

# Porównanie kluczowych elementów rekomendacji PGE HBV i EASL

**Krzysztof Tomasiewicz**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



# Disclosures

---

**Krzysztof Tomasiewicz:** Consultancy/Advisory Board/Speaker: AbbVie, Alfa Wasserman, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche; Grant/Research: AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche

Review article

# Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017

Polish Group of Experts for HBV: Robert Flisiak, Waldemar Halota, Jerzy Jaroszewicz, Jacek Juszczak, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Anna Piekarska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomasiewicz, Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Clinical Practice Guidelines

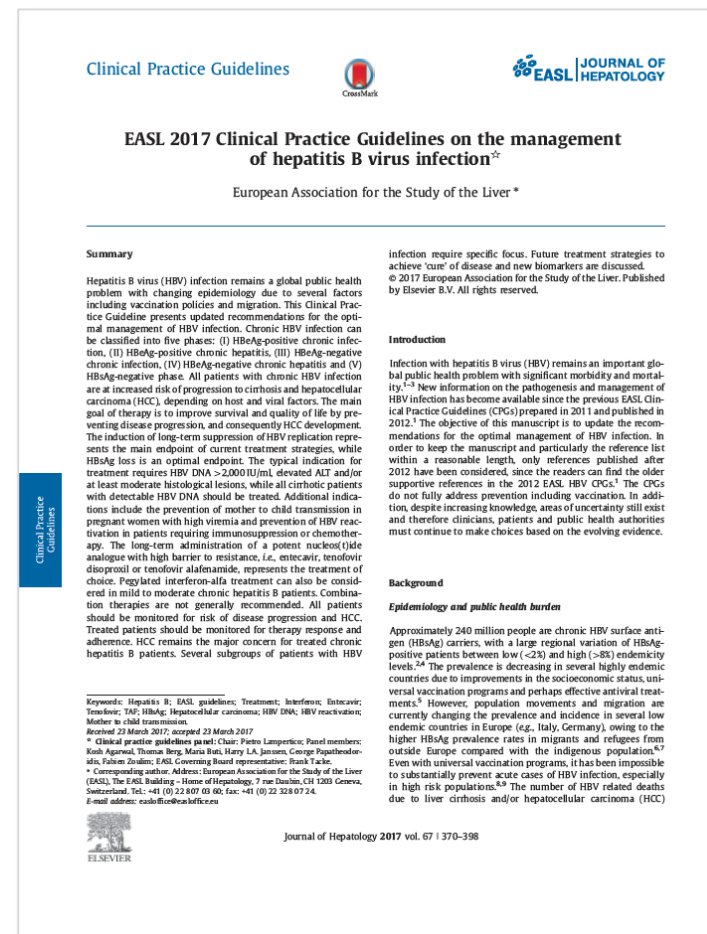


# **EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection<sup>☆</sup>**

European Association for the Study of the Liver<sup>\*</sup>



- **Chair**
  - Pietro Lampertico
- **Panel members**
  - Kosh Agarwal, Thomas Berg, Maria Buti, Harry LA Janssen, George Papatheodoridis, Fabien Zoulim, Frank Tacke (EASL Governing Board representative)
- **Reviewers**
  - Maurizia Brunetto, Henry Chan, Markus Cornberg





- Naturalna historia przewlekłej infekcji HBV została podzielona na 5 faz

Chronic hepatitis B Chronic HBV infection	HBeAg positive		HBeAg negative		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Resolved HBV infection
<b>HBsAg</b>	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
<b>HBeAg</b>	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
<b>HBV DNA</b>	>10 <sup>7</sup> IU/mL	10 <sup>4</sup> –10 <sup>7</sup> IU/mL	<2,000 IU/mL*	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL <sup>‡</sup>
<b>ALT</b>	Normal	Elevated	Normal	Elevated <sup>†</sup>	Normal
<b>Liver disease</b>	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None <sup>§</sup>
<b>Old terminology</b>	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative /anti-HBc positive

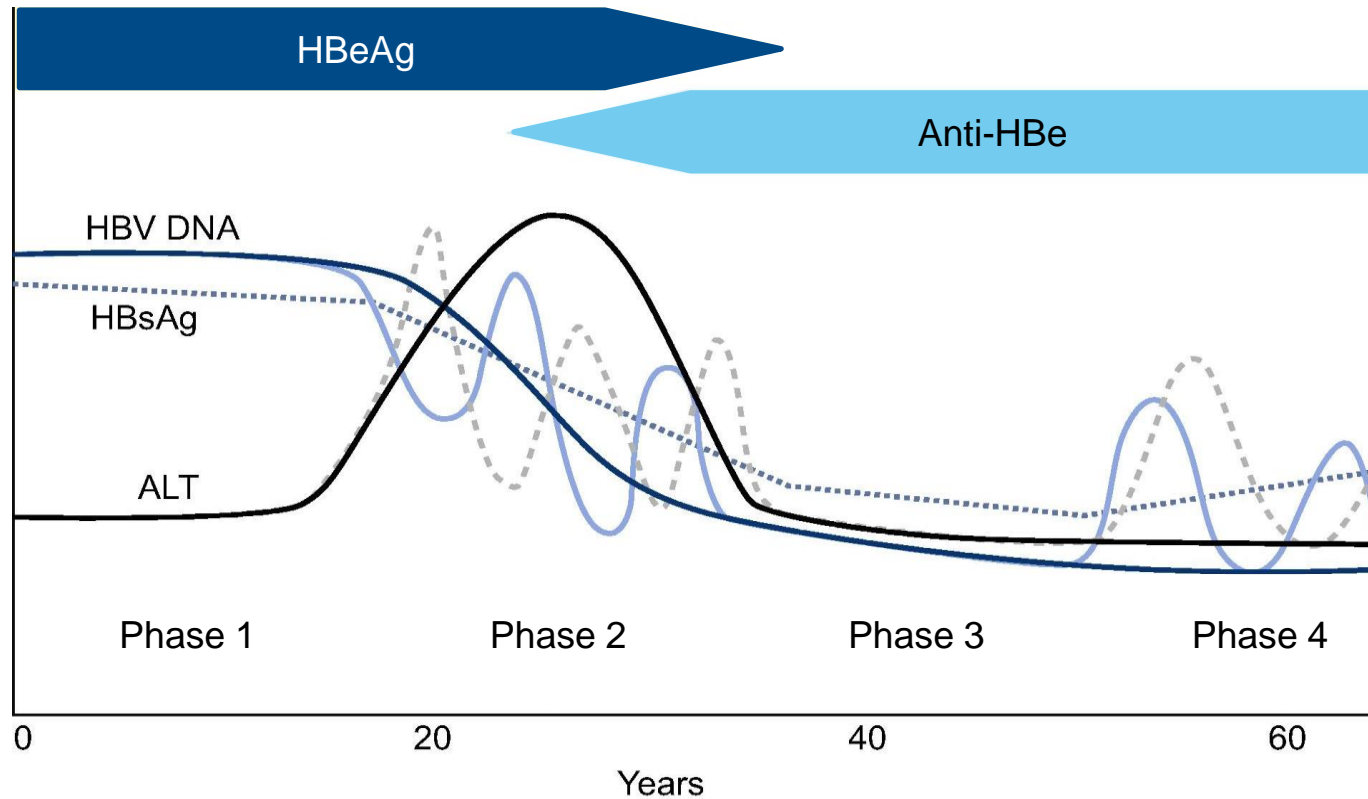
\*HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/mL in some patients without signs of chronic hepatitis;

<sup>†</sup>Persistently or intermittently, based on traditional ULN (~40 IU/L). <sup>‡</sup>cccDNA can frequently be detected in the liver;

<sup>§</sup>Residual HCC risk only if cirrhosis has developed before HBsAg loss.

EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98

# Fazy przewlekłego zakażenia HBV



<b>New nomenclature<sup>2</sup></b>	HBeAg-positive chronic HBV infection	HBeAg-positive chronic hepatitis B	HBeAg-negative chronic HBV infection	HBeAg-negative chronic hepatitis B
-------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------



- Primarily based on the combination of 3 criteria
  - HBV DNA, serum ALT and severity of liver disease

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
<b>Should be treated</b>		
• Patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B*	I	1
• Patients with cirrhosis, any detectable HBV DNA, regardless of ALT level	I	1
• Patients with HBV DNA >20,000 IU/mL and ALT >2x ULN, regardless of severity of histological lesions	II-2	1
<b>May be treated</b>		
• Patients with HBeAg-positive chronic HBV infection <sup>†</sup> >30 years old, regardless of severity of liver histological lesions	III	2
<b>Can be treated</b>		
• Patients with HBeAg-positive or -negative chronic HBV infection and family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations <sup>‡</sup>	III	2

\*Defined by HBV DNA >2,000 IU/ml, ALT >ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis;

<sup>†</sup>Defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels;

<sup>‡</sup> Even if typical treatment indications are not fulfilled

EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98



**Kilka ważnych zapisów w rekomendacjach EASL, o których nie zawsze pamiętamy.....**

**Kogo kwalifikować do terapii niezależnie od poziomu wirerii:**

*Patients with chronic HBV infection either with normal ALT and liver stiffness [9 kPa], or with elevated ALT but below 5x ULN and liver stiffness [12 kPa] at a reliable transient elastography can be considered to have severe fibrosis or cirrhosis*



## Monitorowanie pacjentów aktualnie nieleczonych

- Okresowa ocena ALT, HBV DNA i włóknienia wątroby przy pomocy nieinwazyjnych metod oceny



Recommendations		
<b>Follow-up at least every 3–6 months</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HBeAg-positive chronic HBV infection, &lt;30 years old</li></ul>	II-2	1
<b>Follow-up at least every 6–12 months</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HBeAg-negative chronic HBV infection and serum HBV DNA &lt;2,000 IU/ml</li></ul>	II-2	1
<b>Follow-up every 3 months for the first year and every 6 months thereafter</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HBeAg-negative chronic HBV infection, serum HBV DNA ≥2,000 IU/ml</li></ul>	III	1

# Kwalifikacja do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B

- Kwalifikacja do leczenia pacjentów zarówno HBeAg-dodatnich jak i HBeAg-ujemnych wymaga wykazania obecności HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy oraz spełnienia dwóch spośród trzech poniższych kryteriów ocenianych w tym samym czasie:
- Wartość HBV DNA większa od 2000 IU/ml.
- Aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy.
- Stwierdzenie cech zapalenia lub włóknienia wątroby. Zapalenie powinno być oceniane badaniem histologicznym materiału uzyskanego z biopsji wątroby, a włóknienie przy pomocy elastografii (*shear wave elastography* lub *transient elastography*) wątroby pozwalającej na pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa.
- W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania elastograficznego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby

# Kwalifikacja do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B

- U osób z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku HCC i/lub marskości wątroby o nieustalonej etiologii, należy wykonać ocenę zapalenia i włóknienia wątrobowego i w przypadku stwierdzenia cech typowych dla przewlekłego zapalenia wątroby zakwalifikować niezwłocznie do leczenia. Chorych z marskością wątroby należy leczyć niezależnie od poziomu HBV DNA.
- Przed wyborem leku rozpoczynającego terapię konieczne jest badanie w kierunku współzakażenia HCV i HIV.
- W trakcie terapii należy wykonać badanie anty-HDV IgG w każdym przypadku wzrostu lub utrzymywania się podwyższonej aktywności ALT

# Leki stosowane w terapii zakażeń HBV

## Interferony (IFN):

- naturalne,
- alfa2a i alfa2b (IFNa2a i IFNa2b),
- pegylowany alfa2a (PegIFNa2a).

## Analogi (AN):

- nukleozydowe: lamiwudyna (LMV), telbiwudyna (LdT) i entekawir (ETV)
- nukleotydowe: adefowir (ADV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF).

# Wybór leku rozpoczynającego terapię

- Niezależnie od statusu pacjenta w zakresie HBeAg, lekiem pierwszego rzutu u przewlekle zakażonych HBV, dotychczas nie leczonych, powinien być jeden z leków o najwyższej udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w danej grupie. Spośród IFN powinien to być PegIFNa2a, a z AN ETV, TDF lub TAF.

# Monitorowanie terapii interferonem

Kryteria zaprzestania (bezczelowości, z ang. *futility*) leczenia PegIFNa2a są następujące:

a) U chorych HBeAg-dodatnich:

zakażonych genotypem A lub D - gdy po 12 tygodniach nie stwierdza się obniżenia qHBsAg;

zakażonych genotypem B lub C - gdy po 12 tygodniach qHBsAg ma wartość powyżej 20000 IU/mL;

niezależnie od genotypu lub jeżeli genotyp jest nieznan - gdy po 12 tygodniach nie doszło do zmniejszenia wartości HBV DNA o przynajmniej  $2 \log_{10}$ , lub wówczas gdy po 24 tygodniach qHBsAg jest większe niż 20 tys. IU/mL.

b) U chorych HBeAg-ujemnych, niezależnie od genotypu:

jeżeli po 12 tygodniach brak jest jakiegokolwiek zmniejszenia stężenia qHBsAg;

lub

jeżeli po 12 tygodniach nie doszło do zmniejszenia wartości HBV DNA o przynajmniej  $2 \log_{10}$ .

**W powyższych sytuacjach należy przerwać terapię PegIFNa2a i wdrożyć jak najszybciej leczenie AN o wysokiej aktywności przeciwwirusowej (ETV lub TDF), także w przypadku prawidłowych wartości HBV DNA i ALT.**



- Only patients with milder disease should generally be considered for treatment with PegIFN $\alpha$

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
PegIFN $\alpha$ <b>can be considered as an initial treatment</b> option for patients with mild-to-moderate HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B	I	2
The standard duration of PegIFN $\alpha$ therapy is 48 weeks	I	1
Extension of PegIFN $\alpha$ therapy beyond Week 48 may be beneficial in selected HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B	II-1	2



# Monitorowanie i czas leczenia AN

- W przypadku stosowania AN brakuje jednoznacznych kryteriów zakończenia terapii.
- chorych HBeAg-dodatnich powszechnie przyjmuje się, iż zanik HBeAg i pojawienie się anty-HBe utrzymujące się przez kolejnych 12 miesięcy terapii przy prawidłowej aktywności ALT i wirerii nie przekraczającej 2000 IU/ml może upoważniać do zakończenia leczenia.

Po jego zaprzestaniu należy systematycznie (2-4 razy w roku) wykonywać badania w kierunku HBV DNA, HBeAg/anty-HBe w surowicy krwi ze względu na ryzyko reserokonwersji. HBsAg oznacza się co 12 miesięcy od pojawienia się anty-HBe.

- U pacjentów HBeAg-ujemnych jedynym serologicznym kryterium skutecznej terapii jest eliminacja HBsAg z następową serokonwersją do anty-HBs. W związku z tym, że zdarza się to rzadko - praktycznie chorzy leczeni są AN nieprzerwanie.

Wymagają oni co 12 miesięcy oznaczania HBV DNA (w celu rozważenia zmiany terapii w przypadku wykrywalnej wirerii) oraz HBsAg/anty-HBs (w celu ewentualnego zakończenia terapii).

W przypadku eliminacji HBsAg należy rozważyć kontynuację terapii do momentu pojawienia się anty-HBs.



- Long-term therapy with NAs is usually required
  - HBV eradication is not usually achieved

Recommendations	■ Grade of evidence	■ Grade of recommendation
<p><b>NAs <u>should</u> be discontinued</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• After confirmed HBsAg loss (<math>\pm</math> anti-HBs seroconversion)</li> </ul>	II-2	1
<p><b>NAs <u>can</u> be discontinued</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In HBeAg-positive patients, without cirrhosis, who achieve stable HBeAg seroconversion and undetectable HBV DNA and complete <math>\geq 12</math> months of consolidation therapy</li> </ul> <p><b>Close post-NA monitoring is warranted</b></p>	II-2	2
<p><b>NAs <u>may</u> be discontinued</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In selected HBeAg-negative patients, without cirrhosis, who achieve long-term (<math>\geq 3</math> years) virological suppression, <b>if close post-NA monitoring can be guaranteed</b></li> </ul>	II-2	2

# Warianty HBV związane z lekoopornością

Warianty HBV	Poziom wrażliwości (S – wrażliwy, I – zmniejszona wrażliwość, R – oporny)				
	LMV	LdT	ETV	ADV	TDF
Typ dziki	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

# Postępowanie przy niepowodzeniu terapeutycznym i oporności na AN

Rekomenduje się postępowanie wg następujących zasad zamiany AN:

- zamiast LMV – TDF lub TAF;
- zamiast ETV – TDF lub TAF;
- zamiast TDF lub TAF - ETV;
- zamiast ADV - ETV, TDF lub TAF (szczególnie jeśli pacjent wcześniej przyjmował LMV);

Można rozważyć dodanie drugiego AN do już stosowanego u pacjentów wykazujących częściową odpowiedź wirusologiczną. Dotyczy to szczególnie osób z wysokimi wartościami HBV DNA przed leczeniem i z potwierdzonym istotnym zmniejszeniu wartości HBV DNA w trakcie leczenia. W praktyce zalecane jest kojarzenie ETV i TDF

# Postępowanie przy niepowodzeniu terapeutycznym i oporności na AN

- U pacjentów leczonych jednym AN ze stwierdzoną lekoopornością pierwotną, lub wtórną lub z częściową odpowiedzią wirusologiczną lub przełomem (niezależnie od układu HBeAg/anty-HBeAg), zawsze należy rozważyć możliwość leczenia PegIFNa2a.
- Pacjenci przyjmujący leki zgodnie z zaleceniem z wykrywalną, lecz niską wiremią (<100 IU/ml) w trakcie leczenia AN - mogą kontynuować dotychczasową terapię.

Konieczne jest monitorowanie przez 6 miesięcy po odstawieniu leku stanu klinicznego, aktywności ALT, a w przypadku jej wzrostu również HBV DNA

# Leczenie marskości wątroby i HCC związanego za zakażeniem HBV

- Pacjenci z marskością wątroby i wykrywalnym HBV DNA w surowicy, niezależnie od poziomu aktywności ALT, powinni być pilnie leczeni ETV (w dawce 0,5mg), TDF lub TAF
- Chorzy przed i po przeszczepieniu wątroby, powinni być pilnie i bezterminowo leczeni ETV (w dawce 1mg) lub TDF. Wymagana jest staranna kontrola biochemiczna w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych powikłań metabolicznych.
- Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby, a więc w kategorii B lub C wg Child-Pugh, a także z wywiadem dekompensacji funkcji wątroby, jak również chorzy przed i po przeszczepieniu wątroby z wykrywalnym HBV-DNA kwalifikują się do pilnego, bezterminowego leczenia ETV (w dawce 1,0 mg) lub TDF, niezależnie od aktywności ALT.
- Pacjenci z HCC i wykrywalnym HBV DNA, powinni być leczeni ETV lub TDF.

# Szczególne zalecenia terapeutyczne

- Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego zapalenia wątroby typu B u kobiet planujących ciążę
- Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego zapalenia wątroby typu B u kobiet w ciąży
- Profilaktyczna terapia u zakażonych HBV po przeszczepieniu wątroby
- Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u osób z planowaną lub rozpoczętą terapią immunosupresyjną, a w tym biologiczną lub chemioterapią przeciwnowotworową oraz w trakcie terapii HCV

## Kilka ważnych zapisów w rekomendacjach EASL, o których nie zawsze pamiętamy.....

**Table 5. Indications for selecting ETV or TAF over TDF.\***

---

**1. Age >60 years**

**2. Bone disease**

Chronic steroid use or use of other medications that worsen bone density

History of fragility fracture

Osteoporosis

**3. Renal alteration\*\***

eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Albuminuria >30 mg/24 h or moderate dipstick proteinuria

Low phosphate (<2.5 mg/dl)

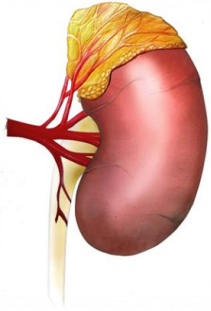
Hemodialysis

---

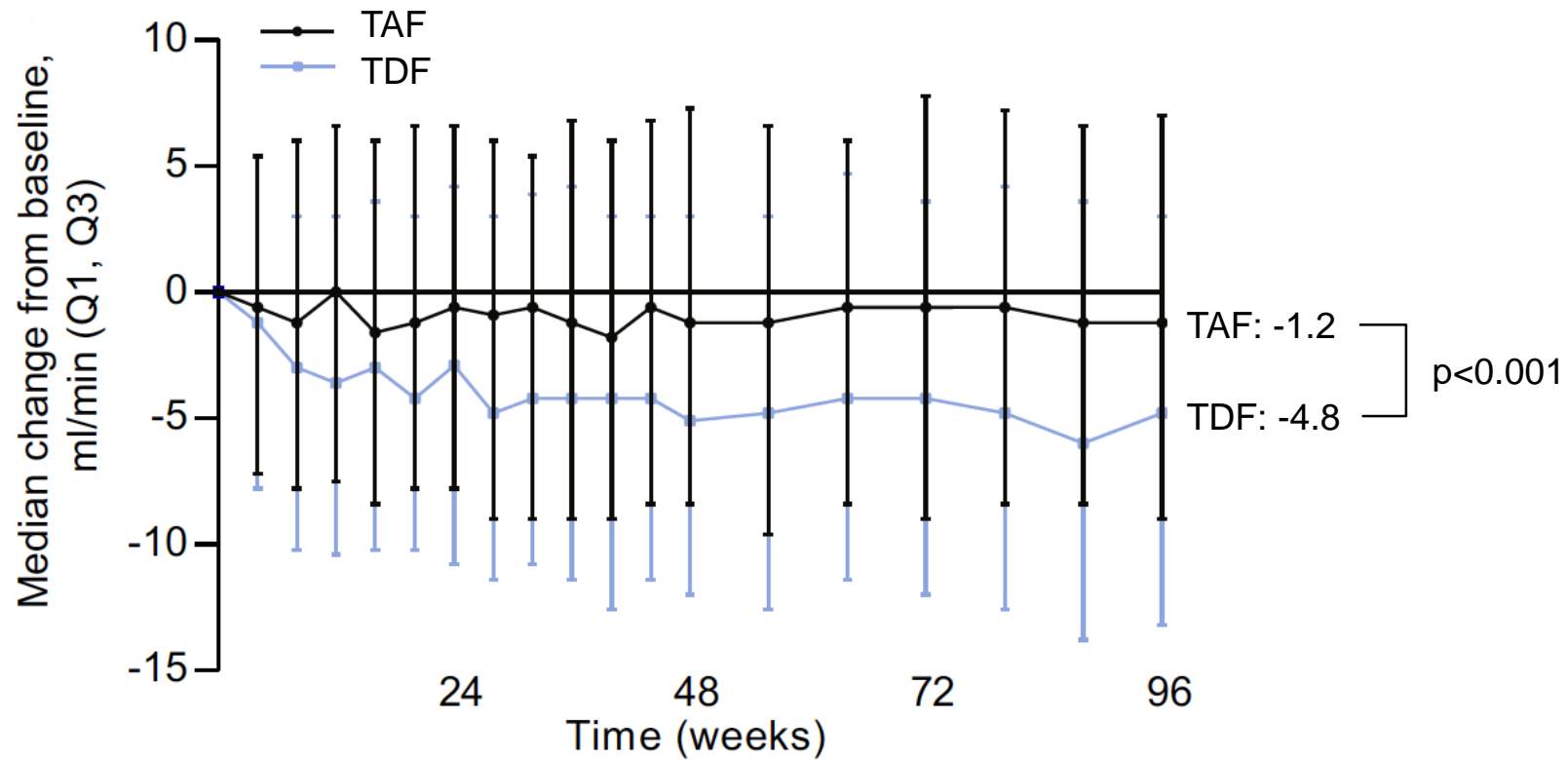
\* TAF should be preferred to ETV in patients with previous exposure to nucleoside analogues.



# TAF vs. TDF for HBV: change in eGFR



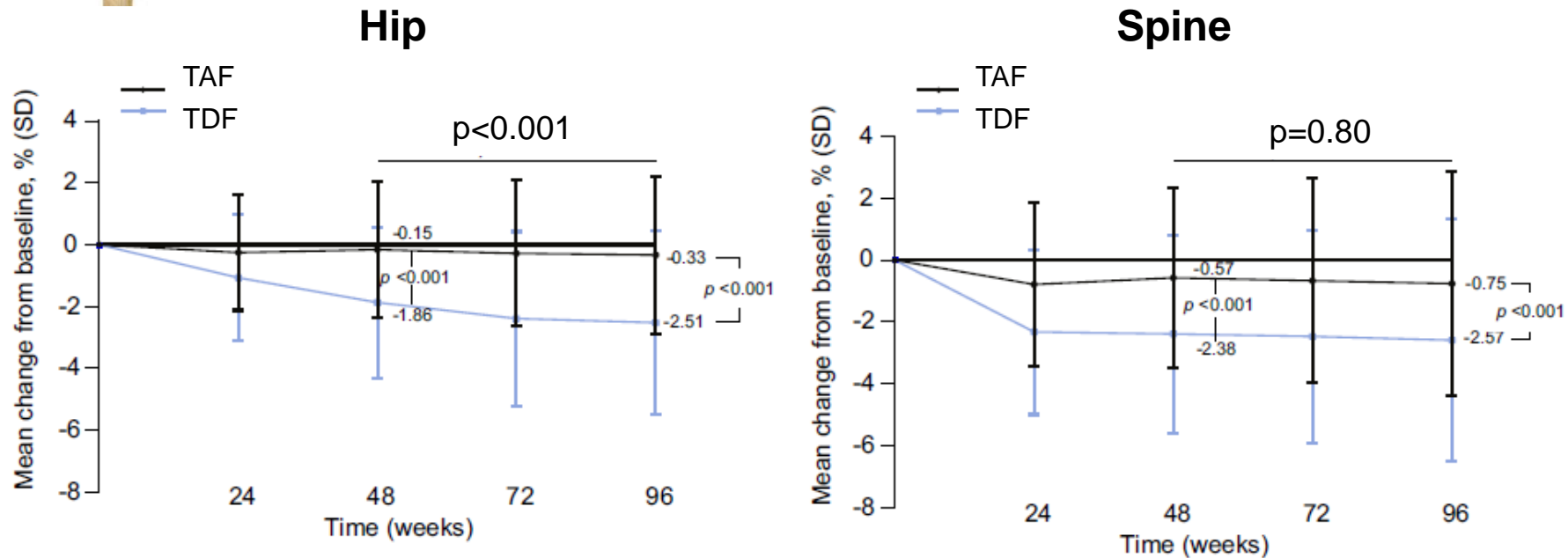
Median change from baseline in eGFR over 96 weeks  
TAF 25 mg (n=866) vs. TDF 300 mg (n=432)



# TAF vs. TDF for HBV: change in BMD



Median change from baseline in BMD over 96 weeks  
TAF 25 mg (n=866) vs. TDF 300 mg (n=432)





Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
All dialysis and renal transplant recipients <b>should be screened</b> for HBV markers	II-2	1
HBsAg-positive dialysis patients who require treatment <b>should receive</b> ETV or TAF	II-2	1
All HBsAg-positive renal transplant recipients <b>should receive</b> ETV or TAF as prophylaxis or treatment	II-2	1
HBsAg-negative, anti-HBc-positive subjects <b>should be monitored</b> for HBV infection after renal transplantation	III	1

## Kilka ważnych zapisów w rekomendacjach EASL, o których nie zawsze pamiętamy.....

- *De novo* combination of NA and PegIFN $\alpha$  is not recommended (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- In treatment naïve HBeAg-positive patients, short-term pretreatment with a NA before PegIFN $\alpha$  is not recommended (Evidence level II, grade of recommendation 1).
- In long-term NA suppressed CHB patients, adding PegIFN $\alpha$  or switching to PegIFN $\alpha$  is not recommended (Evidence level II, grade of recommendation 1).

## Zamiast podsumowania

Czytajmy rekomendacje różnych towarzystw....

Postępowanie zależne od programów terapeutycznych...

Przebieg zakażenia HBV potrafi zaskakiwać – wciąż wyzwanie i konieczność terapii case by case...