

id:	405	Versió:	2.0 (vigent)
Tipologia:	Direcció Assistencial	Data publicació:	26/03/2020
Categoria:	Àrea Clínica Mèdica	Data despublicació:	-
Subcategoria:	Digestiu i Endoscòpia	Data validació:	26/03/2020
Tipus:	Procediment	Revisió:	Biennal

## Protocol de diagnòstic i tractament de la Infecció per Virus de la Hepatitis B (VHB) - Àmbit Garraf

Responsable:	Alberto Tomas Viñas
Col·laboradors:	Ariza Garcia, Vicky, Alba Aranda, Gloria, Calahorra Medrano, Blas, Alvarez Miranda, Sara, Blanch Sarda, Dolors
Validadors:	Simon Perez, Rosa Maria, Charlez Trallero, Margarita

---

Data impressió: 21/08/2020

## 1. Objectiu

Disposar d'un protocol clínic i assistencial que permeti un seguiment i tractament unificat de l'hepatitis crònica B a la comarca del Garraf, seguint les recomanacions més cost-efectives dels documents de consens internacionals.

## 2. Àmbit d'aplicació

Consulta especialitzada de Digestologia i Medicina Interna del Consorci Sanitari del Garraf.

## 3. Responsabilitats

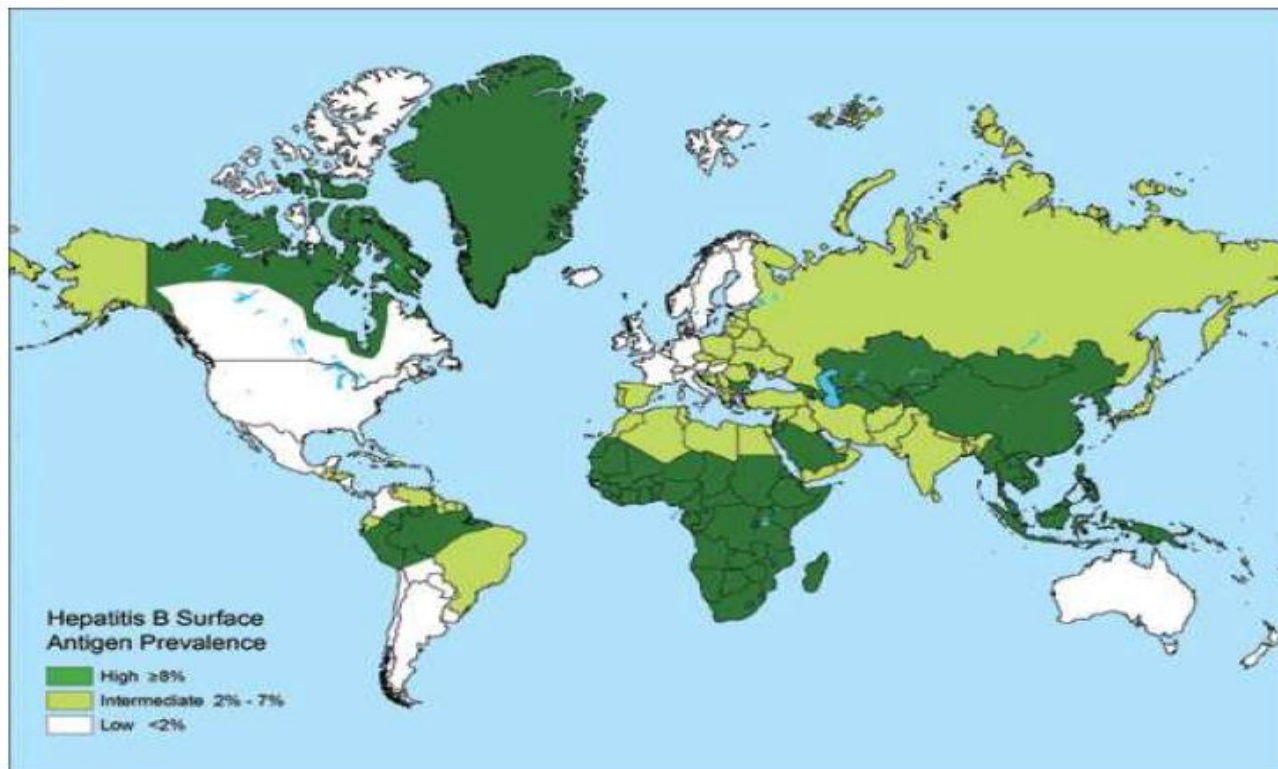
La responsabilitat d'aplicació i abast d'aquest procediment recau sobre el personal facultatiu que tracta habitualment aquesta patologia, Unitat de Digestiu i Servei de Medicina Interna.

## 4. Introducció

S'estima en 350 milions les persones amb infecció crònica pel virus d'hepatitis B (VHB) arreu del món (Fig.1).

El tractament de la infecció per VHB ha presentat una considerable evolució des de la dècada dels 90 fins a l'actualitat. El primer fàrmac actiu, interferó, s'ha vist desplaçat paulatinament per fàrmacs administrats per via oral i amb bona tolerància. Aquests nous fàrmacs, coneguts com a anàlegs de nucleòsids - nucleòtids, aconsegueixen negativitzar la càrrega viral a un 90% dels pacients, frenant la difusió de la infecció i l'evolució a formes greus d'hepatopatia (cirrosi, descompensació, hepatocarcinoma, ...).

En l'àmbit europeu, el maneig de la infecció crònica per VHB es basa en la Guia de Pràctica Clínica elaborada per un comitè d'experts internacionals en el si de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) i publicada recentment en el Journal of Hepatology (Fig.1).



## 5. Epidemiologia

La implantació de la vacunació escolar obligatòria contra VHB ha contribuït a reduir la incidència al nostre país. En els darrers anys s'ha produït un lleuger repunt en la incidència, que podria estar en relació amb l'augment de població procedent d'àrees amb elevada prevalença d'infecció. S'estima que a Espanya la prevalença d'Antigen Australià (HbsAg positiu) és d'un 2% de la població, el que significa al voltant d'1.000.000 de persones (això suposa unes 150.000 a Catalunya, de les quals 2.400 pertanyen a la comarca del Garraf).

L'espectre de la malaltia per infecció crònica pel VHB és molt variable, inclou els següents estadis:

- Portador amb baixa o nul·la virèmia i fetge "aparentment sa".
- Hepatitis crònica.
- Hepatitis crònica progressiva.
- Cirrosi hepàtica.
- Hepatocarcinoma.

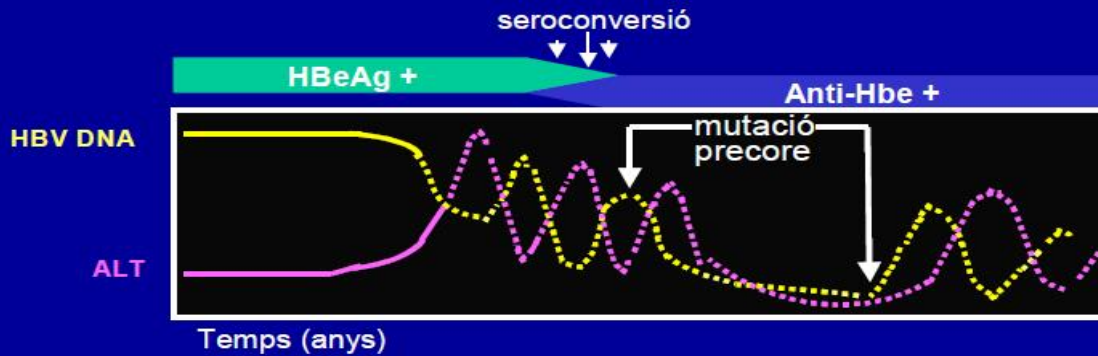
Per fer-nos una idea de la magnitud del procés, es coneix que en pacients amb hepatitis crònica B, la incidència acumulada de desenvolupar cirrosi hepàtica està entre el 8-20% als 5 anys del diagnòstic. En els pacients amb cirrosi descompensada, la probabilitat de supervivència és del 14-35% als 5 anys. Per últim, la incidència anual d'hepatocarcinoma relacionat amb VHB és del 2-5% quan la cirrosi ja és establerta.

## 6. Història natural

L'elevada replicació del VHB facilita la freqüent aparició de mutacions. Algunes d'aquestes mutacions tenen influència en la història natural de la infecció i la progressió de la malaltia hepàtica (Fig.2). Existeixen 2 variants genòmiques del VHB: la variant HBeAg-positiva (« wild type » o soca salvatge) i la variant HBeAg negativa. La variant HBeAg-positiva es detecta en la fase precoç de la infecció, però en el transcurs dels anys pot patir una mutació en la regió del pre-core i convertir-se en HBeAg-negativa (deixa de produir HbeAg). Aquesta variant e-negativa és la més freqüent en el nostre àmbit geogràfic.

Fig.2

# Història natural infecció crònica VHB



Fase	Immunotolerància	Reacció immune	Portador inactiu	Reactivació
Fetge	Mínima inflamació i fibrosi	Inflamació crònica activa	Hepatitis lleu mínima fibrosi	Inflamació activa

(2)

## 7. Estratègia diagnòstica i terapèutica

### 7.1. Enfoc diagnòstic

Només aquells pacients amb malaltia hepàtica activa i una elevada replicació viral seran candidats a tractament antiviral: d'aquí la importància d'una correcta catalogació de la gravetat de la infecció en cada pacient.

Sovint els pacients HBSAg positiu es detecten casualment arran d'una elevació de transaminases, fet que indica activitat necroinflamatòria en el fetge. Però no tots els pacients presenten transaminases persistentment elevades: no és infreqüent detectar un HbsAg positiu amb transaminases normals o intermitentment normals, els quals tenen poca o nul·la activitat necroinflamatòria. **Aquest subgrup no requerirà tractament d'entrada**, si no un seguiment periòdic que permeti reavaluar la presència de malaltia hepàtica.

Quan el pacient és remès a la Consulta hospitalària especialitzada per seguiment o valoració de tractament, s'ha de sol·licitar:

- ANALÍTICA GENERAL: bàsica general amb hemograma i bioquímica. La persistència de transaminases elevades més enllà de 6 mesos ens farà considerar la possibilitat de malaltia hepàtica activa crònica. És important descartar alcoholisme actiu i altres causes d'hepatopatia.
- ANALÍTICA ESPECÍFICA: proteïnograma, serologia anti-VHA, VHC, VHD\*, VIH, siderèmia, transferrina, ferritina, Cu, ceruloplasmina, ANA, ASMA, AMA, anti-LKM i Ac-antitransglutaminasa-IgA. També afegirem marcadors específics del VHB: Càrrega viral (DNA-VHB per PCR), HBcAc (IgM, IgG), HBeAg, i HBeAc si procedeix.

\*especialment en pacients procedents de l'Est europeu.

- ECOGRAFIA ABDOMINAL: Per valorar l'aparició de signes d'hipertensió portal i d'hepatocarcinoma.

En el seguiment dels pacients, tant si reben tractament com no, s'aconsella realitzar ecografia abdominal i analítica general cada 6 mesos.

- BIÒPSIA HEPÀTICA: Segueix sent l'eina diagnòstica de referència per determinar la gravetat de l'hepatopatia (grau de necroinflamació i grau de fibrosi). En l'actualitat està indicada en el cas de

plantejar-nos l'inici del tractament antiviral. Un estadi igual o superior a A2F2 de l'escala METAVIR2 es considera susceptible de tractament antiviral.

- **MÈTODES NO INVASIUS PEL DIAGNÒSTIC DE FIBROSI:** La biòpsia hepàtica, però, és una tècnica invasiva no exempta de riscos. Recentment s'han desenvolupat diversos mètodes no invasius que han demostrat una bona correlació amb el grau de fibrosi:
  - Marcadors serològics (índex de Forns).
  - Exploracions com l'elastografia de transició (Fibroscan®).

La difusió d'aquestes tècniques no invasives, raonable per raons de cost-eficàcia i seguretat del pacient, reduirà progressivament el número de biòpsies hepàtiques, així com els riscos derivats, en un futur proper.

## 7.2. Objectiu del tractament

L'objectiu del tractament de la infecció per VHB és millorar la qualitat de vida i la supervivència evitant la progressió a cirrosi, cirrosi descompensada, hepatocarcinoma i mort.

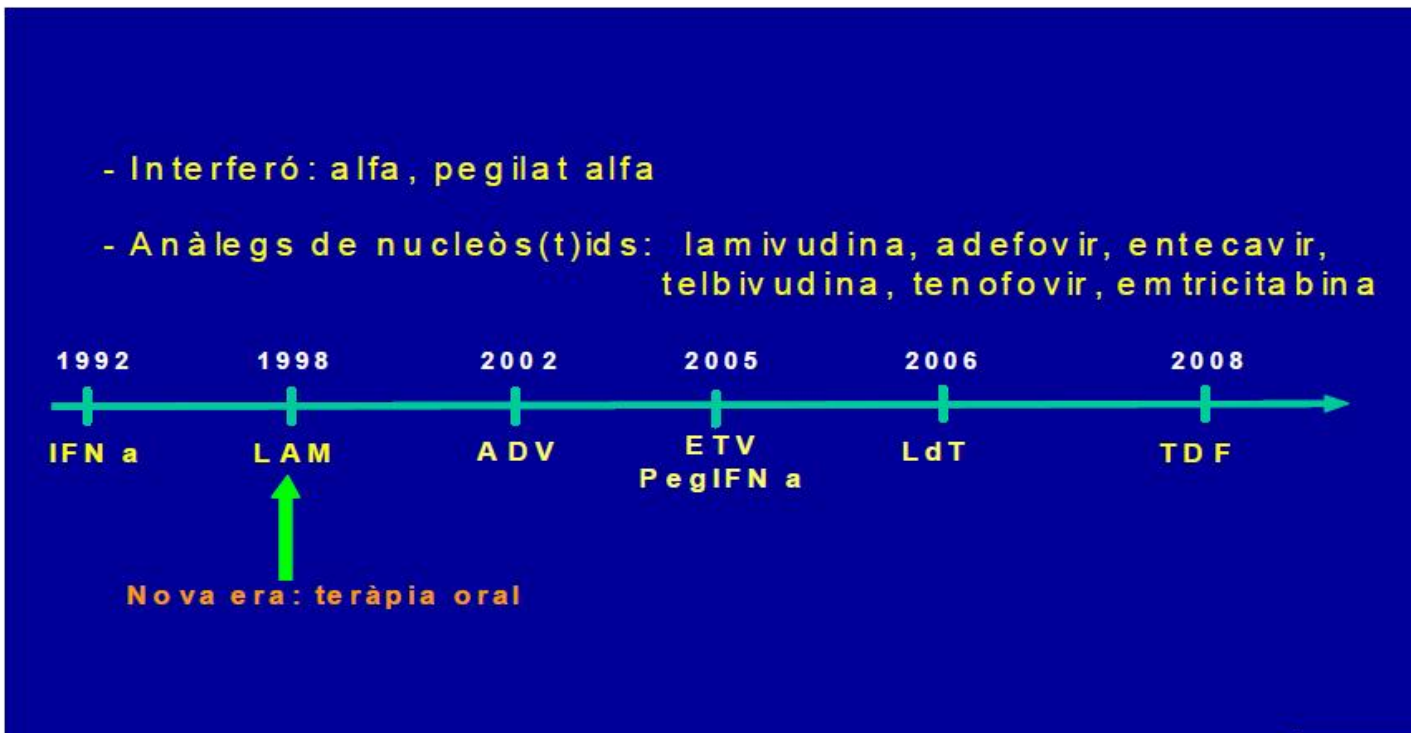
S'ha demostrat que la càrrega viral del VHB es correlaciona bé amb l'aparició de complicacions i la supervivència<sup>4</sup>, de manera que la supressió de la replicació viral s'acompanya d'una millora histològica i bioquímica i d'una disminució del risc de progressió i de complicacions.

## 7.3. Punts finals

1. En tots els pacients HBsAg positiu el punt final ideal seria la pèrdua definitiva de l'HBsAg. Aquesta situació indica "curació": una remissió completa i definitiva de l'activitat inflamatòria i un bon pronòstic a llarg termini. Malauradament, aquesta situació és excepcional, només es produeix espontàniament en un 0-4% dels pacients.
2. En els pacients HBeAg positius, és més realista intentar la seroconversió (negativització del HBeAg i aparició d'anticossos anti-HBe), que també s'associa a un millor pronòstic. Amb les eines terapèutiques actuals s'aconsegueix en el 21-30% dels pacients HbeAg tractats.
3. En la gran majoria dels pacients (HBeAg positius que no seroconverteixen i tots els HBeAg negatius), el punt final més realista serà l'assoliment d'un nivell indetectable de DNA víric, situació que atura la progressió de la malaltia hepàtica i frena la difusió de la infecció. Amb els nous antivirals s'aconsegueix en gairebé un 90% dels casos, i és la situació que perseguirem sempre per considerar d'èxit el tractament.

## 7.4. Eficàcia del tractament

Des de la dècada de 1990 s'han introduït 7 fàrmacs pel tractament de l'hepatitis crònica B (Fig.3):



Els anàlegs de nucleòsids/nucleòtids introduïts més recentment són, per ordre cronològic: entecavir, telbivudina i tenofovir. Tots els anàlegs s'administren per via oral.

Els resultats que s'exposen en les Fig. 4 i 5 demostren la superioritat en la resposta virològica dels nous anàlegs després d'un any de tractament respecte als més antics i a l'interferó. Aquesta superioritat és evident tant en pacients HBeAg positius com HBeAg negatius.

Fig.4

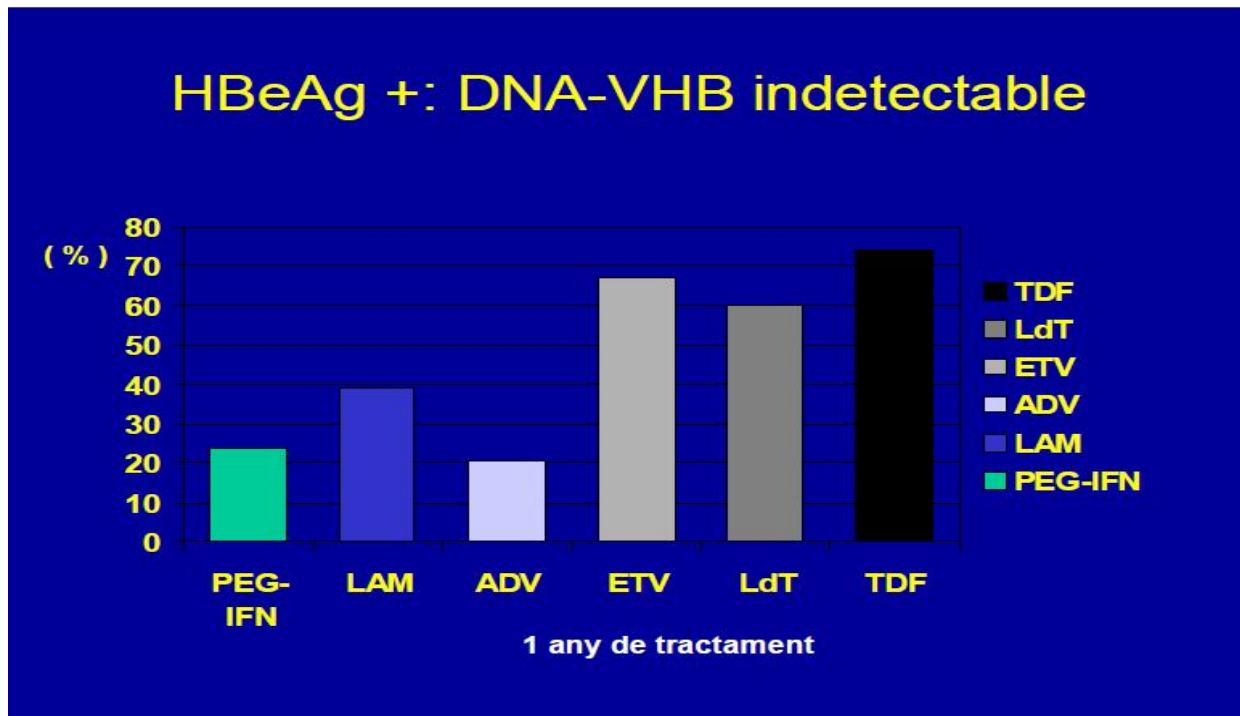
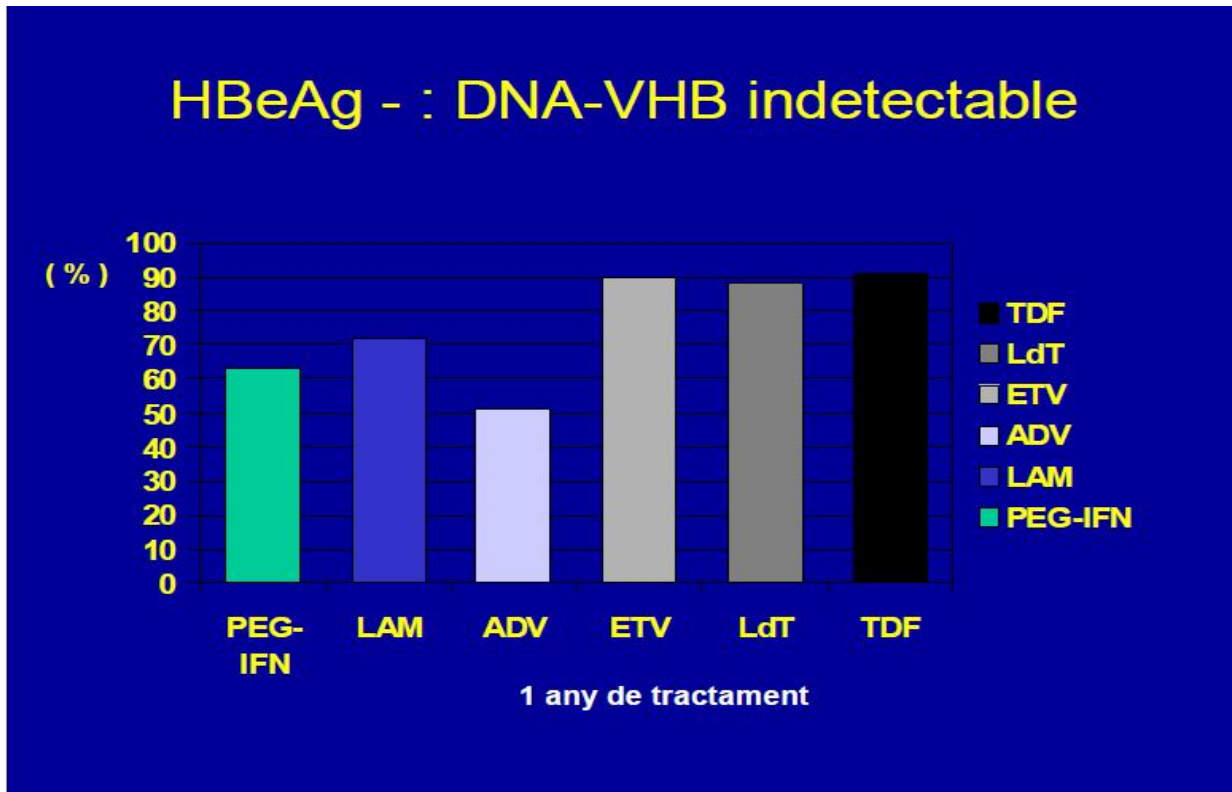


Fig. 5



### 7.5. Definicions de resposta al tractament

Les definicions de resposta al tractament es presenten en el següent requadre (Fig. 6)

1. **Falta de resposta primària:** reducció < 1log DNA-VHB en la setmana 12
2. **Resposta virològica parcial:** descens > 1log DNA-VHB en la setmana 12 però detectable
3. **Resposta virològica:** DNA-VHB indetectable dins les 48 setmanes
4. **Rebot virològic:** increment o reaparició DNA-VHB en qualsevol moment del tractament  
El rebot virològic es considera indicador de **resistència** al fàrmac !!!

La resposta parcial i especialment la manca de resposta primària i el rebot virològic ens alerten d'un probable fracàs del tractament antiviral. Les 2 situacions que expliquen la majoria de fracassos són una insuficient **adherència** al tractament i l'aparició de **resistències** als fàrmacs.

En primer lloc s'ha de comprovar l'adherència del pacient al tractament, insistint en la fidelització continuada com clau de l'èxit d'aquest.

Moltes vegades, malgrat una bona adherència, el fracàs és degut a l'aparició de resistències. La Fig. 7 ens indica quan hem de sospitar la resistència i quines poden ser les conseqüències:

Fig.7

### Sospita de resistència:

- Augment de la càrrega viral (DNA-VHB)  $> 1 \log_{10}$  ( $\times 10$  vegades)

- DNA-VHB detectable al llarg del tractament

### Conseqüències:

- Pèrdua de resposta virològica
- Progressió de la malaltia hepàtica
- *Flare hepatitis*, descompensació, mort
- Limitació opcions terapèutiques
- Transmissió soques resistents

Per tal d'evitar o retardar l'aparició de resistències, cal utilitzar fàrmacs amb una barrera genètica alta. Es considera un fàrmac amb barrera genètica alta quan el virus ha de patir varies mutacions per fer-se resistent. En la Fig.8 s'indica la barrera genètica dels nous antivirals:

Fig.8

### BARRERA GENETICA BAIXA: 1 mutació

Lamivudina, Adefovir, Telbivudina

### BARRERA GENETICA ALTA: 3 mutacions

Tenofovir, Entecavir

## 7.6. Indicacions del tractament

Es basen en la combinació de 3 criteris:

- Nivells sèrics de DNA-VHB (càrrega viral).
- Nivells de transaminases.
- Grau histològic.

Per tant, es consideraran per valorar tractament<sup>1</sup> aquells pacients amb:

- **Càrrega viral  $> 2.000$  UI/ml ( $>10.000$  còpies/ml), i/o**
- **Nivell d'ALT superior al normal, i**
- **Activitat necroinflamatorià hepàtica:** demostrada per biòpsia hepàtica (com a mínim A2F2 de l'escala METAVIR<sup>2</sup> o l'equivalent en el *score Ishak* utilitzat pels patòlegs del nostre centre) o per marcadors no invasius com *Fibroscan*.



Grups especials a considerar:

- Pacients immunotolerants. La majoria de pacients per sota dels 30 anys amb nivells ALT persistentment normals i una elevada càrrega viral (usualment per sobre de  $10^7$  UI/mL) sense evidència de malaltia hepàtica activa i sense història familiar d'hepatocarcinoma ni cirrosi no requereixen biòpsia hepàtica ni tractament de forma immediata. El seguiment a consultes és necessari (control anual, amb ALT i ecografia abdominal). Per sobre dels 30 anys es pot considerar biòpsia, i si es demostra un grau A2F2 o superior, iniciar tractament antiviral.
- Pacients amb hepatitis crònica moderada: ALT lleugerament elevada (< 2 vegades el límit superior de la normalitat) i escassa lesió histològica (menys d'A2F2) no requereixen tractament. El seguiment a consultes és necessari (control semestral, amb ALT i ecografia abdominal).

## 7.7. Durada del tractament

Un dels aspectes més controvertits respecte al tractament d'hepatitis crònica B és la durada del mateix. Hem de partir de la base que la supressió de la replicació viral no implica, en la gran majoria de casos, l'erradicació del virus. Per tant, un pacient amb nivells indetectables de DNA-VHB durant anys de tractament té alta probabilitat de recaure en quant aturi el fàrmac (la pèrdua de HBsAg és igual en els tractats amb anàlegs que en controls).

La presència de HBeAg és un marcador de replicació viral, i la seva desaparició acompanyada d'aparició d'anticossos anti-HBe es coneix com a seroconversió. La seroconversió s'associa a l'aturament de la replicació viral i de la progressió de la malaltia, però només pot produir-se en aquells pacients prèviament HBeAg positiu. Amb entecavir s'ha aconseguit la seroconversió del 47% dels pacients als 4 anys de tractament. **Malauradament, la majoria dels pacients amb hepatitis crònica B en el nostre àmbit són HBeAg negatiu i no disposem d'eines que ens indiquin si la supressió de la replicació viral serà persistent.**

En base a aquestes dades, s'han proposat 2 estratègies de tractament:

1. Estratègia de temps limitat: Indicada en pacients HBeAg positiu, es pretén tractar fins a aconseguir la seroconversió. El tractament s'atura 6-12 mesos després d'aconseguir la seroconversió.
2. Estratègia de temps il·limitat: Indicada en pacients HBeAg positiu que no aconsegueixen seroconversió, pacients amb cirrosi hepàtica establerta, i en tots els pacients HBeAg negatiu.

Es desconeix la seguretat i tolerabilitat d'entecavir i tenofovir a llarg termini, si bé en tractaments prolongats més de 5 anys han mostrat un bon perfil de tolerància i pràcticament sense aparició de resistències.

**Monitorització del pacient durant el tractament:**

Un cop iniciat el tractament, es controlarà la resposta mitjançant la **determinació de DNA-VHB a la setmana 12 i a la setmana 24**: si s'ha negativitzat es realitzarà nova determinació cada 24 setmanes. La **persistència o la reaparició de DNA-VHB a partir de la setmana 48 serà sospitós de resistència** i caldrà reavaluar el tractament.

Cal mantenir un seguiment ecogràfic hepàtic cada 6 mesos.

## 7.8. Elecció del fàrmac

Fig.9

## Quin anàleg escollim?

- **Tenofovir (TDF) i Entecavir (ETV) són 1<sup>a</sup> elecció.**
- **Màxima potencia antiviral en monoteràpia**
- **Entecavir:** HBeAg (+): seroconversió als 4 anys en el 47%  
HBeAg (-): supressió DNA-VHB a l'any en el 90%  
Pèrdua del HBsAg: 0% a l'any
- **Tenofovir:** HBeAg (-): supressió DNA-VHB a l'any en el 91%  
Pèrdua del HBsAg: 3% a l'any

Zoullim F. J Hepatol 2008

L'excel·lent perfil de tenofovir i entecavir en quant a supressió de la replicació viral, així com el baix índex de resistència, els converteixen en fàrmacs de 1a elecció. Altres fàrmacs, com lamivudina, es poden utilitzar en grups especials que es comentaran en l'apartat corresponent.

### COST COMPARATIU DEL TRACTAMENT AMB ELS NOUS ANÀLEGS

	PVF	€/any	€/mes	Increment	
					(respecte a tenofovir)
<u>Tenofovir (Viread<sup>®</sup>)</u> 245 mg	288	3.464	288	0%	
<u>Entecavir (Baraclude<sup>®</sup>)</u> 1mg	402	4.826	402	39,3%	
<u>Entecavir (Baraclude<sup>®</sup>)</u> 0,5mg	390	4.680	390	35,1%	
Adefovir	402	4.826	402	39,3%	
Telbivudina 600 mg	364	390	4.680	35,1%	

Estalvi anual amb tenofovir 245 mg/dia respecte a entecavir 0,5 mg/dia: **1.216 € per pacient.**

Segons la resolució de la *European Medicine Agency*, EMA/CHMP/329063/2010, publicada el 20 de maig de 2010, l'administració de lamivudina únicament s'hauria de considerar quan no sigui possible l'ús d'un agent antiviral amb major barrera genètica (tenofovir, entecavir).

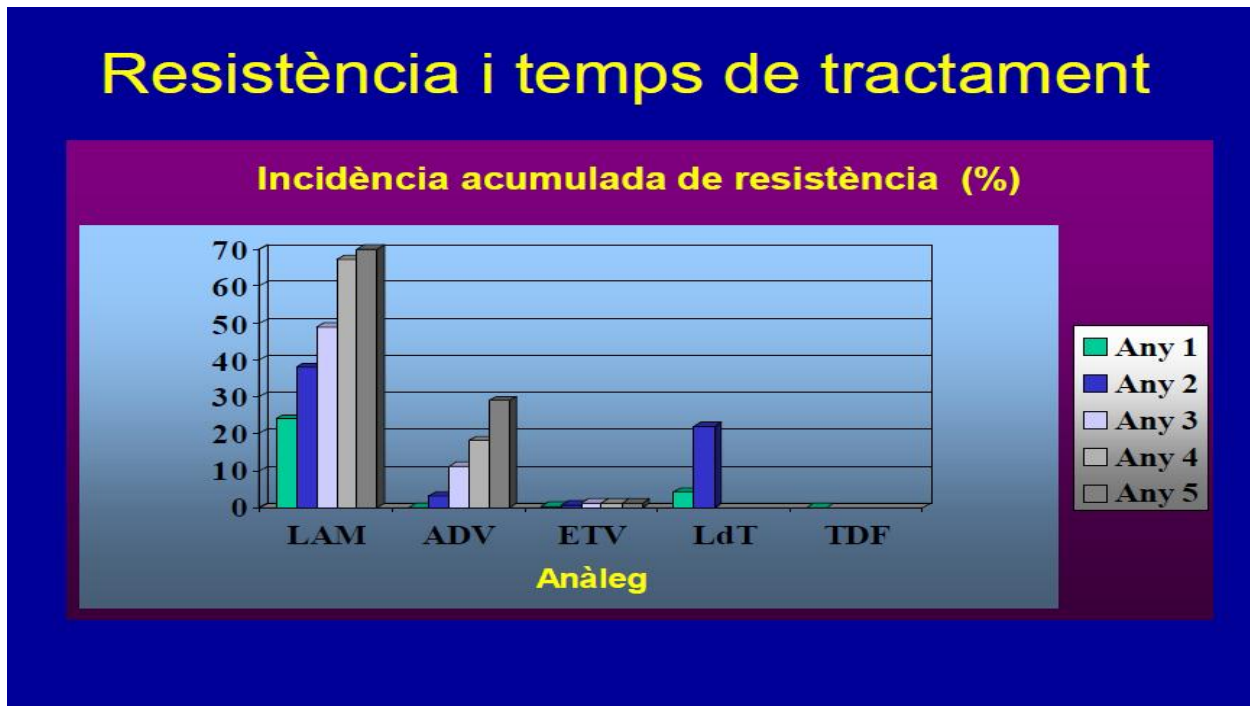
**En aquest protocol, dissenyat pel Consorci Sanitari Garraf**, seguint les últimes recomanacions publicades de cost-eficàcia<sup>5,6</sup>, es recomana **tenofovir com fàrmac de 1a elecció**. La dosi recomanada és d'**1 comprimit (245 mg) al dia, via oral**, durant els menjars. La dosi recomanada d'entecavir és de 0,5 mg/dia. Aquests fàrmacs són de dispensació hospitalària, per tant el metge que l'indiqui entregará al pacient una recepta del Consorci amb el nom del producte, dosi i durada del tractament. El pacient acudirà al Servei de Farmàcia on se li dispensarà el producte una vegada al mes.

Dins la seguretat general dels nous anàlegs i la seva excel·lent tolerància, l'ús de tenofovir s'ha d'acompanyar d'algunes precaucions. Es recomana el càlcul de l'aclariment de creatinina en tots els pacients abans de l'inici del tractament. Es controlarà l'aclariment de creatinina cada 4 setmanes el primer any i posteriorment cada 3-6 mesos. Es desaconsella l'ús de tenofovir en cas d'aclariments inferiors a 30 ml/min, i ajustar dosi quan és inferior a 50 ml/min.

## 7.9. Resistència al tractament

Un dels avenços més significatius obtinguts amb els nous anàlegs, i que els ha convertit en els fàrmacs de 1a elecció, ha estat la baixa taxa de resistència apareguda als 5 anys de tractament. En els casos d'entecavir i tenofovir, s'han publicat taxes del 0-2% (Fig. 10).

Fig.10



### 7.10. Tractament de les resistències

En els casos en què el tractament d'hepatitis crònica B s'hagi iniciat amb altres anàlegs com lamivudina o adefovir, la probabilitat d'aparició de resistència és més alta i quan es produeix requereix un canvi important i costós del tractament. La recomanació en cas de resistència és "afegir millor que substituir" (Fig.11): afegir un anàleg nou al tractament antic, i només en alguns casos substituir el fàrmac antic per un anàleg nou.

Fig.11

## Tractament de les resistències

### "Add better than switch"

- R-Lamivudina: Afegir tenofovir
- R-Adefovir: Canviar a tenofovir i afegir un segon anàleg sense resistència creuada
- R-Telbivudina: Afegir tenofovir
- R- Entecavir: Afegir tenofovir
- R-Tenofovir: Encara no descrita, es recomana determinar primer resistències creuades per afegir un segon fàrmac.

*European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009 (in press)*

## 7.11. Tractament de grups especials

- Pacients amb cirrosi compensada requereixen tractament inclús amb nivells baixos de DNA-VHB i ALT normal. Tenofovir o entecavir són d'elecció. Diferents estudis clínics demostren que un tractament prolongat amb supressió del DNA-VHB pot millorar la fibrosi, estabilitzar la malaltia i retardar o inclús evitar el trasplantament.
- Pacients amb cirrosi descompensada que es puguin beneficiar d'un trasplantament hepàtic requereixen tractament antiviral urgent en unitats especialitzades, doncs s'ha demostrat millora clínica significativa en els següents 3-6 mesos. Tenofovir o entecavir són d'elecció. Una alternativa és combinar lamivudina amb un segon fàrmac sense resistència creuada (adefovir o tenofovir). En els pacients amb malaltia hepàtica molt avançada la cost-eficàcia del tractament disminueix i és aconsellable valorar la necessitat del tractament.
- Pacients amb coinfecció per VIH + VHB. La indicació del tractament és igual que en els VIH negatiu. Els coinfectats tenen risc més alt de cirrosi. Es recomana tractament simultani del VIH i del VHB amb emtricitabina i tenofovir, més un tercer fàrmac actiu contra el VIH.
- Pacients amb coinfecció VHD. Interferó alfa és l'únic tractament efectiu sobre la replicació del VHD, podent requerir més d'un any de tractament. L'eficàcia és dubtosa.
- Pacients amb coinfecció VHC. En la majoria d'aquests coinfectats els nivells de VHB són baixos i el VHC sol ser el responsable de l'activitat d'hepatitis crònica. Es recomana primer el tractament del VHC. En cas de reactivació del VHB després d'eliminar el VHC, es pot iniciar tractament oral amb anàlegs.
- Nens. Hepatitis crònica B té un comportament benigne en la majoria de nens (fase d'Immunotolerància). En la majoria de casos no es requerirà iniciar tractament fins a l'edat adulta. S'han utilitzat amb resultats i seguretat similars als adults interferó alfa, lamivudina i adefovir, i s'estan assajant els nous anàlegs.
- Treballadors sanitaris. Especialment cirurgians, es recomana tractament antiviral amb fàrmacs d'alta barrera genètica com tenofovir o entecavir.
- Gestants. No es recomana el tractament de gestants VHB, excepte coinfectades VIH amb nivells de DNA-VHB molt elevats. Lamivudina, adefovir i entecavir són drogues de categoria C de gestants de la FDA, mentre que tenofovir correspon a categoria B.
- Pacients que han de rebre tractament immunosupressor o quimioteràpia. Previ al tractament immunosupressor o quimioteràpia s'aconsella determinació de HBsAg i HBeAg, i vacunar a tots els seronegatius. En aquells HbsAg positius, es recomana determinació de nivells DNA-VHB abans del tractament immunosupressor i iniciar profilaxi amb anàlegs fins 12 mesos després de finalitzat el tractament immunosupressor o la quimioteràpia. Per tractaments inferiors a 2 anys, es pot utilitzar lamivudina. Les altres opcions són tenofovir o entecavir.
- Diàlisi i trasplantament renal. Per pacients en diàlisi s'ha utilitzat lamivudina adaptant la dosi a la funció renal. En pacients candidats a trasplantament renal, entecavir és millor opció que tenofovir, que requereix una vigilància renal més estreta.

## 8. Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 50 (2009): 227-242.
2. Bedossa P et al. An algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. Hepatology 1996; 24(2):289-93.
3. Yim HJ, et al. Hepatology. 2006; 43:S173-S181.
4. Chen C-J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295:65-73.

5. Vanness DJ, Singfield D, Joseph IA, et al. Cost-Effectiveness Analysis of the EASL 2009 Clinical Practice Guidelines for Management of Chronic Hepatitis B in France, Italy, Portugal, Spain, Turkey and United Kingdom. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 14-18, 2010. Viena. Poster n° 1029.
6. Buti M, Brosa M, Casado MA et al. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 51 (2009) 640-646.