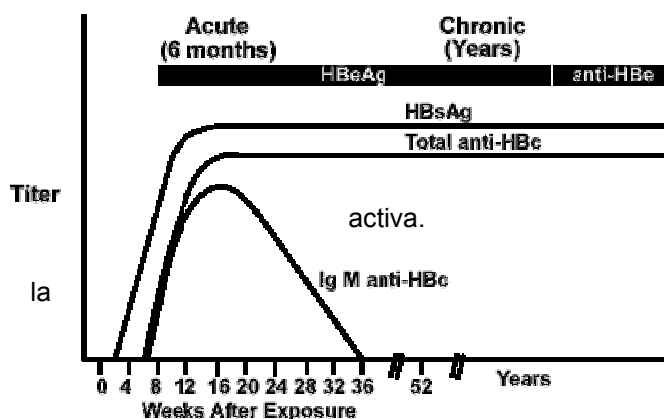
Autores: Manuel J. Cárdenas Aranzana y Beatriz Isla Tejera (UGC Farmacia H.Reina Sofía).

Revisores: El presente anexo ha sido revisado y modificado parcialmente por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, no correspondiendo en su totalidad al documento inicialmente presentado por los autores.

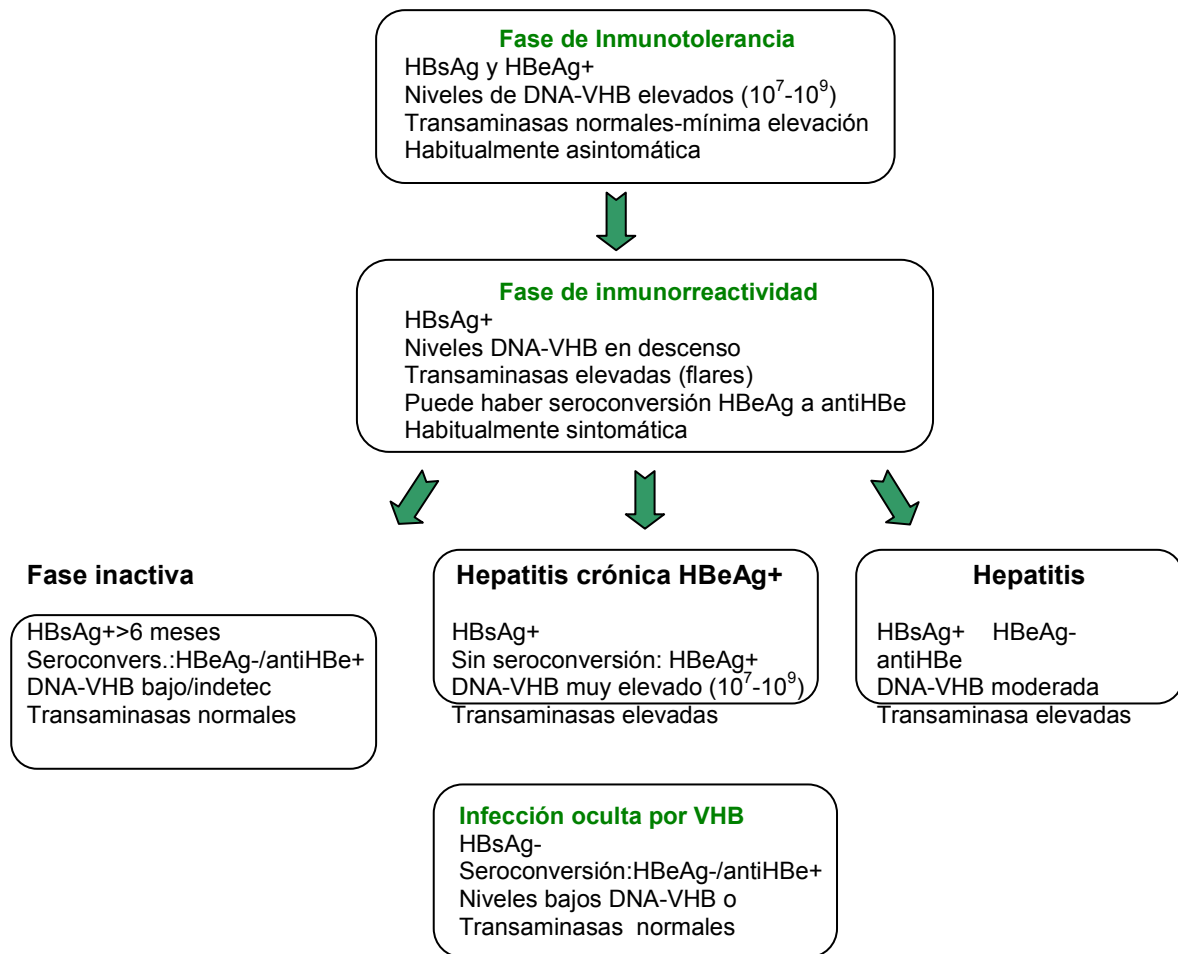
2. DEFINICIONES

- **HbsAg:** Portador de virus B.
- **HbsAc:** Inmunidad frente a VHB.
- **anti-HBc IgM:** Marcador de infección aguda.
- **anti-HBc IgG:** Exposición al virus.
- **HBeAg:** Indica replicación viral
- **Anti-Hbe:** Puede significar cese de replicación pero no la descarta (mutación precore VHB HBeAg-)
- **HBV-DNA**:** Indica replicación viral. Marcador más específico

HEPATITIS CRÓNICA VHB



3. FASES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA VHB. TERMINOLOGÍA EN VHB



4. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

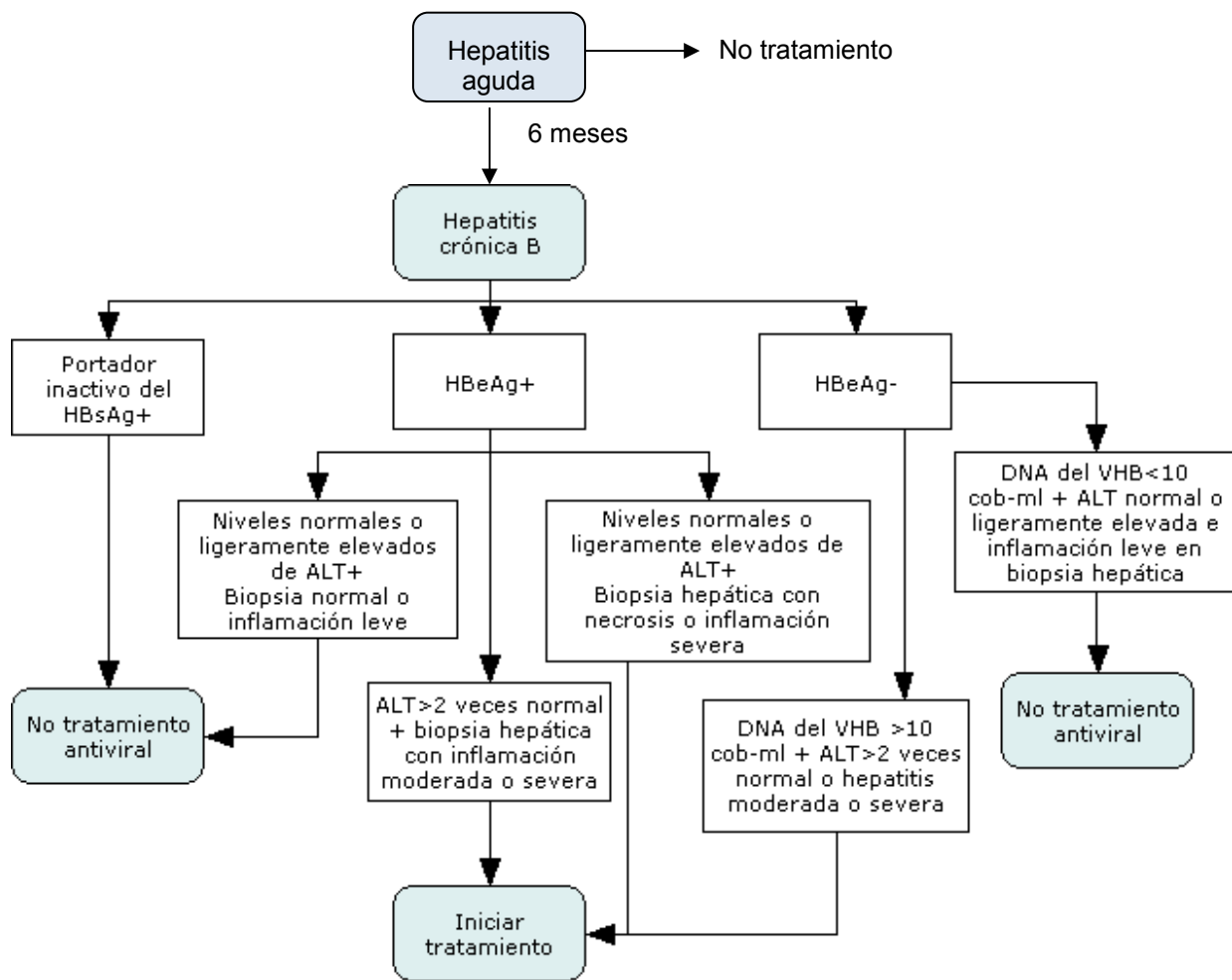
- Detener la progresión de la enfermedad inflamatoria hepática.
- Eliminar la infectividad del paciente y con ello prevenir el contagio a otras personas.
- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

5. CRITERIOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

- **Respuesta bioquímica**
 - Normalización de ALT
- **Respuesta virológica:**
 - DNA VHB (-) / $< 10^5$ cop/ml
 - Seroconversión: HbeAg-/HbeAc +
 - Seroconversión: Hbs Ag-/Hbs Ac +
 - Eliminación del DNA en tej. hepático

} Respuesta completa
- **Respuesta histológica**
- **Respuesta sostenida:** se mantiene > 12 meses tras suspender tratamiento

6. ALGORITMO DE DECISIÓN PARA EL TRATAMIENTO

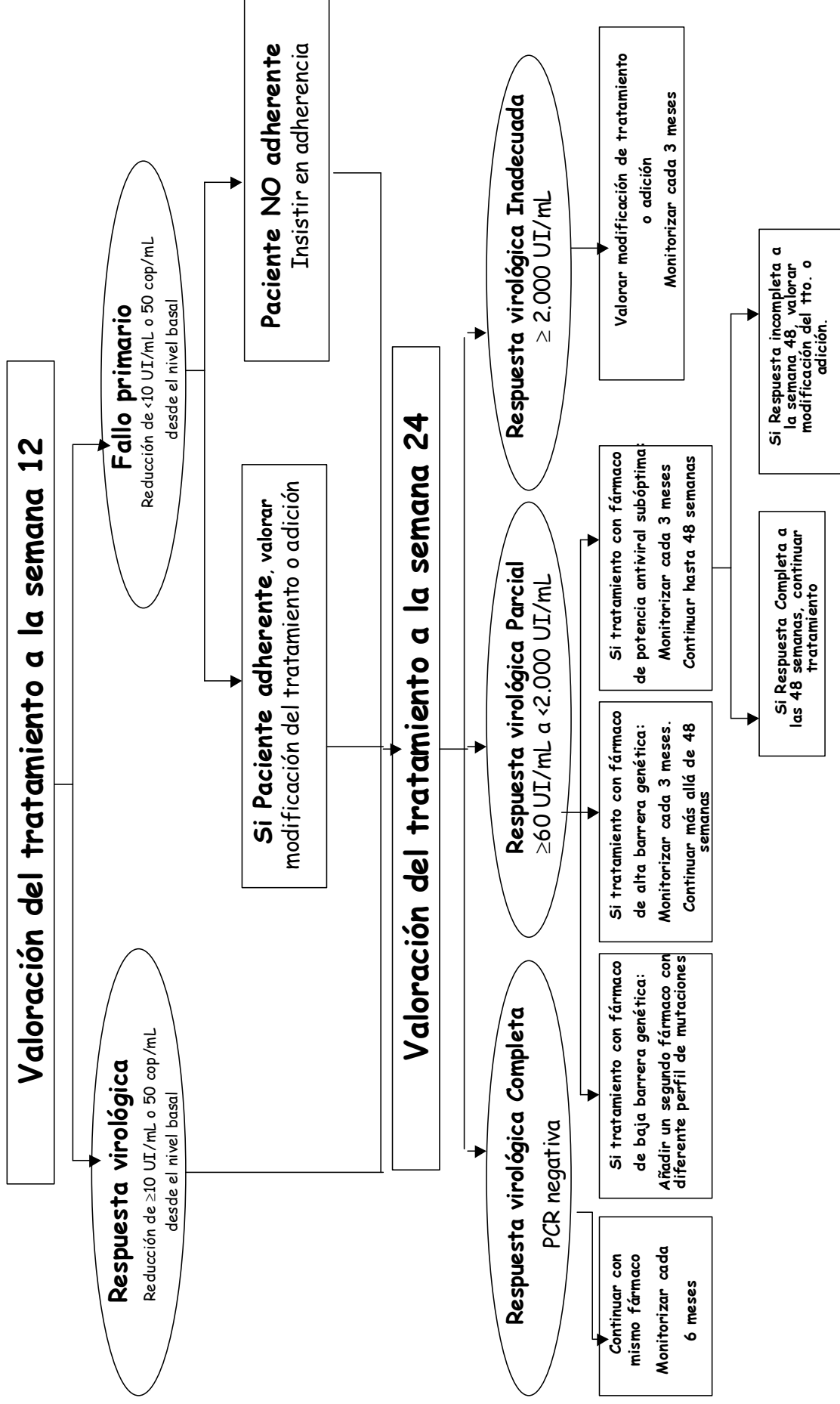


Fármaco	Ventajas	Inconvenientes
Interferon alfa pegilado	Tiempo de uso definido Efecto sostenido	Mayor coste Numerosos efectos secundarios Administración subcutánea
Lamivudina	Potencia Rapidez de acción Seguridad Coste	Facilidad aparición Resistencias Poco uso >2 años
Adefovir	Bajo nivel de resistencias	Menor rapidez de acción No útil si DNA-VHB alto
Entecavir	Potencia y rapidez Bajo nivel de resistencias	Teóricas resistencias cruzadas con lamivudina Desconocimiento seguridad a largo plazo
Telbivudina	Superior a LMV en HBeAg+	Similar a lamivudina en HBeAg- Mayor aparición de resistencias que entecavir o adefovir Desconocimiento eficacia y seguridad a largo plazo. No incluido en la GFTHA.

8. PROPUESTA 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	Cambiar a otro fármaco activo
Pacientes con HbeAg - Si: ALT>2 LSN HBV-DNA> 20.000 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	Lamivudina	Añadir Adefovir
Cirrosis hepática compensada	Entecavir	Adefovir+lamivudina
Cirrosis hepática descompensada	Lamivudina+adefovir	Entecavir
Enfermo en lista de trasplante	Entecavir	Adefovir
Post-trasplante hepático	Lamivudina+ IgHB	
Embarazo	Lamivudina (3^{er} trimestre)	
Quimioterapia/Radioterapia	Lamivudina	

9. ANEXO 1. HOJA DE RUTA (MODIFICADA DE KEEFFE)*.



Esta "hoja de ruta" aporta un esquema genérico de valoración y manejo para compaginarlo con los tratamientos establecidos en la tabla anterior, adaptándolo a las diferentes estrategias propuestas en Ag e+ y Ag e-. Dependiendo del tratamiento previo, el resultado virológico y clínico, perfil de resistencias, etc., considerar si procede la sustitución o adición de un segundo fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Sebivo®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 5/9/2007.
2. Ficha Técnica de Pegasis®. 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. 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
8. Entecavir. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Reina Sofía. Córdoba 2007.
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. Chang TT, et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354 (10): 1001-10
15. Lai CL et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg- Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1011-20
16. Sherman M et al. Entecavir for treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-2049.
17. M. Sherman. Personal view: the management of chronic hepatitis B infection *Aliment Pharmacol Ther* 23, 857–869
18. Lok AS et al. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-39.
19. Sims KA and Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Pharmacotherapy* 2006;26 (12):1745-1757.
20. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R and Lok AS. Management of Hepatitis B: Summay of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007; 45 (4):1056-1075.
21. Entécavir. Hépatite B chronique: en dernière ligne. *Rev Presc* 2007; 27 (283):336-1/4.
22. 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
23. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2006; 28 (2): 184-203.
24. Cada J et al. Entecavir. *Hosp Pharm* 2005; 40 798-810
25. Lai CL et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123 (6):1831-8.
26. Kanwal F et al. Treatment alternatives for hepetic B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2076-89
27. 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.
28. 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.