

**XVIII CURSO EN AVANCES
EN INFECCIÓN VIH
Y HEPATITIS VIRALES**

Aplicación a la práctica clínica de los marcadores de la hepatitis B y Delta

Mar Riveiro-Barciela

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

 **Vall
d'Hebron**
Barcelona Campus Hospitalari

ciberehd

Índice

Hepatitis B

- Importancia infección por VHB
- Fases de la infección
- Tratamiento
- Utilidad marcadores en práctica clínica

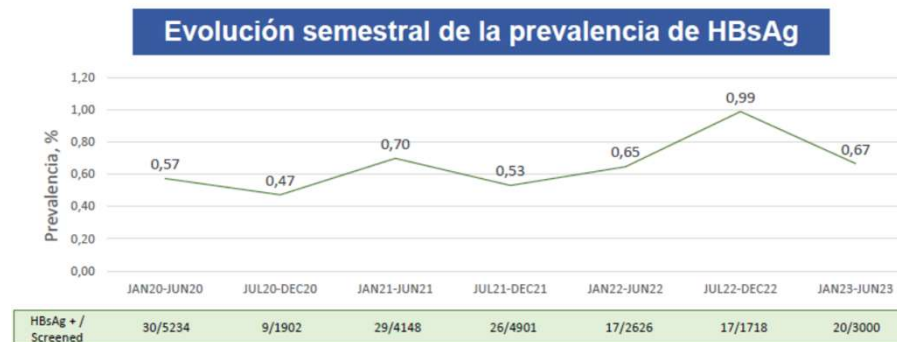
Hepatitis D

- Importancia infección por VHD
- Manejo de la infección
- Utilidad marcadores en práctica clínica

Infección por el virus de la hepatitis (VHB)

Prevalencia:

- 257 millones de personas con infección crónica VHB (WHO, 2017)
- Incidencia estable a pesar de despistaje universal en urgencias (0,6%)




Importancia:

- **Causa más frecuente de hepatocarcinoma (mundial)**
- Causa frecuente de cirrosis hepática
- Causa frecuente de hepatitis aguda

Fases de la infección por VHB

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	<i>Infeción</i> crónica por VHB HBeAg positivo	<i>Hepatitis</i> crónica B HBeAg positivo	<i>Infeción</i> crónica por VHB HBeAg negativo	<i>Hepatitis</i> crónica B HBeAg negativo
ADN VHB	>10E7 UI/mL	10E4-10E7 UI/mL	<2000 UI/mL	>2000 UI/mL
ALT	Normal	Elevada	Normal	Normal/Elevada
Lesión hepática	Sin evidencia	Moderada/severa	Sin evidencia	Moderada/severa
Terminología previa	Inmunotolerante	Aclaramiento inmune	Portador inactivo	Hepatitis crónica B HBeAg negativo

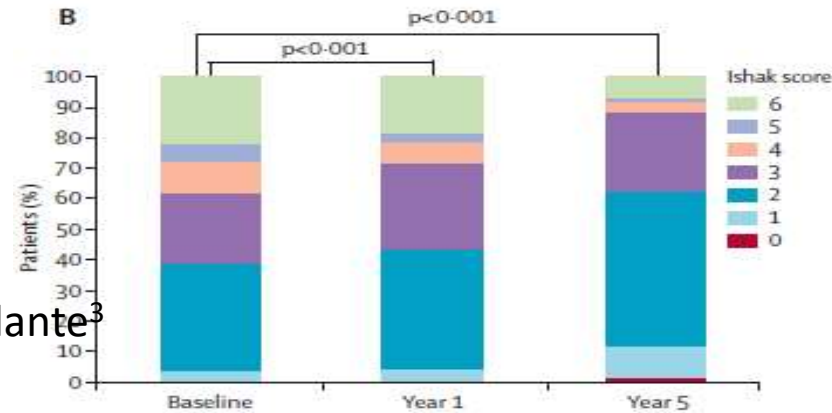


- La mayoría de los sujetos en nuestro medio son **HBeAg negativo**
- Difícil catalogar a un paciente con sólo 1 control analítico

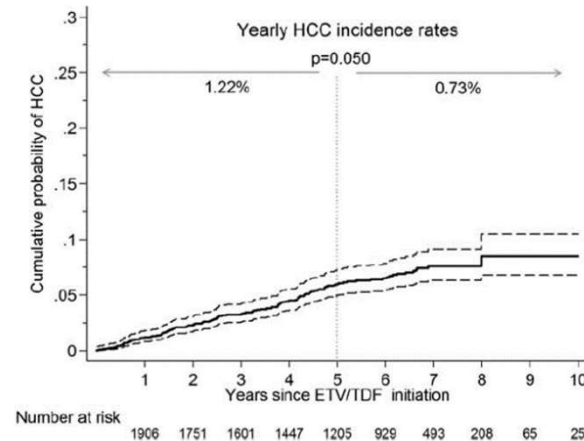
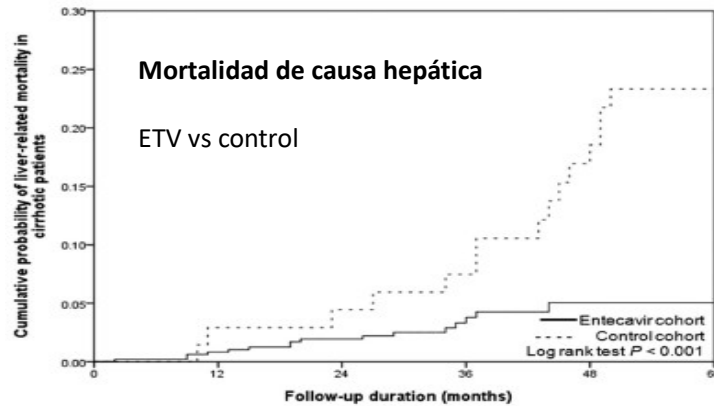
Impacto del tratamiento antiviral para VHB

- ❖ Supresión mantenida de la replicación¹
- ❖ Mejoría de la fibrosis hepática²
- ❖ Aumenta la supervivencia global y libre de trasplante³
- ❖ Disminuye el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma^{4,5}

Eficacia de TDF tras 10 años de tratamiento



HBeAg -	
5 años TDF	118 (100%)
	87% mejoría fibrosis
	74% regresión cirrosis



Probabilidad acumulada de HCC en caucásicos tratados con ETV o TDF

¹Marcellin P, *et al.* Liver Int 2019; 39(10):1868-1875; ²Marcellin P, *et al.* Lancet. 2013;381(9865):468-75
³Wong GT, *et al.* Hepatology 2013;58(5):1537-47; ⁴Wong G, *et al.* Gastroenterology 2013; 144:933-944; ⁵Papatheodoridis GV, *et al.* Hepatology. 2017;66(5):1444-1453

Indicaciones tratamiento sujetos HBeAg negativo

- ❖ Cirrosis hepática con ADN VHB detectable
- ❖ Hepatitis B crónica ADN VHB > 20.000 UI/ml + **ALT elevada**
- ❖ Hepatitis B crónica ADN VHB > 2.000 UI/ml + **fibrosis significativa**

Interferón

- ✓ Finito (12 meses)
- ✓ 3-7% pérdida HBsAg
- X Subcutáneo
- X Efectos secundarios

Análogos

- ✓ Oral
- ✓ Eficaz supresión viral
- X <1% pérdida HBsAg
- X ¿Indefinido?**

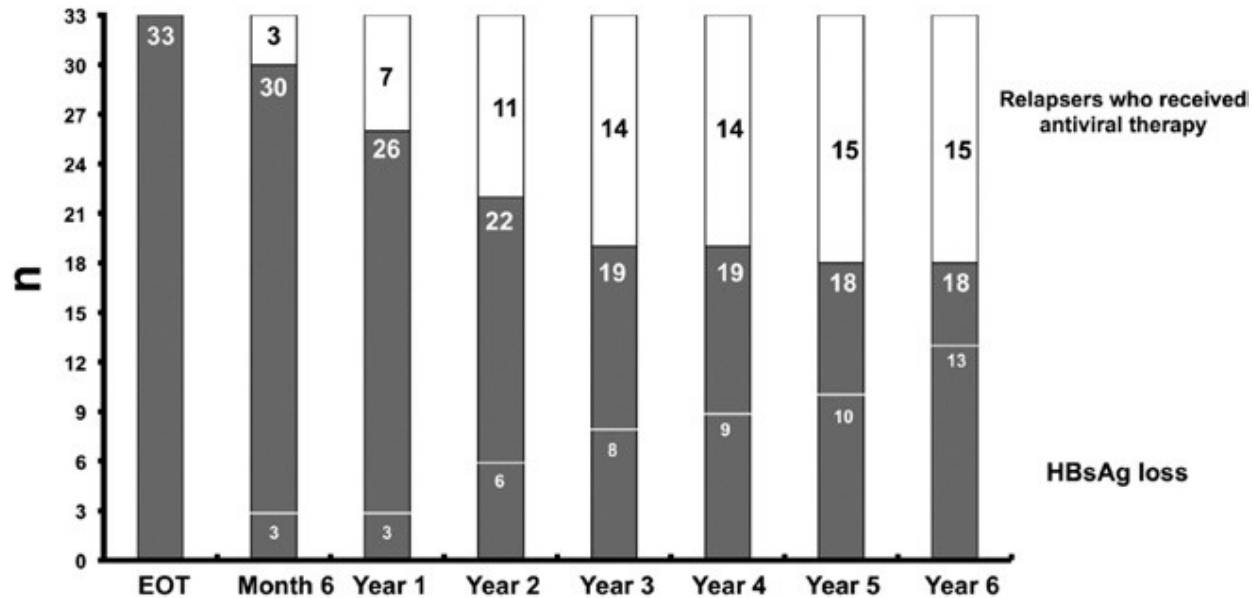
¿Suspensión del tratamiento antiviral con NUCs?

Alto grado de evidencia:

- ✓ Si cura funcional (**pérdida HBsAg**) durante el tratamiento (anti-HBs +/-)
- ✓ **HBeAg+**: a los 12 meses de la seroconversión a HBeAg- (no cirróticos)

¿Es posible la suspensión del tratamiento con análogos en sujetos HBeAg negativo?

¿Es posible suspender el tratamiento antiviral con NUCs en sujetos HBeAg negativo?



- Pacientes no cirróticos
- HBeAg negativos
- Tratamiento largo plazo con NUCs (> 3a)

A los 6 años de suspensión NUCs

¡39% pérdida HBsAg!



Valorar si NO cirróticos + ADN VHB indetectable \geq 3 años + posibilidad de control estrecho tras suspensión NUCs

Utilidad de los marcadores del VHB en práctica clínica

✓ Clasificación de la fase de la infección por VHB

✓ Individualización del tratamiento

➤ Suspensión NUCs

✓ Predicción de riesgo hepatocarcinoma

✓ Nuevos tratamientos

Impacto del ADN VHB en la presencia de fibrosis hepática en sujetos HBeAg negativo

Fibrosis \geq F2 (Ishak) HBeAg negativo



Table 4. Risk Factors Associated with Presence of Histological Indication for Treatment (Ishak's Grading Score \geq 7 and/or Stage \geq 2) in Patients with HBeAg-Negative Chronic HBV Infection

	All Patients (n = 434)		CHB Patients (n = 399)	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Chronic hepatitis B* (versus inactive carrier state) or Abnormal ALT on liver biopsy	18.7 (6.0-57.9)	<0.001	—	—
Age, years				
<30	1.0	<0.001*	1.0	<0.001*
30-44	2.7 (1.3-5.9)	0.010	2.9 (1.3-6.4)	0.008
45-59	8.0 (3.4-18.4)	<0.001	10.5 (4.3-25.8)	<0.001
\geq 60	15.6 (5.6-43.5)	<0.001	20.5 (6.6-63.4)	<0.001
Serum HBV DNA, IU/mL				
80-1,999	1.0	<0.001*	1.0	<0.001*
2,000-19,999	1.7 (0.7-4.2)	0.266	1.6 (0.6-4.2)	0.297
20,000-199,999	2.2 (0.9-5.5)	0.077	2.2 (0.9-5.4)	0.098
\geq 200,000	5.5 (2.4-13.0)	<0.001	4.9 (2.0-11.6)	<0.001

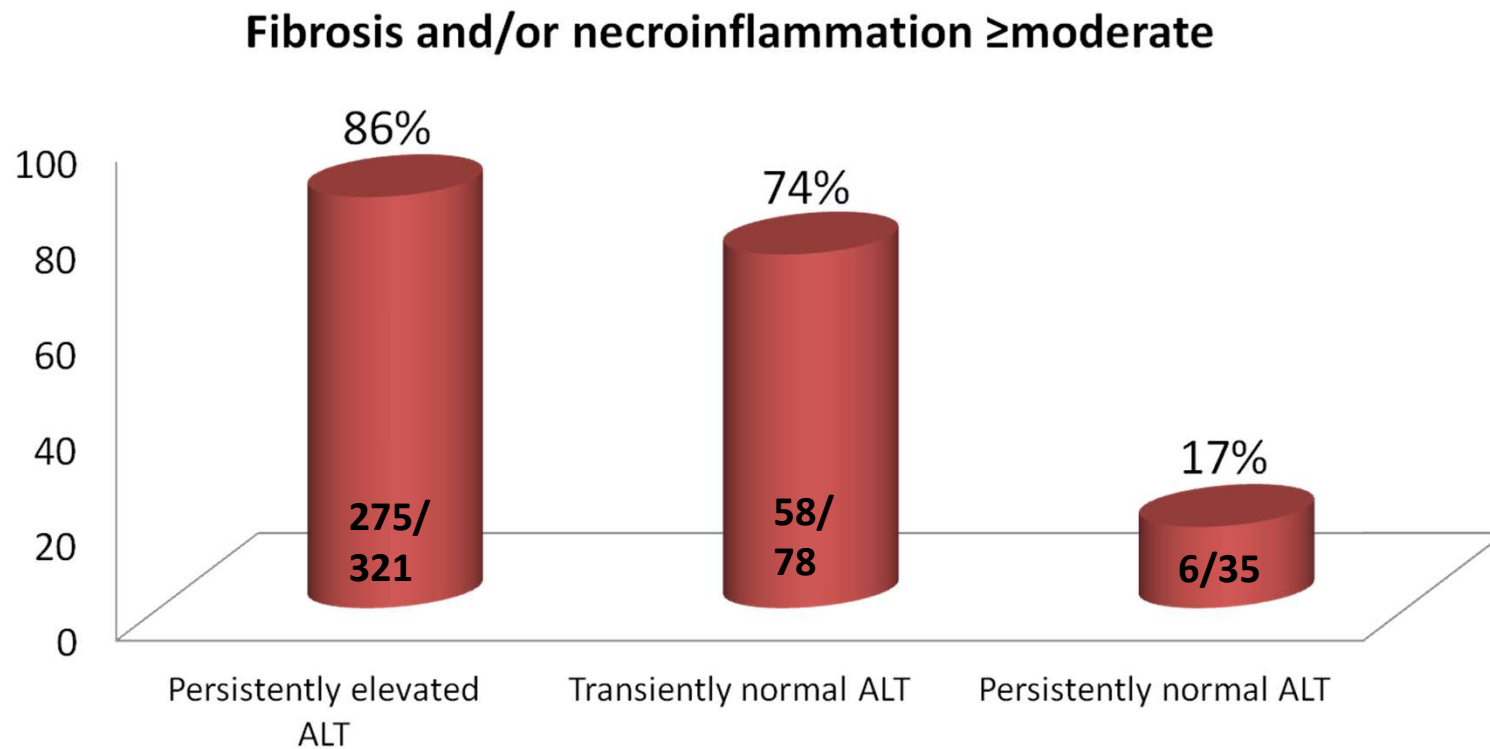
Results of logistic regression analysis are shown.

*For trend.

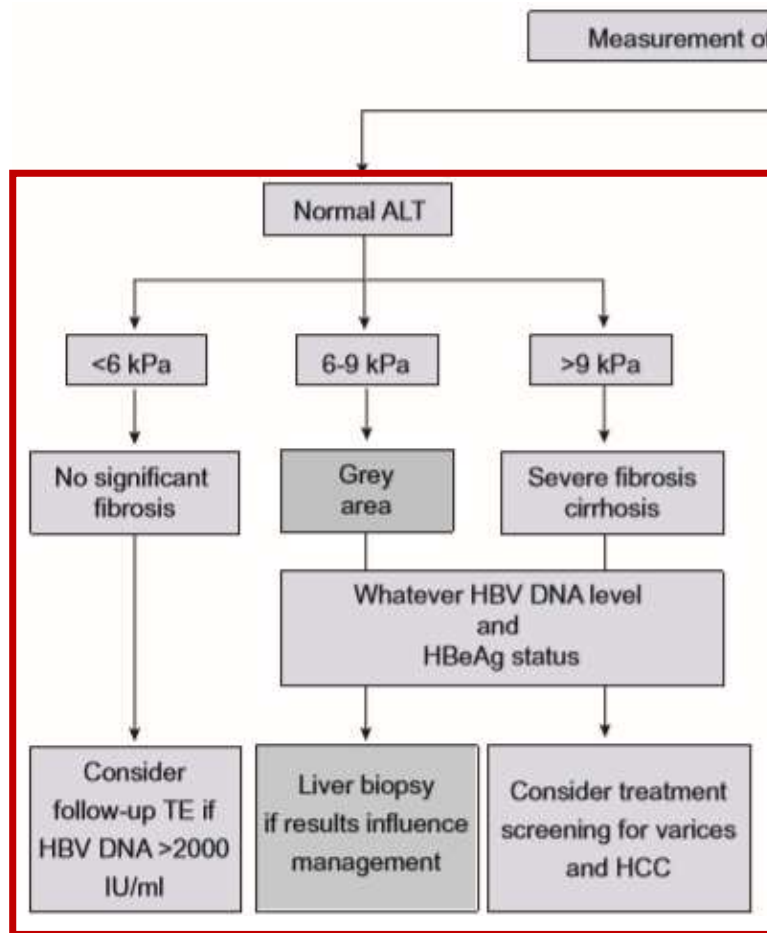
ADN VHB <20.000 IU/mL + ALT normal

\geq F2 17%

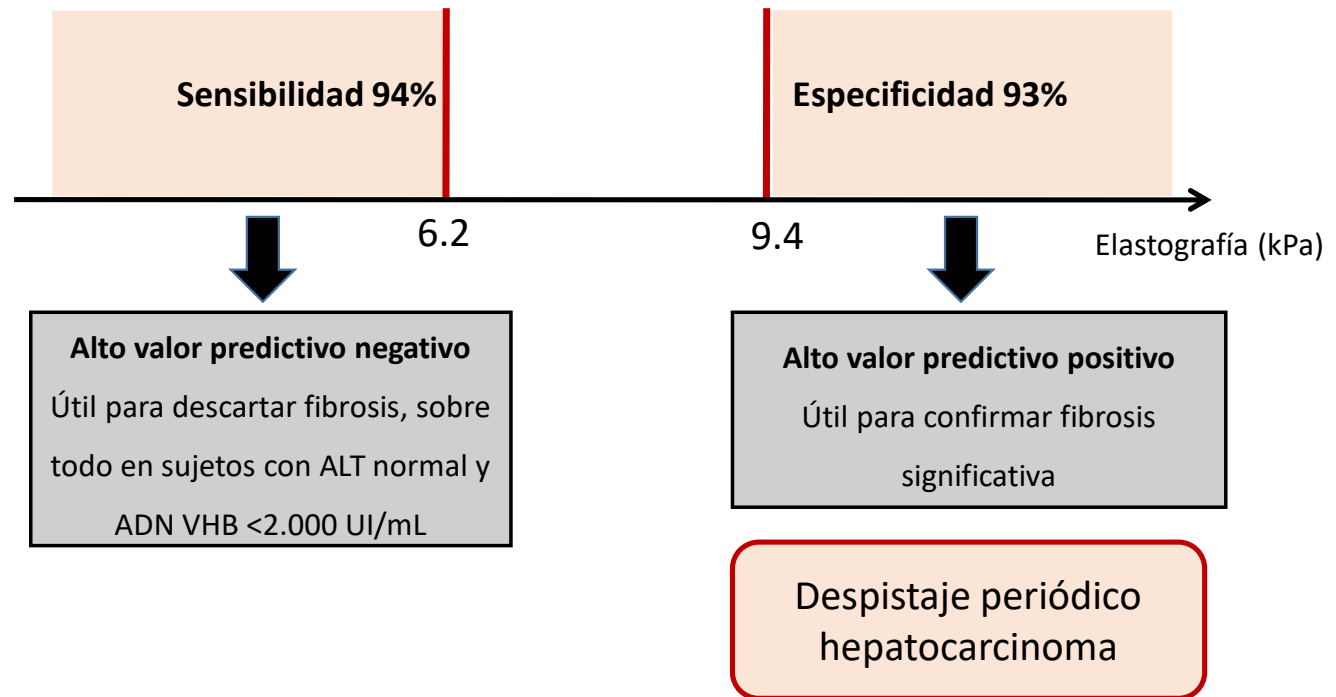
Impacto de los niveles de ALT en el grado de necroinflamación



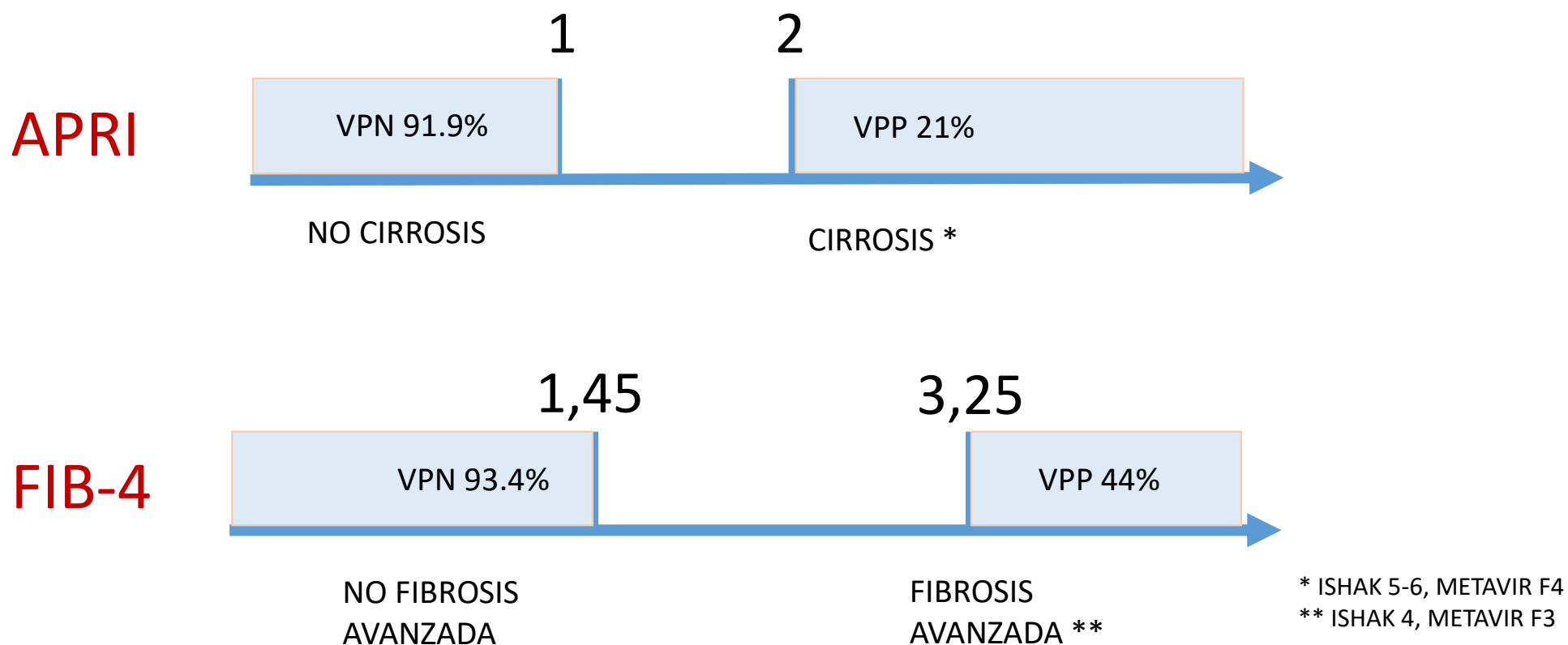
Marcadores no invasivos de fibrosis (NITs): Elastografía



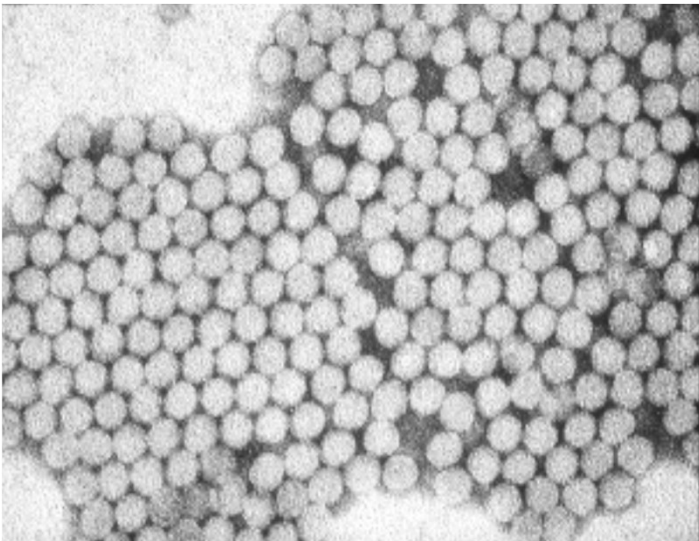
Cut-off dual para la valoración de fibrosis significativa



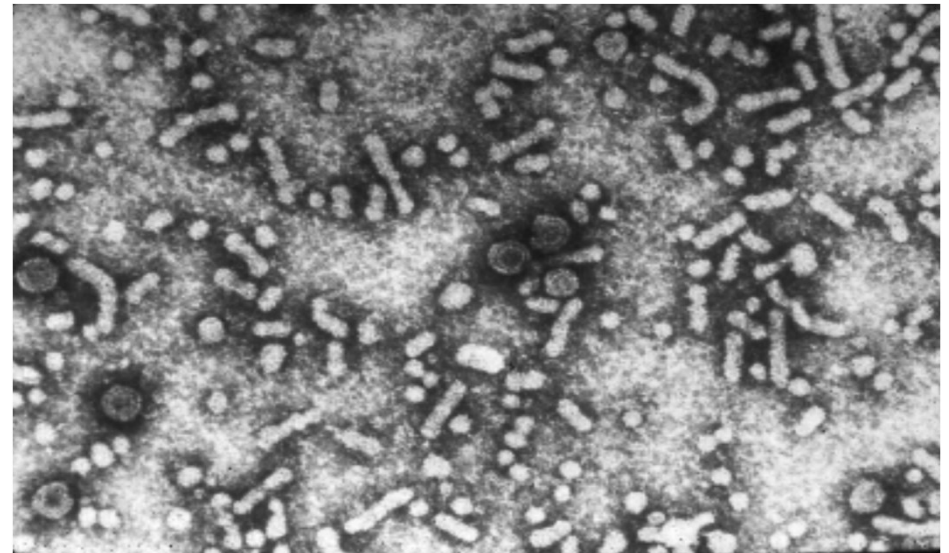
Marcadores no invasivos de fibrosis (NITs): **APRI** y **FIB-4**



Otros biomarcadores...

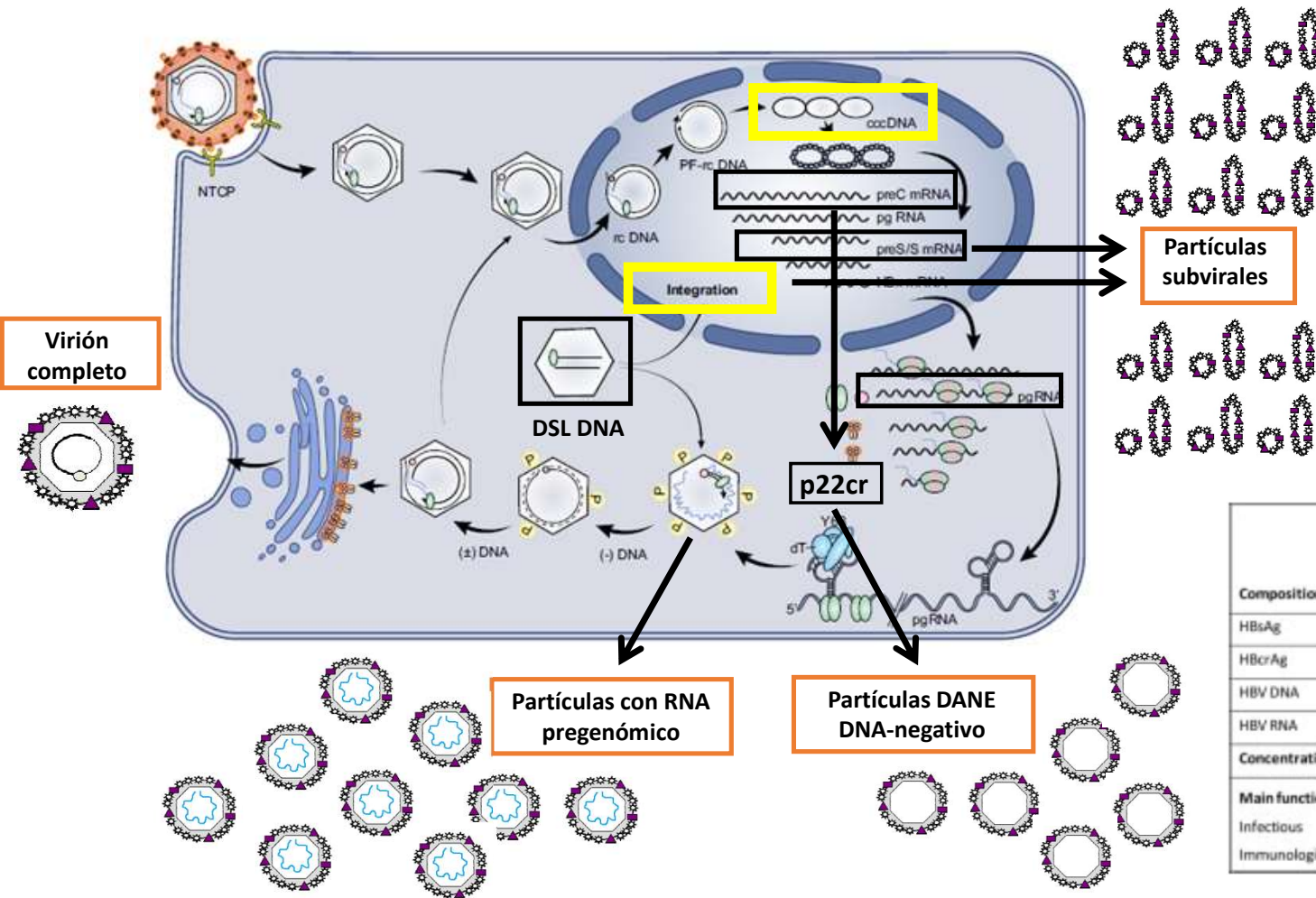


Hepatitis A



Hepatitis B

Ciclo replicativo del VHB



>>No todas la partículas producidas por el VHB se encuentran en la misma proporción ni presentan la misma composición<<

	Complete virions	RNA virions	Empty virions	Naked capsids	Subviral particles
Composition					
HBsAg	✓	✓	✓	X	✓
HBcrAg	✓	✓	✓	✓	X
HBV DNA	✓	X	X	✓	X
HBV RNA	X	✓	X	✓	X
Concentration	10 ⁹ /mL	10 ⁶ /mL	10 ¹¹ /mL	?	10 ¹⁴ /mL
Main function					
Infectious	✓	X	X	?	X
Immunological	✓	?	?	?	✓

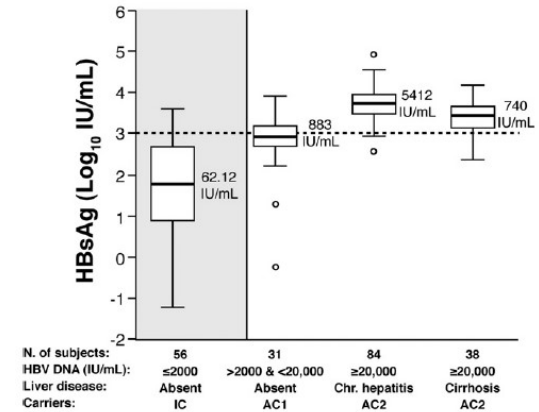
Clasificación de la fase de la infección por VHB

qHBsAg y HBcrAg para discriminar entre infección y hepatitis crónica HBeAg negativo

ALT normal
ADN VHB ≤ 2000 IU/mL
qHBsAg < 1000 UI/mL



Exactitud diagnóstica 94%
portadores inactivos VHB
Genotipo D



qHBsAg en otros genotipos del VHB

	HBsAg ≤ 3.21 logIU/mL + HBV DNA ≤ 2000 IU/mL			
Population	GT A N=75	GT D N=58	GT E N=36	GT F or H N=24
PPV	92%	94%	91%	100%
NPV	43%	67%	36%	35%
Sensitivity	46%	82%	39%	6%
Specificity	91%	90%	90%	100%
Diagnostic accuracy	60%	84%	53%	38%

qHBsAg < 1000 UI/mL +
ADN VHB ≤ 2000 UI/mL



Alto VPP en todos los
genotipos aunque sólo alta
exactitud diagnóstica en
genotipo D

Brunetto MR, et al. Gastroenterology 2010;139(2):483-90
Riveiro-Barciela M, et al. Clin Microbiol Infect. 2017 ;23(11):860-867

Clasificación de la fase de la infección por VHB

qHBsAg y HBcrAg para discriminar entre infección y hepatitis crónica HBeAg negativo

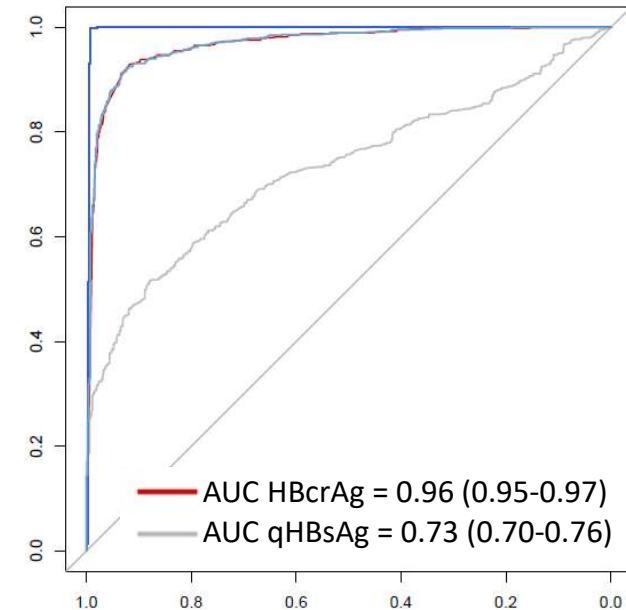
	HBcrAg ≤ 3 logU/mL + HBV DNA ≤ 2000 IU/mL			
Population	GT A N=65	GT D N=38	GT E N=16	GT F or H N=11
PPV	92%	86%	91%	63%
NPV	93%	90%	80%	100%
Sensitivity	98%	96%	91%	100%
Specificity	77%	69%	80%	50%
Diagnostic accuracy	92%	87%	88%	73%

Alto valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica, independientemente del genotipo

Estudio multicéntrico europeo

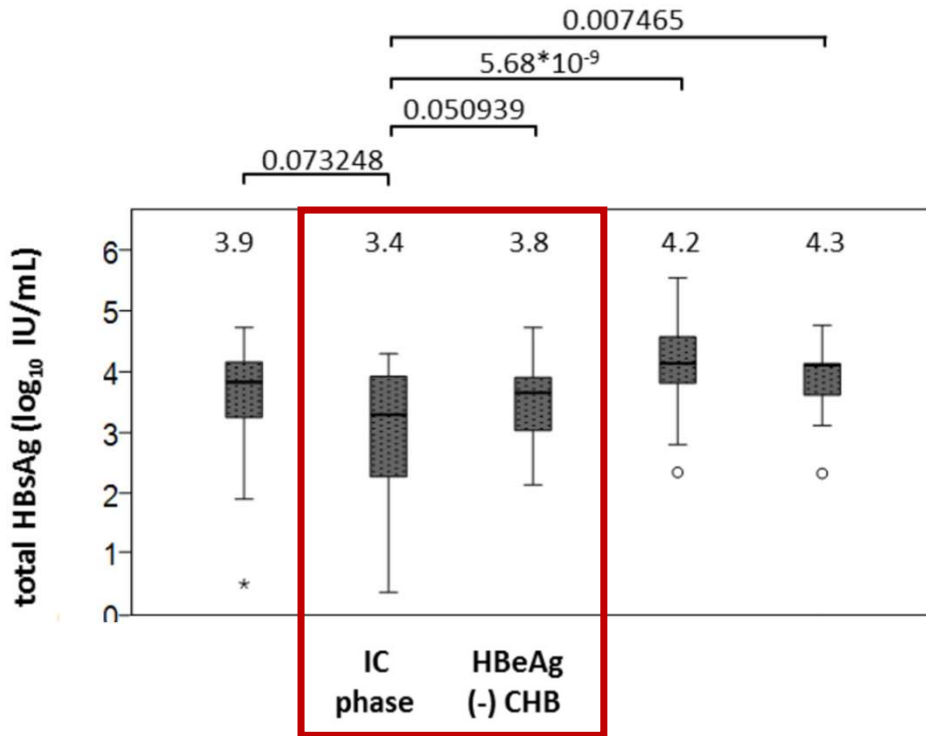
1582 pacientes naïve, HBeAg negativo

Marcador	Punto de corte óptimo	AUC	Sensibilidad	Especificidad
HBcrAg	3.138	0.963	91%	93%

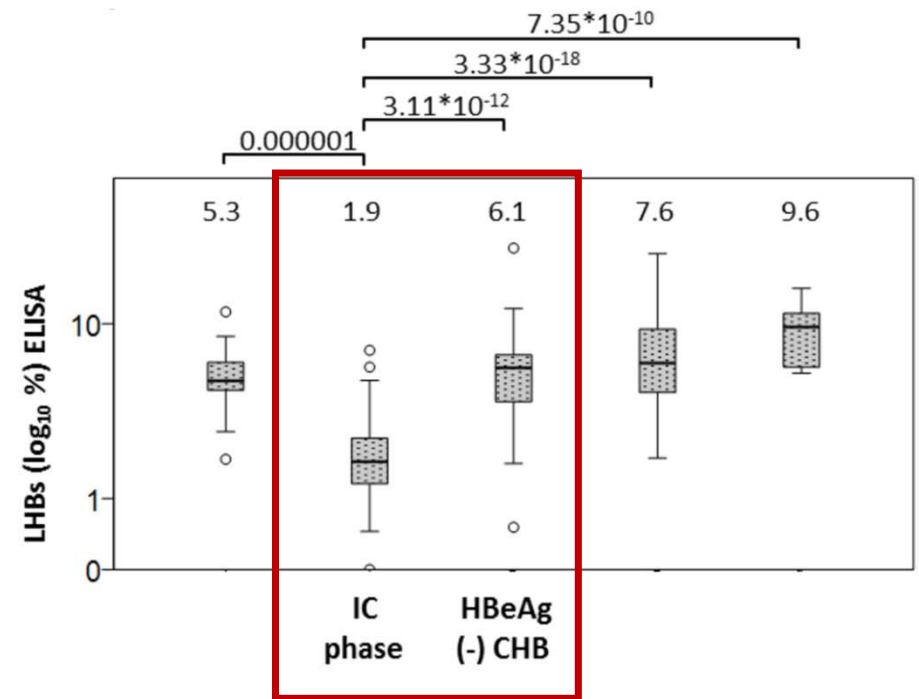


Isoformas HBsAg para discriminar entre infección y hepatitis crónica HBeAg negativo

Niveles totales de HBsAg (logIU/ml)



Ratio de isoforma larga HBsAg (LHBs) (%)



Utilidad de los marcadores del VHB en práctica clínica

✓ Clasificación de la fase de la infección por VHB

✓ Individualización del tratamiento

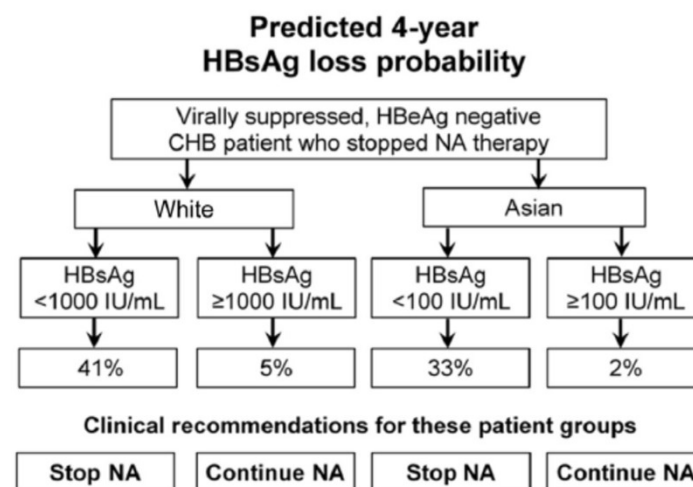
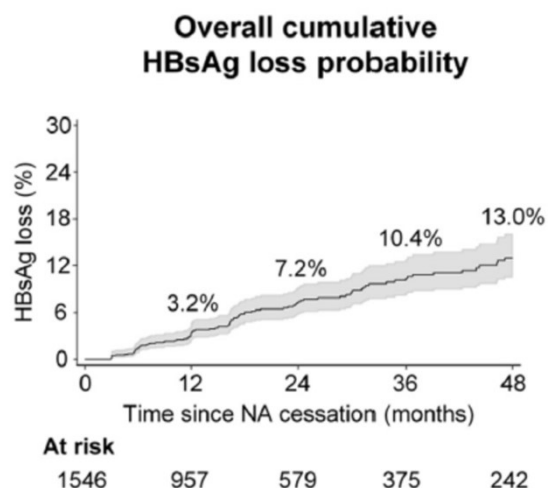
➤ Suspensión NUCs

✓ Predicción de riesgo hepatocarcinoma

✓ Nuevos tratamientos

Cura funcional tras suspensión del tratamiento con análogos en sujetos HBeAg negativo (Study RETRACT-B)

Estudio retrospectivo multicéntrico HCB HBeAg negativo que suspendieron NUCs (N=1552)



✓ 13% perdieron el HBsAg a los 4 años de suspensión NUCs

✓ Impacto de la raza y los niveles de HBsAg a la suspensión NUCs (Asiáticos <100 UI/mL; Blancos <1000 UI/mL)

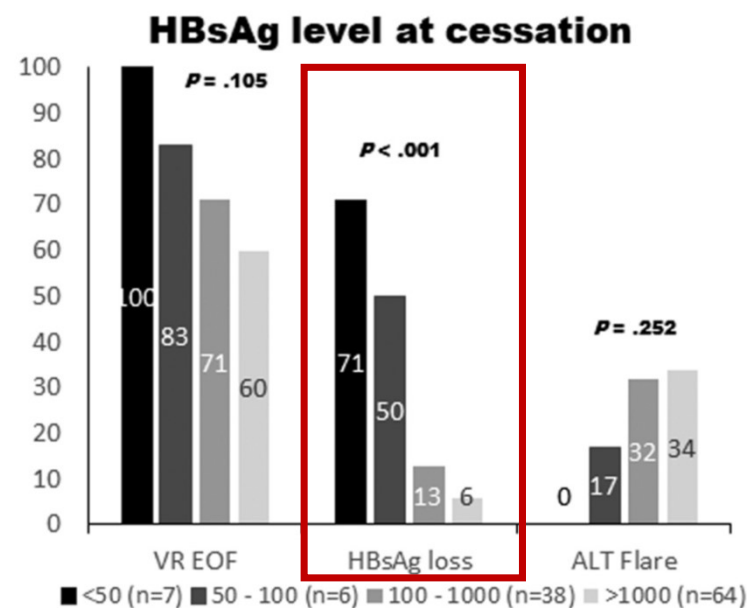
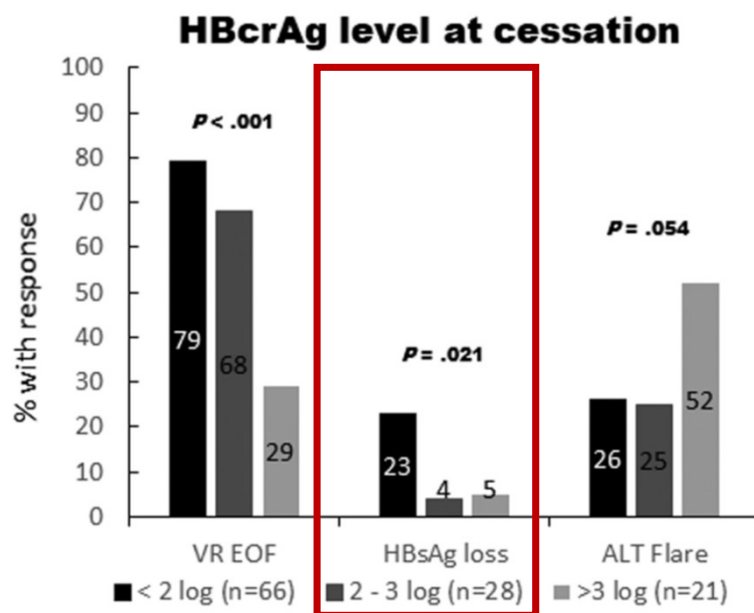
X 19 (1,2%) pacientes se descompensaron (CH: 8/184 [4,3%], no CH: 11/1368 [0,8%], p<0,001)

X 7/19 de los pacientes que se descompensaron, fallecieron

Cura funcional tras suspensión del tratamiento con análogos en sujetos HBeAg negativo (CREATE database)

- Estudio multicéntrico HCB HBeAg negativo que suspendieron NUCs (N=572)
- Mayoría sujetos asiático (80%)
- Pérdida HBsAg: 24 (4,2%), porcentaje superior en no asiáticos (14.8 vs 1.5%; P < .001).

Población no asiática



Utilidad de los marcadores del VHB en práctica clínica

✓ Clasificación de la fase de la infección por VHB

✓ Individualización del tratamiento

➤ Suspensión NUCs

✓ Predicción de riesgo hepatocarcinoma

✓ Nuevos tratamientos

Múltiples escalas de riesgo de HCC en pacientes con VHB

Etnia	Modelo	N	Población		Edad	Sexo	ALT	Cirrosis	ADN VHB	LSM	HBeAg	Otros
			Cirrosis	TTO								
Asiáticos	REACH-B ¹	5.089	0%	0%	X	X	X			X	X	
	GAG-HCC ²	820	15%	10%	X	X	X	X	X	X	X	Precore/Core
	CU-HCC ³	150	38%	15%	X			X	X			Bil./ Albúmina
	mREACH-B ⁴	1.130	17%	60%	X	X	X			X	X	
	LSM-HCC ⁵	1.555	32%	38%	X				X	X		Albúmina
Caucásicos	Page-B ⁶	1.815	20%	100%	X	X						Plaquetas

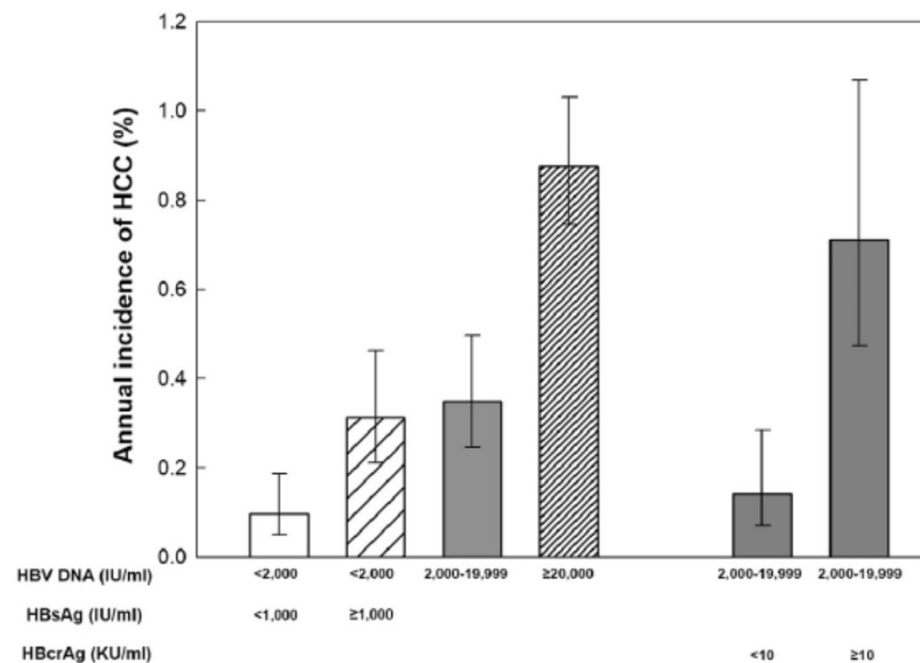
¹Yang HI, *et al.* Lancet Oncol 2011; 12:568–574; ²Yuen MF, *et al.* J Hepatol 2009;50:80–88; ³Wong VW, *et al.* J Clin Oncol 2010;28:1660-1665; ⁴Jung KS, *et al.* Hepatology 2011;53:885-894;

⁵Wong GL, *et al.* J Hepatol 2014;60:339-345; ⁶Papatheodoridis G, *et al.* J Hepatol 2016

Riesgo de HCC y niveles de HBcrAg

- 2666 adultos Asiáticos (genotipo B o C), no tratados
- Seguimiento medio de 16 años

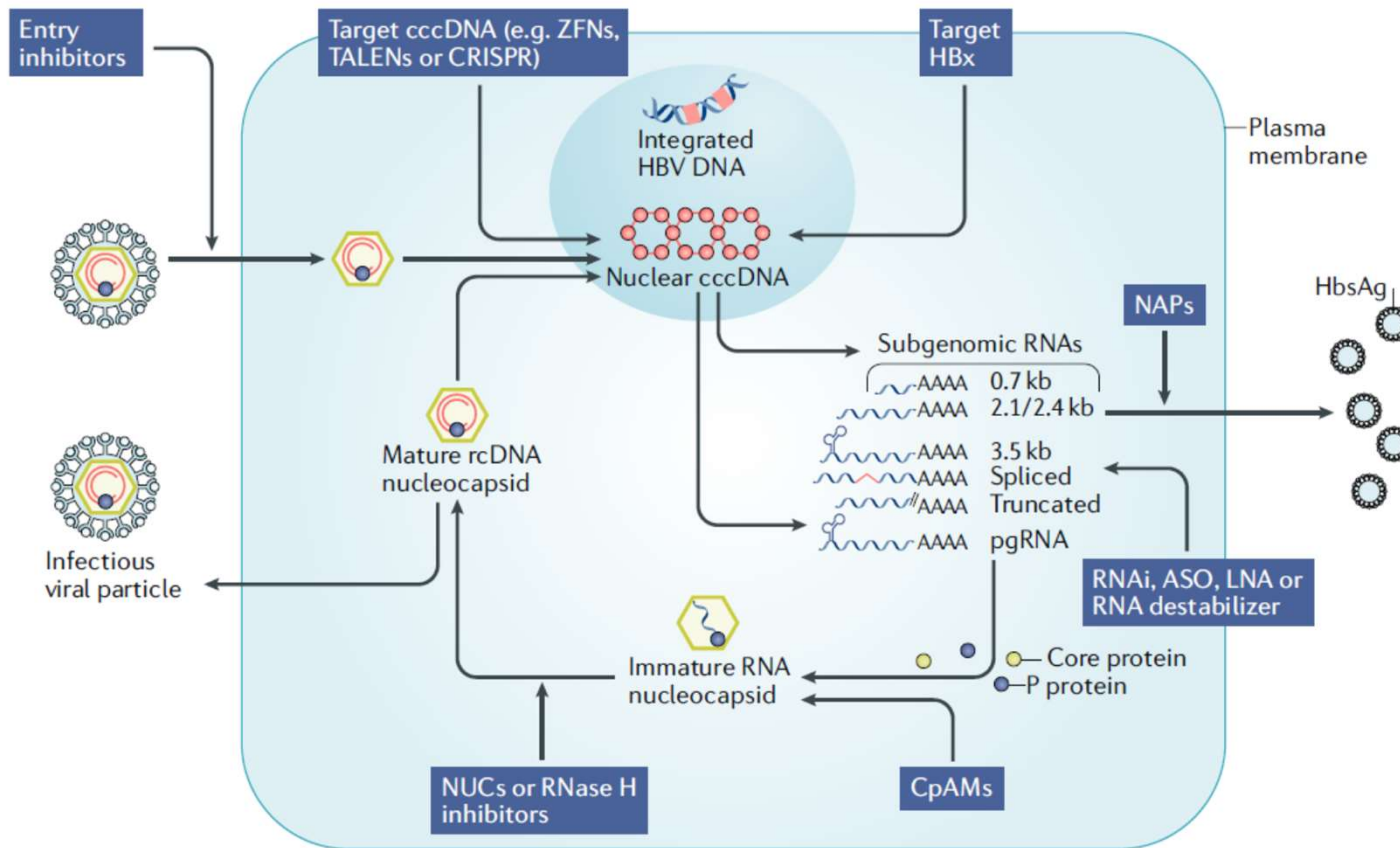
- HCC: 209 casos (incidencia 4.91 casos/1000 personas-año)
- Correlación entre HBcrAg basales y riesgo de HCC



Utilidad de los marcadores del VHB en práctica clínica

- ✓ Clasificación de la fase de la infección por VHB
- ✓ Individualización del tratamiento
 - Suspensión NUCs
- ✓ Predicción de riesgo hepatocarcinoma
- ✓ Nuevos tratamientos

Estrategias de tratamiento en estudio para el VHB

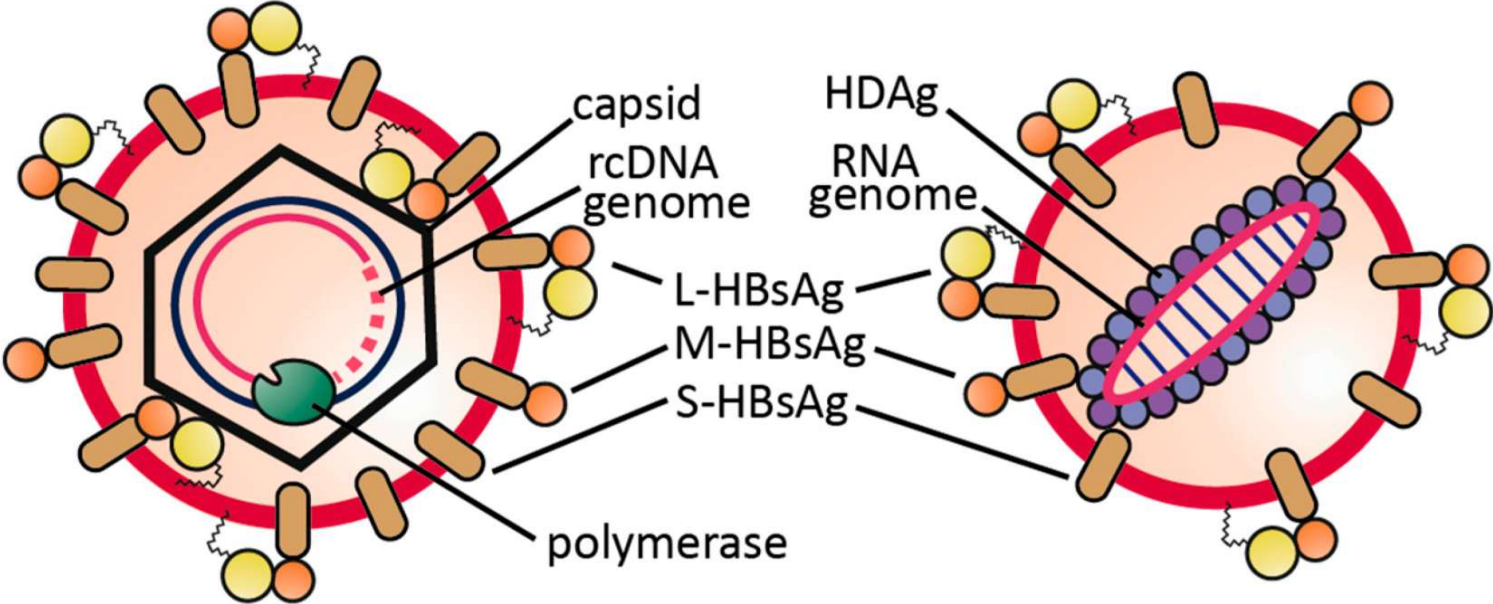


Mayoría de los estudio fase 2 y 3 están dirigidos a sujetos virológicamente suprimidos (ADN-VHB indetectable bajo NUCs)

OBJETIVOS:

- Reducción qHBsAg
- Reducción HBV-RNA

Hepatitis D



Hepatitis Delta

- Virus defectivo
- Requiere de la cubierta proteica del VHB (**HBsAg**) para entrar en los hepatocitos (Na⁺/taurocholate Cotransporting Polypeptide -NTCP) y formar nuevos viriones
- Prevalencia real desconocida; estimada aprox. 5% HBsAg positivos
- Zonas con mayor prevalencia:

África subsahariana; Brasil (Amazonia); Este Europa; Oriente Medio

- **Hepatitis crónica con el peor pronóstico**

Importance of diagnosis of hepatitis Delta

- Most severe form of viral hepatitis
- HDV leads to **cirrhosis** in 2/3 of cases within a few years of infection¹

Comparison with Hepatitis B:^{2,3}

- **HDV**: 3-fold higher risk of developing cirrhosis
- **HDV**: 3.2-fold higher risk of developing HCC
- **HDV**: 2.2-fold higher risk of liver decompensation

1. Romeo R. Clin Liver Dis 2013 20;2(6):235-236

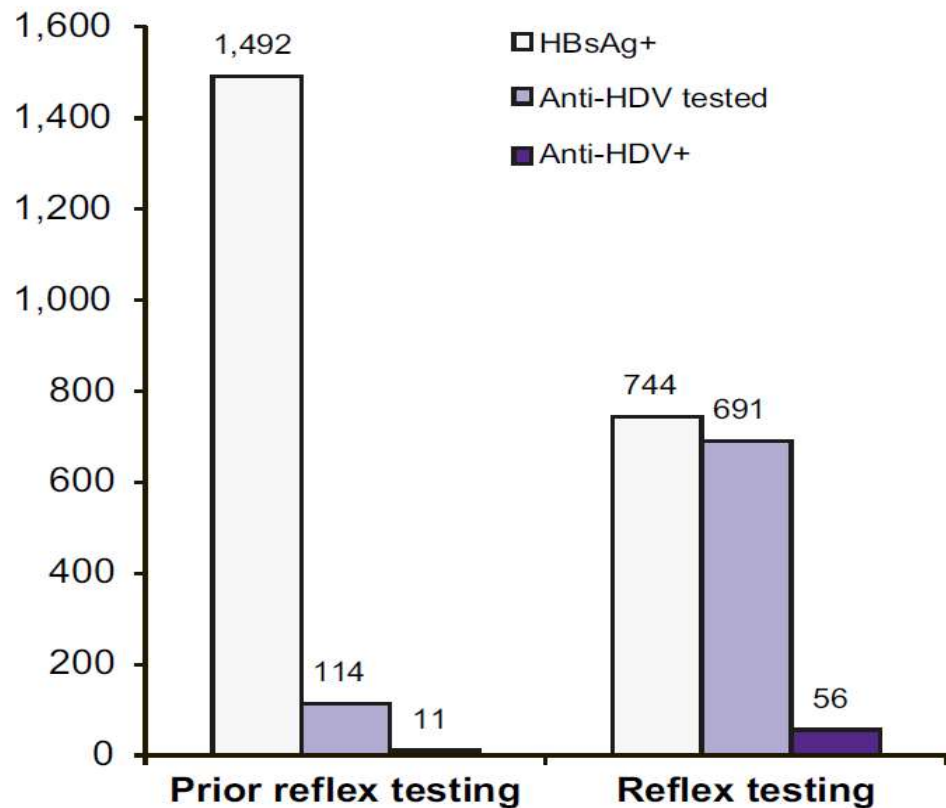
2. Romeo R, et al. Gastroenterology 2009;136:1629-1638; 3. Fattovich G, et al. Gut 2000;46:420-426

Who should be screened for Hepatitis Delta?



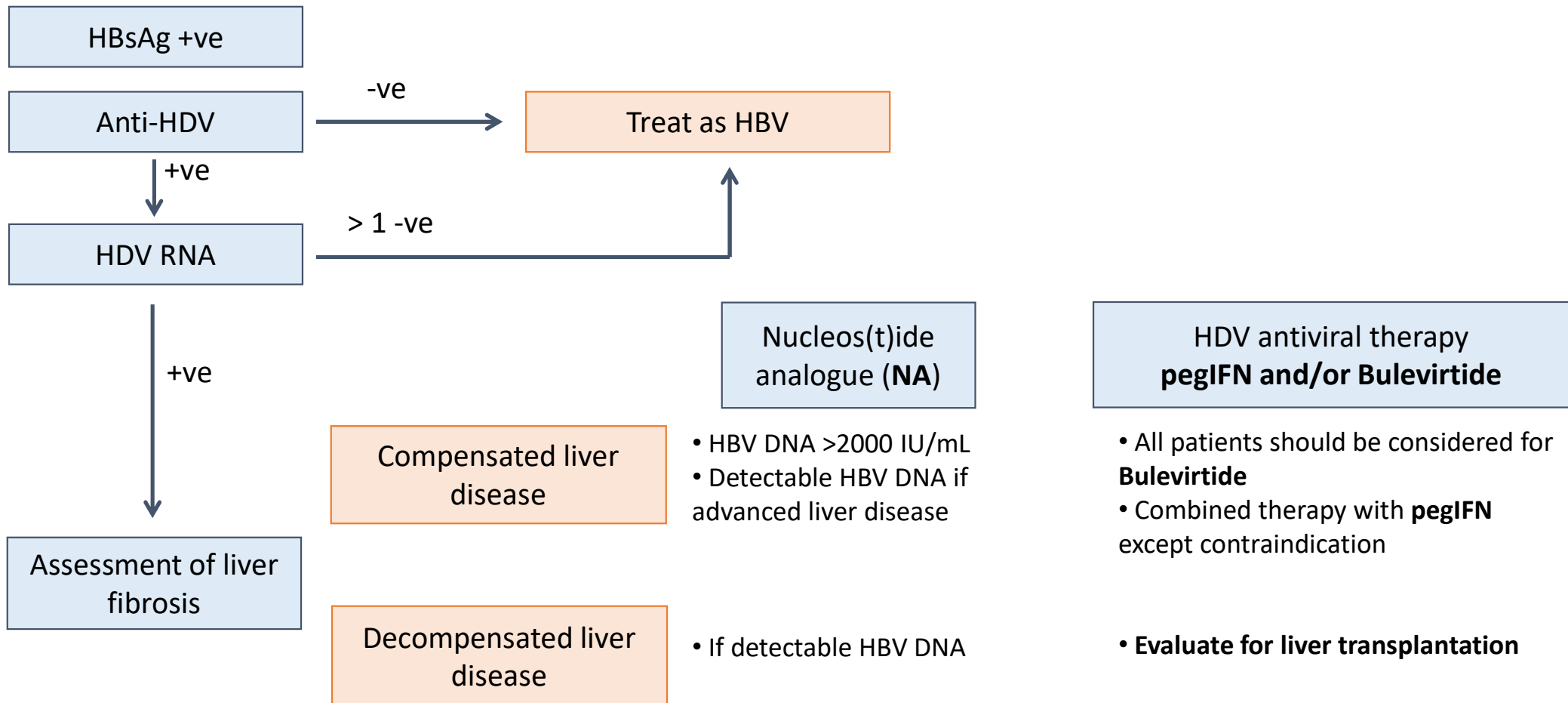
Co-morbidities, including alcoholic, autoimmune, metabolic liver disease with steatosis or steatohepatitis and other causes of chronic liver disease should be systematically excluded including co-infections with hepatitis D virus (HDV), hepatitis C virus (HCV) and HIV.

Use of anti-HDV reflex testing (Barcelona)



- Anti-HDV reflex testing quintupled the absolute diagnoses of chronic hepatitis D
- 60% of the anti-HDV positive patients did not have any risk factor

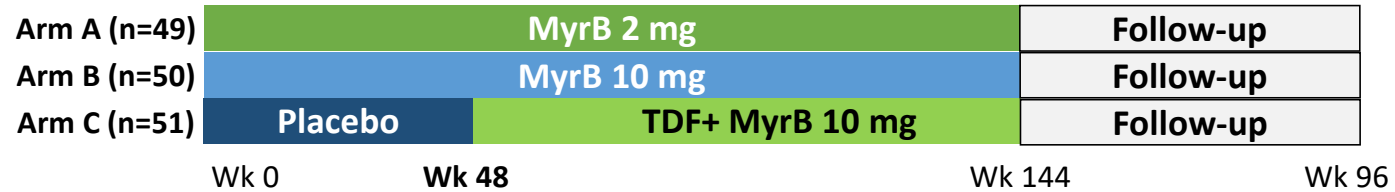
Management of Hepatitis Delta infection



Myrcludex B for chronic hepatitis delta

Ongoing phase 3 trial, patients with chronic hepatitis D, with or without compensated cirrhosis

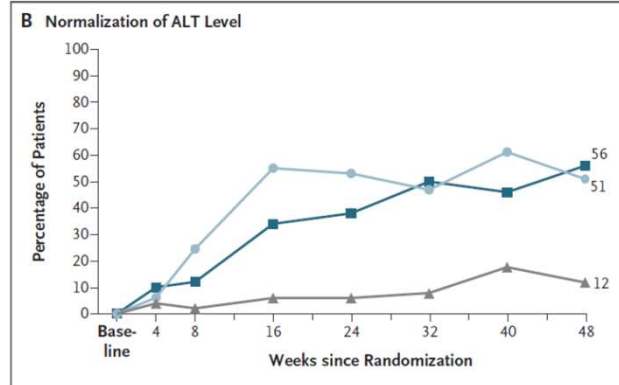
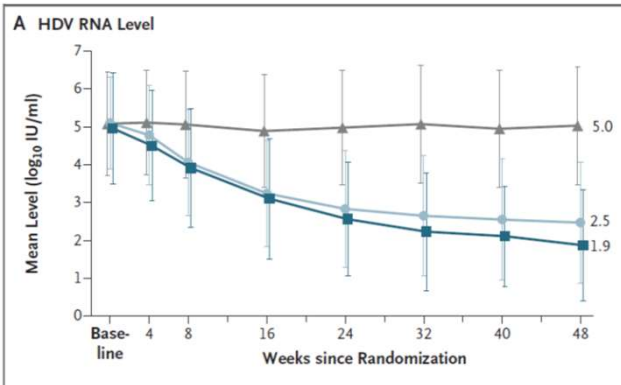
- 3 treatment arms (1:1:1)
- Patients receiving nucleotide analogues (NAs) were allowed to continue or initiate in case of indicated by EASL guidelines.



Primary endpoint: Undetectable HDV RNA or 2-log decrease **PLUS** ALT normalization (biochemical response)

Secondary endpoint: Undetectable HDV RNA

▲ Control ● Bulevirtide, 2 mg ■ Bulevirtide, 10 mg



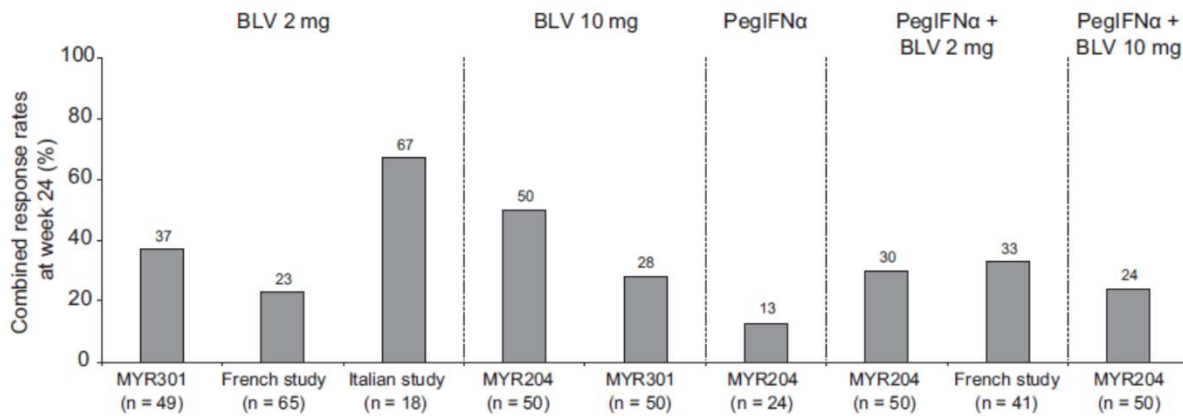
Data at week 48	2-mg	10-mg	Control
Normal ALT + 2log HDV-RNA drop	45%	48%	2%
Undetectable HDV-RNA	12%	20%	0%
Normal ALT	51%	56%	12%
1-log HBsAg drop	0%	0%	0%

Myrcludex B for chronic hepatitis delta

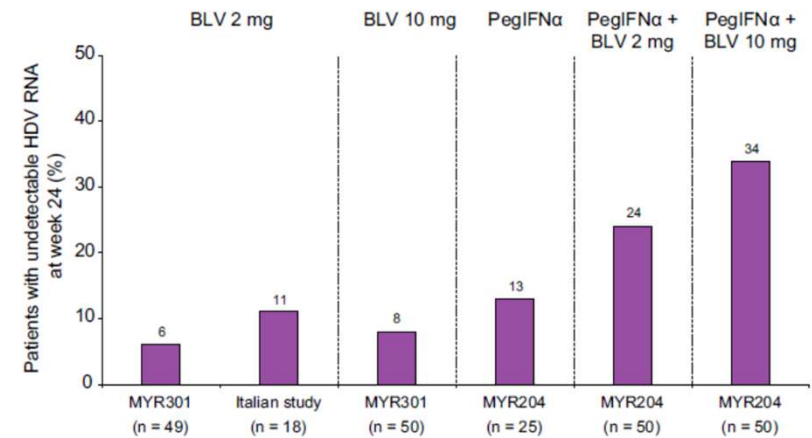
Summary of phase 2/3 and real-world studies

Combined response at 24w

(≥ 2 log HDV-RNA decrease + ALT normalization)



Undetectable HDV RNA at 24w



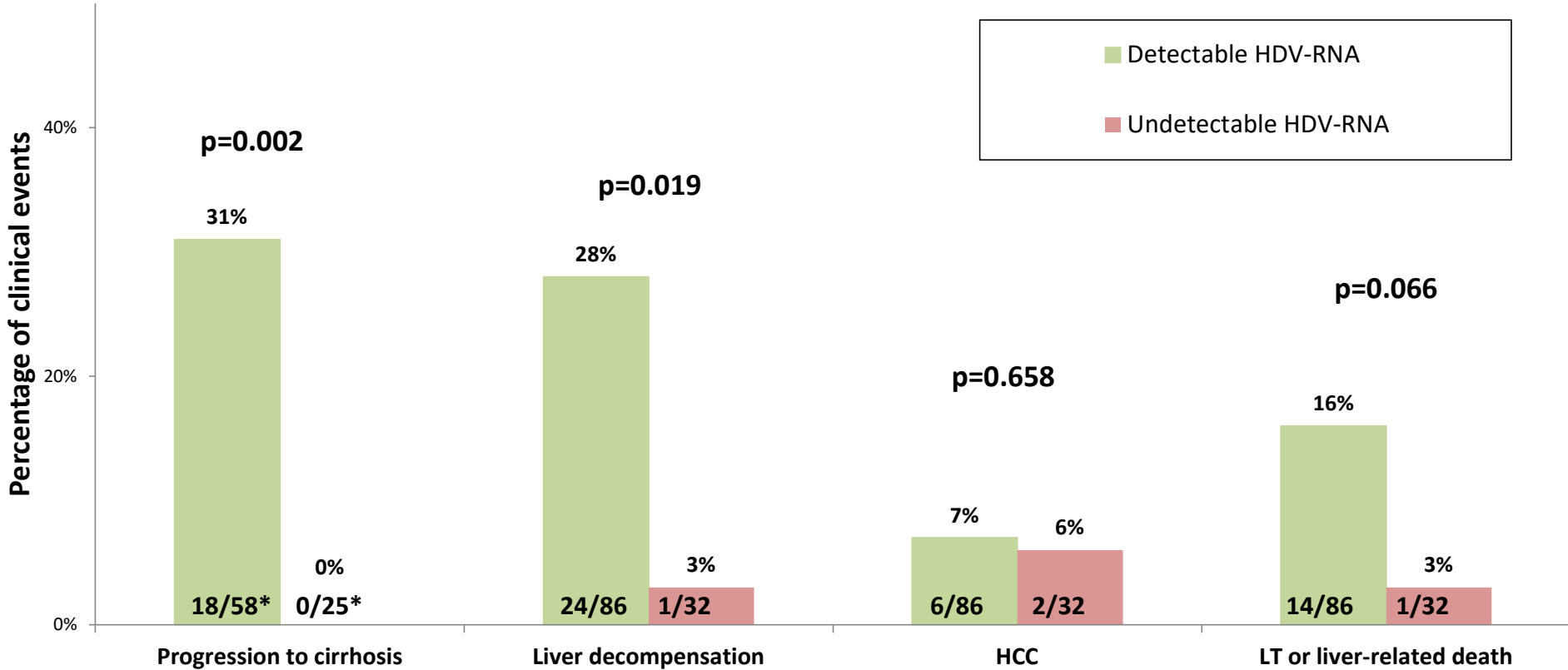
Hepatitis D

Utilidad marcadores en práctica clínica

- Desarrollo de eventos clínicos
- Respuesta al tratamiento

Pronóstico de la infección crónica por VHD

Estudio multicéntrico español que incluyó 118 sujetos anti-VHD+ seguidos 8 años



HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation

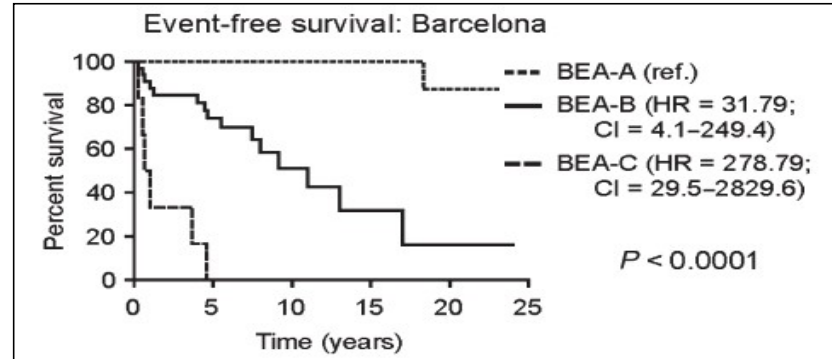
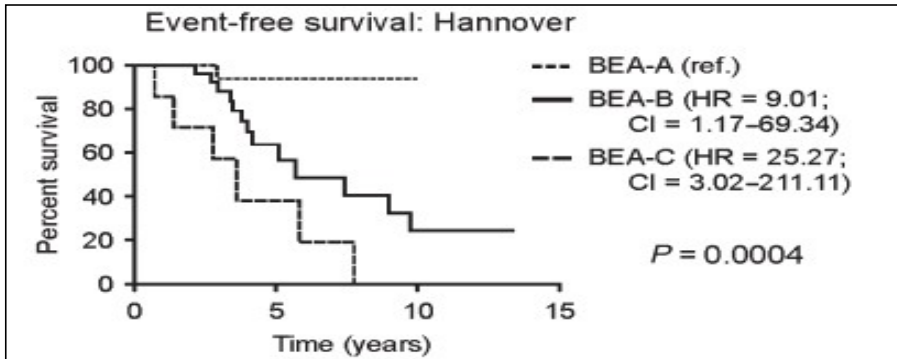
Baseline-event-anticipation (BEA) score

- Sex = male
- Age ≥ 40 years
- Region of origin = East. Medit.
- INR ≥ 1.2
- Thrombocytes ≤ 100 x 10³/ml
- Thrombocytes ≤ 50 x 10³/ml
- Bilirubin ≥ ULN

Total points	Event		BEA-score	Risk group
	Absent	Present		
0	3	0	BEA-A	Mild risk
1	15	1		
2	10	4	BEA-B	Moderate risk
3	2	7		
4	2	5		
5	1	5	BEA-C	Severe risk
6	0	3		
7	0	1		
<i>Total</i>	33	26		

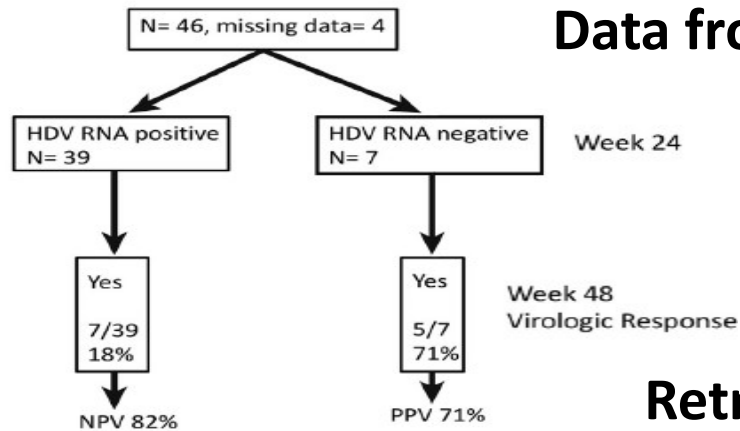
BEA score of the patient: **2 points**
BEA-B= Moderate risk

Baseline BEA score is associated with later development of clinical events

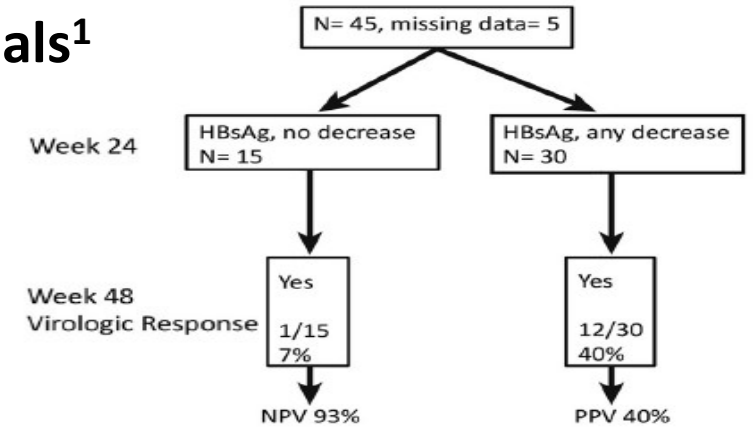


Potential predictive factors of response to IFN

On-treatment HDV RNA



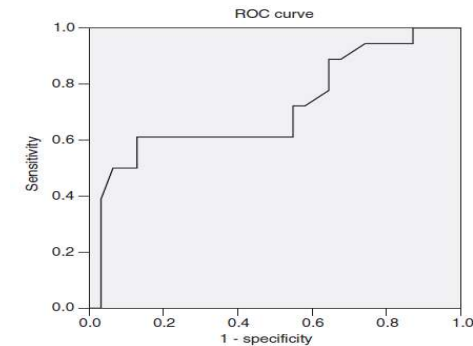
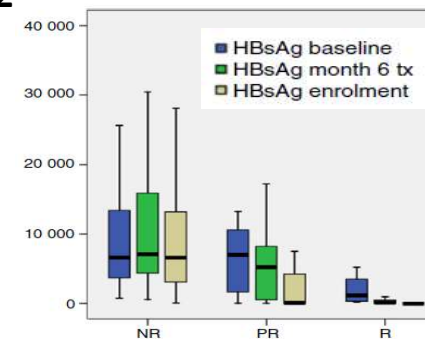
Quantitative HBsAg



Retrospective study including 62 IFN-treated CHD²

HDV RNA (IU/mL)	Null response	Partial response	Response	P value
Baseline	676319	171405	188663	0.241
Month 6	325845	2738	0	<0.001

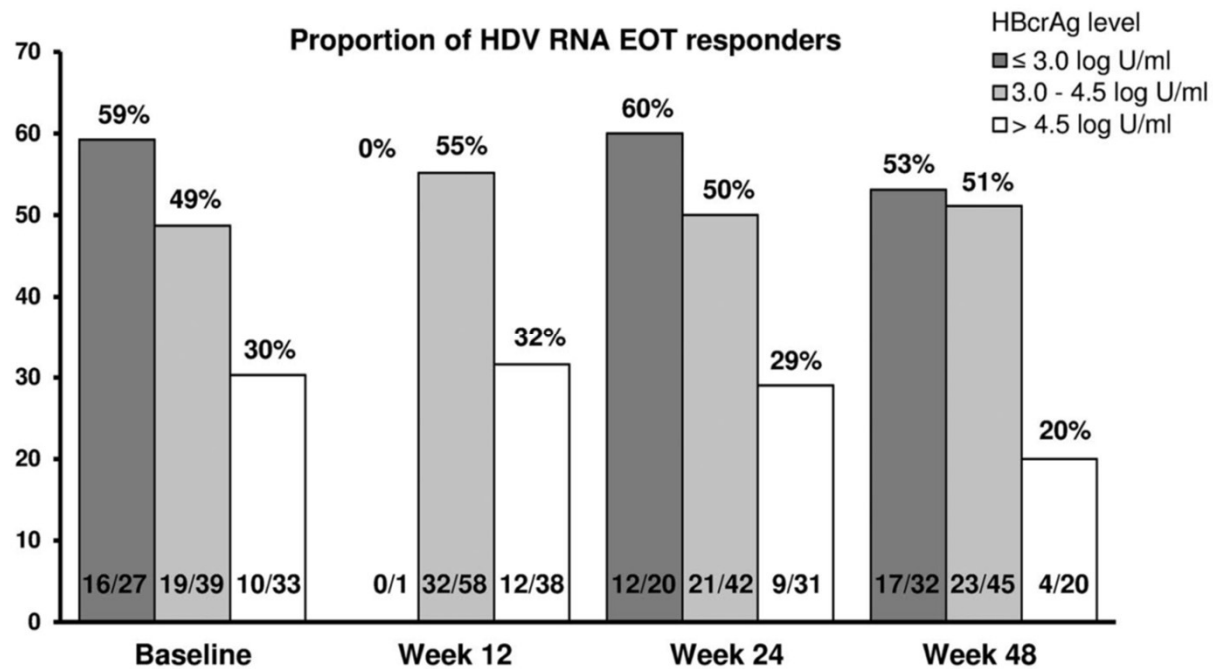
By month 6 of IFN, 12/14 responders presented undetectable HDV-RNA



- At month 6 all responders presented qHBsAg <1000 IU/mL
- Reduction of HBsAg <0.105 log predicted response (S 61%; Sp 87%)

HBcrAg Levels and response to Interferon

HIDIT-II study: 120 patients (peg-IFN α + TDF vs peg-IFN α + placebo) for 96w



- HBcrAg levels < 4.5 log IU/mL at baseline, week 24, and week 48 had high negative predictive value for achieving undetectable HDV RNA at FU-24 (81.8%, 87.1% and 95.0%, respectively)
- HBcrAg levels at week 96 were significantly higher in patients with viral relapse until FU-24

Aplicación a la práctica clínica de los marcadores de la hepatitis B y Delta

Hepatitis B

- Utilidad de marcadores clásicos (ALT, ADN-VHB, qHBsAg) y elastografía
- Nuevos marcadores (HBcrAg, ARN VHB, isoformas HBsAg) potencial utilidad, pero limitados por su sensibilidad y falta de estandarización

Hepatitis D

- **¡Solicitar anti-VHD a todos los sujetos HBsAg!**
- Viremia persistente como principal predictor de desarrollo de eventos clínicos
- Bulevirtide: búsqueda de factores predictores de respuesta

Gracias



New treatments for chronic hepatitis delta

