



## Tractament de l'hepatitis B crònica

### José María Sánchez Tapias

Servei d'Hepatologia.  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

### Manel Rabanal Tornero

Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Viriques.

### Maria José Gaspar Caro

Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Viriques.  
Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

amb endèmia elevada, la transmissió té lloc principalment de manera vertical o perinatal i, per tant, els nomenats són el grup més afectat. En zones d'endèmia baixa o mitjana la transmissió és horitzontal, i per tant, la població majoritàriament infectada és l'adult.

S'han descrit fins a 8 genotips virals consignats amb lletres (de l'A a l'H). A la taula 1 es descriu la distribució geogràfica d'aquests genotips. Si bé alguns estudis suggereixen la influència dels genotips en l'evolució de la infecció, la seva determinació encara no és habitual a la pràctica clínica.

Es calcula que uns 400 milions de persones en tot el món estan infectades pel VHB i que mig milió moren anualment a causa d'una malaltia hepàtica associada al VHB.<sup>1</sup> A l'Estat espanyol la prevalença del VHB es troba al voltant del 2% (1,69% a Catalunya) i és la tercera causa d'hepatopatia, després de l'hepatitis C i l'hepatopatia per alcoholisme.<sup>2</sup>

### Resum

Els recursos terapèutics actualment existents permeten prevenir l'empitjorament d'aquesta malaltia en la majoria d'ocasions i, en alguns casos, aconseguir una remissió permanent de la seva activitat. No obstant això, l'heterogeneïtat de l'hepatitis B crònica i l'eficàcia insuficient dels fàrmacs disponibles fan que el tractament d'aquesta malaltia sigui un problema complex, encara no ben resolt i en constant evolució. El tractament actual es basa en una selecció acurada tant dels candidats a rebre tractament com del fàrmac més adequat segons les circumstàncies de cada cas.

**Paraules clau:** Hepatitis B, interferó, interferó pegilat, lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir.

### Introducció

L'hepatitis B és una malaltia infecciosa causada pel virus de l'hepatitis B (VHB), un virus DNA de doble cadena de la família dels *Hepadnaviridae*. Aquesta malaltia, igual que l'hepatitis C, constitueix un problema de salut pública de primer ordre. Malgrat que en adults és, generalment, una malaltia asimptomàtica, en un 5% dels pacients, esdevé una infecció crònica que, en molts casos, comporta l'aparició de complicacions hepàtiques greus com la cirrosi o el carcinoma hepatocel·lular.

La via de transmissió principal del VHB és la parenteral, mitjançant transfusions de sang infectada, material mèdic no esterilitzat, l'ús de drogues per via intravenosa i durant el part, per contacte de la sang infectada de la mare amb el nounat. La presència de virus en l'esperma, la saliva i les secrecions vaginals fa que el contagi sexual sigui també una via de transmissió molt freqüent. La forma de contagi depèn del grau d'endèmia de la zona. En regions

### Història natural de l'hepatitis B

El VHB està format per un nucli rodejat per un embolcall lipídic o càpsida on s'insereixen diverses proteïnes que constitueixen l'**antigen de superfície (HBsAg)**, amb l'objectiu d'adherir-se a la membrana dels hepatòcits per facilitar la penetració del nucli o *core víric*. La part interna o nucleocàpsida correspon a l'**antigen del core (HBcAg)** on es localitzen el genoma víric i la DNA-polimerasa. Aquest antigen pot patir una lisi enzimàtica i convertir l'HBcAg en l'**antigen e (HBeAg)**, que pot ser alliberat al plasma.

La infecció primària sol ser asimptomàtica, amb una remissió espontània i desenvolupant-se una immunitat enfront de la reinfecció amb l'aparició d'anticossos contra l'HBsAg (HBsAc). No obstant això, algunes infeccions primàries (5%) persisteixen i esdevenen cròniques. La infecció crònica es caracteritza per la persistència de l'HBsAg, per l'absència d'anticossos i per nivells de DNA víric que es detecten en la sang durant més de 6 mesos.

La presència dels antigens en la sang, així com l'aparició dels seus anticossos corresponents, els nivells de transaminases i la càrrega vírica resulten essencials per al diagnòstic diferencial de les fases evolutives de la infecció (taula 2). Així doncs, s'han descrit 4 fases evolutives de la infecció crònica pel VHB, que són les següents:<sup>3</sup>

**Taula 1. Distribució geogràfica dels genotips del VHB**

Genotip	Subtipus	Distribució geogràfica
A	adw2, ayw1	Nord-oest d'Europa, Estat espanyol, Polònia, EUA, Àfrica Central, Índia, Brasil
B	adw2, ayw1	Sud-est asiàtic, Taiwan, Japó, Corea, Xina, Tailàndia
C	adw2, adrq+, adrq-, ayr	Est asiàtic i sud-est asiàtic, Índia, Austràlia, EUA, Brasil
D	ayw2, ayw3	Àrea mediterrània, Turquia, Iran, Índia, EUA, Brasil, Europa de l'est
E	ayw4	Oest d'Àfrica
F	adw4q-, adw2, ayw4	Centreamèrica i Sud-Amèrica, Alaska, Polinèsia
G	adw2	França, Alemanya, EUA
H	adw4	Centreamèrica i Sud-Amèrica

**Fase d'immunotolerància.** És la primera fase de la malaltia en què es detecten nivells elevats d'HBsAg i HBeAg, així com una elevada càrrega vírica. Els nivells de les transaminases són normals i la inflamació hepàtica és lleu o inexistent, fet que indica l'absència de resposta de la cèl·lula hoste davant dels hepatòcits infectats.

**Fase immunoactiva o d'immunoeliminació.** Hi són presents els HBsAg i HBeAg i la càrrega vírica continua sent elevada amb tendència a disminuir. L'organisme activa la resposta immunitària, s'incrementa la seva activitat histològica i, com a conseqüència, apareix inflamació hepàtica variable i una elevació dels nivells de les transaminases. Durant aquesta fase es pot produir la seroconversió de l'HBeAg i poden aparèixer anticossos en la sang (HBeAc). Els pacients que mantenen aquesta fase durant anys i, per tant, els nivells d'HBeAg elevats, tenen un risc més gran de desenvolupar cirrosi i carcinoma hepatocel·lular.

**Fase de portador inactiu.** S'origina, generalment, després de la seroconversió a HBeAc. Durant aquesta fase, la inflamació hepàtica és mínima, els nivells de DNA víric són baixos i les transaminases estan normalitzades. Hi ha estudis que demostren que, després de 30 anys de la seroconversió, els portadors inactius de VHB tenen una supervivència similar als no infectats.<sup>4</sup>

**Fase d'hepatitis crònica HBeAg negativa.** Un nombre creixent de pacients, després de la seroconversió a HBeAc, mantenen l'activitat histològica i bioquímica activa amb nivells elevats de DNA víric. Aquest fet es deu, fonamentalment, a la presència de mutacions en les regions del *precore* i el *core* del VHB i es produeix una progressió de l'hepatitis B crònica.<sup>5</sup>

Per tant, podem trobar dos grans grups de pacients amb hepatitis B crònica:

**Hepatitis crònica HBeAg<sup>+</sup>.** En aquesta, la resposta immunitària és insuficient i no s'aconsegueix eliminar la soca del VHB salvatge. El pacient roman permanentment en la fase immunoactiva de la malaltia.

**Hepatitis crònica HBeAg<sup>-</sup>.** En aquesta, es presenten HBeAc i la infecció perdura per la mutació del VHB. Generalment, l'evolució i el pronòstic són pitjors.<sup>5</sup>

## Tractament farmacològic

L'objectiu del tractament en pacients amb hepatitis B crònica és suprimir la replicació del virus per impedir la progressió de l'hepatitis crònica a cirrosi i carcinoma hepàtic. Els fàrmacs actualment disponibles permeten aconseguir aquests objectius en una elevada proporció dels casos, si bé la curació total i permanent de la malaltia és poc freqüent.<sup>6</sup>

Els criteris que s'estableixen per valorar la resposta al tractament són els següents:

**Resposta vírica.** Nivells de DNA del VHB no detectables mitjançant tècniques d'hibridació o el mètode del DNA ramificat, o bé  $< 10^5$  còpies/ml mitjançant tècniques de PCR. Igualment es considera una resposta vírica positiva la seroconversió a HBeAc en pacients amb HBeAg<sup>+</sup>, atès que millora significativament el pronòstic de la malaltia.

**Resposta bioquímica.** Nivells normalitzats de les transaminases.

**Resposta histològica.** Disminució de l'índex d'activitat histològica almenys 2 punts respecte de l'índex histològic basal.

**Resposta completa.** Resposta vírica, resposta bioquímica i pèrdua de l'HBsAg (seroconversió a HBsAc).

Així mateix, s'han de diferenciar tres tipus de resposta en funció del tractament:

**Resposta mantinguda,** quan persisteix durant el tractament.

**Resposta final,** en finalitzar un cicle de tractament.

**Resposta sostinguda,** quan persisteix 6 o 12 mesos després de finalitzar el tractament.

Actualment, per al tractament de l'hepatitis B crònica hi ha cinc fàrmacs aprovats: l'IFN alfa, l'IFN alfa en la seva forma pegilada, la lamivudina (LMV), l'adefovir dipivoxil (ADV) i, el més recent, l'ECV.

**Taula 2. Diagnòstic diferencial de les fases de la infecció del VHB**

	Hepatitis aguda	Fase d'immunotolerància	Fase immunoactiva	Fase de portador inactiu	Fase d'hepatitis crònica HBeAg <sup>-</sup>
HBsAg	+	+	+	+	+
HBeAg	+	+	+	-	-
HBeAc	-	-	-	+	+
DNA-VHB	+	++++	+/+++	-	+/+++
ALT	+++	-	+/+++	-	+/+++

## Interferó alfa

L'IFN alfa és una citocina amb propietats immunomoduladores, antiproliferatives i antivíriques. Actualment estan autoritzats dos tipus d'IFN: IFN alfa-2a (Roferon A®) i IFN alfa-2b (Intron A®) per al tractament de pacients adults amb hepatitis B crònica histològicament provada, que presenti transaminases elevades i marcadors de replicació vírica. Així mateix, està contraindicat en malalts amb malaltia hepàtica descompensada. S'administra per injecció subcutània de 5 milions d'unitats diàries o bé de 10 milions d'unitats 3 cops a la setmana durant un període de 16 setmanes en pacients HBeAg<sup>+</sup> i de 12 mesos en pacients HBeAg<sup>-</sup>.<sup>7</sup>

En pacients HBeAg<sup>+</sup> s'observa una pèrdua de l'antigen HBe entre el 25-40% dels casos tot i que la seroconversió a HBeAc només s'observa entre un 10-15% dels pacients. La major part mantenen una resposta sostinguda i només s'observa una reactivació entre un 10-20% dels casos. Existeix un subgrup de pacients en què l'IFN alfa és especialment efectiu (pacients que presenten infecció pel genotip A del VHB amb nivells elevats de transaminases, baixa càrrega vírica i absència de cirrosi).<sup>5</sup> En pacients HBeAg<sup>-</sup> la resposta observada és menor.

L'addició de polietilenglicol a la molècula d'IFN alfa perllonga de manera significativa la seva permanència en l'organisme i l'activitat de l'IFN de manera sostinguda. Peginterferó alfa-2a (PEG-IFN  $\alpha$ -2a) (Pegasys®) ha estat autoritzat recentment per al tractament de l'hepatitis B, i s'administra per via subcutània, en dosis de 180  $\mu$ g/setmana, durant 48 setmanes, tant en pacients HBeAg<sup>+</sup> com HBeAg<sup>-</sup> que presenten malaltia hepàtica compensada, evidència de replicació vírica i inflamació hepàtica.<sup>8</sup> Malgrat que no s'han fet comparacions directes, sembla que el tractament amb IFN pegilat és superior al tractament amb IFN convencional. El tractament combinat amb IFN pegilat i LMV no millora l'efectivitat de la monoteràpia amb IFN pegilat.<sup>9</sup>

L'inconvenient principal de les dues formulacions és l'elevada freqüència dels efectes secundaris entre els quals cal destacar una simptomatologia pseudogripal (cefalea, astènia, febrícula i dolor), trastorns gastrointestinals (nàusees, vòmits, dolor abdominal i sequedat de boca), hematològics (neutropènia), musculoesquelètics (miàlgia i artràlgia), dermatològics (alopècia i prurija), que poden millorar en disminuir-ne la dosi, i els trastorns psiquiàtrics (irritabilitat, insomni, depressió), que no desapareixen fins a la suspensió del tractament.

## Lamivudina

L'LMV (Zeffix®) va ser el primer anàleg de nucleòsid utilitzat per al tractament de l'hepatitis B. Està indicat per tractar l'hepatitis B crònica en adults amb malaltia hepàtica compensada, evidència de replicació vírica, nivells elevats persistents de les transaminases i evidència histològica d'inflamació hepàtica activa i/o fibrosi. Igualment, està indicat en la malaltia hepàtica descompensada. La dosi recomanada és de 100 mg/dia, via oral.<sup>10</sup>

El seu mecanisme es basa en la inhibició de la transcriptasa inversa de manera competitiva mitjançant la seva incorporació al DNA del virus. El tractament, durant 48 setmanes, en pacients HBeAg<sup>+</sup>, produeix la seroconversió entre el 16-22% dels casos i s'amplia al 29%, 40% i 47% durant 2, 3 i 4 anys de tractament, respectivament.<sup>11</sup> En pacients amb HBeAg<sup>-</sup> s'observa una resposta vírica entre el 68-73% dels casos, després d'un any de tractament, i entre un 73-96% de resposta bioquímica.<sup>12, 13</sup>

Un inconvenient de l'LMV i, en general, dels anàlegs dels nucleòsids és que, si s'interromp el tractament, la resposta no es manté. En pacients amb hepatitis crònica HBeAg<sup>+</sup> que, sota tractament amb LMV, han aconseguit la seroconversió a anti-HBe<sup>+</sup> és possible que, si el tractament s'interromp massa aviat, es produeixi una reversió a HBeAg<sup>+</sup> per la qual cosa, en aquesta situació, es recomana prolongar el tractament durant almenys 6 mesos, un cop s'hagi documentat la seroconversió a anti-HBe. En pacients amb HBeAg<sup>+</sup> que durant el tractament presentin resposta virològica i resposta bioquímica però no presentin seroconversió HBe és habitual que la interrupció del tractament comporti la reactivació de la malaltia. En pacients amb hepatitis crònica amb HBeAg<sup>-</sup> que estan responent bé al tractament és habitual que, si s'interromp el tractament, la malaltia es reactivi. S'està explorant la possibilitat d'interrompre el tractament en pacients amb resposta ràpida, completa i mantinguda durant diversos anys de tractament continuat.

Un altre inconvenient important del tractament amb LMV és l'aparició progressiva de resistència al medicament a mesura que es perllonga el tractament. La resistència és motivada per l'aparició de certes mutacions en el domini YMDD del gen de la polimerasa que, després de quatre anys de tractament, pot arribar a ser present en quasi el 70% dels pacients. L'aparició de mutants resistents comporta, en major o menor grau, una pèrdua de l'efectivitat del tractament i, de vegades, va acompanyat d'una brotada de reactivació de la malaltia.<sup>14</sup>

L'LMV, com altres anàlegs dels nucleòsids i a diferència de l'IFN, presenta un excel·lent perfil de tolerabilitat ja que els efectes adversos són mínims. La seva administració per via oral (un sol comprimit per dia) en facilita el tractament.

## Adefovir dipivoxil

L'ADV (Hepsera®) és el profàrmac de l'ADV, un anàleg del nucleòtid adenina. Un cop introduït a l'interior de les cèl·lules dels mamífers es converteix en difosfat d'ADV mitjançant enzims i inhiu de manera competitiva la DNA polimerasa vírica que produeix la interrupció de la cadena de DNA. Està indicat per al tractament de l'hepatitis B crònica HBeAg<sup>+</sup>, amb malaltia hepàtica compensada, i en adults que han desenvolupat resistències al tractament amb LMV, tant en malaltia hepàtica compensada com descompensada, amb una dosi recomanada de 10 mg/dia per via oral.<sup>15</sup>

En pacients amb HBeAg<sup>+</sup> s'ha observat una taxa de seroconversió del 12%, després de 48 setmanes de tractament, i del 29% i 43%, després de 96 i 144 setmanes, respectivament.<sup>16</sup> En pacients amb HBeAg<sup>-</sup> s'observa una negativització del DNA del 51%, després de 48 setmanes de tractament, del 71%, després de 96 setmanes, i disminueix fins al 67%, després de 5 anys, observant-se un patró similar en la normalització de les transaminases. No obstant això, s'ha notat una millora histològica substancial en pacients que han rebut tractament durant 5 anys. La supressió del tractament els comporta la reactivació de la malaltia.<sup>17</sup> Les resistències a l'ADV són menys freqüents que en el tractament amb LMV (des del 0%, el primer any, fins al 28%, després de 5 anys de tractament).<sup>17</sup>

D'altra banda, el tractament amb ADV és efectiu en pacients amb resistència al tractament amb LMV.

Els seus efectes adversos són molt lleus i no són superiors als observats en pacients tractats amb placebo. Únicament, se'n recomana l'ajustament de dosi en pacients que pateixen insuficiència renal.<sup>15</sup>

## Entecavir

L'ECV (Baraclude®) és un anàleg de la guanosina que actua com un potent inhibidor de la polimerasa i per tant de la síntesi del DNA del VHB. Recentment, ha estat aprovat per l'Agència Europea del Medicament per al tractament de l'hepatitis B crònica en pacients amb HBeAg<sup>+/−</sup> no tractats prèviament amb anàlegs de nucleòsids (dosi de 0,5 mg/dia, per via oral) o en pacients resistents al tractament amb LMV (dosi d'1 mg/dia), amb malaltia hepàtica compensada, evidència de replicació vírica, nivells de les transaminases persistentment elevats i proves histològiques d'inflamació activa i/o fibrosi.<sup>18</sup>

En pacients sense tractament previ, l'administració d'ECV durant 48 setmanes redueix la càrrega vírica i produeix una millora histològica superior a l'observada en pacients tractats amb LMV. En pacients HBeAg<sup>+</sup> s'observa una seroconversió del HBeAg d'un 21%, una negativització del DNA del VHB d'un 67%, i un 68% de normalització de transaminases. La prolongació del tractament a 96 setmanes incrementa la seroconversió fins al 31% i la negativització del DNA fins al 80%.<sup>19</sup> En pacients HBeAg<sup>−</sup> la negativització del DNA té lloc en un 90% dels pacients mentre que el 70% normalitzen les transaminases a la setmana 48.<sup>20</sup>

Atesos aquests estudis, l'ECV apareix com un potent inhibidor, superior als tractaments duts a terme amb LMV o ADV. S'ha observat que la resistència a l'ECV requereix una resistència preexistent a LMV, i també canvis addicionals en la transcriptasa inversa del VHB.<sup>21</sup> No s'han observat resistències en pacients sense tractament previ a les 48 i 96 setmanes, si bé el nombre de malalts que han rebut tractament perllongat encara és escàs. S'han observat possibles aparicions de resistències en un 10% de pacients prèviament resistents a LMV, després de 2 anys de tractament.<sup>22</sup>

Els principals efectes adversos observats són lleus. Cal destacar-ne insomni, fatiga, trastorns del sistema nerviós (cefalea, mareig i somnolència) i trastorns gastrointestinals (náusees, vòmits, diarrea i dispèpsia). Així mateix, el 2% dels pacients van mostrar elevacions persistents de les transaminases que superaven en més de 10 vegades el límit superior de l'interval normal i un 5% d'aquests van superar 3 vegades el valor inicial de les transaminases. Aquesta situació es reverteix amb la interrupció del tractament.

## Quan i com s'ha d'iniciar el tractament

Atès que, generalment, la infecció aguda pel VHB remet espontàniament en la major part de pacients adults immunocompetents, en aquesta fase no es recomana

indicar el tractament farmacològic. Igualment, no tots els pacients que pateixen infecció crònica han de ser tractats. No obstant això, la decisió de no tractar un pacient no ha de ser mai definitiva i pot modificar-se en funció de la seva evolució clínica. Per això és important dur a terme un monitoratge freqüent de la malaltia.<sup>6</sup>

Considerant l'evolució natural de la malaltia, no es recomana tractar els pacients en fase d'immunotolerància, atès que els tractaments són ineficaços amb taxes de seroconversió inferiors al 10%. Tot i així, es recomana un monitoratge dels nivells de transaminases i DNA-VHB, cada 3-6 mesos, per valorar un futur tractament. Igualment, els portadors inactius no han de ser tractats per tenir un nivell de replicació vírica molt baix i no presentar lesió hepàtica. Es recomana determinar les transaminases cada 6-12 mesos per detectar una possible reactivació de la malaltia.<sup>23-26</sup>

Per tant, el tractament queda reservat per a les hepatitis cròniques amb HBeAg<sup>+/−</sup>. La taula 3 mostra de forma esquemàtica les línies-guia per indicar el tractament, que tenen en compte les característiques de cada malalt. Sovint es fa necessari un seguiment del malalt abans de prendre la decisió d'indicar-ne el tractament o de continuar-ne el seguiment. El tractament pot estar indicat en malalts que presenten valors de DNA víric per sobre de 10<sup>5</sup> còpies/ml (malalts amb HBeAg<sup>+</sup>) o de 10<sup>4</sup> (malalts HBeAg<sup>−</sup>), juntament amb una elevació de les transaminases superior a dues vegades els nivells normals. Si les lesions hepàtiques són mínimes o lleus, especialment en pacients joves, la indicació de tractament s'ha d'establir de forma individual.<sup>27</sup>

Un altre factor molt important que cal tenir present és la capacitat de progressió de la malaltia valorada a través del conjunt de les dades clíniques i histològiques. El tractament està especialment recomanat en pacients amb evidències clíniques o histològiques de fibrosi avançada o cirrosi, independentment dels nivells de les transaminases, ja que s'ha demostrat que l'administració d'LMV, a llarg termini, redueix la progressió de la malaltia hepàtica i l'aparició de carcinoma hepatocel·lular.<sup>28</sup>

És probable, encara que no ha estat demostrat específicament, que l'ADV o l'ECV tinguin un efecte similar.

En cas de malaltia hepàtica descompensada s'ha d'iniciar tractament independentment dels nivells de DNA-VHB i de transaminases. En aquesta situació l'IFN està contraindicat.

L'elecció del tractament farmacològic adequat es planteja seguint objectius d'eficàcia i seguretat. Com ja s'ha comentat, existeixen actualment cinc medicaments comercialitzats per al tractament de l'hepatitis B crònica, tots classificats de diagnòstic hospitalari i/o ús hospitalari.

L'IFN presenta una durada limitada del tractament, una bona resposta terapèutica i absència de resistències.

**Taula 3. Característiques clíniques per al tractament de l'hepatitis B crònica**

Clinica	HbeAg	ALT	DNA-VHB	Estratègia terapèutica
Malaltia hepàtica compensada	positiu	≥ 2N	≥ 10 <sup>5</sup>	Tractament amb PEG-IFN o anàlegs de nucleòsids. Monitoratge trimestral. Recomanable biòpsia per veure el grau de lesió hepàtica.
		< 2N	≥ 10 <sup>5</sup>	
	negatiu	< 2N	< 10 <sup>5</sup>	Monitoratge trimestral.
		≥ 2N	< 10 <sup>5</sup>	Excloure altres causes d'hepatitis. Considerar biòpsia.
		≥ 2N	≥ 10 <sup>4</sup>	Tractament amb PEG-IFN o anàlegs de nucleòsids. Monitoratge cada 3-6 mesos. Recomanable biòpsia per veure el grau de lesió hepàtica.
≥	< 2N	< 10 <sup>4</sup>	Monitoratge cada 6-12 mesos.	
	> 2N	< 10 <sup>4</sup>	Excloure altres causes d'hepatitis. Considerar biòpsia.	
Malaltia hepàtica descompensada	positiu	qualsevol	Positiu per PCR	Tractament amb anàlegs de nucleòsids.
	negatiu	qualsevol	Positiu per PCR	Tractament amb anàlegs de nucleòsids.

**Taula 4. Característiques dels tractaments contra l'hepatitis B crònica**

	IFN $\alpha$	PEG-IFN $\alpha$ -2a	LMV	ADV	ECV
Exacerbació	No	No	Sí	Sí	?
Durada del tractament					
HBeAg <sup>+</sup>	4-6 mesos	48 setmanes	1 any indefinit	1 any indefinit	1 any indefinit
HBeAg <sup>-</sup>	1-2 anys	48 setmanes			
Via d'administració	Subcutània	Subcutània	Oral	Oral	Oral
Efectes adversos	Sí	Sí	No	Nefrotoxicitat	No
Resistències	No	No	24% (1 any) 67% (4 anys)	No (1 any) 18% (4 anys)	No (1 any)* No (2 anys)*
Cost (€) aproximat	4.100 (6 mesos)	10.700 (1 any) 48 setmanes	1.500 (1 any)	6.000 (1 any)	7.700 (1 any)

\*Possibles resistències (10%) en pacients amb tractament previ amb LMV.

No obstant això, té un cost elevat, nombrosos efectes secundaris, baixa resposta vírica sostinguda i està contraindicat en la malaltia hepàtica descompensada. L'LMV té un excel·lent nivell de tolerància i està indicat en la malaltia hepàtica descompensada, però aconseguir una baixa resposta sostinguda i presenta una durada de tractament indeterminada. El seu ús perllongat comporta l'aparició de resistències i la pèrdua dels efectes beneficiosos aconseguits anteriorment. Tot i que és menys potent que l'LMV, l'ADV és eficaç i ben tolerat, i el seu risc de resistència és clarament inferior al de l'LMV, malgrat que la durada del tractament també és indeterminada. D'altra banda, l'ADV és actiu enfront de soques resistents a l'LMV. L'aparició recent de l'ECV pot comportar canvis en un futur proper, atès que és un supressor de la replicació del virus B més potent que l'LMV o l'ADV, i té una baixa taxa de resistència.

Finalment, cal considerar l'opinió del pacient a l'hora de decidir quin tipus de tractament se li ha d'administrar. Per tal d'assegurar un millor compliment terapèutic, se li han d'explicar els avantatges i inconvenients sobre l'aparició d'efectes secundaris i sobre la durada limitada o indefinida del tractament.

A la taula 4 es mostren les característiques principals dels tractaments contra l'hepatitis B crònica, incloent-hi el cost. Com s'ha comentat anteriorment, cada tractament té els seus avantatges i inconvenients i l'experiència del metge prescriptor és imprescindible a l'hora de seleccionar el tractament més adequat per a cada pacient.

## Conclusions

L'objectiu principal del tractament farmacològic de l'hepatitis B és evitar les complicacions hepàtiques que es deriven de la malaltia com, per exemple, la cirrosi i el carcinoma hepatocel·lular.

La resposta al tractament, atès que l'eradicació completa i permanent del virus s'aconsegueix en un percentatge molt baix, es valora en funció de la resposta vírica (seroconversió, disminució del DNA-VHB), de la resposta bioquímica (normalització de les transaminases) i de la resposta histològica (millora de la inflamació i la fibrosi).

Els fàrmacs antivirals disponibles actualment per al tractament de l'hepatitis B HBeAg<sup>+/−</sup> són l'IFN  $\alpha$ , el PEG-IFN  $\alpha$ -2a, l'LMV, l'ADV i l'ECV. L'elecció d'un o altre fàrmac depèn, fonamentalment, de les característiques clíniques del pacient.

El tractament de l'hepatitis B crònica continua sent un assumpte no resolt malgrat les noves aportacions

terapèutiques. En els pròxims anys apareixeran nous antivirals que, conjuntament amb els ja existents i segons la combinació que se'n faci, poden aportar millores en l'eficàcia i reduir els percentatges d'aparició de resistències.

## Bibliografia

- Buster EHCJ, Janssen HLA. Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection - immune modulation or viral suppression? *The Journal of Medicine* 2006; 64: 175-185.
- Sola R, Cruz de Castro E, Hombrosos M, Planas R, Coll S, Jordi R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different countries of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Medicina Clínica* 2002; 119: 90-95.
- Sánchez-Tapias JM. Natural history of chronic hepatitis B. En Arroyo V, Navasa M, Forns X, Bataller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés J, eds. Update in treatment of liver disease. Barcelona: Ars Medica, 2005; 217-226.
- Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, Miselli F, Grottola A, Ferretti I, Vecchi C, De Palma M, Villa E. Natural history of chronic HBV carriers from Northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-763.
- Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39: 804-810.
- Planas R, Solà R. Hepatitis B. Manual para atención primaria. Barcelona: Mayo, 2006.
- Instrucció 1/2006. Criteris d'indicació del tractament de les hepatitis víriques. Direcció General de Recursos Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2006.
- Pegasys<sup>TM</sup> (Peginterferon alfa 2a). Product Information. Published 10/10/2006 Hoffmann-LaRoche Inc. 340 Kingsland St. Nutley, New Jersey 07110-1199 EEUU. <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/m-repar.htm> 14/12/2006
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695.
- Zeffix<sup>TM</sup> (Lamivudine). Product Information. Published 24/08/06 Glaxo Group Ltd. Greenford Road. Greenford. Iddelsex UB6 0NN. Regne Unit. <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/s-zepar.htm> 14/12/2006
- Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, Ng KY, Nicholls DJ, Dent JC, Leung NW. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterology Hepatol* 2004; 19: 1276-1282.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-851.
- Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300-306.
- Gaia S, Marzano A, Smedile A, Barbon V, Abate ML, Olivero A, Lagget M, Paganin S, Fadda M, Niro G, Rizzetto M. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 281-287.
- Hepsera<sup>TM</sup> (Adefovir dipivoxil). Product Information. (Rev. 6) - Published 24/10/06 Gilead Sciences Inc. Foster City, CA 94404 EEUU. <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/g-lepar.htm> 14/12/2006
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Xiong S. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients: increasing serologic, virologic, and biochemical response over time. 55<sup>th</sup> AASLD meeting 2004, Abstract 1135.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Asterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL, AdefovirDipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-2681.

18 Baraclude™ (Entecavir). Product Information. Bristol Myers Squibb Company. Princeton, NJ. 08543 EEUU.

19 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano I, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D; BeHold A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010.

20 Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wiber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L; BeHold A1463022 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-1020.

21 Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, Plym M, Pokornowski K, Yu CF, Angus P, Ayres A, Bartholomeusz A, Sievert W, Thompson G, Warner N, Locarnini S, Colonna RJ. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3498-3507.

22 Colonna RJ, Rose RE, Levine S. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2005; 42: 573A.

23 De Franchis R, Hadengue A, Lau GKK, Lavanchy D, Lok AS, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Rodes J, Rosenberg W, Valla D. EASL jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 Supl 1: S3-25.

24 Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I. Asian-Pacific Consensus Working Parties on hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 239-249.

25 Lok ASF, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-861.

26 Cooksley G, Manns M, Lau GKK, Liaw YF, Marcellin P, Chow WC. Effect of genotype and other baseline factors on response to Peginterferon  $\alpha$ -2a (40 kDa) (Pegasys®) in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, randomised study. *J Hepatol* 2005; 42 Supl 2: 30-31.

27 Documento de Consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de la hepatitis B y C. Bruguera et al. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 Supl 2:216-230.

28 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabaat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531.

Data de redacció: **desembre 2006**

En el proper número: **Què aporten a la terapèutica les noves formes farmacèutiques?**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>