

JORNADAS 2012
de actualización en
atención farmacéutica
al paciente con
patologías víricas



Madrid, 10 – 11 de Mayo 2012

Organiza:



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

GHEVI

Grupo de Hepatopatías
Víricas de la SEFH



“Hot topics” en el tratamiento del VHB

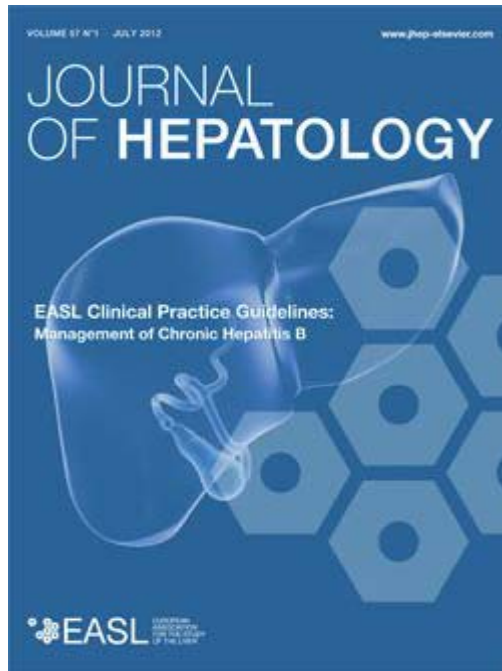
Luis Margusino Framiñán
Servicio de Farmacia
Hospital La Coruña



The Liver Meeting®

THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

San Francisco, CA • Moscone West • November 4 -8, 2011



ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

 **EASL** | EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

 **EASL** | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™ 2012

47th ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

BARCELONA, SPAIN – APRIL 18 - 22 / 2012

“Hot topics” en el tratamiento del VHB

➤ **Profilaxis y tratamiento VHB pacientes inmunodeprimidos.**

➤ **Utilidad cuantificación HBsAg en el tratamiento del VHB.**

➤ **Abordaje terapéutico de las resistencias a VHB.**

“Hot topics” en el tratamiento del VHB

- Profilaxis y tratamiento pacientes inmunodeprimidos.



Distribución mundial del riesgo de contraer Hepatitis B ⁽³⁾

350 millones de personas crónicamente infectadas

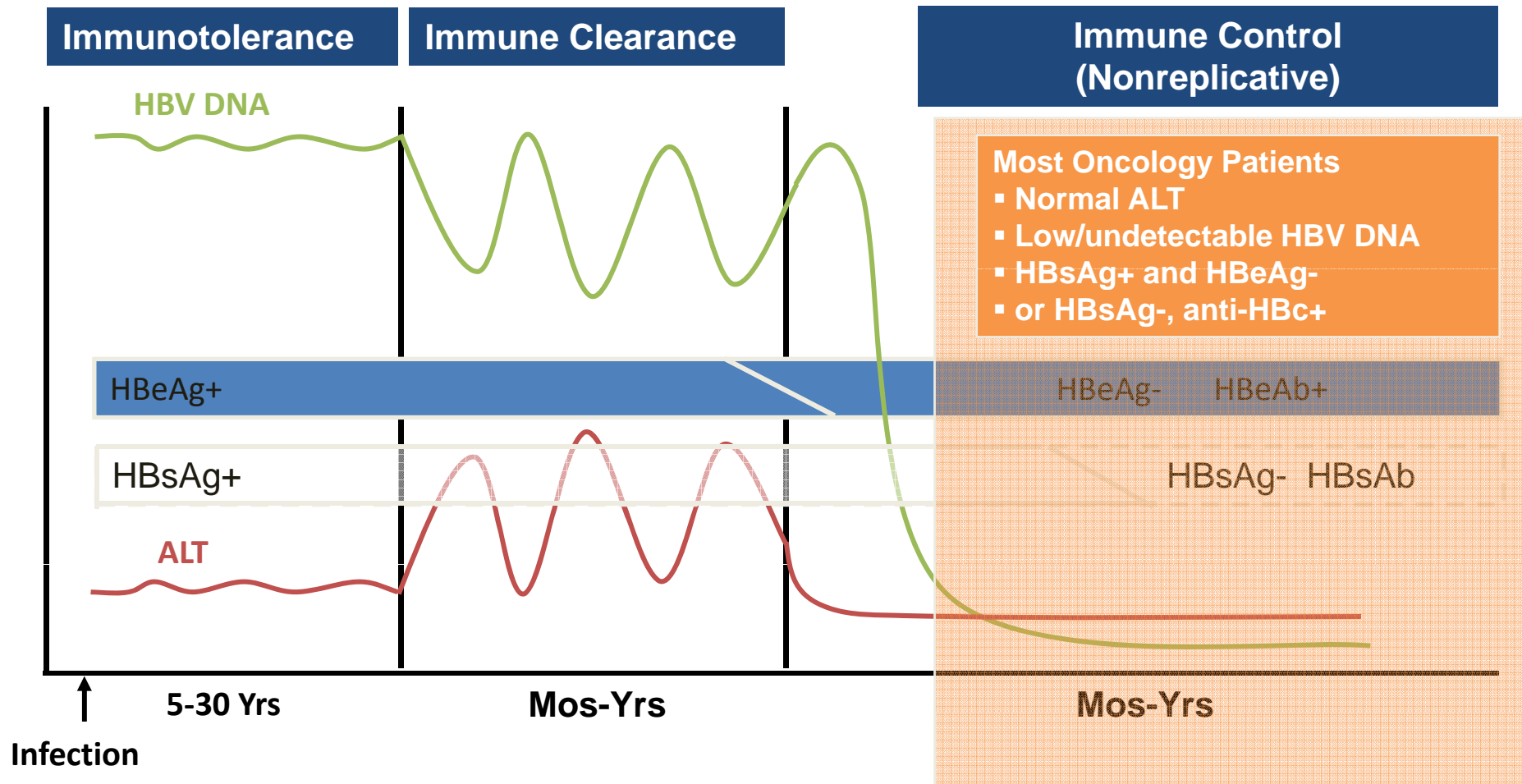
2000 millones de personas evidencia contacto

- Alto
- Medio
- Bajo



Profilaxis y tratamiento pacientes inmunodeprimidos

“el problema de la reactivación del VHB”



Profilaxis y tratamiento pacientes inmunodeprimidos

“el problema de la reactivación del VHB”

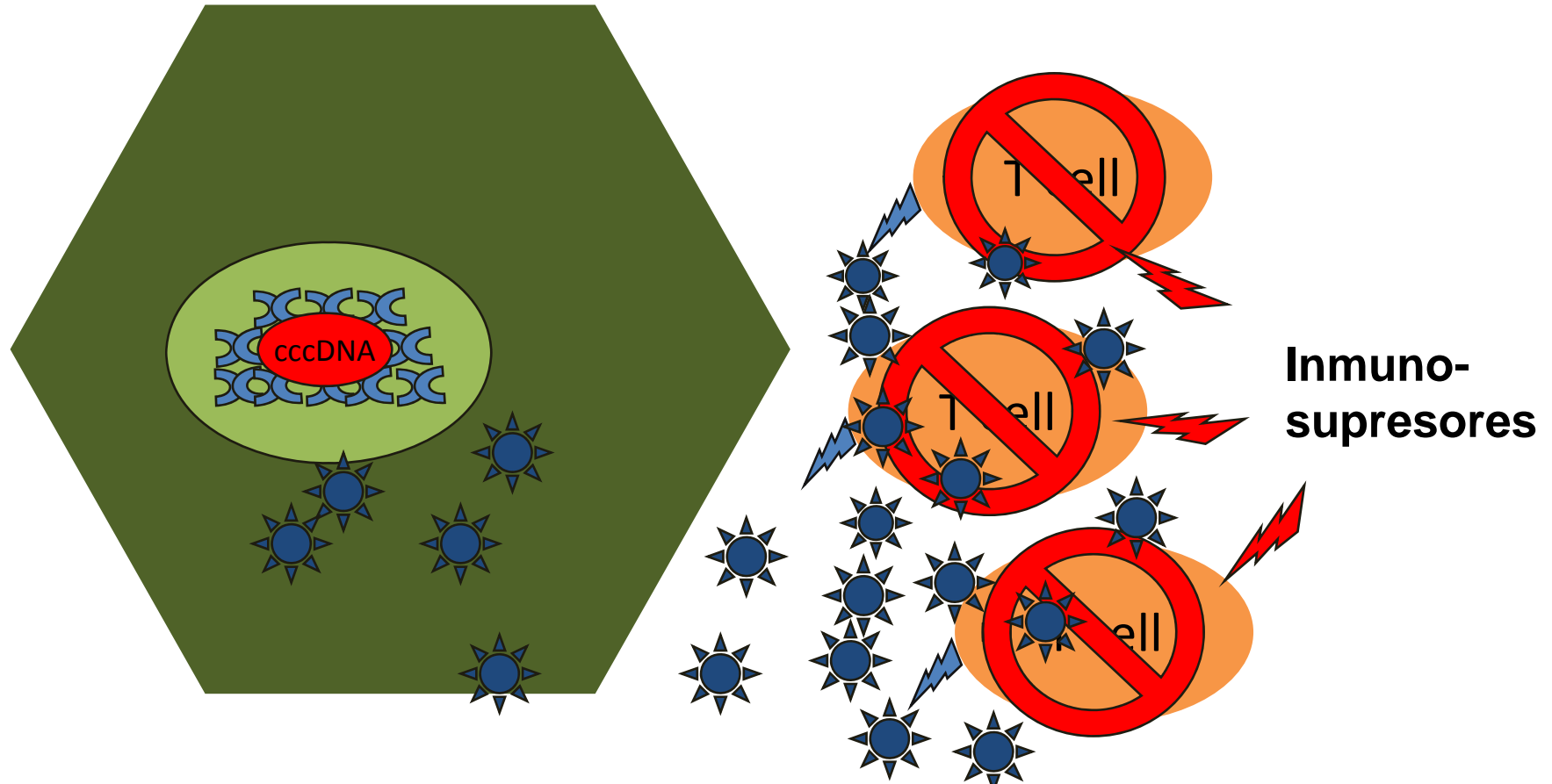
Marcadores serológicos durante la infección crónica por VHB

Fase	ADN-VHB (UI/ml)	HBeAg	HBsAg	anti-HBc	anti-HBe	anti-HBs	ALT	Necroinflamación hepática	Otros
Inmunotolerancia	< 10 ⁶	+	+	+	-	-	Normal	No	
HC HBeAg (+)	> 20.000	+	+	+	-	-	Elevada	Sí	
HC HBeAg (-)	> 2.000	-	+	+	+	-	Elevada	Sí	
EPIB	< 2.000	-	+	+	+	-	Normal	No/mínima	
HBR	-	-	-	+/-	-	+/-	Normal	No	
IBO	-/+ (< 200)	-	-	+/-	-	-/+	Normal	No	ADNccc+

ADNccc: ADN circular covalentemente cerrado; ALT: alanina-aminotransferasa; EPIB: estado portador inactivo de virus B; HBR: hepatitis B resuelta; HC: hepatitis crónica; IBO: infección por virus B oculto.

Profilaxis y tratamiento pacientes inmunodeprimidos

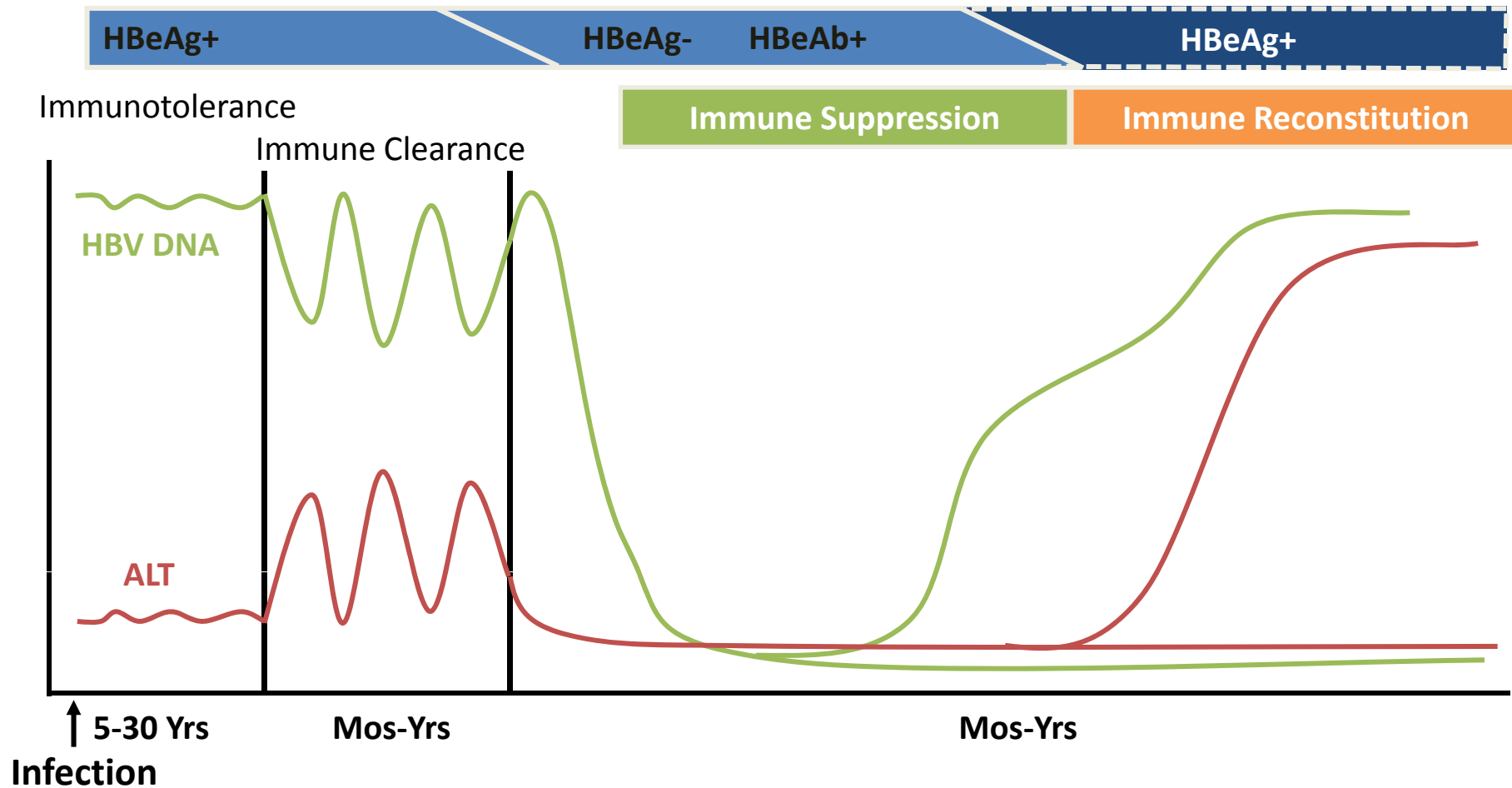
“el problema de la reactivación del VHB”



- Pérdida del control inmunológico de la infección.
- Daño hepático secundario a la inmunoreconstitución.

Profilaxis y tratamiento pacientes inmunodeprimidos

“el problema de la reactivación del VHB”



Hoofnagle JH. *Hepatology*. 2009;49(5 suppl):S156-S165.

From: CCO Hepatitis

Profilaxis y tratamiento pacientes inmunodeprimidos

“el problema de la reactivación del VHB”

Class	Agents
Corticosteroids	Dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone
Antitumor antibiotics	Actinomycin D, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-C
Plant alkaloids	Vinblastine, vincristine
Alkylating agents	Carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide
Antimetabolites	Azauridine, cytarabine, fluouracil, gemcitabine, mercaptopurine, methotrexate, thioguanine
Monoclonal antibodies	Alemtuzumab, rituximab
Others	Colaspase, docetaxel, etoposide, fludarabine, folinic acid, interferon, procarbazine

Profilaxis y tratamiento pacientes inmunodeprimidos

“el problema de la reactivación del VHB”

- **Cribado de todos los pacientes:**
 - Costo/efectivo.
 - Fácil de implementar.
- **Detección del HBsAg , seguido de AND–VHB en los positivos.**
- **Detección del anti-HBc??; recomendaciones:**
 - EASL: HBsAg and anti-HBc^[1]
 - AASLD: HBsAg and anti-HBc^[2]
 - CDC: HBsAg and anti-HBc and anti-HBs^[3]
 - ASCO: Consider HBsAg alone^[4]

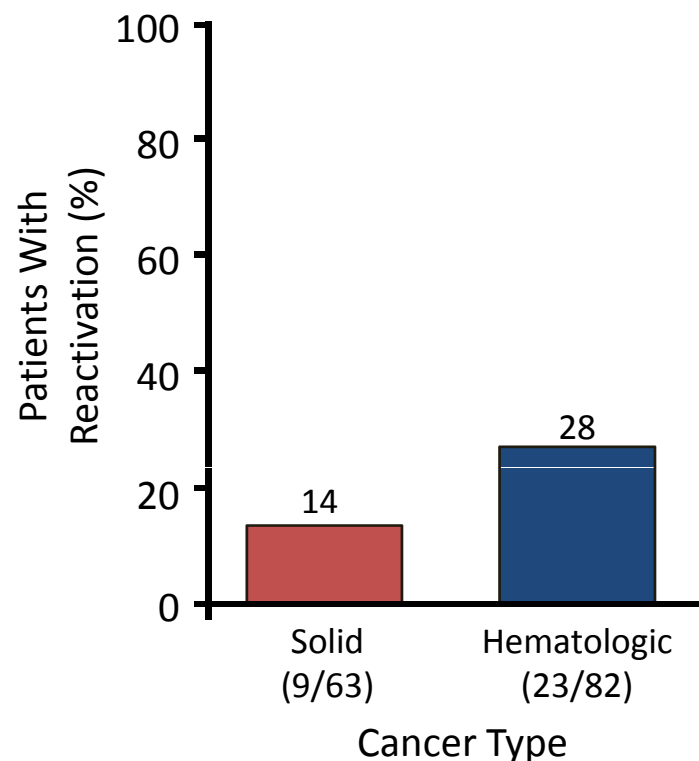
1. EASL. *J Hepatol.* 2012; 2. Lok AS, et al. *Hepatology.* 2009;50:661-662. 3. Weinbaum CM, et al. *Hepatology.* 2009;49(suppl 5):S35-S44. 4. Artz AS, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28:3199-3202.



Tasas de reactivación del HBV en pacientes con cáncer

Estudio cohortes retrospectivo de 10.729 pacientes con tumor sólido o hematológico a tto quimioterápico.

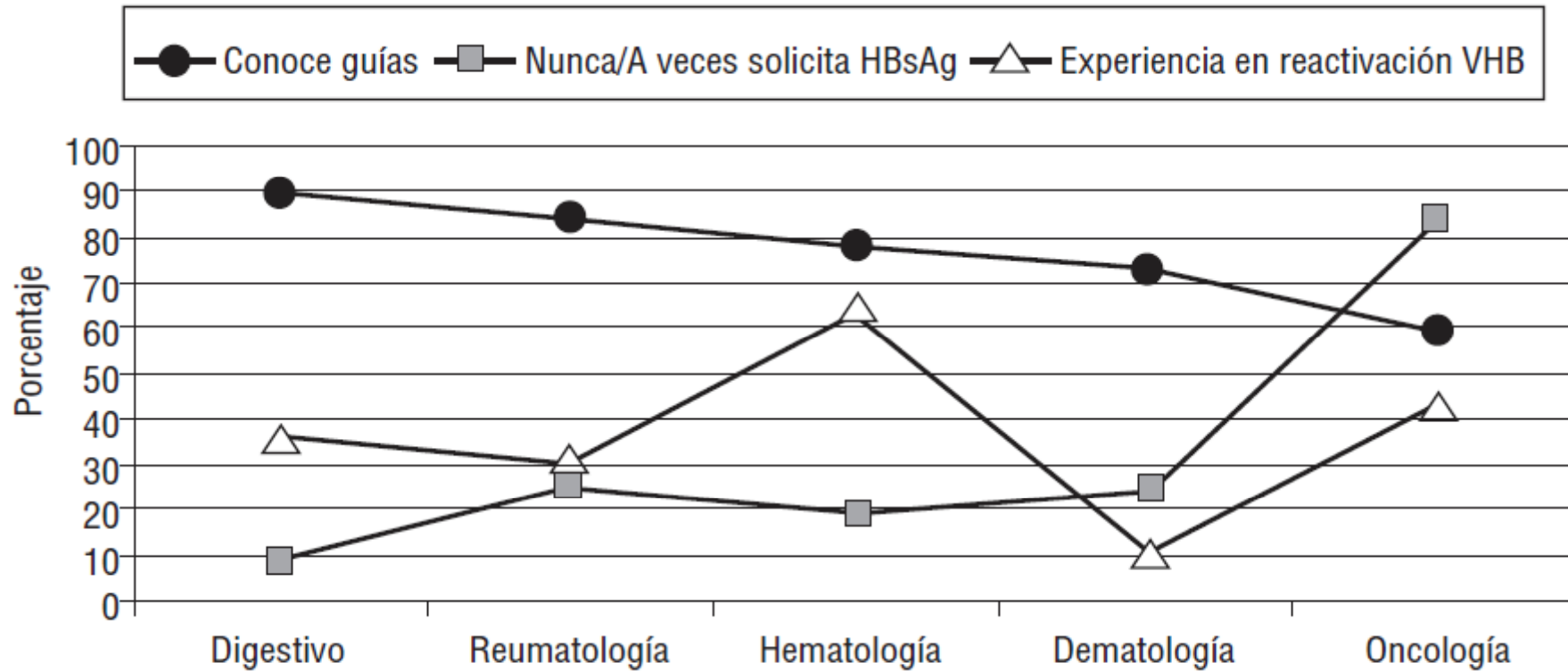
- Sólo el 17% of pacientes fueron evaluados VHB.
- 20% de los pacientes considerados de riesgo:
 - HBsAg: 87
 - HBsAg and anti-HBc: 1665
 - Anti-HBc: 35
- 34 pacientes reactivaron HBV:
 - HBsAg+: 14/26 (54%).
 - Anti-HBc+: 20/125 (16%).
 - Leucemia: 14
 - Lifoma: 8
 - Mieloma: 1
 - Tumor sólido: 11
 - Rituximab : 10



- Mean age: 47 yrs with reactivation vs 54 yrs for no reactivation



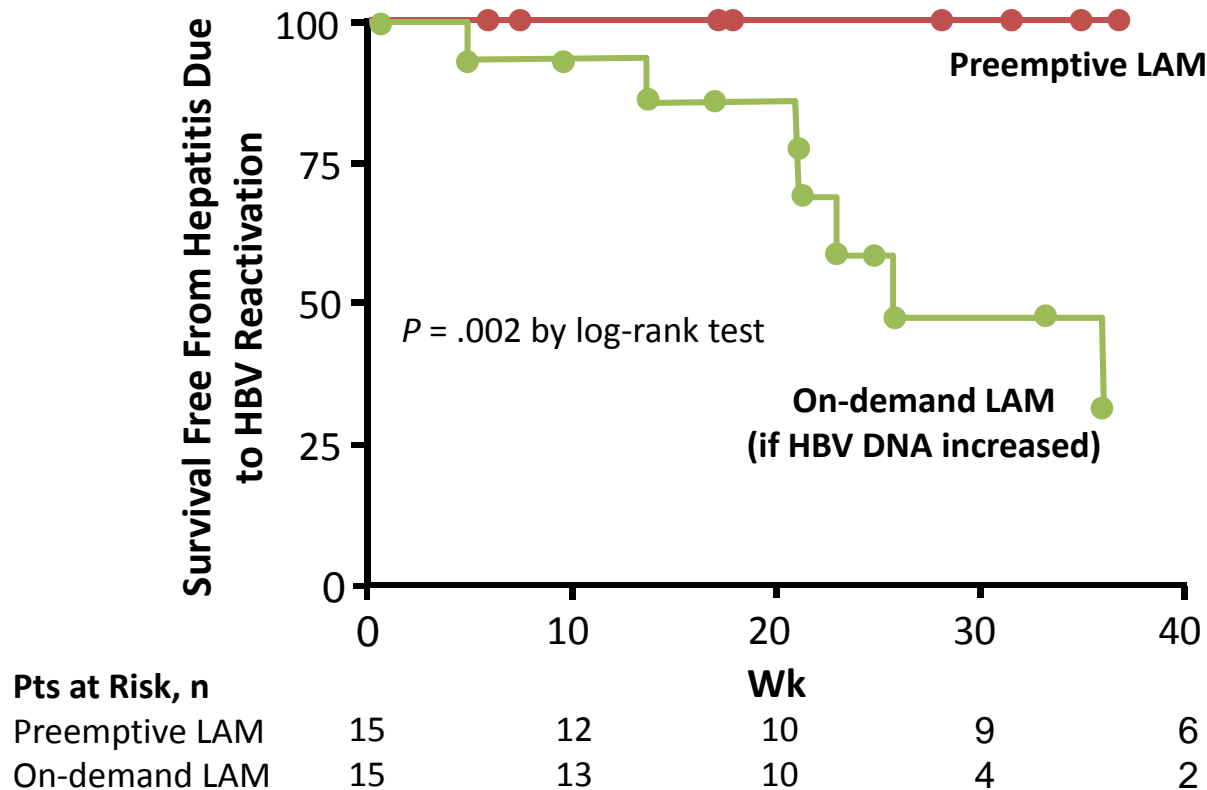
“Prácticas de cribado de la infección por VHB previo al tto inmunosupresor por parte de diferentes especialidades médicas: PROYECTO HEBRA”

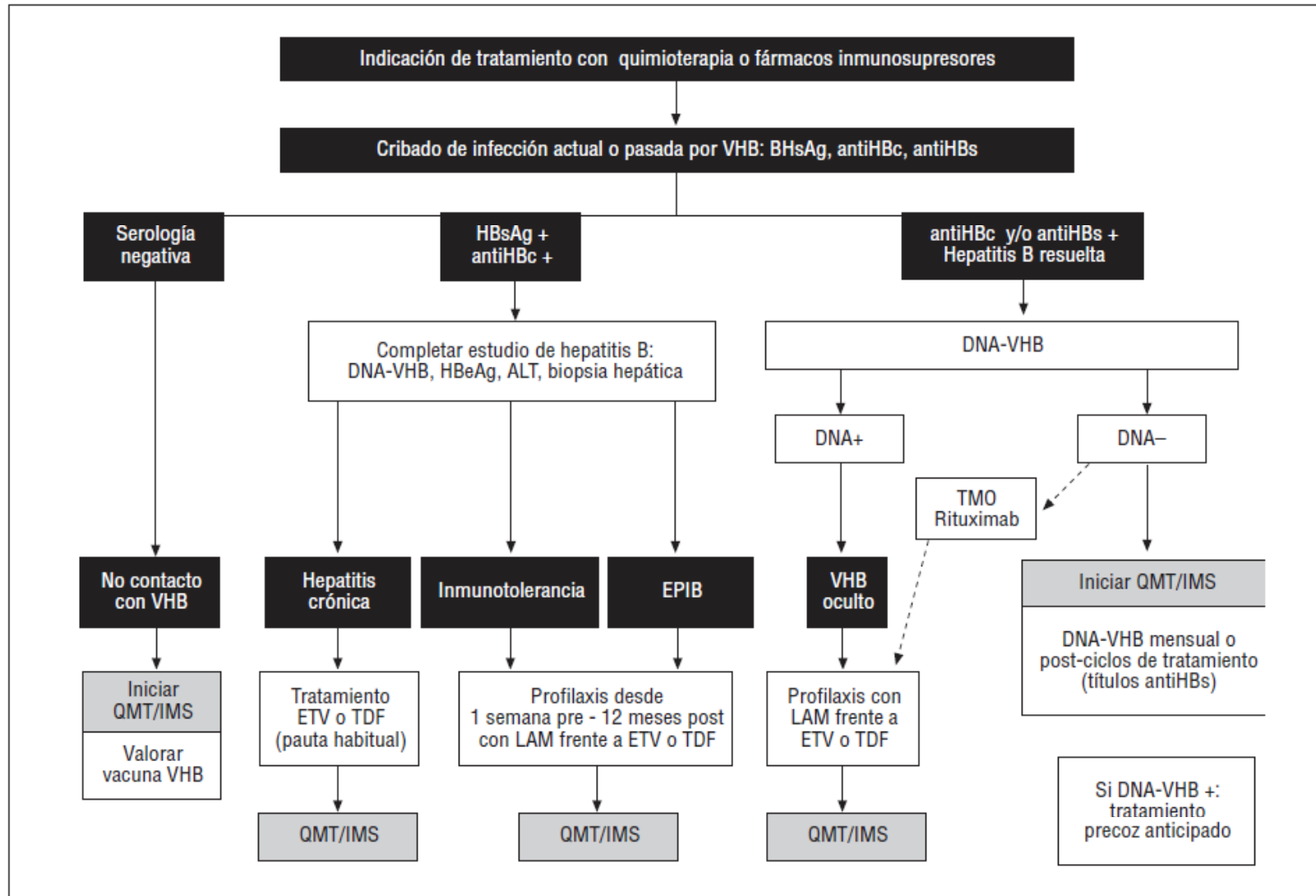


Profilaxis rHB en EPIB

Utilización Profiláctica de LAM

- HBsAg-positive patients with lymphoma treated with high-dose chemotherapy randomized to “preemptive” vs “on-demand” lamivudine





EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Tratamiento preventivo de Reactivación VHB antes tto inmunosupresor

- Cribado de **HBsAg** y **anti-HBc** a todos los pacientes.
 - Seronegativos (HBsAg - y anti-HBc -): vacunación (A1).
 - Seropositivos:
 - HBsAg+ : profilaxis con AANNs hasta 12 meses posteriores IS (A1):
 - LAM si niveles DNA-VHB son bajos (< 2.000 UI/ml) (B1).
 - ETV ó TDF si niveles DNA VHB son altos (C1).
 - HBsAg-:
 - anti-HBc +:
 - DNA VHB +: igual que HBsAg + (C1).
 - DNA VHB - : monitorización exhaustiva (c/1-3 meses) de ALT y VHB y tratar cuando ADN-VHB sea +, antes de la elevación de la ALT (C1)

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

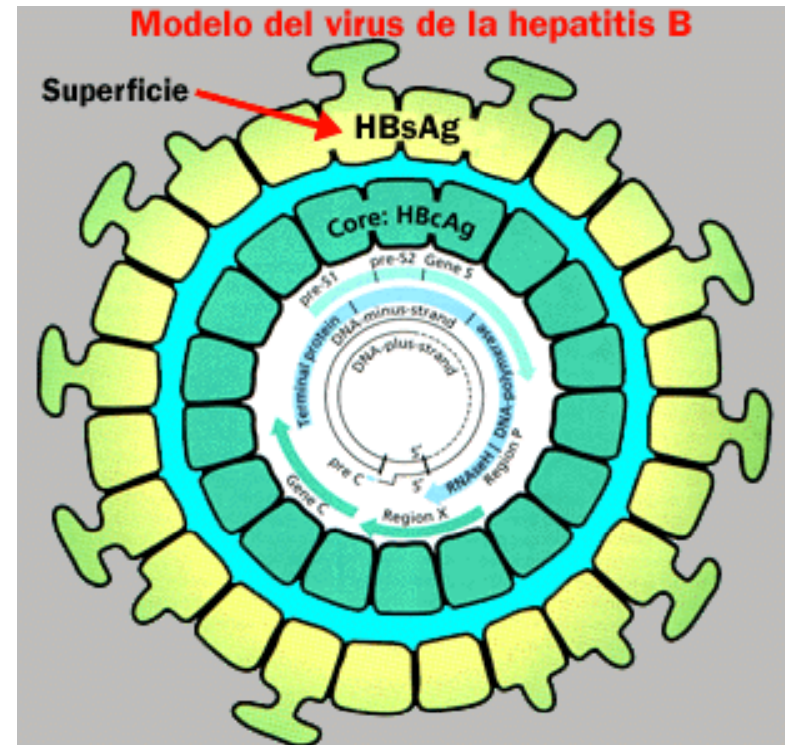
European Association for the Study of the Liver*

Tratamiento preventivo de Reactivación VHB antes tto inmunosupresor

- **Seropositivos;**
 - HBsAg-;
 - anti-HBc +; tratamiento con LAM si:
 - Rituximab.
 - Tratamientos combinados en enfermedades hematológicas.
 - No posibilidad seguimiento exhaustivo.
 - TMO o SCT.
 - THO donantes anticore+.

“Hot topics” en el tratamiento del VHB

- Cuantificación HBsAg como predictor de respuesta.



Revisión

Cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B: implicaciones clínicas

Maria Buti^{a,c,*}, Francisco Rodríguez Frías^{b,c} y Rafael Esteban^{a,c}

➤ Diagnóstico de Portador Inactivo en pacientes HBeAg negativos.

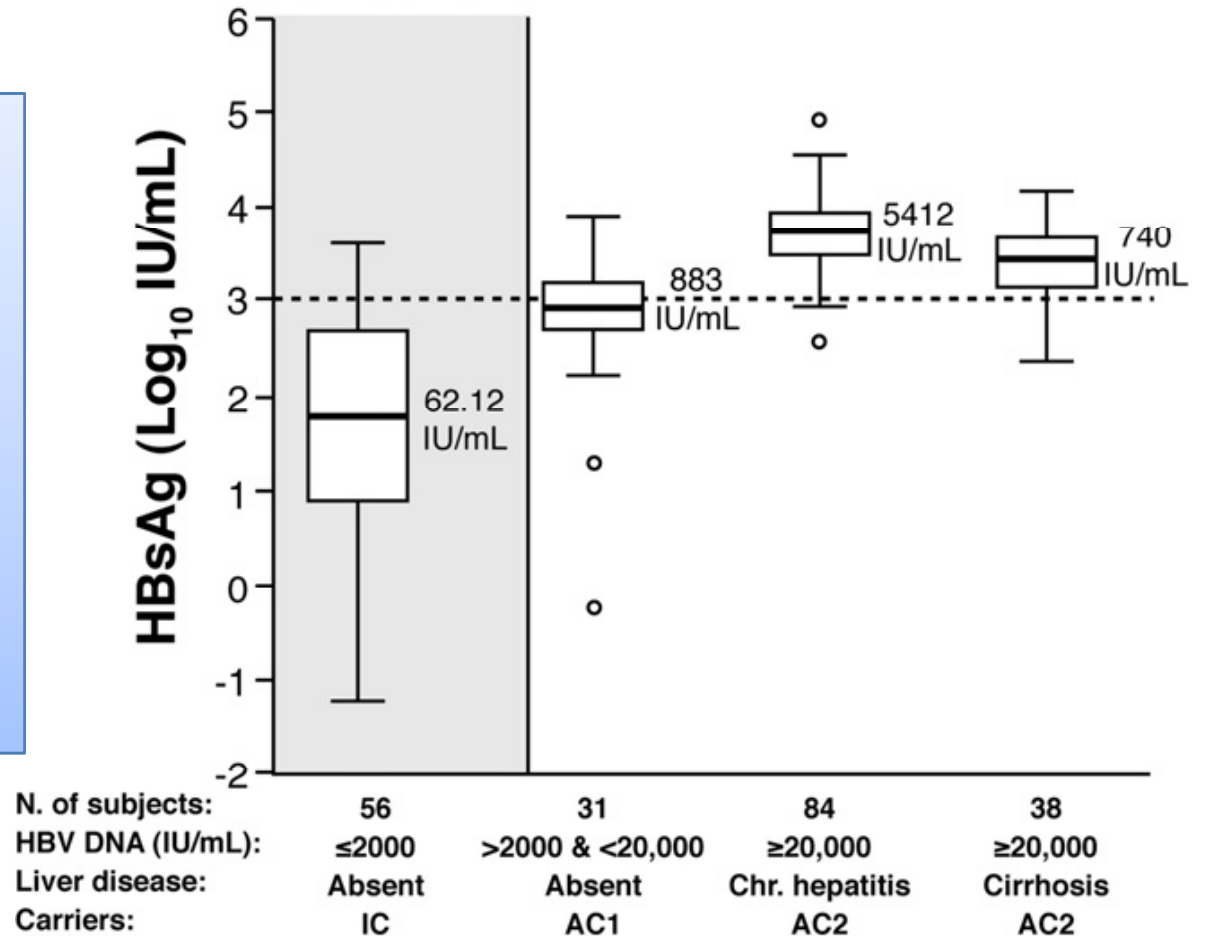
➤ Correlación entre los valores de HBsAg y DNA-VHB.

➤ Seguimiento y valoración del tratamiento antivírico.

➤ Diagnóstico de Portador Inactivo en pacientes HBeAg negativos.

→ Brunetto et al. Limitado a pacientes HBeAg – y genotipo D VHB.

- 209 pacientes.
- Niveles HBsAg:
 - 56 P Inactivos: 62,2 UI/mL.
 - 153 P Activos: 3029 UI/mL.
p<0,001.



➤ Diagnóstico de Portador Inactivo en pacientes HBeAg negativos.

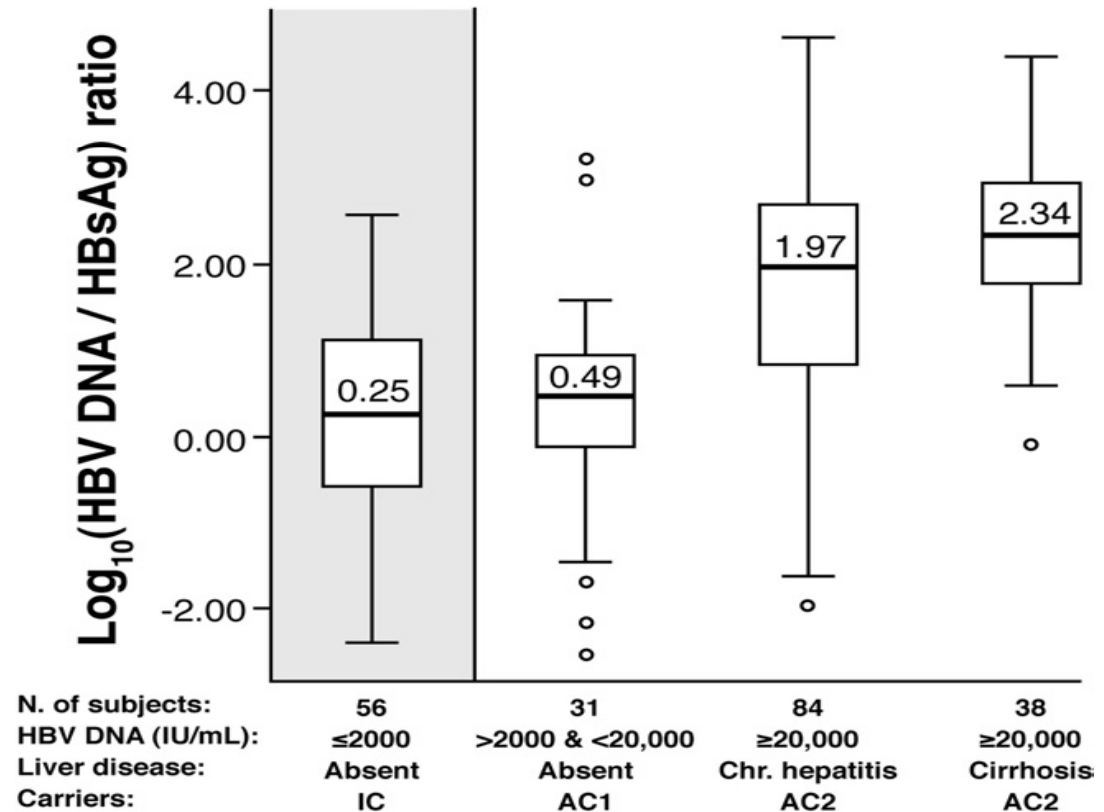
→ Brunetto et al. Limitado a pacientes HBeAg – y genotipo D VHB.

Una única derminación de:

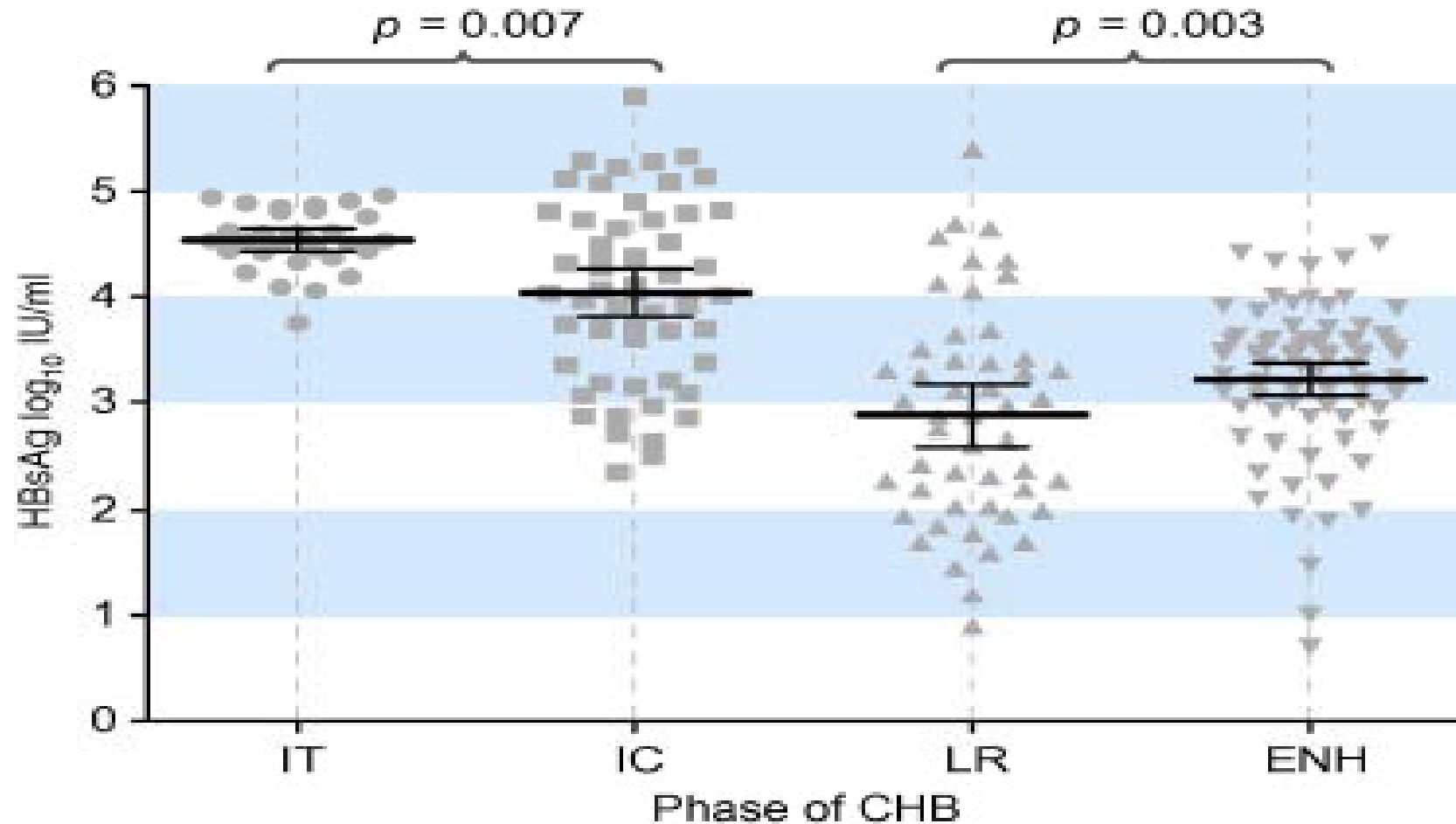
- Niveles HBsAg < 1000 UI/mL
- +
• Niveles DNA-VHB < 2000 UI/mL

94,3% de los P Inactivos

Especificidad 95,4%
VPP: 87,9%.
VPN: 96,7%.

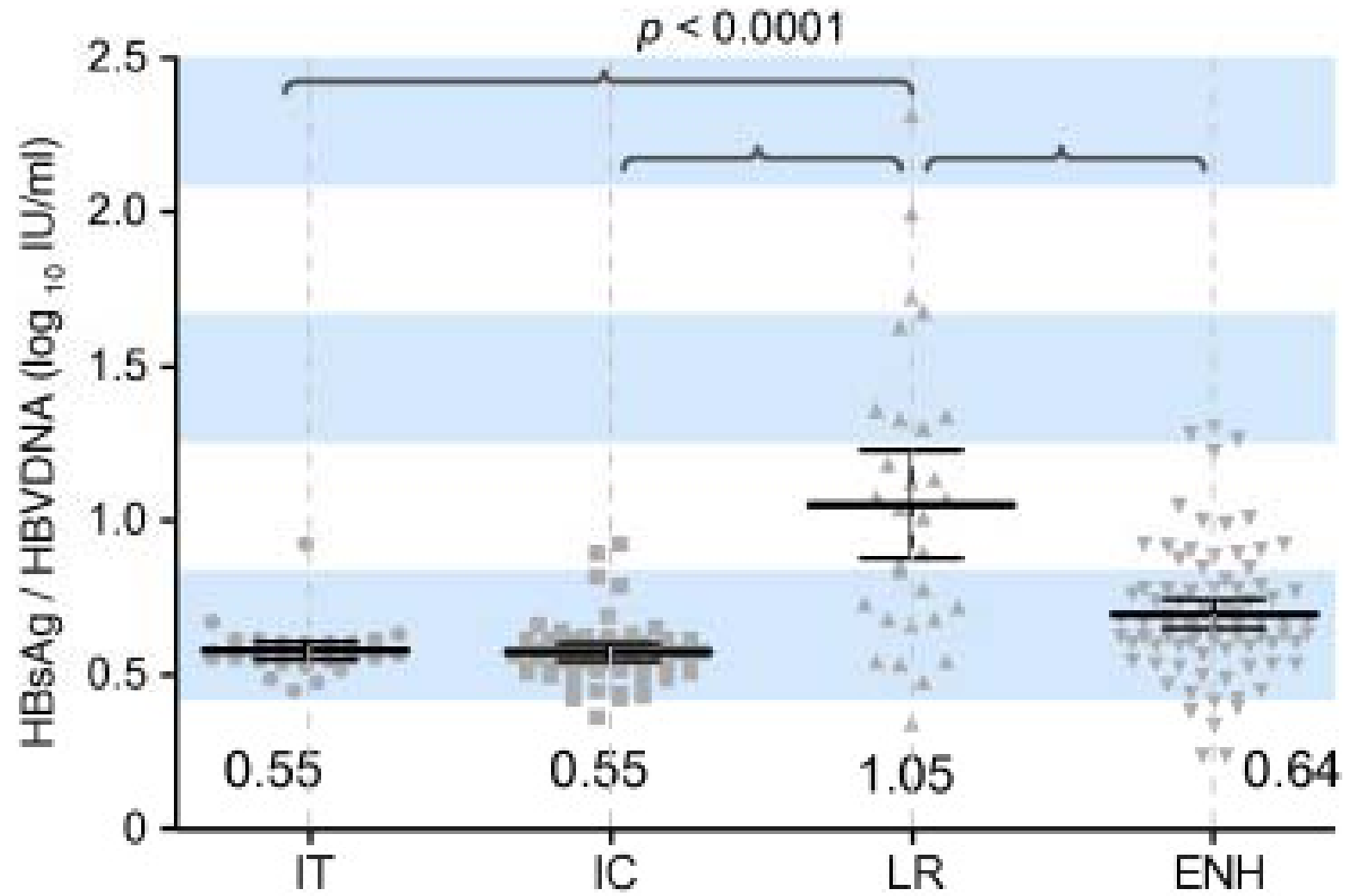


➤ **Correlación entre los valores de HBsAg y DNA-VHB.**



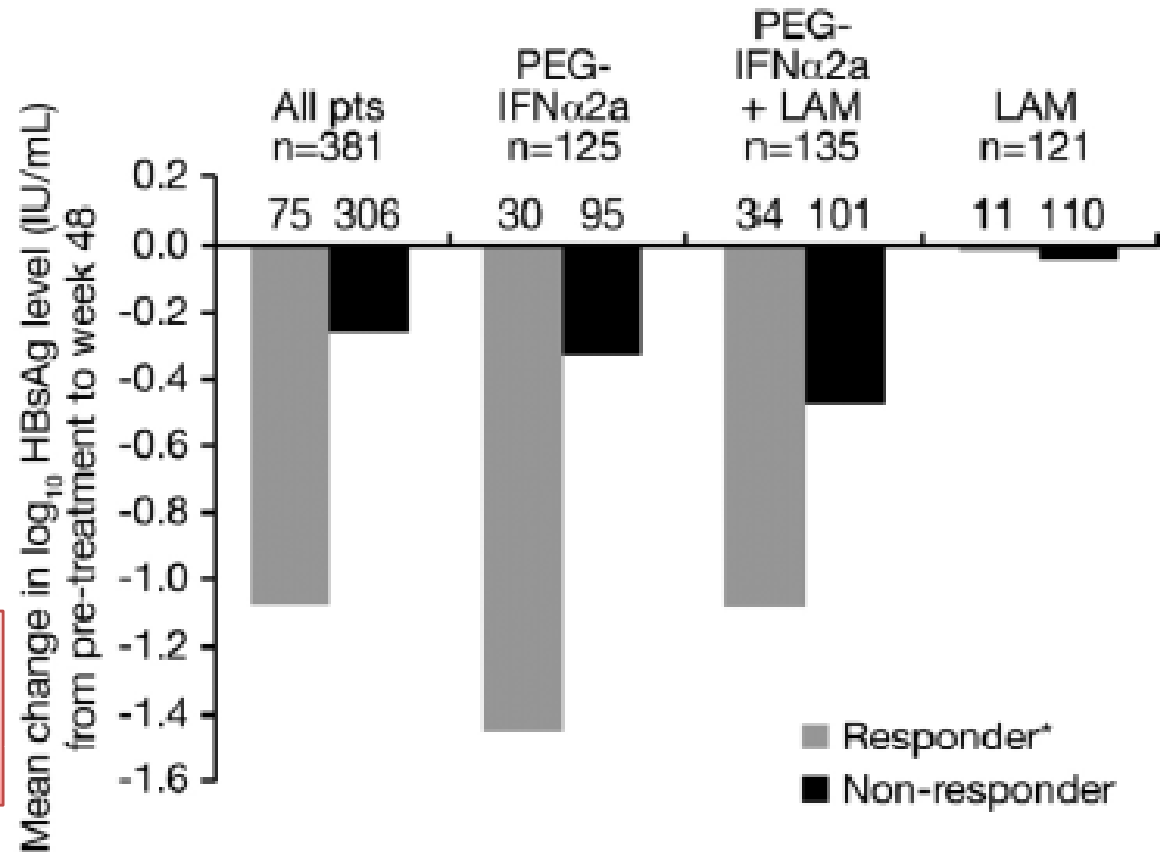
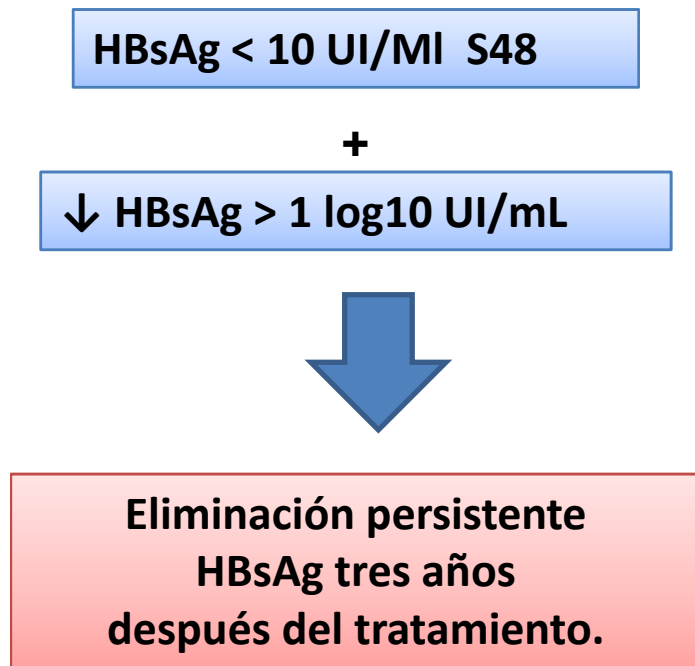
434 portadores crónicos de HBsAg

➤ Correlación entre los valores de HBsAg y DNA-VHB.



➤ Seguimiento y valoración del tratamiento antivírico.

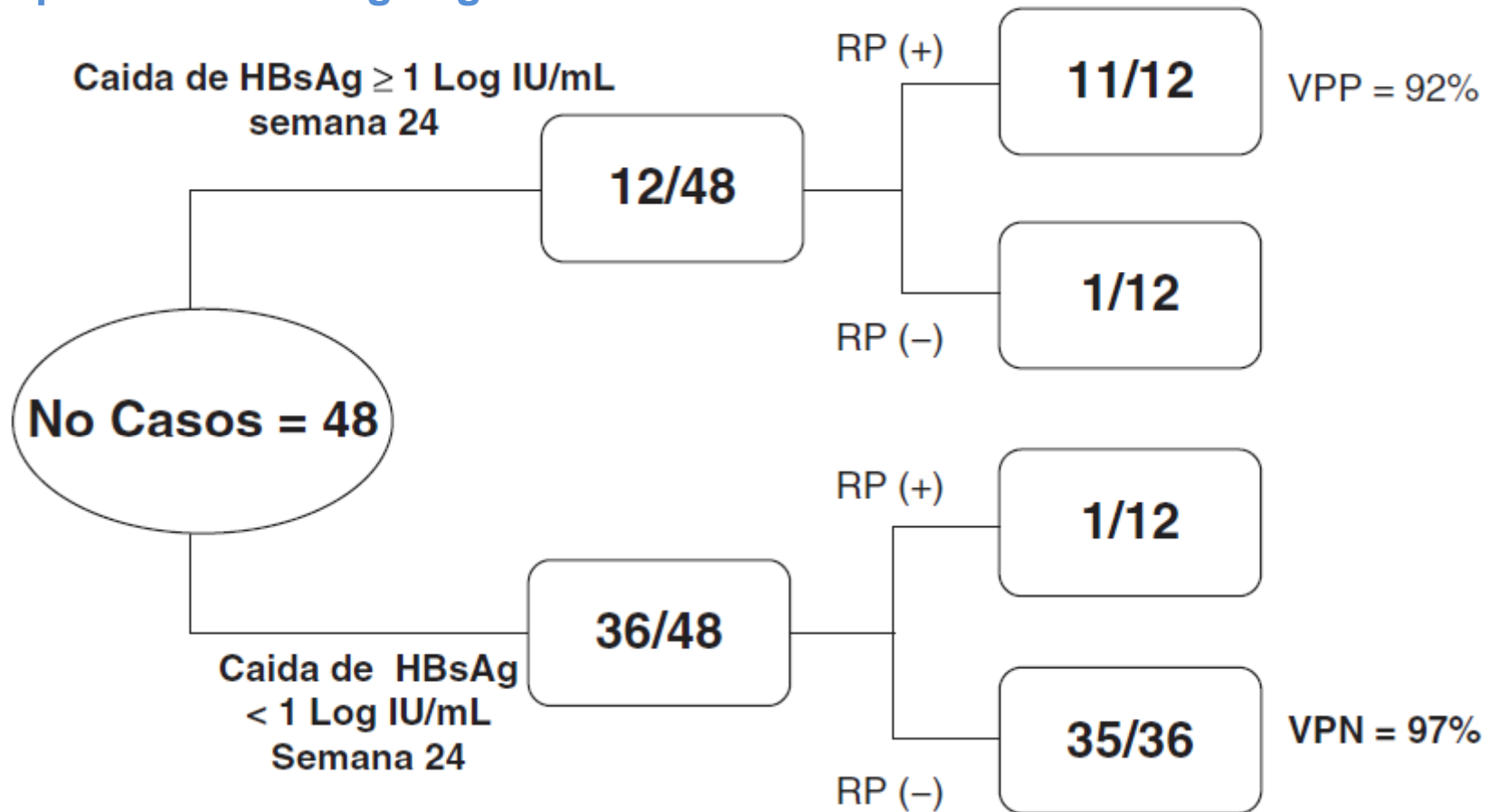
386 pacientes HBeAg negativos.



*HBV DNA <400 copies/mL 6 months post-treatment

➤ Seguimiento y valoración del tratamiento antivírico.

48 pacientes HBeAg negativos.

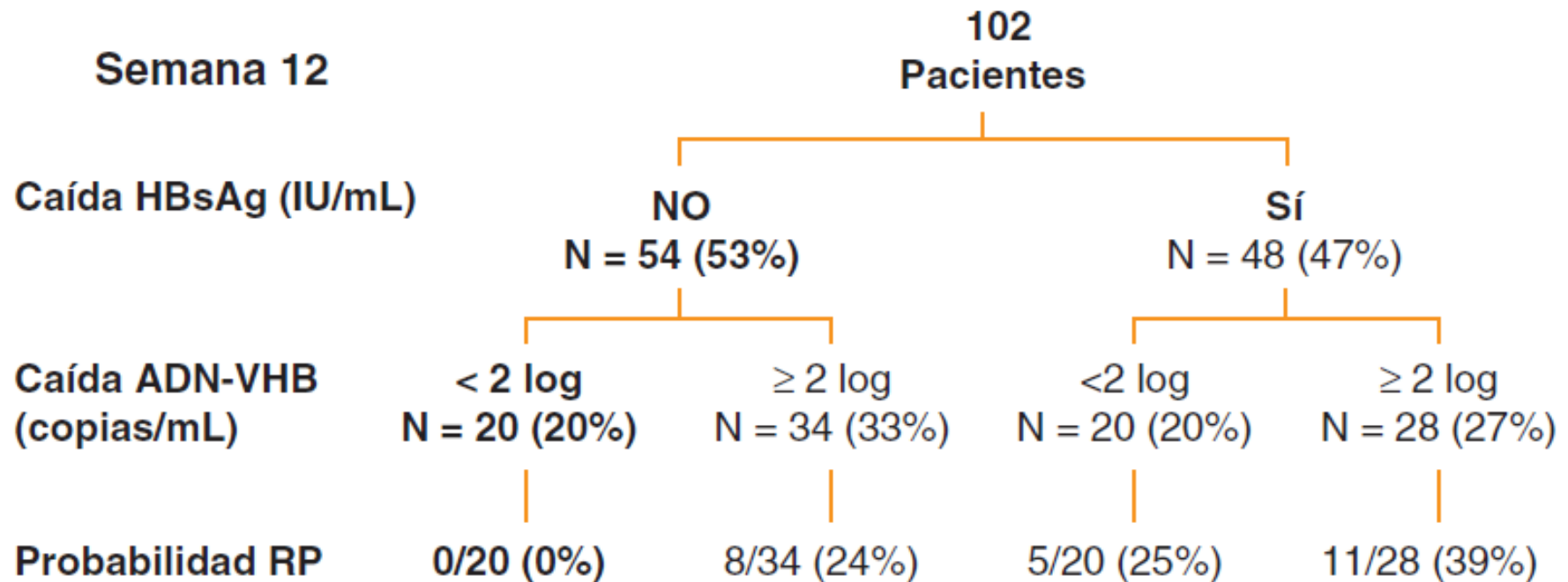


VPP = Valor predictivo positivo
VPN = Valor predictivo negativo

RP (Respuesta persistente): ADN del VHB < 70 copias/mL tras 24 semanas de interrupción del tratamiento

➤ Seguimiento y valoración del tratamiento antivírico.

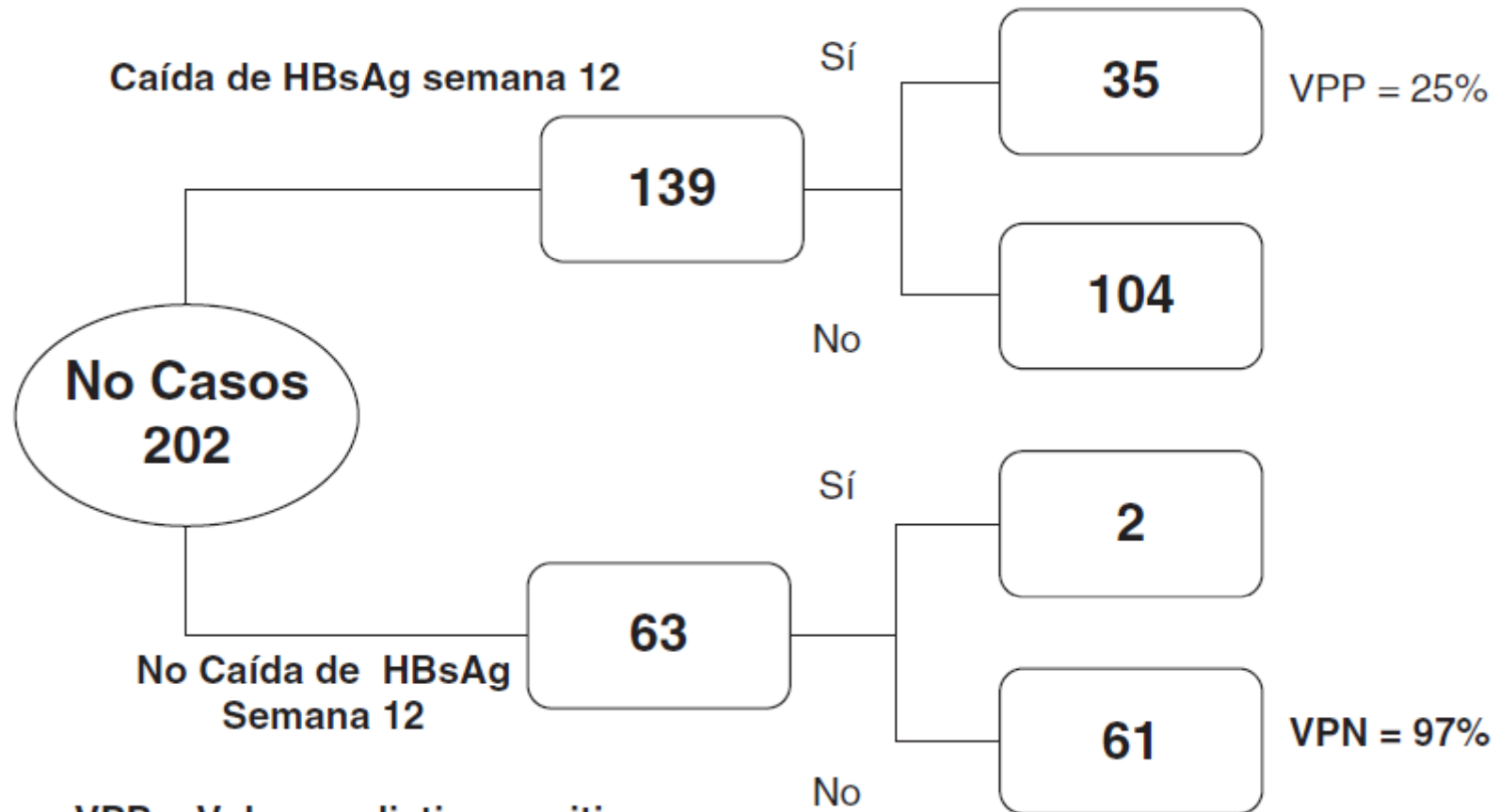
102 pacientes HBeAg negativos.



Respuesta persistente (RP): ADN-VHB < 10.000 copias/mL y alanina aminotransferasa normales en la semana 72

➤ Seguimiento y valoración del tratamiento antivírico.

202 pacientes HBeAg positivo.



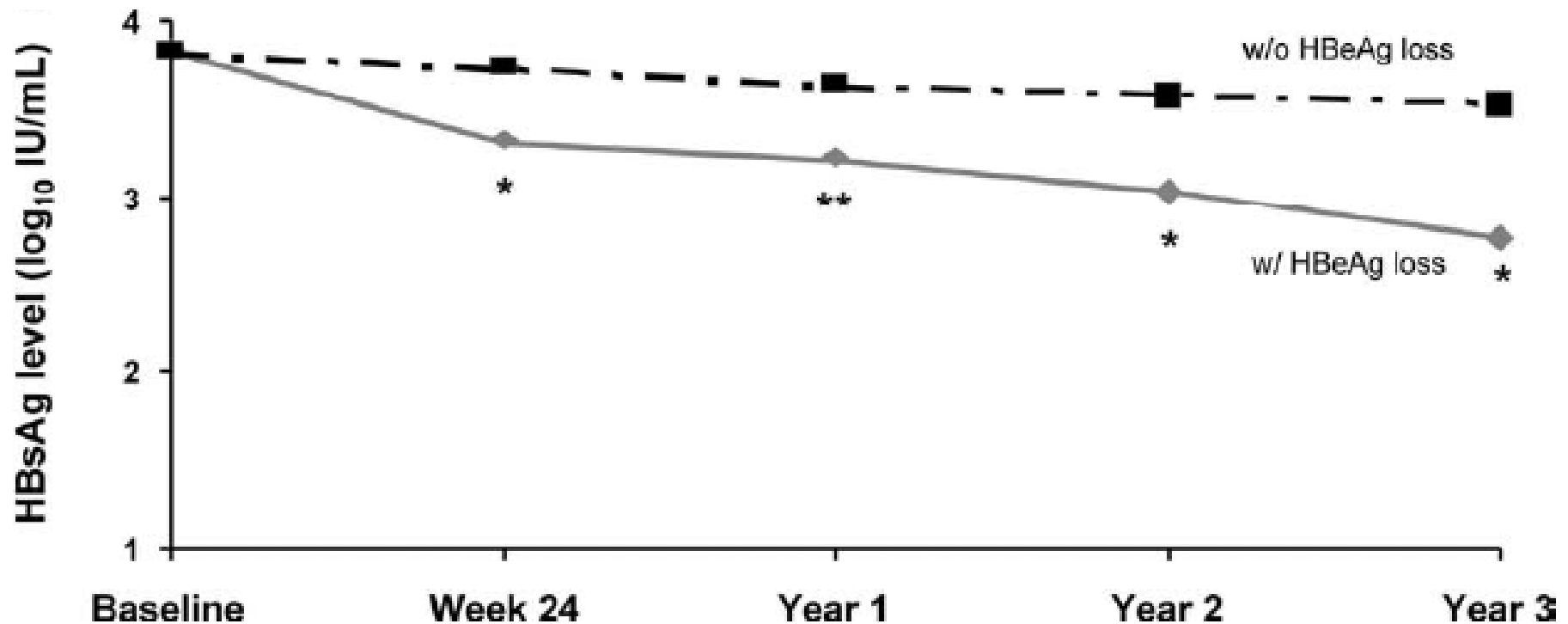
VPP = Valor predictivo positivo
VPN = Valor predictivo negativo

Respuesta virológica: pérdida de HBeAg y ADN-VHB < 10.000 copias/mL a las 26 semanas tras parar el tratamiento

➤ Seguimiento y valoración del tratamiento antivírico.

162 pacientes HBeAg positivo.

Tratamiento con TBV.



Wursthorn K, et al. *Hepatology* 2010;52:1611–20.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Predictores de respuesta

AANNs

Durante el tratamiento

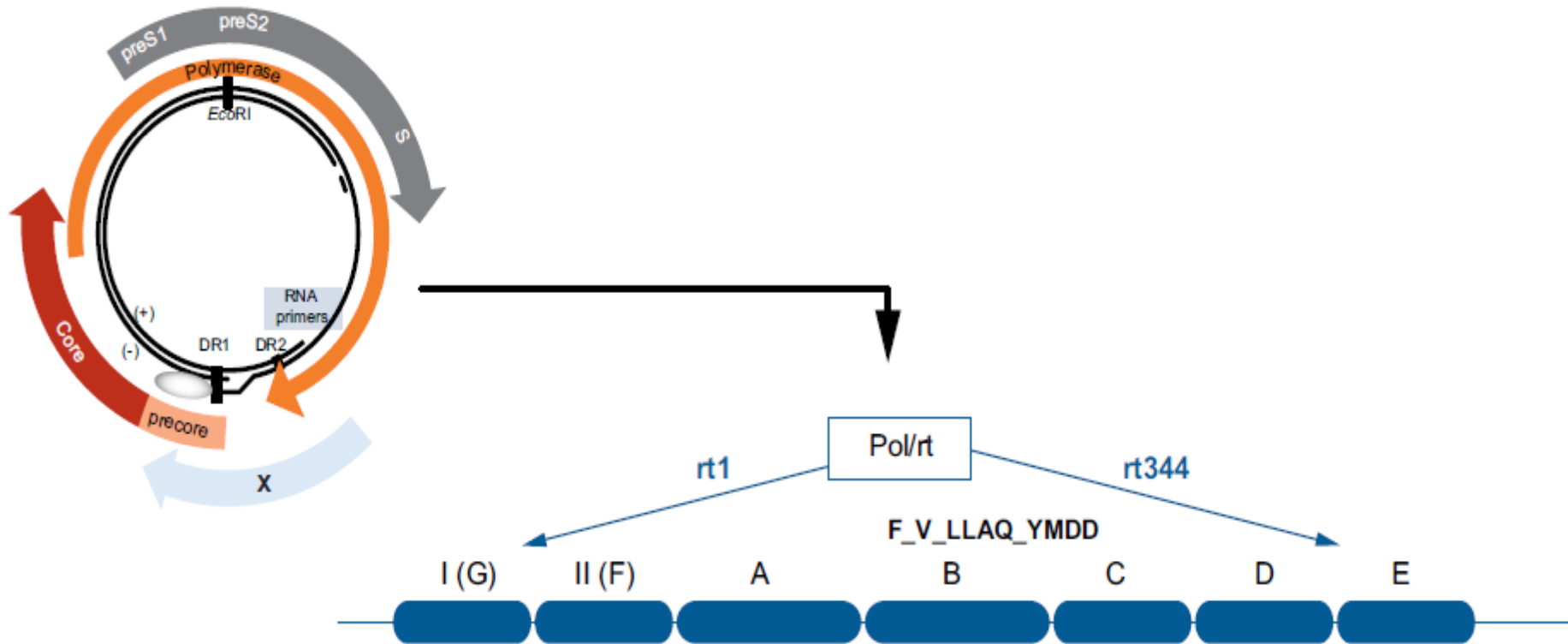
A decline of HBsAg during NA treatment in HBeAg-positive patients may identify cases with subsequent HBeAg or HBsAg loss [120–122] (C2).

“Hot topics” en el tratamiento del VHB

➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.



➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

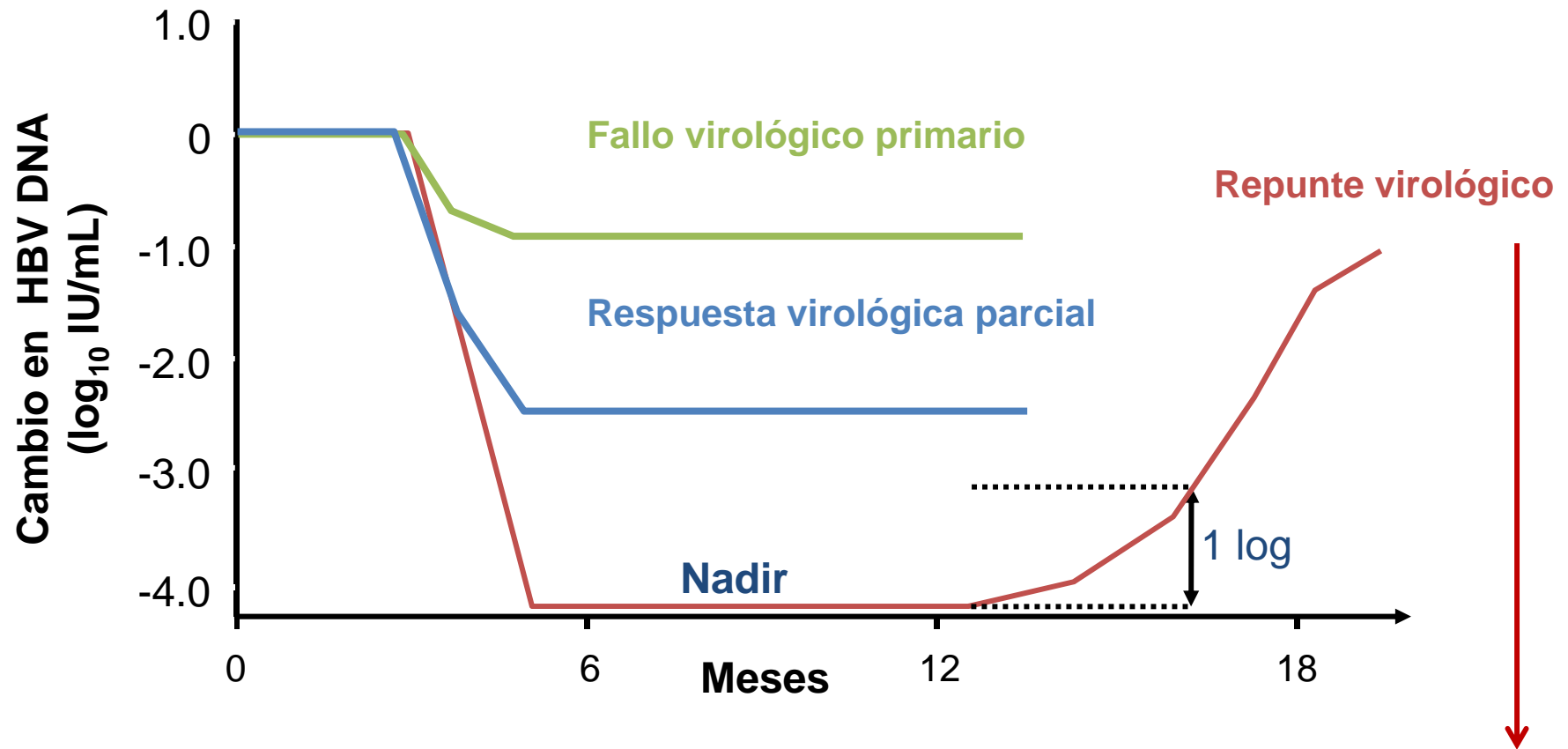


L-nucleoside resistance						
LMV			rtA181T/V		rtM204V/I	
LdT			rtA181T/V		rtM204I	
Acyclic phosphonate resistance						
ADV/TFV			rtA181T/V			rtN236T
D-Cyclopentane resistance						
ETV		rtI169	rtL180M plus rtT184*	rtM204V/I rtS202C/G/I		rtM250I/V

➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

Pathway	Amino acid substitution in the rt domain	LMV	LdT	ETV	ADV	TFV
	WT	S	S	S	S	S
L-nucleoside (LMV/LdT)	M204I/V	R	R	I	S	S
Acyclic phosphonate (ADV)	N236T	S	S	S	R	I
Shared (LMV, LdT, ADV)	A181T/V	R	R	S	R	I
Double (ADV, TFV)	A181T/V + N236T	R	R	S	R	R
D-Cyclopentane (ETV)	L180M + M204V/I ± I169 ± T184 ± S202 ± M250	R	R	R	S	S

➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.



- Monitorización de la carga viral VHB.
- Análisis genotípicos: secuenciación, hibridación.
- Estudio de las quasiespecies.
- Análisis fenotípico y test de resistencia cruzada.

➤ **Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.**

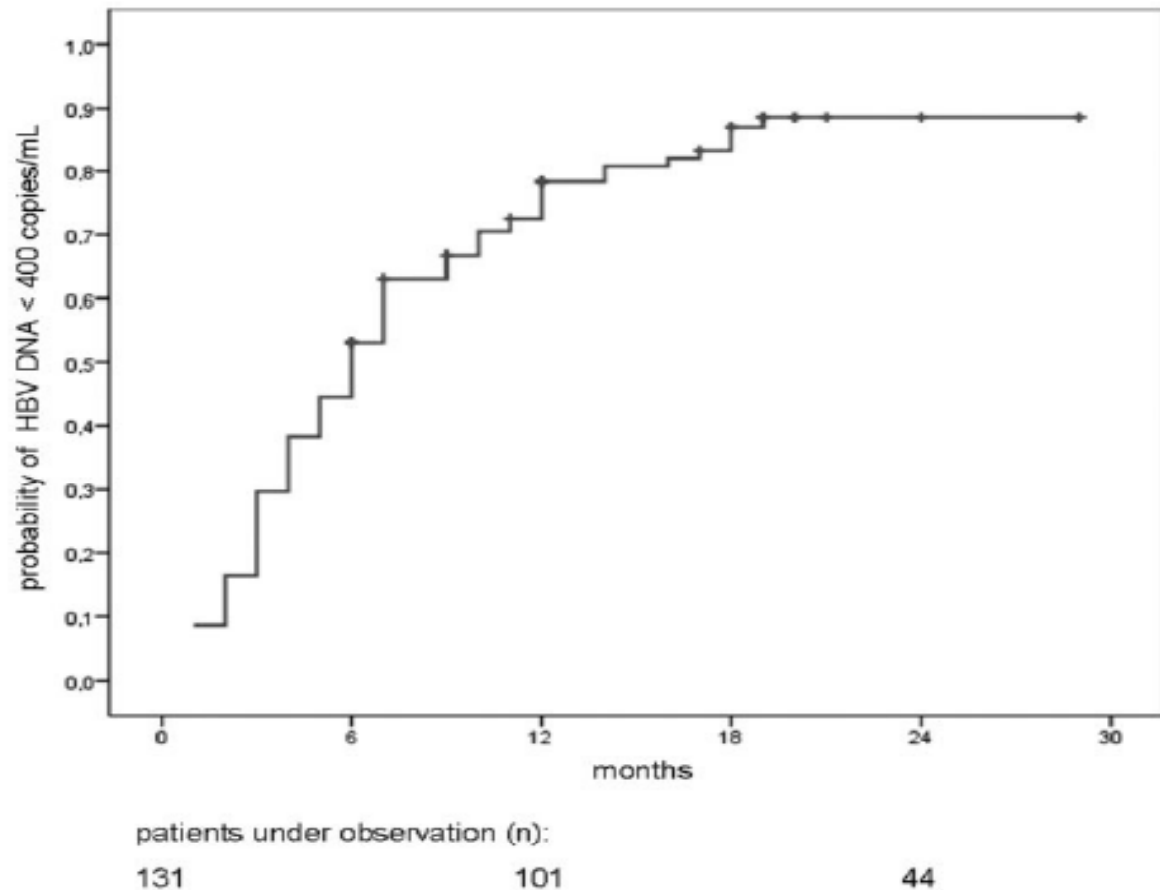
Estrategia terapéutica en el abordaje de resistencia del VHB

- **Valoración de la adherencia del paciente al tratamiento antiviral.**
- **Adaptación del tratamiento según las resistencias cruzadas.**
- **Selección del tratamiento:**
 - Máximo efecto antiviral.**
 - Estrategia 1: adición de un antiviral sin RC.**
 - Estrategia 2: cambio por un antiviral más potente sin RC.**

➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

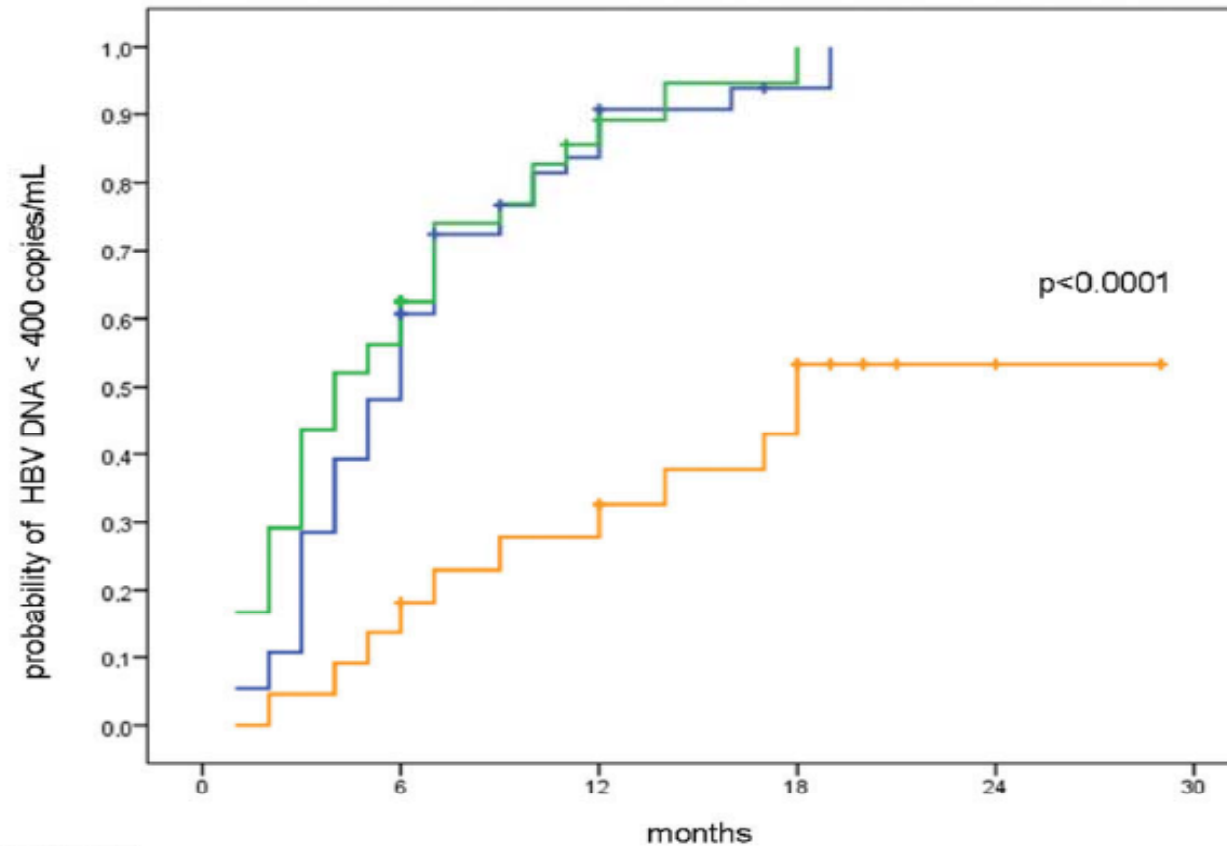
Selección del tratamiento de rescate en función de resistencia previa

- Retrospectivo, multicéntrico.
- 131 pacientes.
- Tto previo: LAM (18, ADV (8), LAM-ADV (73), LAM/ADV (29) ETV (3).
- 62% R-LAM y 19% R-ADV.
- 80% ADN-VHB < 400 cop/mL.
- 24% HBeAg- y 3% HBsAg-.



➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

Selección del tratamiento de rescate en función de resistencia previa

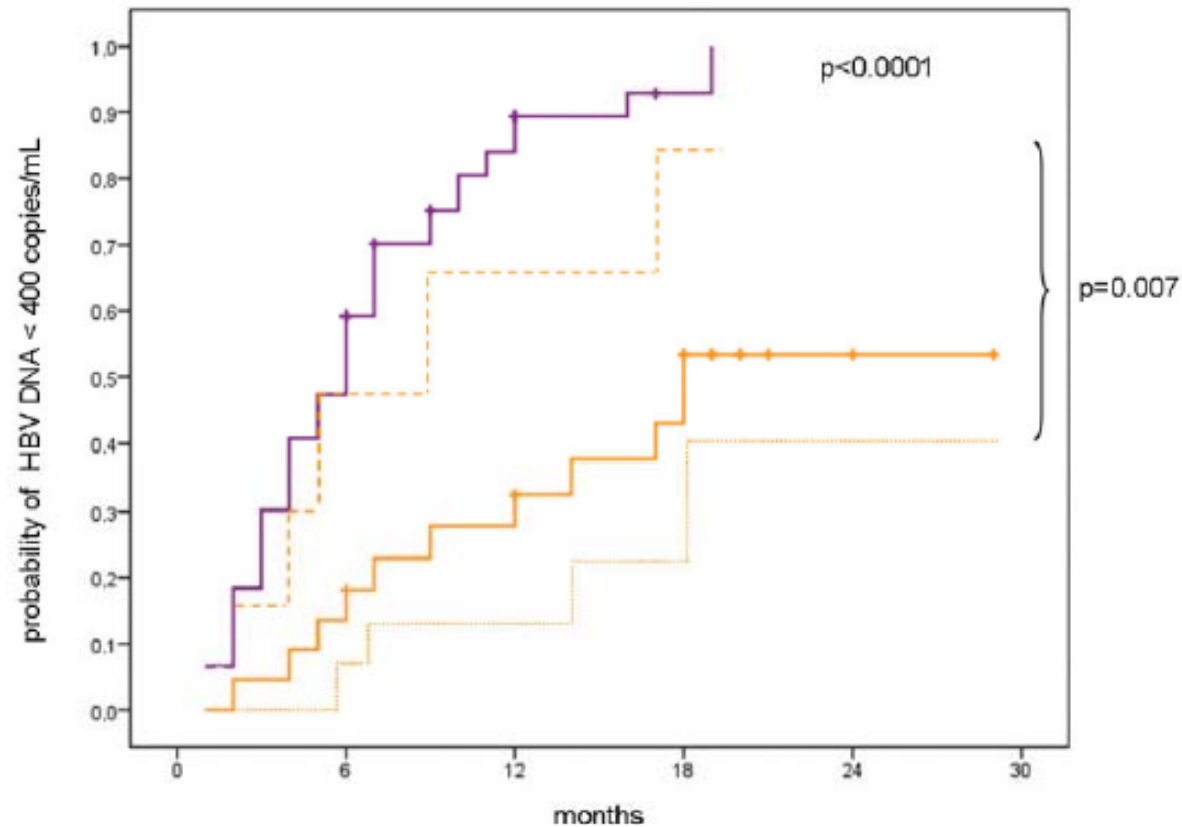


patients under observation (n):

ADV-resistance	21	15	3
LAM-resistance	70	54	25
no genotypic resistance	22	18	12

➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

Selección del tratamiento de rescate en función de resistencia previa

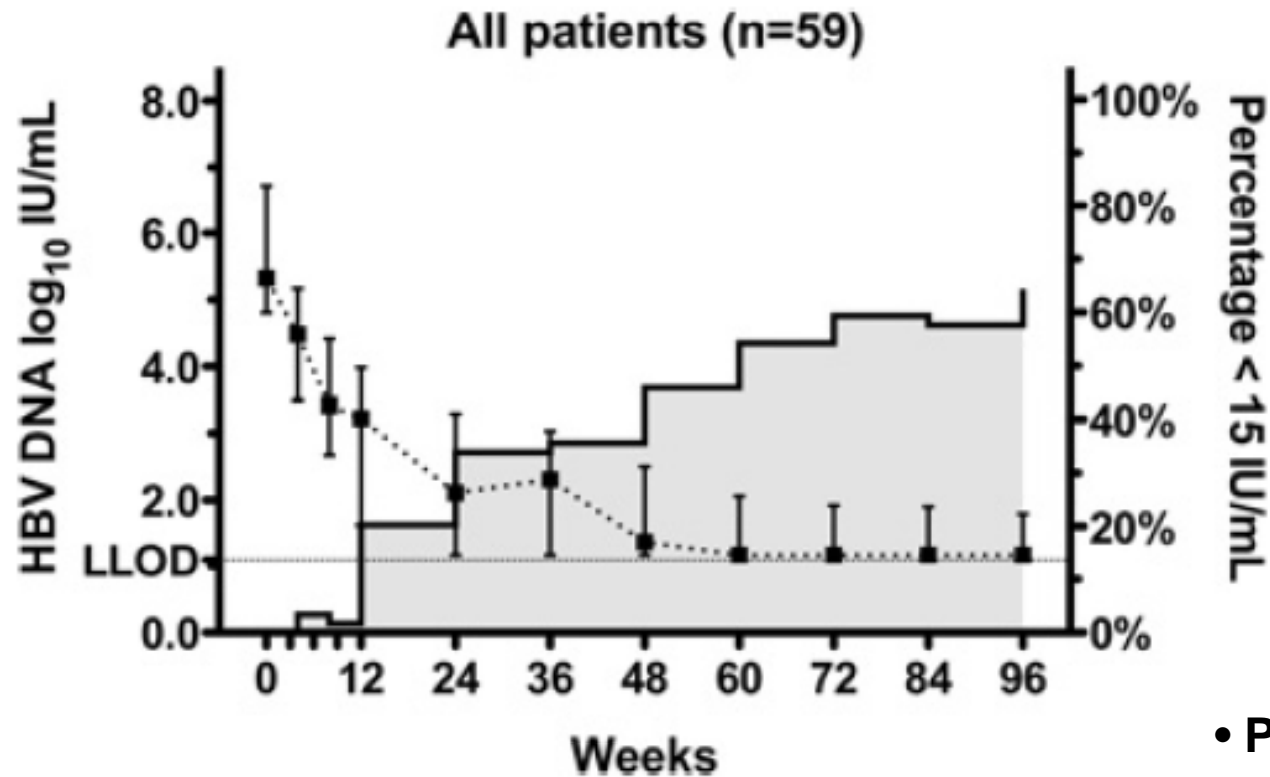


patients under observation (n):

ADV resistance	—	21	15	3
- HBV DNA < 10 ⁷ at BL	- - -	6	3	
- HBV DNA > 10 ⁷ at BL	15	12	3
ADV experienced, no ADV resistance	—	89	35	

➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

Selección del tratamiento de rescate en función de resistencia previa



- Prospectivo, abierto.

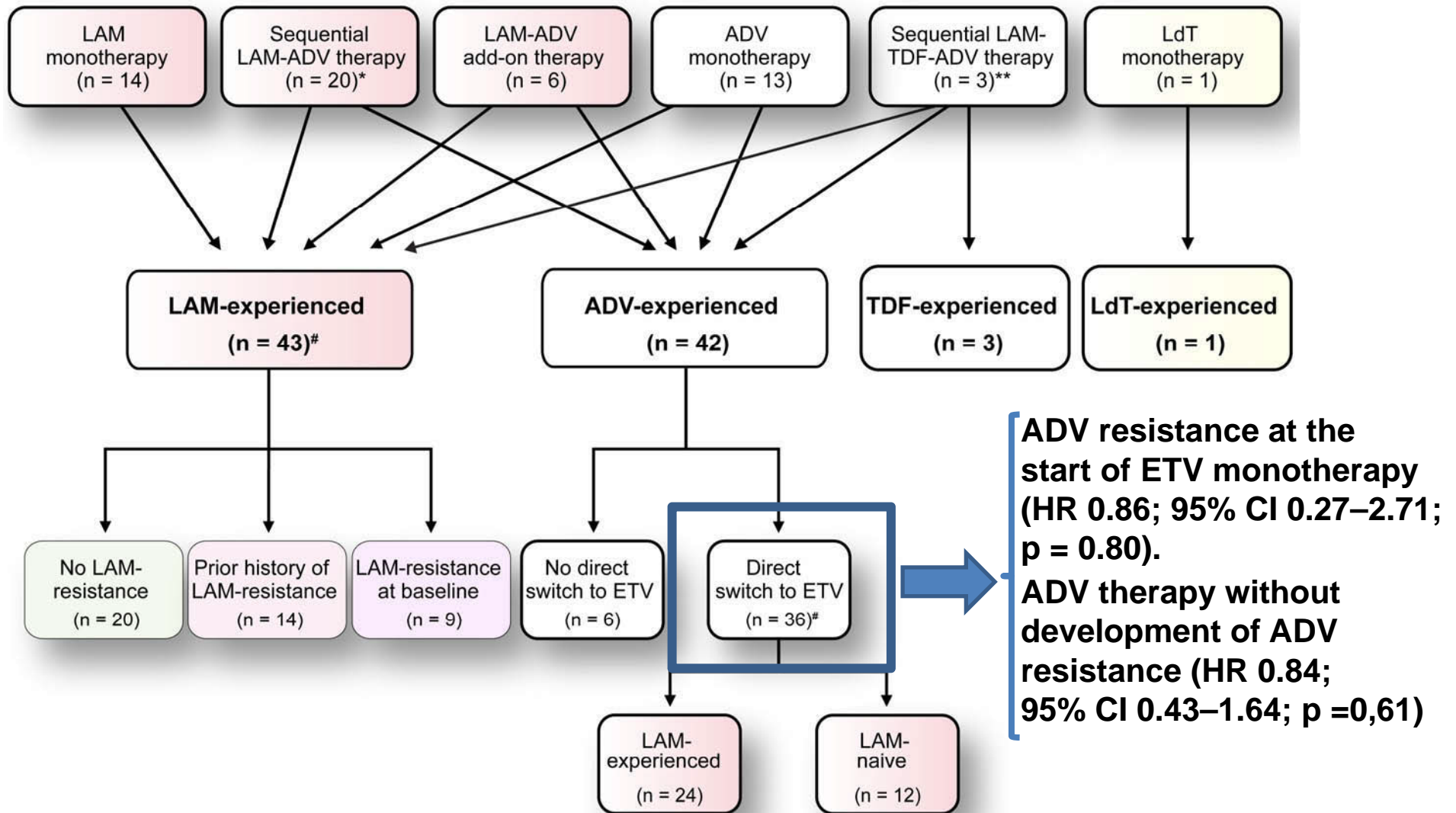
- LAM → TDF

- LAM/ADV → LAM/TDF

- 33% R-LAM; 28% R-ADV

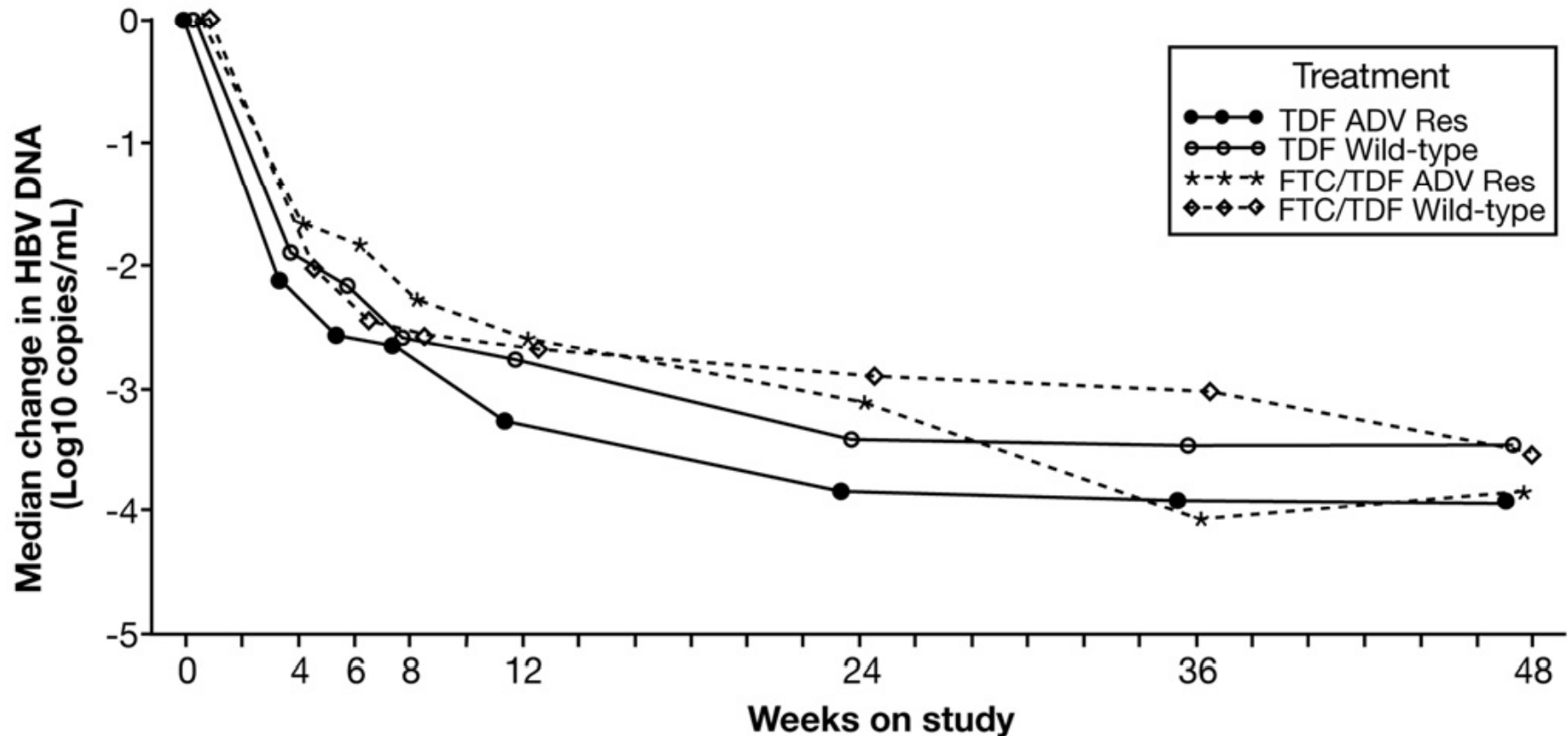
➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

Selección del tratamiento de rescate en función de resistencia previa



➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

Selección del tratamiento de rescate en función de resistencia previa



TDF ADV Res ● N=10	10	9	9	9	9	9	9
TDF W-T ○ N=29	29	25	28	29	29	29	29
FTC/TDF ADV Res ★ N= 8	8	8	7	8	8	7	8
FTC/TDF W-T ◇ N=33	33	31	32	33	33	32	31

➤ Tratamiento de rescate en pacientes con VHB resistentes.

Selección del tratamiento de rescate en función de resistencia previa

	Añadir	Cambiar
LAMIVUDINA	LAM+TDF	TDF
ADEFOVIR rtN236T	ADV+ETV	TDF+LAM
rtA181V/T (± rtN236T) No LAM previa		TDF+ETV ETV
TELBIVUDINA	TBV+TDF	TDF
ENTECAVIR	ETV+TDF	
TENOFOVIR	TDF+LAM TDF+ETV TDF+TBV TDF+FTC	

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

-
- LAM ~~LAM~~ + TDF. (B1)
 - ADF : Sin tto. Previo (B1) Con tto. previo
 ETV (alta CV; C2) ó TDF TDF/FTC (C1)
~~N236T: TDF + (LAM/FTC, ETV, TBV). A181T: TDF + ETV.~~
 - TBV: TBV + TDF ó TDF (C1).
 - ETV: ETV + TDF ó TDF (C1).
 - TDF: TDF + (LAM/FTC, ETV, TBV) (C2).
 ETV (NO tto. previo LAM) (C2)



➤ **Profilaxis y tratamiento VHB pacientes inmunodeprimidos.**

- Cribado VHB de pacientes con tto inmunosupresor.
- Profilaxis con AANNs en pacientes con EPIB.
- Monitorización rHB en pacientes HBR IBO.



➤ **Utilidad cuantificación HBsAg en el tratamiento del VHB.**

- Identificación fase de la infección crónica.
- Factor pronóstico antes y durante el tto PegIFN.
- Investigación en marcha AANNs.



➤ **Abordaje terapéutico de las resistencias a VHB.**

- Adaptar tto rescate en función resistencia cruzadas.
- Potencia de TDF sugiere estrategia “switch to”.
- Combinación en caso de multirresistencia.

