



# Novedades en Hepatitis B

**Juan Manuel Pascasio**  
**UGC Enfermedades Digestivas**  
**H.U. Virgen del Rocío (Sevilla)**



*Málaga 2015*

Sociedad Española  
de Trasplante Hepático

**7-9 OCTUBRE**

# Agenda

- Importancia actual del VHB en el trasplante hepático
- Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático
- Definición de recurrencia y factores de riesgo de recurrencia
- Conclusiones y propuesta de profilaxis VHB según riesgo de recurrencia

# Agenda

- **Importancia actual del VHB en el trasplante hepático**
- Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático
- Definición de recurrencia y factores de riesgo de recurrencia
- Conclusiones y propuesta de profilaxis VHB según riesgo de recurrencia

# Evolución del TH en la infección por VHB

- El VHB ha pasado en los últimos 20 años de ser una contraindicación absoluta/relativa para el TH, con tasas de reinfección del > 80% y de mortalidad o necesidad de reTH del 50-70% a los 5 años, a ser una excelente indicación de TH con tasas de supervivencia del 70-80% a los 5 años, iguales o superiores a otras indicaciones.
- Con las pautas actuales de profilaxis y tratamiento del VHB en el TH, **la recurrencia del VHB post-TH es < 10% y la mortalidad o la pérdida del injerto por recurrencia del VHB se sitúan en torno al 1%.**

## VHB como causa de muerte o pérdida del injerto

RETH:  
5.912 pacientes  
TH por VHB

|                 | 1988-1995 | 2006-2010   | p       |
|-----------------|-----------|-------------|---------|
| <b>Cirrosis</b> | 21,5%     | <b>1,1%</b> | < 0,001 |
| <b>HCC</b>      | 18,7%     | <b>3,6%</b> | < 0,001 |

# **Evolución del TH en la infección por VHB**

- **Disminución global del número de TH por VHB**
- **Mayor proporción de TH por HCC asociado al VHB**

## **H.U. Virgen del Rocío (Sevilla)**

| <b>Período</b>   | <b>TH totales<br/>(n)</b> | <b>TH VHB<br/>n (%)</b> | <b>TH-CI VHB<br/>n (%)</b> | <b>TH-HCC VHB<br/>n (%)</b> |
|------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>1990-2015</b> | 1062                      | 108 (10,2)              | 62 (5,8%)                  | 46 (4,3%)                   |
| <b>1990-2007</b> | 616                       | 71 (11,5%)              | 47 (7,6%)                  | 24 (3,9%)                   |
| <b>2008-2015</b> | 446                       | 37 (8,3%)               | 17 (3,8%)                  | 20 (4,9%)                   |

# Agenda

- Importancia actual del VHB en el trasplante hepático
- **Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático**
- Definición de recurrencia y factores de riesgo de recurrencia
- Conclusiones y propuesta de profilaxis VHB según riesgo de recurrencia

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

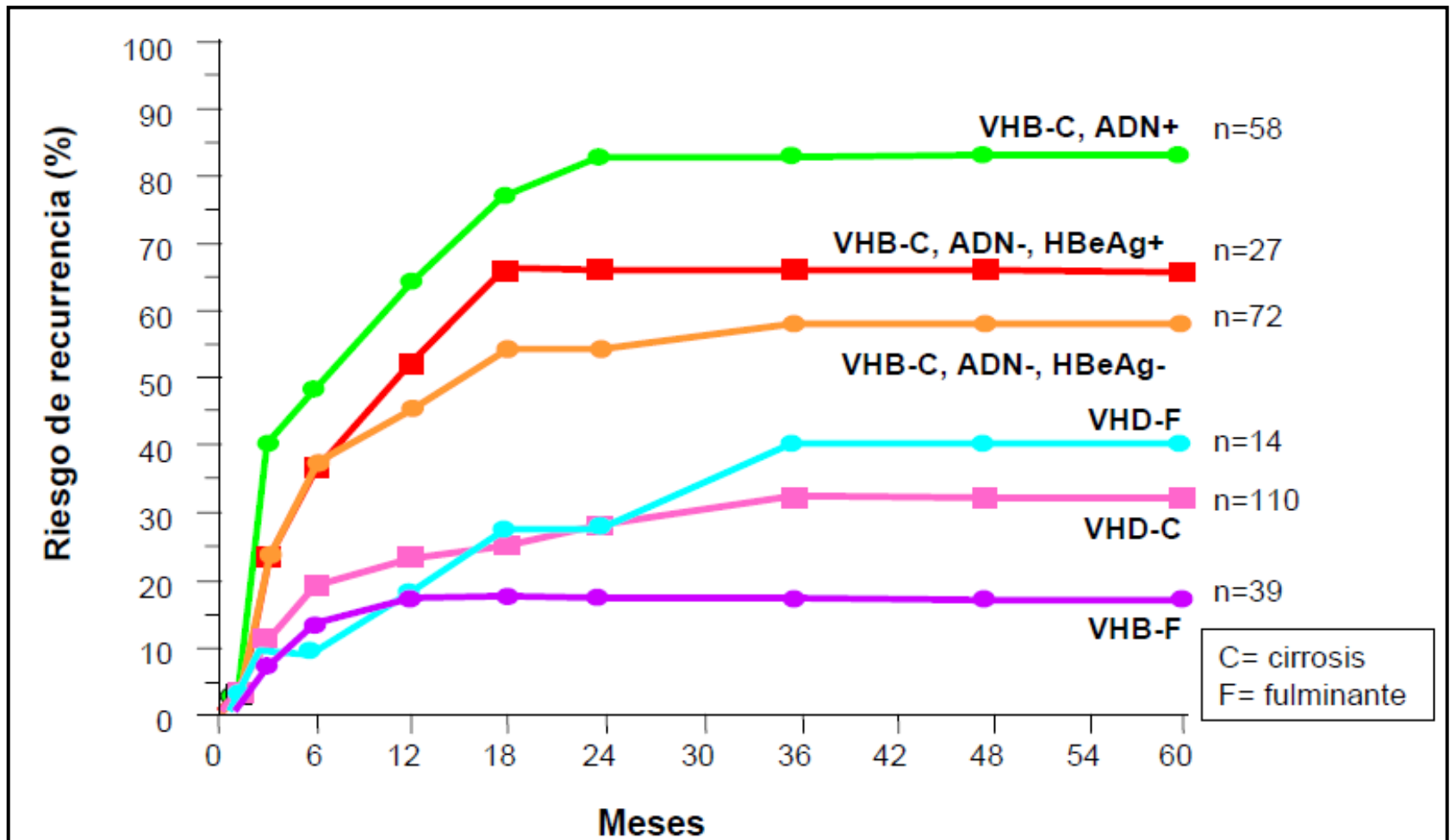
- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* **Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis**
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

# Riesgo de recurrencia diferente según la indicación del TH y el estado replicativo del VHB



# Profilaxis con HBIG

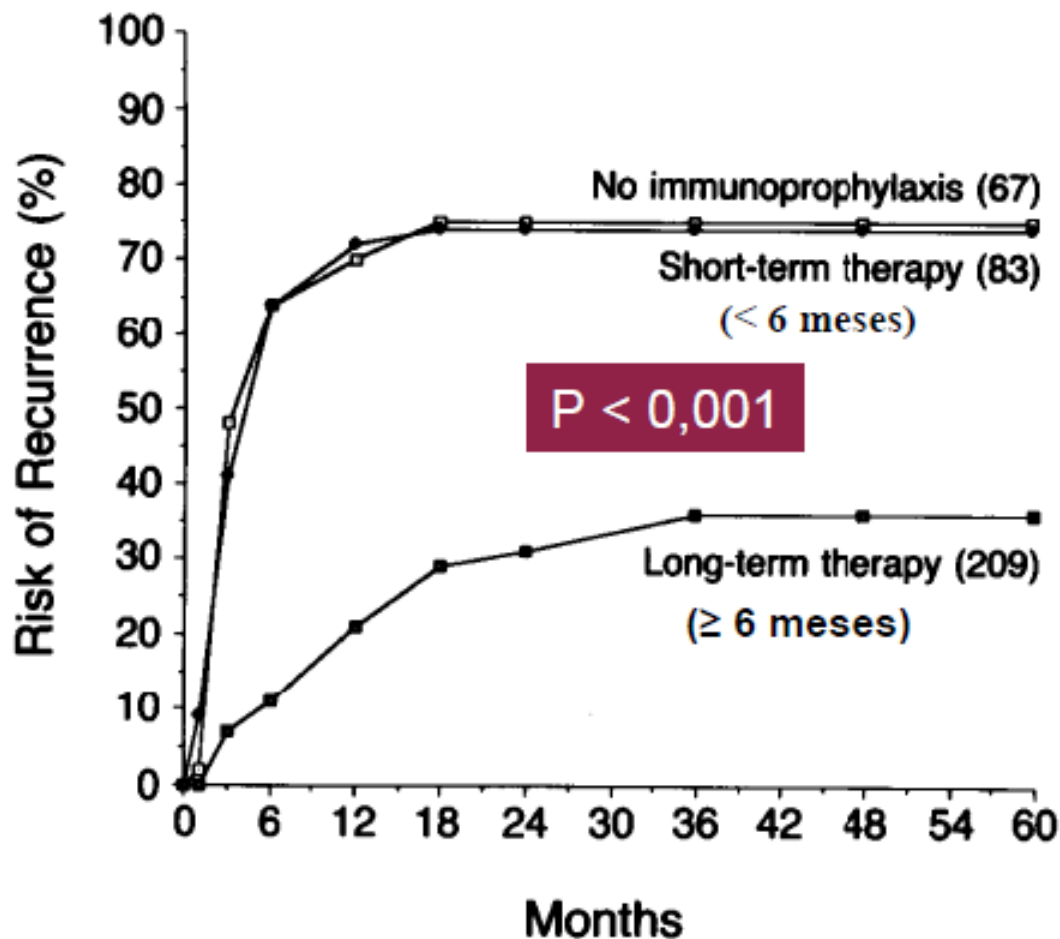


Figure 2. Actuarial Risk of Recurrence of HBV, According to the Duration of Passive Prophylaxis with Anti-HBs Immune Globulin.

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* **Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir**
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

## Monoterapia Lamivudina

| Ref      | n   | Seguimiento<br>(mediana) | HBsAg<br>(+) | Resistencia |
|----------|-----|--------------------------|--------------|-------------|
| Perrillo | 37  | 38 meses                 | 41%          | 32%         |
| Lo       | 31  | 16 meses                 | 22,5%        | 3,2%        |
| Yosida   | 60* | 60 meses                 | 15%          | ND          |

\* Todos con DNA-VHB (-) pre-TH

## Monoterapia Adefovir en LAM-Resistencia

| Ref    | n  | Seguimiento<br>(mediana) | HBsAg | Resistencia |
|--------|----|--------------------------|-------|-------------|
| Schiff | 23 | 36 sem                   | 0%    | 0%          |

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* **Etapa 3: HBIG + LAM**
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

# Tratamiento combinado HBIG dosis altas + LAM

| Autor       | n   | DNA-VHB (+)<br>TH | Seguimiento<br>(meses) | Recurrencia<br>HBsAg (+) |
|-------------|-----|-------------------|------------------------|--------------------------|
| Markowitz   | 14  | 7%                | 13                     | 0%                       |
| Marzano     | 26  | 27%               | 31                     | 4% (LAM-R)               |
| Rosenau     | 21  | 24%               | 20                     | 9,5% (LAM-R)             |
| Steinmuller | 51  | ND                | 35                     | 8%                       |
| Han         | 59  | 27%               | 15                     | 0%                       |
| Chun        | 186 | 32%               | 35                     | 12%                      |
| Yi          | 108 | 40%               | 31                     | 14% (LAM-R 3/4)          |
| Woo         | 165 | 58%               | 40                     | 4% (LAM-R 5/7)           |

*Tomado de Roche B, Transplantation 2015 (prensa)*

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* **Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)**
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

# Tratamiento combinado HBIG dosis bajas IM + LAM

147 pacientes (Australia-Nueva Zelanda)

- 31% HBeAg (+)
  - 85% DNA-VHB (+) al inicio del tto LAM
  - LAM pre-TH (media 92 días) y post-TH
  - Seguimiento (mediana): 61 meses
- 
- **HBIG: 800 UI/d IM (7 días)**  
**400-800 UI IM /mes**

**Recurrencia HBsAg (+) actuarial**  
**1% al año y 4% a los 5 años**

# Tratamiento combinado HBIG dosis bajas + LAM

**Dosis de 400-1.200 UI/mes IV o IM / Subc**

| Autor               | n          | DNA-VHB (+)<br>TH | Seguimiento<br>(meses) | Recurrencia HBsAg (+)                                   |
|---------------------|------------|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| Gane                | 147        | 85%               | 62                     | 4% / 5 años (LAM-R)                                     |
| Zheng               | 114        | 32%               | 20                     | 15,2% / 2 años (LAM-R 11/16)                            |
| Anselmo             | 89         | ND                | 29                     | 11%                                                     |
| Xi      LAM<br>ETV  | 90<br>30   | 58%<br>60%        | 41<br>ND               | 11% (Criterio de recurrencia<br>0% HBsAg + y DNA-VHB +) |
| Jiang               | 254        | 21%               | 41                     | 8,2% / 5 años (LAM-R 5/14)                              |
| Akyldiz             | 209        | ND                | 18                     | 5,2% (LAM-R 5/11)                                       |
| Cai      LAM<br>ETV | 189<br>63  | ND<br>ND          | 38,5<br>41,2           | 9,5% (LAM-R: 15/18)<br>0%                               |
| Iacob               | 42         | 2%                | 21                     | 4,8%                                                    |
| Hu      LAM<br>ETV  | 171<br>145 | 57%<br>37%        | 77<br>36               | 6,4%<br>1,4%                                            |
| Di Costanzo         | 135        | ND                | 12                     | 0% (HBIG subc 500-1000 UI/sem)                          |

Tomado de Roche B, Transplantation 2015 (prensa)

# **HBIG vs ANs (LAM y/o ADV) vs HBIG + AN**

Metaanálisis de 46 estudios (2.162 pacientes) (1998-2010)  
Seguimiento (media): 21 meses (6-83)

Recurrencia definida: reaparición de HBsAg (+) y/o DNA-VHB (+)

## **HBIG + ANs (LAM y/o ADV): 5,6%**

**HBIG + ANs menos recurrencia que HBIG sólo: 6,6% vs 26,2%;  $p < 0,001$**

**HBIG + ANs menos recurrencia que ANs sólo: 6,6% vs 19% ;  $p < 0,001$**

**HBIG altas dosis ( $\geq 10.000$  UI/d) 1ª sem + ANs menos recurrencia que dosis bajas: 3,2% vs 6,5% ;  $p=0,001$**

**HBIG + ADV (  $\pm$  LAM) menos recurrencia que HBIG + LAM: 2% vs 6,1% ;  $p=0,035$**

**HBIG+AN: menos recurrencia si DNA-VHB (-) en TH: 4,1% vs 9,4%;  $p=0,001$**

**ADV monoterapia menos recurrencia que LAM monoterapia: 0% vs 25,4% ;  $p < 0,001$**

# Tratamiento combinado HBIG + ETV / TDF

| Autor             | n   | DNA-VHB (-) TH | Antiviral                                | Seguimiento (meses) | Criterio recurrencia      | Recurrencia |
|-------------------|-----|----------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------------|-------------|
| <b>Xi</b>         | 30  | 42%            | ETV                                      | ND                  | HBsAg (+) y DNA-VHB (+)   | <b>0%</b>   |
| <b>Degertekin</b> | 13  | ND             | ETV 5<br>TDF 3<br>LAM+TDF 3<br>ADV+TDF 1 | ND                  | HBsAg (+)                 | <b>0%</b>   |
| <b>Cai</b>        | 63  | ND             | ETV                                      | 41                  | HBsAg (+)                 | <b>0%</b>   |
| <b>Gao</b>        | 84  | 48%            | ETV                                      | 57±16               | HBsAg (+) y DNA-VHB (+)   | <b>0%</b>   |
| <b>Kim</b>        | 154 | 74%            | ETV                                      | 28 (1-58)           | HBsAg (+)                 | <b>3,2%</b> |
| <b>Lee</b>        | 207 | ND             | ETV                                      | 27 (6-70)           | HBsAg (+)                 | <b>4%</b>   |
| <b>Na</b>         | 262 | 58%            | ETV                                      | 51±34               | HBsAg (+)                 | <b>1,5%</b> |
| <b>Perillo</b>    | 61  | 100%           | ETV                                      | 72 semanas          | DNA-VHB (+)               | <b>0%</b>   |
| <b>Hu</b>         | 145 | 63%            | ETV                                      | 36                  | HBsAg (+)                 | <b>1,4%</b> |
| <b>Ueda</b>       | 26  | 54%            | ETV                                      | 25 (0,2-59)         | HBsAg (+) y/o DNA-VHB (+) | <b>0%</b>   |

Tomado de Roche B, Transplantation 2015 (prensa)  
Prieto M, Gastroenterol Hepatol 2014; 37 (Suppl 2): 30-42

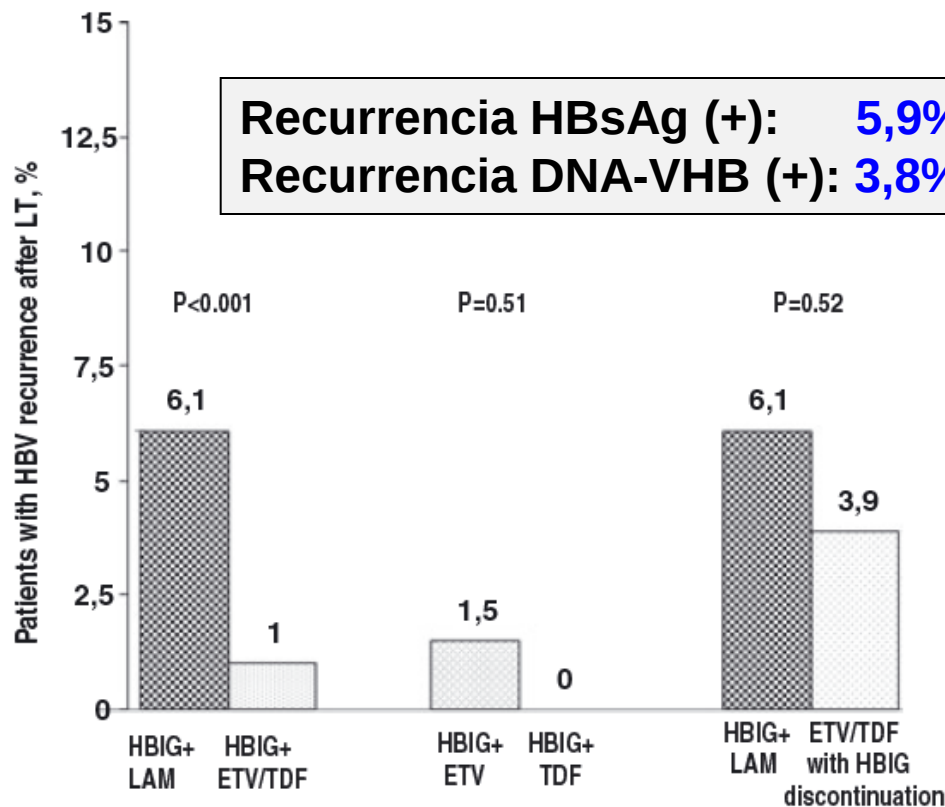
# ETV / TDF + HBIG mejor que LAM + HBIG

Metaanálisis de 17 estudios (519 pacientes) (2008-2012)

Seguimiento: 6-64 meses

Se compara con LAM+HBIG metaanálisis previo

Recurrencia definida: reaparición de HBsAg (+) y/o DNA-VHB (+)



Recurrencia HBsAg (+): **5,9%** vs **1%**  $p<0,001$

Recurrencia DNA-VHB (+): **3,8%** vs **0,3%**  $p=0,03$

No diferencias asociadas a la dosis de HBIG alta o baja en 1ª sem: 0% vs 1,8%

Patients, n/N 115/1889 3/303

3/197 0/106

115/1889 4/102

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)
- \* **Etapa 5: Suspensión de HBIG:**
  - **Sustitución por vacunación**
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

# Vacuna VHB post-TH

**Table 2.** Representative Post-OLT HBV-Vaccine Trials.

| Pre-OLT Disease            | Methods                                                 | Number of Patients | Definition of Success                           | Success Rate (%) | Reference Number | Year Published |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------|
| <b>Liver Cirrhosis</b>     |                                                         |                    |                                                 |                  |                  |                |
|                            | Novel adjuvant MPL/QS2 vaccine for 0, 4, 16, 18 weeks   | 16                 | HBsAb >500 IU/L without HBIG                    | 80               | [72]             | 2007           |
|                            | Experimental adjuvant vaccine for 0, 1, 2, 6, 12 months | 8                  | HBsAb >500 IU/L 18 months without HBIG          | 25               | [74]             | 2005           |
|                            | 40 µg for 0, 1, 2, 6, 7, 8 months                       | 18                 | HBsAb >500 IU/L 12 weeks after last vaccination | 0                | [70]             | 2009           |
|                            | 10–20 µg/month with minimal immune suppression          | 17                 | HBsAb >100 IU/L without HBIG                    | 64               | [78]             | 2009           |
|                            | 20 µg/month                                             | 22                 | HBsAb >100 IU/L 6 months without HBIG           | 40               | [77]             | 2012           |
|                            | 20 µg/month                                             | 15                 | HBsAb >100 IU/L 3 months without HBIG           | 0                | [68]             | 2011           |
|                            | 40 µg 0, 1, 2, 3, months, 20 µg 4, 5, 6 months          | 50                 | HBsAb >60 IU/L 3 months without HBIG            | 24.6             | [75]             | 2013           |
|                            | 40 µg 0, 7, 14, 28 days, 20 µg 2, 3, 4 months           | 45                 | HBsAb >60 IU/L 3 months without HBIG            | 8.8              | [75]             | 2013           |
|                            | 40 µg 0, 1, 6 months                                    | 17                 | HBsAb >10 IU/L without HBIG                     | 82               | [69]             | 2000           |
|                            | 40 µg for 0, 1, 2, 3, 4, 5 months                       | 52                 | HBsAb >10 IU/L without HBIG                     | 7.7              | [73]             | 2005           |
| <b>Acute Liver Failure</b> |                                                         |                    |                                                 |                  |                  |                |
|                            | 20 µg/month                                             | 5                  | HBsAb >100 IU/L 6 months without HBIG           | 100              | [77]             | 2012           |
|                            | 10–20 µg/month with minimal immunosuppression           | 3                  | HBsAb >100 IU/L without HBIG                    | 66               | [78]             | 2009           |
|                            | Experimental adjuvant vaccine for 0, 1, 2, 6, 12 months | 2                  | HBsAb >500 IU/L 18 months without HBIG          | 100              | [74]             | 2005           |

HBIG, hepatitis B immunoglobulin; HBsAb, hepatitis B surface antibody.

- Pobre respuesta en general en portadores crónicos VHB
- Mejor respuesta en trasplantados por fallo hepático agudo
- Riesgo de desarrollo de mutaciones de escape con vacunación repetida<sup>1</sup>
- **No aceptada como estrategia para eliminar la HBIG**

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - **Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia**
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

# Retirada de HBIG y Continuar con LAM $\pm$ ADV (Estudios no aleatorizados)

| Autor          | n         | DNA-VHB (-)<br>TH | Tiempo retirada<br>HBIG | Antiviral               | Seguimiento post-<br>retirada (meses) | Recurrencia<br>HBsAg (+) |
|----------------|-----------|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| <b>Dodson</b>  | 16        | ND                | 24 meses                | LAM                     | 53                                    | <b>14%</b>               |
| <b>Wong</b>    | 21        | 29%               | 26 meses                | LAM                     | 40                                    | <b>5%</b>                |
| <b>Yuefeng</b> | 15        | 73%               | 10 meses                | LAM                     | 56                                    | <b>13%</b>               |
| <b>Nath</b>    | 14        | 21%               | 1 semana                | LAM+ADV                 | 14,1                                  | <b>7%</b>                |
| <b>Neff</b>    | 10        | 100%              | 6 meses                 | LAM+ADV                 | 31                                    | <b>0%</b>                |
| <b>Gane</b>    | <b>20</b> | <b>35%</b>        | <b>1 semana</b>         | <b>LAM+ADV</b>          | <b>57</b>                             | <b>0%</b>                |
| <b>Lo</b>      | 8         | ND                | 24 meses                | LAM+ADV                 | ND                                    | <b>0%</b>                |
| <b>Ahn</b>     | 16        | ND                | ND                      | LAM+ADV                 | 35                                    | <b>12,5%</b>             |
| <b>Weber</b>   | 12        | 86%               | 62,8 meses              | LAM 7<br>ETV 3<br>ADV 2 | 27,4                                  | <b>0%</b>                |

*Tomado de Cholongitas E, Transplant Infect Dis 2012; 14: 479-487*

*Roche B, Transplantation 2015 (prensa)*

*Prieto M, Gastroenterol Hepatol 2014; 37 (Supl 2): 30-42*

# Retirada de HBIG y Continuar con ETV / TDF (Estudios no aleatorizados)

| Autor              | n   | DNA-VHB (-)<br>TH | Tiempo retirada<br>HBIG | Antiviral                       | Seguimiento post-<br>retirada (meses) | Recurrencia<br>HBsAg (+) |
|--------------------|-----|-------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| <b>Saab</b>        | 42  | 79%               | > 12meses               | LAM+TDF 41<br>ETV+TDF 1         | 15                                    | <b>4,7%</b>              |
| <b>Cholongitas</b> | 24  | 95,5%             | > 12 meses              | LAM+TDF 5<br>ETV 9 TDF 10       | 24                                    | <b>4%</b>                |
| <b>Stravitz</b>    | 21  | 44%               | 6,6 años                | TRUVADA                         | 31,1                                  | <b>14%</b>               |
| <b>Todd</b>        | 21  | ND                | >6 meses                | TRUVADA                         | 11                                    | <b>4,7%</b>              |
| <b>Wesdorp</b>     | 17  | 12%               | 62 meses<br>(> 6 meses) | TRUVADA                         | 26                                    | <b>13,5%</b>             |
| <b>Yi</b>          | 29  | 48%               | 12 meses                | ETV                             | 31                                    | <b>0%</b>                |
| <b>Tanaka</b>      | 24  | 50%               | 12 meses                | LAM+TDF                         | 29,1                                  | <b>0%</b>                |
| <b>Fernández</b>   | 58  | 100%              | >12 meses               | ETV 27<br>TDF 31                | 28                                    | <b>0%</b>                |
| <b>Choudhari</b>   | 176 | 80%               | 12 meses                | ETV 126<br>TDF 20<br>ETV+TDF 30 | 43                                    | <b>1,1%</b>              |

Tomado de Cholongitas E, Am J Transplant 2013; 13: 353-362

Roche B, Transplantation 2015 (prensa)

Prieto M, Gastroenterol Hepatol 2014; 37 (Suppl 2): 30-42

Fernández I, Transpl Infect Dis 2015 (prensa). Choudhari NS, Transpl Infect Dis 2015; 17: 329-333

# Retirada de HBIG y Continuar con ANs (Estudios aleatorizados)

| Autor                                             | n              | DNA-VHB (-)<br>TH | Tiempo<br>retirada HBIG             | Antiviral | Seguimiento<br>post-retirada<br>(meses) | Recurrencia<br>HBsAg (+) |
|---------------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|--------------------------|
| <b>Park</b><br><b>HBIG</b><br><b>No-HBIG</b>      | 61<br>31<br>30 | 42%<br>47%        | 1 sem                               | LAM       | 40 meses                                | 1 (3,2%)<br>3 (10%)      |
| <b>Naoumov</b><br><b>HBIG</b><br><b>No-HBIG</b>   | 24<br>12<br>12 | 100%              | > 6 meses                           | LAM       | 12 meses                                | 1 (8,3%)<br>2 (16,7%)    |
| <b>Buti</b><br><b>HBIG</b><br><b>No-HBIG</b>      | 29<br>9<br>20  | 100%              | 1 mes                               | LAM       | 83 meses                                | 1 (11%)<br>3 (15%)       |
| <b>Angus</b><br><b>LAM+HBIG</b><br><b>LAM+ADV</b> | 34<br>18<br>16 | 80%               | 4,6 años<br>4,4 años                | LAM+ADV   | 21 meses                                | 0 (0%)<br>1 (6,3%)       |
| <b>Teperman</b><br><b>HBIG</b><br><b>No-HBIG</b>  | 37<br>19<br>18 | 52%               | (> 6 meses)<br>3,1 años<br>3,4 años | TRUVADA   | 18 meses                                | 0%<br>0%                 |

Park SJ, Transplant Proc 2002; 34: 1252-54.

Buti M, Transplantation 2007; 84: 650-654

Angus PW, Hepatology 2008; 48: 1460-66

Naoumov N, J Hepatol 2001; 34: 888-894

Buti M, Transplant Infect Dis 2015; 17: 208-220.

Teperman LW, Liver Transpl 2013; 19: 594-601

# Agenda

## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* **Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.**
- \* Etapa 7: Retirada completa de profilaxis

# Profilaxis con antivirales sin HBIG

| Autor                      | n   | DNA-VHB (-) TH         | AN                                                  | Seguim (meses) | Criterio Recurr                     | Recurrencia                                                           | HBsAg (+)                                | DNA-VHB (+)              |
|----------------------------|-----|------------------------|-----------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| Fung <sup>1</sup>          | 80  | 26%                    | ETV                                                 | 26             | HBsAg (+)                           | 18 (22,5%) <sup>1</sup>                                               | 18 (22,5%)                               | 1 (1,2%)                 |
| Fung <sup>2</sup>          | 362 | ND                     | ETV 142<br>LAM 176<br>Comb 44                       | 53             | Rebote virológico<br>DNA-VHB ≥ 1log | 42 (11,6%) <sup>2</sup><br>1-2-3 años<br>0-0-0%<br>9-14-17%<br>5-7-7% | 67 (19%)<br>1-3-5-8 años<br>20-19-18-12% | 1-3-5-8 años<br>6-4-4-2% |
| Wadhawan<br>(Donante vivo) | 75  | 76%<br>(100% < 2000UI) | ETV 42<br>TDF 12<br>LAM+<br>ADV 19<br>ETV+<br>TDF 2 | 21             | DNA-VHB (+)                         | 6 (8%)                                                                | 1-2 años<br>10-8%                        | 6 (8%)                   |

<sup>1</sup>: Recurrencia asociada a niveles HBsAg pre-TH y no los niveles de DNA-VHB

<sup>2</sup>: Recurrencia asociada a: Tratamiento LAM pre-TH, HCC y DNA-VHB > 3 logs UI/ml

<sup>1</sup> Fung J, Gastroenterology 2011; 141: 1212-1219

<sup>2</sup> Fung J, Am J Gastroenterol 2013; 102: 942-948

Wadhawan M, Liver Transpl 2013; 19: 1030-1035

# Agenda

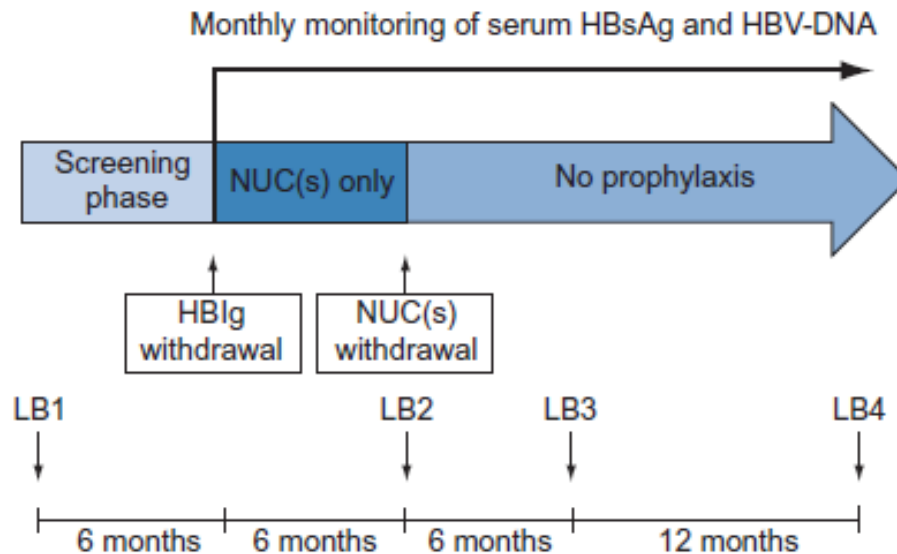
## Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático

- \* Etapa 1: Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) IV altas dosis
- \* Etapa 2: Lamivudina (LAM) / Adefovir
- \* Etapa 3: HBIG + LAM
- \* Etapa 4: Optimización de HBIG (dosis y vía IM/Subc)
- \* Etapa 5: Suspensión de HBIG:
  - Sustitución por vacunación
  - Suspensión de HBIG seguida de AN en monoterapia
- \* Etapa 6: Nuevos antivirales (ETV/TDF) en monoterapia.
- \* **Etapa 7: Retirada completa de profilaxis**

# Retirada completa de profilaxis VHB

## 30 pacientes con bajo riesgo de recurrencia VHB:

- HBeAg (-) y DNA-VHB (-) en el TH
- 43% coinfectados con VHC o VHD
- Tratamiento con HBIG + LAM ( $\pm$ ADV)  $\geq 3$  años
- Seguimiento tras retirada profilaxis: 28,7 meses (22-42)
- Biopsias hepáticas seriadas con DNA-VHB total y cccDNA-VHB (-)



## Protocolo de estudio

*Lenci I, J Hepatol 2011; 55: 587-593*

# Retirada completa de profilaxis VHB

## Recurrencia HBsAg (+): 5 (16,6%)

- 1 tras retirada de HBIG, estando con LAM
  - Volvió a ser HBsAg (-) al restituir la HBIG
- 4 tras retirar HBIG y AN
  - **Sólo 1 se mantuvo HBsAg (+) y DNA-VHB (+) y ALT elevada (TDF)**
  - Los otros 3 volvieron a ser HBsAg (-) espontáneamente con antiHBs (+)

## DNA-VHB y cccDNA-VHB en tejido hepático

### 25 sin recurrencia:

- 23 tenían DNA-VHB total (-) y ccc DNA-VHB (-)
- 2 tenían DNA-VHB total (+) y ccc DNA-VHB (-)

### 5 con recurrencia:

- 1 con HBsAg (+) tras retirada de HBIG tenía DNA-VHB total (+) y ccc (-)
- De los otros 4, **1 fue DNA-VHBt y ccc (+) (el que tuvo DNA-VHB + en suero)**  
Los otros 3 tuvieron DNA-VHB total (+) y ccc (-)

# Agenda

- Importancia actual del VHB en el trasplante hepático
- Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático
- **Definición de recurrencia y factores de riesgo de recurrencia**
- Conclusiones y propuesta de profilaxis VHB según riesgo de recurrencia

# Definición de recurrencia de la infección por VHB post-TH

**Era de la HBIG:**                      Reaparición o persistencia del HBsAg (+)

**Era de los antivirales potentes:**

HBsAg (+) y/o DNA-VHB (+) en suero

**¿Significado del HBsAg (+) con DNA-VHB (-) persistente?**

Parece que si no hay rebote virológico no hay lesión <sup>1</sup>

¿DNA-VHB total o cccDNA-VHB en hígado?

**Hepatitis recurrente VHB:** ↑ ALT y lesión histológica

*Roche B, Transplantation 2015 (prensa)*

*Prieto M, Gastroenterol Hepatol 2014; 37 (Supl 2): 30-42*

*Lenci I, J Hepatol 2011; 55: 587-593*

<sup>1</sup> *Fung J, Liver Transpl 2015 (prensa)*

# Factores de riesgo de recurrencia VHB post-TH

## Factores virales:

- **DNA-VHB en el momento del TH**
- Marcadores indirectos de replicación viral: **HBeAg (+)**
- **Niveles de HBsAg en el momento del TH**
- **Resistencia a antivirales**
- **Confección VHD\***
- **Coinfección VIH\***

\*: Peor opción terapéutica en caso de recurrencia

## Factores relacionados con los antivirales:

- **Potencia antiviral**
- **Barrera genética**

## Factores relacionados con el paciente:

- Indicación del Trasplante: Fallo hepático agudo
- **Carcinoma hepatocelular**
- Adherencia al tratamiento

# Agenda

- Importancia actual del VHB en el trasplante hepático
- Etapas en la profilaxis de la infección por VHB en el trasplante hepático
- Definición de recurrencia y factores de riesgo de recurrencia
- **Conclusiones y propuesta de profilaxis VHB según riesgo de recurrencia**

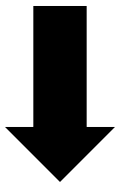
# Conclusiones Profilaxis TH por VHB

- La **profilaxis indefinida** debe ser el estándar actual, teniendo en cuenta que el VHB persiste en el hígado o en sitios extrahepáticos y, por tanto, puede reactivarse.
- **ETV/TDF deben ser los antivirales utilizados** tanto en profilaxis como en el tratamiento de las posibles recurrencias.
- En pacientes **con insuficiencia renal** o factores de riesgo de daño renal o enfermedad ósea, **ETV debe ser la primera opción**.
- **Debe estratificarse a los pacientes según del riesgo de recurrencia** y en función de ello planificar la pauta de profilaxis.
- Con independencia de la pauta de profilaxis, ha de hacerse un **seguimiento indefinido (HBsAg y DNA-VHB)**.

# Propuesta de Profilaxis VHB según del riesgo de recurrencia

## RIESGO BAJO

- DNA-VHB TH (-)
- HBeAg (-)
- No Resistencias
- No HCC
- No Coinfección VHD
- No Coinfección VIH



## PROFILAXIS

### HBIG:

Dosis: No vs dosis baja  
Duración: No vs 1 sem-1mes

ETV/TDF: Indefinido

## RIESGO INTERMEDIO

- DNA-VHB (+)-HBeAg (-)
- HCC

y

No Resistencias  
No Coinfección VHD  
No Coinfección VIH



## PROFILAXIS

### HBIG:

Dosis: 1 sem, dosis alta  
Duración: ? (> 6-12 meses?)

ETV/TDF: Indefinido

## RIESGO ALTO

- HCC-DNA-VHB +
- HBeAg (+)
- Resistencias
- Coinfección VHD
- Coinfección VIH



## PROFILAXIS

### HBIG:

Dosis: 1 sem, dosis alta  
Duración: indefinida

ETV/TDF: Indefinido



**¡¡ Muchas gracias por vuestra atención !!**