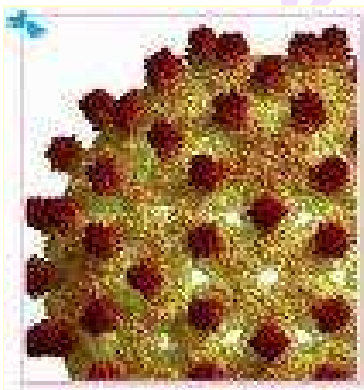


## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO VHB



**Olatz Ibarra**  
**Hospital Galdakao- Usansolo**  
**[mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.net](mailto:mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.net)**  
**Barcelona, 2 de junio 2010**

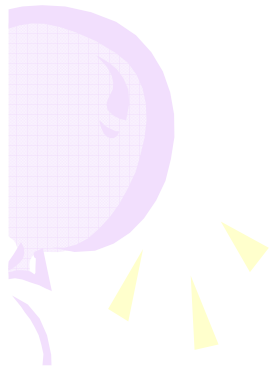


# ¿Porque es importante la adherencia en el vhb?

- Tratamiento crónico
- Riesgo de RESISTENCIAS



Similitud con tto antirretroviral





# ¿qué importancia le dan las guías?

- **EASL 2009 Clinical Practice Guidelines:**

the main causes of virological breakthrough on NUC therapy are poor **adherence** to therapy and selection of drug-resistant HBV variants (resistance) (A1)

- **nih 2008**

We wish to emphasize that provider and patient education are key to ensuring ongoing **adherence** with routine disease and treatment response monitoring and with therapy.

- **AASLD 2009:**

Up to 30% of virologic breakthrough observed in clinical trials is related to medication **noncompliance**, thus, compliance should be ascertained before testing for genotypic resistance.





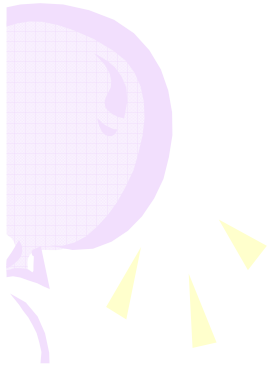
# AASLD 2009

## Table 13. Management of Antiviral-Resistant HBV

### *Prevention*

- Avoid unnecessary treatment
- Initiate treatment with potent antiviral that has low rate of drug resistance or with combination therapy
- Switch to alternative therapy in patients with primary non-response

### *Monitoring*

- Test for serum HBV DNA (PCR assay) every 3-6 months during treatment
  - **Check for medication COMPLIANCE in patients with virologic breakthrough**
  - Confirm antiviral resistance with genotypic testing
- 

# Buscar adherencia ante la falta de respuesta EASL 2009

- NO RESPUESTA PRIMARIA

## Comprobar Adherencia

» En Pacientes cumplidores: Buscar mutaciones de resistencia

- RESPUESTA VIROLÓGICA PARCIAL

» Comprobar Adherencia

- **NO RESPUESTA PRIMARIA (IFN $\alpha$  / ANs)**

Descenso  $< 1 \log_{10}$  UI/ml del DNA VHB basal a los 3 meses de tratamiento (**12 sem**)

- **RESPUESTA VIROLÓGICA (IFN  $\alpha$  / ANs)**

– **INF  $\alpha$**  : DNA VHB  $< 2000$  UI/ml a las 24 sem. de tratamiento

– **AN** : DNA VHB **indetectable** a las **48 sem.**

- **RESPUESTA VIROLÓGICA PARCIAL (ANs)**

**AN** : DNA VHB detectable + descenso  $> 1 \log_{10}$  UI/ml

LAM y LdT: Modificar tto a las 24 sem.

ETV, ADV, y TDF: Modificar tto a las 48 sem.

- **BREAKTHROUGH VIROLÓGICO (ANs)**

Incremento confirmado en DNA VHB de  $> 1 \log_{10}$  UI/ml respecto a nadir (valor más bajo alcanzado durante el tratamiento)

# FRACASO DE TRATAMIENTO RECOMENDACIONES

## • NO RESPUESTA PRIMARIA

ADV

CAMBIAR A TDF ó ETV

LAM, LdT, ETV ó TDF

- » **Comprobar Adherencia;**
- » En Pacientes cumplidores: Buscar mutaciones de resistencia

## • RESPUESTA VIROLÓGICA PARCIAL

- » **Comprobar Adherencia**

LAM, ADV ó LdT (24 sem)

CAMBIAR A TDF ó ETV

ó

Si LAM ó LdT: AÑADIR TDF  
Si ADV: AÑADIR ENTECAVIR

## • BREAKTHROUGH VIROLÓGICO

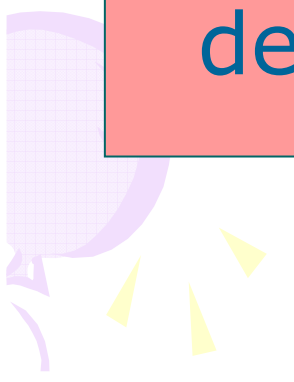
**En cumplidores: relacionado con resistencia viral**

MONITORIZACIÓN  
DNA VHB

- » identificación de Resistencia antes de Breakthrough clinico (↑ALT)



# Situación actual “estado del arte”

- No hay **umbral** de adherencia.  
No estudios que relacionan adherencia con resultados clínicos.
  - No **métodos de medida** de adherencia validados
  - No sabemos el **nivel de adherencia** de nuestros pacientes
- 





## 2 conceptos

- **ADHERENCIA**

Número de días que no ha tomado respecto al teórico, reflejado en porcentaje.

Número de pacientes con adherencia óptima.

- **PERSISTENCIA**

Número de días que se mantiene el tratamiento antiviral oral sin cambio o discontinuación durante un año desde el inicio del tratamiento.

Se expresará como el número de pacientes que persisten en su tratamiento durante un año.

**EUPTHEA Medida de la persistencia al tratamiento antiviral**



# ¿Bibliografía ADHERENCIA al vhb?

Chotiyaputta et al.

- Obj: evaluar la adherencia y persistencia
- Método de medida de adherencia:  
**Registros farmacia**
- 7784 pacientes: 2 cohortes (3695 en 2007 y 4089 en 2008)

85,5 ± 6,1% persistencia

86,7 ± 18,9% adherencia

<b>Persistencia (85,5 ± 3,1%)</b>	<b>Naive (%)</b>	<b>Pre-tratados (%)</b>
3 meses	95,1	97,8
6 meses	<b>79,2</b>	92,1
9 meses	78	89,8
12 meses	76,6	86

<b>Adherencia</b>	<b>% Pacientes</b>
≥ 91%	<b>53,2</b>
≤ 50%	6,3

Datos demográficos 2008

-Hombres: 63,1%

- >45 años: 66,3%

## Self- report and Visual analogue scale for adherence to analogues in HBV treated patients: Prospective evaluation in a monocentric cohort study. Sogni et al. AASL2009

- **Obj: evaluar la adherencia a AN(t)**
- Método de medida de adherencia:  
**Cuestionario:** 4 días, nº olvidos en 4 días, fin de semana y 4 semanas previas  
**EAV** 3 meses previo
- Umbral adh: 100%
- 150 pacientes: % adherencia

Cuestionario				EAV
4 días	Nº olvidos últimos 4 días	fin semana	4 semanas	
93%	94%	94%	81%	57%

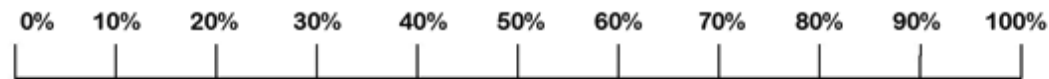
- % no adherencia: **46%** (al menos un test no adh). Mejor correlación con EAV.
- No relación entre datos clínicos (**86%** supresión viral) y adherencia.

# Escala analógica visual

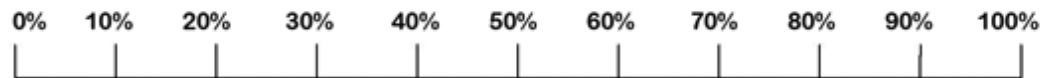
100 el mejor estado y con un 0 el peor

Paciente indica en la escala lo bueno o malo que es su adherencia en un intervalo de tiempo.

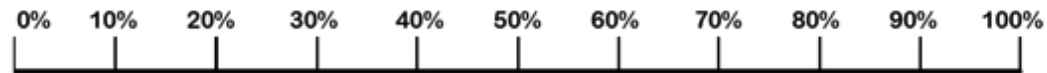
A1. (DRUG A)



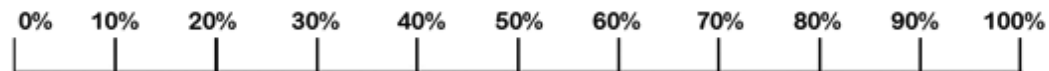
B1. How About (DRUG B) ?



C1. How About (DRUG C) ?



D1. How About (DRUG D) ?



**ADHERENCE TO ANTI-HBV ANALOGUES IN CLINICAL PRACTICE IS ASSOCIATED WITH VIROLOGICAL EFFICACY AND DEPENDS ON THE DURATION OF TREATMENTS AND THE PHYSICIAN'S EXPERIENCE**  
**Sogni et al.**

- N= 190 pac
- Estudio: 01/01/09 a 15/07/09
- Obj: Adherencia a AN, su relación con eficacia clínica y factores que influyen.

Duración media tto: 52 meses

Cambio de tto 54%

**RESULTADOS**

DNA\_VHB (>12): **83%**

**Falta Eficacia clínica relacionada**

- **CV basal**  
(>6 logUI/ml)
- **No cambio de tto**
- **NO ADHERENTE**

Adherencia	% pacientes
Adherencia total	61%
Adherencia moderada	32%
No adherencia	7%

***FACTORES*** asociados a NO ADH

- Duración tto corta
- Seguimiento por médico que trata a pocos pacientes: experiencia del médico

Adherencia según los RDF (registros de dispensación del Servicio de Farmacia)  
Estudio **Hepaband**  
Umbral 90%.

## Registros de dispensación

- Método sencillo, el más utilizado en nuestro medio.
- Limitación: no compartir medicación, ni recogida en distintos hospitales
- Intervalo monitorización: de adherencia mínimo 6 meses

### FORMULA

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ unidades dispensadas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades prescritas por día}} \times 100$$
  
días entre dispensaciones

\*100



# Experiencia propia HGU

1 fase: Análisis retrospectivo de adherencia y PRM en pacientes en tto vhb

Adherencia según RDF

Entrevista semiestructurada a todos los pacientes (evaluación de necesidades)

+ Preguntas sobre horario, olvidos

+ tolerancia

+ necesidades y opinión

Revisión de registros de farmacia (detección de errores de registro, etc)

Periodo recogida datos: febrero- abril 2010





- 26 pacientes:  
88,5% hombres  
Edad media 47,5 años (IQR 37- 57,5)  
Tto: 22 monoT (TDF)  
4 t. combinada (ADF+ lam, TDF+lam)

Adherencia media	94,1 ± 19,9%
Adherencia ≥ 95%	88,5%
ADN vhb < 20ui/ml	92%

Abandono 1  
(3,8%)



# Problemas detectados

- **Problemas relacionados con la ADHERENCIA**

- Pérdida de seguimiento: abandono que no se detecta

- No detección de adherencia subóptimas en farmacia

- Histórico de adherencia mala que se corrige al informarle adecuadamente

- Sospecha de mala adherencia ante mal resultado clínico, ofende al paciente.

- **Problemas de TOLERANCIA**

- Detección de efectos adversos

- Consultas en internet de efectos adversos, falta de información

- **Problemas de prescripciones incorrectas:**

- Cambios de dosis y tratamiento no reflejados en prescripción y no registro

- Error potencial en la dispensación

- **Problemas de registro incorrecto de las dispensaciones**

- Inicios de tratamiento y dispensaciones no adecuadamente registrados

- Errores potenciales en la monitorización de adherencia

- **Detección de NECESIDADES y sugerencias del paciente:**

- Reenvasados despistan y dispensaciones más prolongadas por problemas de trabajo.





# Experiencia propia HGU

## 2ª fase: Mejorar el seguimiento- manejo de paciente vhb

- **Información:**

1ª visita: objetivo, importancia de la adherencia

- **Tolerabilidad** y confirmación de uso adecuado

2ª visita

- **Seguimiento:** Atención farmacéutica

Monitorización de la adherencia

Seguimiento

Ajustar dosis según ERC

Conocer si se han alcanzado objetivos terapéuticos

Tolerabilidad y efectos adversos

Selección de pacientes con PRM potencial

- **Información al clínico**





# INFORMACIÓN

- **INFORMACIÓN**

**Cómo tomar**

**Efectos adversos**

**Información sobre la importancia de la adherencia.**

¿Cuanta adherencia es necesaria?

**CUANTO MÁS MEJOR**

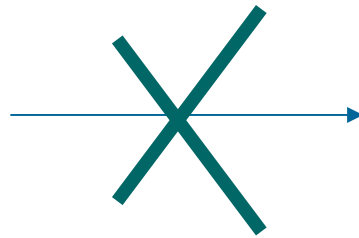
**Objetivos del tto**



# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

HEPATITIS CRÓNICA



CALIDAD VIDA  
SUPERVIVENCIA

CIRROSIS / CIRROSIS DESCOMPENADA  
ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL  
HEPATOCARCINOMA  
ÉXITUS

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- **HBV DNA, por debajo del límite de detección (10–15 UI/ml)**
- **Respuesta Viroológica SOSTENIDA y disminuir el Riesgo resistencia**
- **Seroconversión HBeAg en pacientes HBeAg-positivos**
- **Pérdida de HBsAg en pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos.**

# ¿Cómo podemos **MONITORIZAR** la adherencia?

Métodos indirectos más empleados  
para valorar la adherencia:

Test de Morinsky

Test SMAQ

Registros de dispensación de  
farmacia (RDF)

Recuento de medicación

Escala analógica visual (EAV/ VAS)

## TIPO “MORISKY-GREEN”

(Morisky et al-Med Care 1986)

- 1.-¿Se le olvida alguna vez tomar sus medicinas?
- 2.-¿Es Ud. cuidadoso con las horas de tomarlas?
- 3.-Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?
- 4.-Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla?

**SMAQ**

<b>1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?</b>	<b>Si <input type="checkbox"/> No</b>
<b>2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?</b>	<b>Si <input type="checkbox"/> No</b>
<b>3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal?</b>	<b>Si <input type="checkbox"/> No</b>
<b>4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?</b>	<b>Si <input type="checkbox"/> No</b>
<b>5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? <sup>2</sup></b>	<b>A: ninguna B: 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10</b>
<b>6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?</b>	<b>Días: ....</b>



# Métodos de medida

- Tratamientos crónicos → adherencia longitudinal: RDF

Monitorización de adherencia: RDF

- Adherencia en período de tiempo reciente: Cuestionarios
- Adherencia cualitativa, patrón de adherencia individual: Cuestionarios



**NO TENEMOS METODOS DE MEDIDA VALIDADOS**





# Mejorando la Situación...

- UMBRAL de adherencia: cuanto más mejor para el paciente ¿90%- 95%  
Informar al paciente de la importancia de la adherencia
- Métodos de medida de adherencia:  
tto crónicos: adherencia longitudinal: RDF validados por farmacéutico  
Entrevista/ Cuestionario adh cualitativa
- Mejorar el seguimiento de los pacientes vhb  
Monitorizar y notificar la adherencia  
Actuar en los pacientes NO ADHERENTES



Muchas gracias por vuestra atención

Y buen viaje

# SMAQ

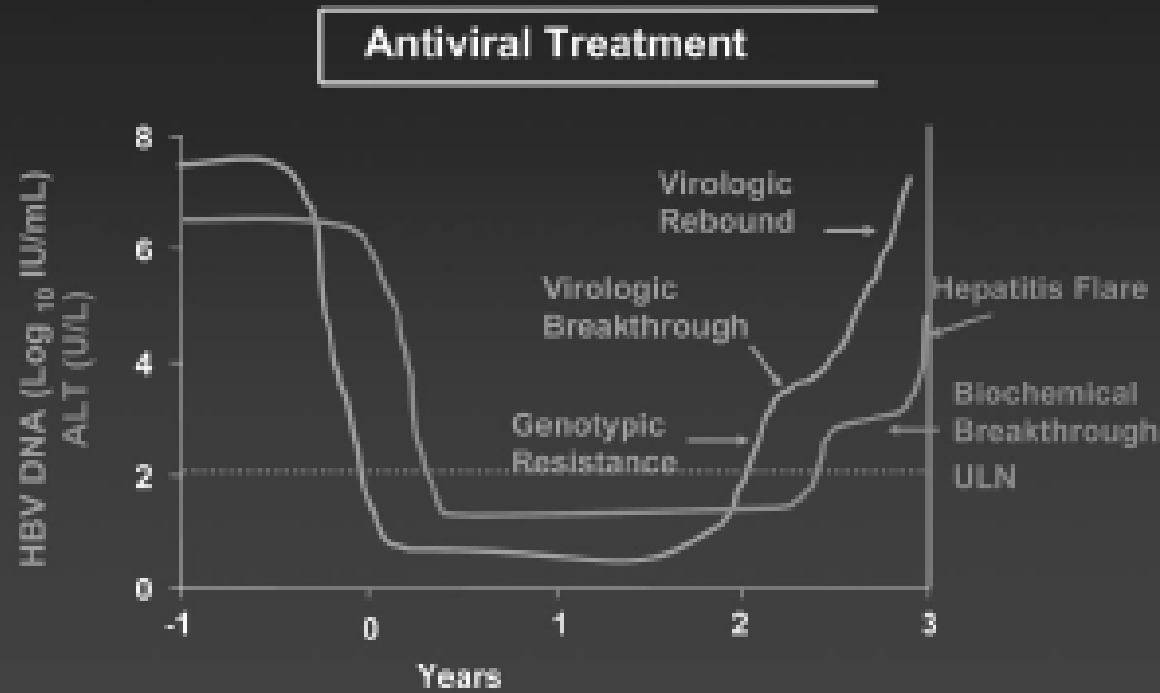
<b>1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?</b>	<b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b>
<b>2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?</b>	<b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b>
<b>3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal?</b>	<b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b>
<b>4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?</b>	<b>Si</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b>
<b>5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? <sup>2</sup></b>	<b>A: ninguna</b> <b>B: 1 - 2</b> <b>C: 3 - 5</b> <b>D: 6 - 10</b> <b>E: más de 10</b>
<b>6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?</b>	<b>Días: ....</b>

1. Se considera no adherente: 1: si, 2: no, 3: si, 4:si, 5:C, D o E, 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.

2. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:

A: 95 - 100 % adhesión; B: 85-94 %; C: 65-84 %; D: 30-64 %; E: < 30 %

## Manifestations of Antiviral Resistance



# TRATAMIENTO DE VHB

## CRITERIOS según Guías publicadas

Guías	HBeAg +		HBeAg-	
	DNA VHB copias/mL	ALT U/L	DNA VHB copias/mL	ALT U/L
INASL	$\geq 10^5$	>ULN or (+) biopsy	$\geq 10^5$	>ULN or (+) biopsy
EASL	$\geq 10^4$	> ULN	$\geq 10^4$	> ULN
APASL	$\geq 10^5$	>2x ULN	$\geq 10^5$	>2x ULN
AASLD	$\geq 10^5$	>2x ULN or (+) biopsy	$\geq 10^5$	>2x ULN or (+) biopsy
US Algorithm	$\geq 10^5$	>ULN or ( $\pm$ ) biopsy	$\geq 10^4$	>ULN or ( $\pm$ ) biopsy

# Recuento de medicación

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unid dispensadas} - \text{n}^\circ \text{ unid devueltas}}{\text{n}^\circ \text{ unid prescritas}} \times 100$$

- **Necesario colaboración del paciente: traer la medicación**
- **Requiere tiempo**  $\Rightarrow$  **Colaboración paciente**
- **Sobreestimación**
- Alternativa: *MEDICACIÓN SOBRANTE*

*AUTOREPORTADA*



# ¿Qué podemos hacer?

- Inicios y cambios de tratamiento:

Información

Adherencia

- Seguimiento:

Monitorizar la adherencia, tolerancia y PRM

Intervenir en caso de:

- No adherencia
  - Abandonos
- 