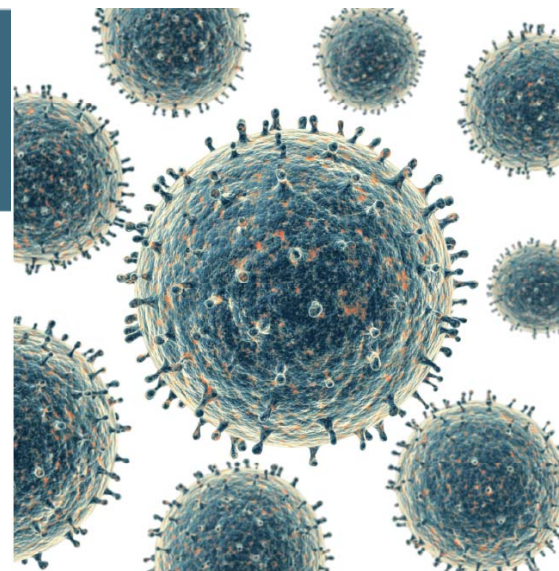


JORNADAS 2014

DE ACTUALIZACIÓN
EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
CON PATOLOGÍAS VÍRICAS



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



Grupo de VIH
de la SEFH

GHEVI

Grupo de Hepatopatías
Víricas de la SEFH

Individualización del tratamiento
Dra. Piedad Arazo Gracés
Hospital Miguel Servet, Zaragoza

Madrid 24 de abril de 2014

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TAR

1

- ¿Qué nos dicen las guías?

2

- Individualización en pacientes naive

3

- Pacientes naive mayores o con comorbilidad

4

- Pacientes en TAR y comorbilidad

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TAR

1

- ¿Qué nos dicen las guías?

PRINCIPALES GUÍAS DE CONSENSO DEL TAR



Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/8/2014

Visit the *AIDSinfo* website to access the most up-to-date guideline.

Register for e-mail notification of guideline updates at <http://aidsinfo.nih.gov/>

Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/8/2014



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

GUIDELINES
Version 7.0
October 2013

English

Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014)

Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida*



PAUTAS PREFERENTES DE TAR DE INICIO. GESIDA 2014

Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014)

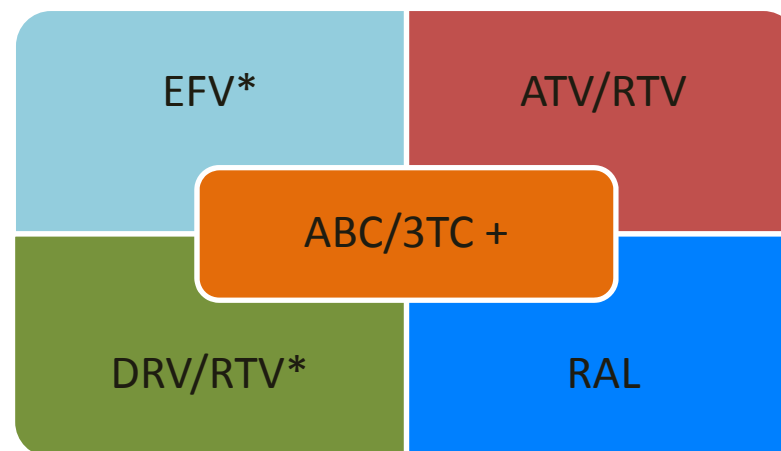
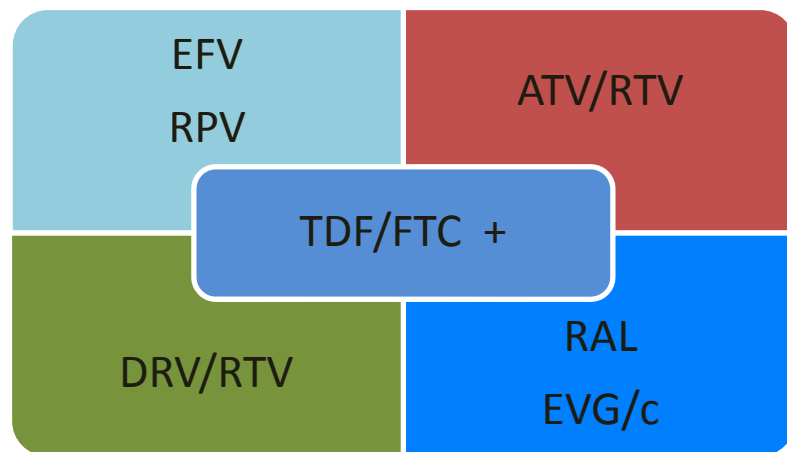
Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida*



3 ^{er} Fármaco	Pauta [‡]	Ensayos clínicos aleatorizados
Preferentes		
ITINN	TDF/FTC/EFV ^{1,2,3} TDF/FTC/RPV ^{2,3,4,5}	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE ECHO, THRIVE, STAR
IP/r	TDF/FTC+ATV/r ^{3,4} ABC/3TC+ATV/r ^{4,6,7} TDF/FTC+DRV/r ³	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103, GS-US-216-0104 ACTG 5202 ARTEMIS, FLAMINGO
InInt	ABC/3TC+DTG ^{6*} TDF/FTC+DTG ^{3*} TDF/FTC/EVG/COBI ⁸ TDF/FTC+RAL ³ ABC/3TC+RAL ⁶	SINGLE, FLAMINGO, SPRING-2 FLAMINGO, SPRING-2 GS-US-236-0102, GS-US-236-0103 STARMRK, QDMRK, SPRING-2 SPRING-2



OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA



*Pauta alternativa

¿QUÉ PACIENTE PARA TDF/FTC O ABC/3TC

Características	TDF/FTC	ABC/3TC
Eficaz en todos los estratos de CD4 y CV	SI	NO
Asociación con IAM según DAD	NO	SI
Coformulado	EFV/EVG/RPV	DTG
Activo frente al VHB	SI	NO
Asociado con disfunción renal	SI	NO
Asociado con deterioro de la DMO	+++	+
Necesario el HLA*B5701	NO	SI

Sax P, et al. N Engl J Med. 2009;361:2230-2240. Worm S, et al. J Infect Dis. 2010; 201:318-330. DHHS Guidelines. February 2013. Gallant J, et al. AIDS. 2008;22:2155-2163. McComsey G, et al. J Infect Dis. 2011;203:1791-1801. Martin A, et al. Clin Infect Dis. 2009;49:1591-1601. Durand M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57:245-253. 6. ABC/3TC [package insert]



¿QUÉ PACIENTE PARA EFV, RPV O IP/R?

Características	EFV	RPV	IP/r
Coformulado	SI	SI	NO
Eficaz en todos los estratos de CV y CD4	SI	NO	SI
Relacionado con la comida	NO	SI	NO
Tiempo de experiencia	+++	+	+++
Riesgo de resistencias cruzadas en FV	SI	SI	NO
Efectos adversos en SNC	SI	NO	NO
Incremento de lípidos	SI	NO	SI
Interacción con IBP o IH2	NO	SI	NO*
Recomendados en el embarazo	NO	--	SI

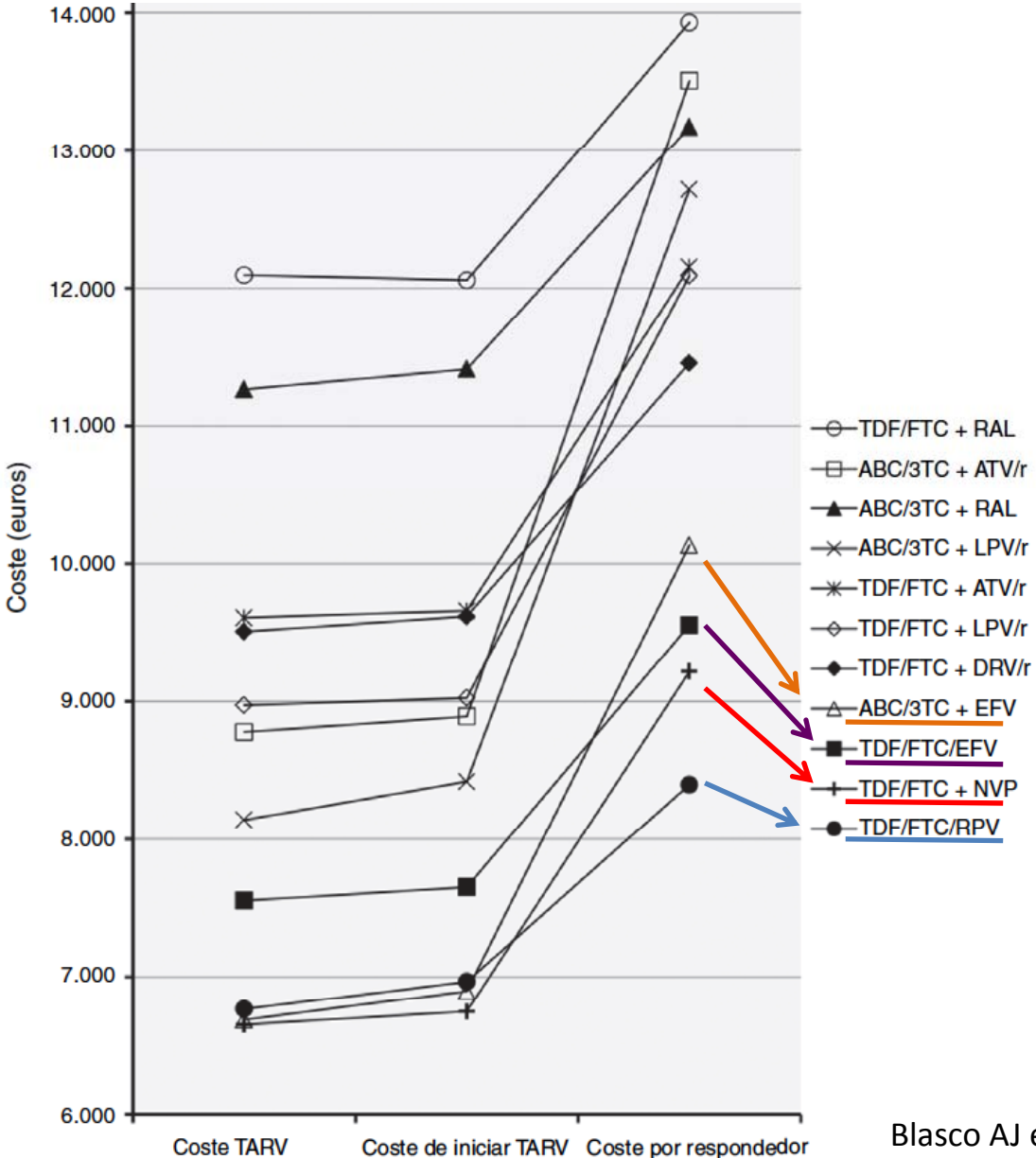
TDF/FTC/EFV [package insert]. Ribaldo HJ, et al. J Infect Dis. 2008;197:1006-1010. Gallant J, et al. N Engl J Med. 2006;354:251-260. DHHS Perinatal Guidelines. July 2012. Daar E, et al. Ann Intern Med. 2011;154:445-456. Cohen C, et al. Glasgow 2012. Abstract O425. Cohen C, et al. AIDS. 2013;27:939-950. DHHS Guidelines. February 2013. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655. 2. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397. Mocroft A, et al. AIDS. 2010;24:1667-1678. Atazanavir [package insert]. Darunavir [package insert].

¿QUÉ PACIENTE PARA RAL O EVG/c?

Características	RAL	EVG/COBI
Eficaz en todos los estratos de CD4 y CV	SI	SI
Pocos efectos adversos en SNC	SI	SI
Coformulado	NO	SI
Dosificación en QD	NO	SI
Pocas interacciones medicamentosas	SI	NO
Buen perfil lipídico	SI	SI
Monitorización de la función renal	NO	SI
Riesgo de resistencias cruzadas en FV	SI	SI
Necesidad de Booster	NO	SI

Rockstroh J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;63:77-85. Raltegravir [package insert]. Lennox J, et al. Lancet. 2009;374:796-806. Eron JJ Jr, et al. Lancet Infect Dis. 2011;11:907-915. Zolopa A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;63:96-100. Sax PE, et al. Lancet. 2012;379:2439-2448. DeJesus E, et al. Lancet. 2012;379:2429-2438. DeJesus E, et al. IAS 2007. Abstract TUPEB032. TDF/FTC/EVG/COBI [package insert].

EL COSTE EFICACIA DEL TAR TAMBIÉN ES IMPORTANTE



INDIVIDUALIZACIÓN DEL TAR

1

- ¿Qué nos dicen las guías?

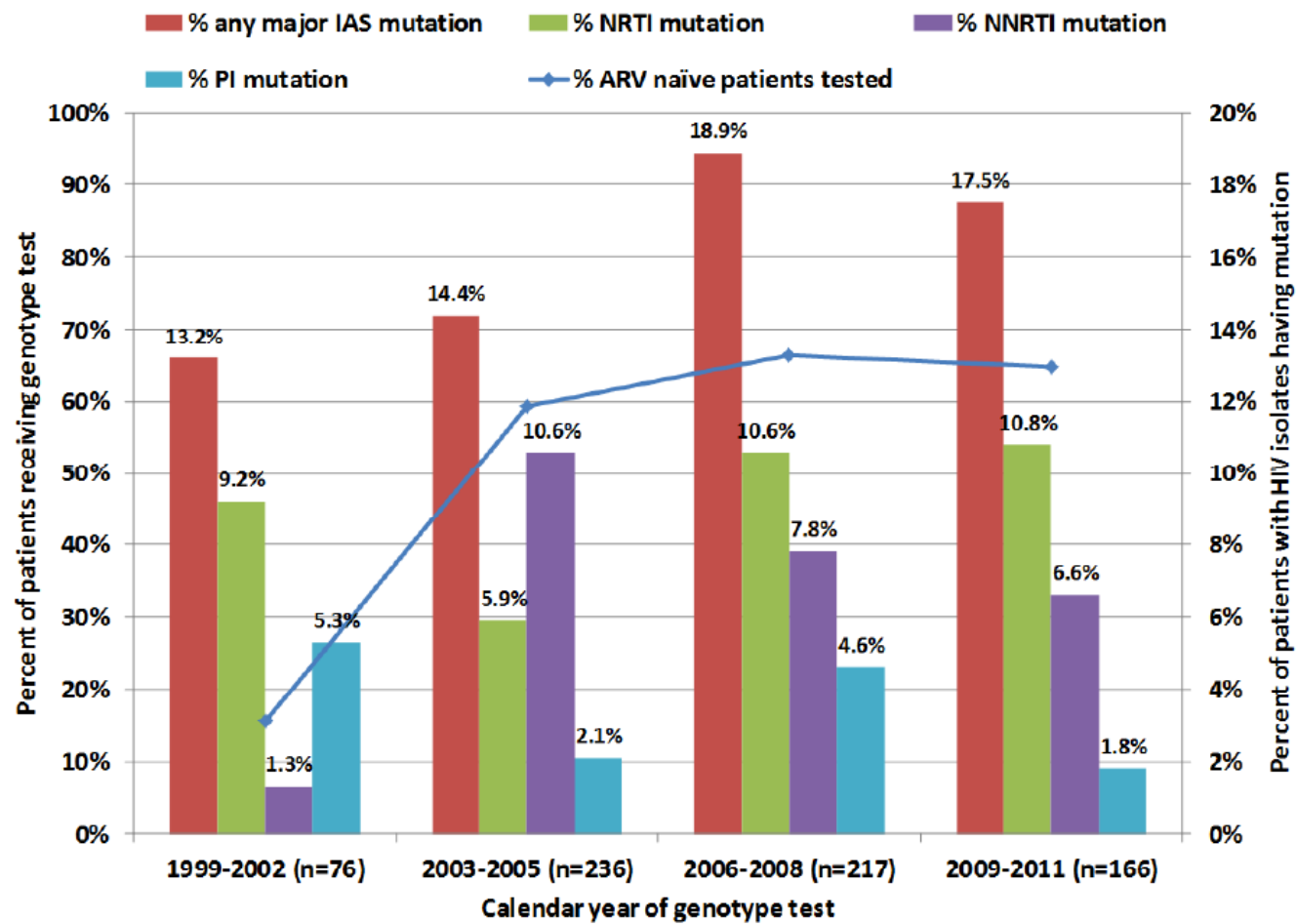
2

- Individualización en pacientes naive

Diagnóstico tardío
Carga Viral > 100.000 c/ml
Paciente con otras terapias
Mujer embarazada

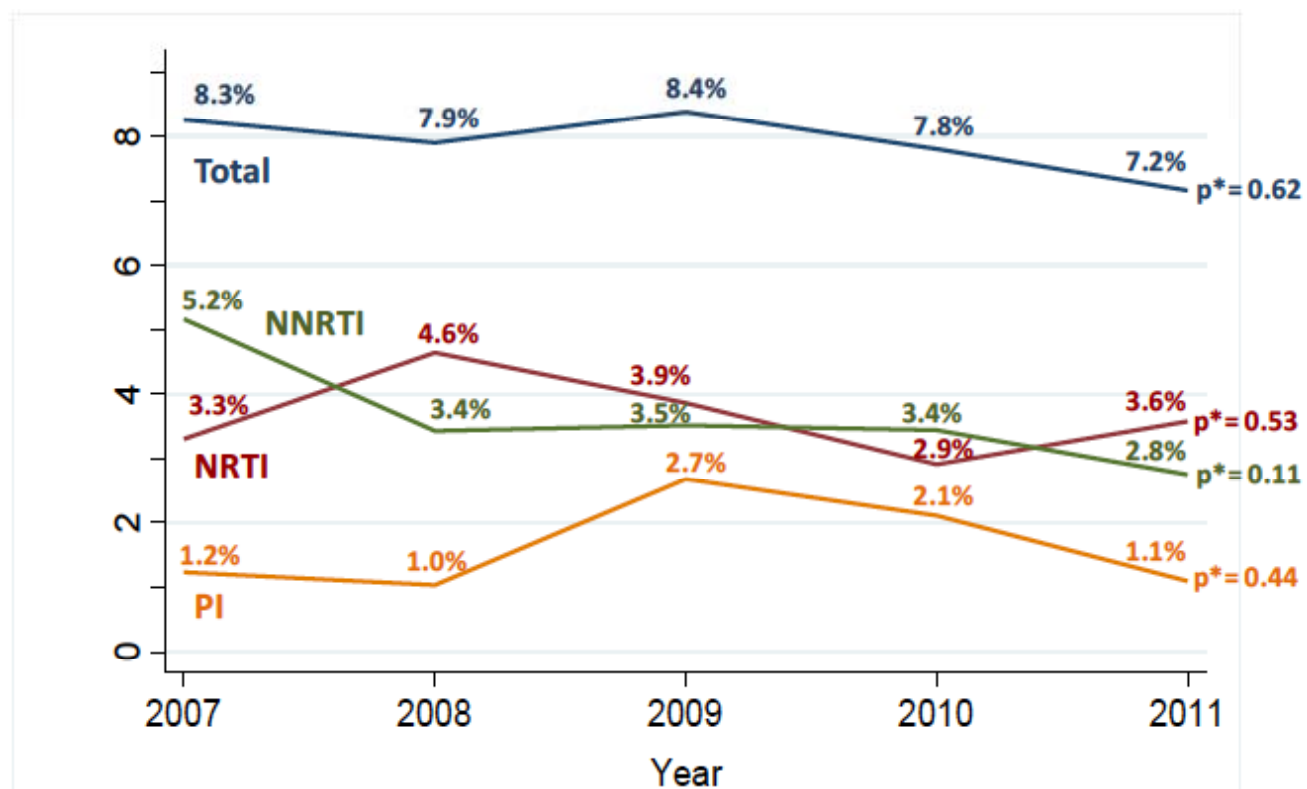
RESISTENCIAS PRIMARIAS EN HOPS

Prevalencia de mutaciones mayores (IAS-USA) en 1.484 pacientes naive, 1999-2011



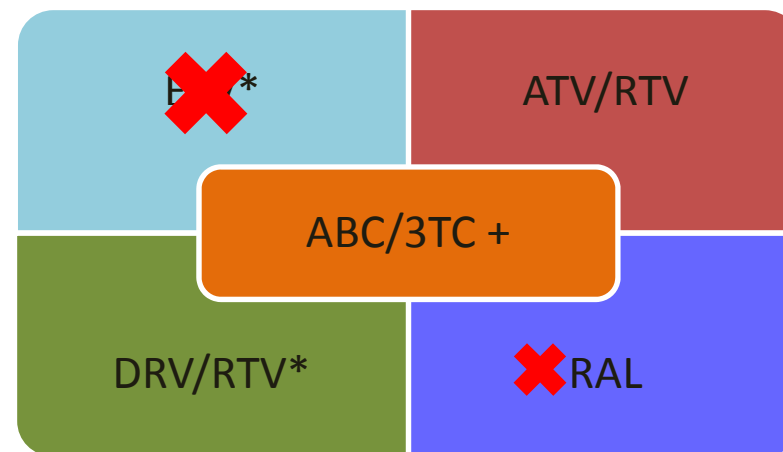
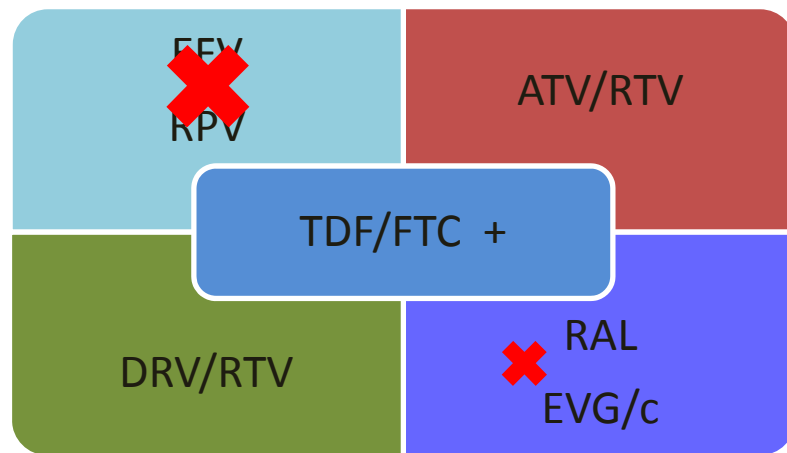
RESISTENCIAS PRIMARIAS EN CORIS

- Datos de 23 centros (2.827 pacientes)
- Prevalencia de R primarias 7,9%. AN: 3,6%. NAN: 3,5%. IP: 1,8%. MR: 0,9% (1,4% en 2007; 0% en 2011, $p=0,04$)



OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA

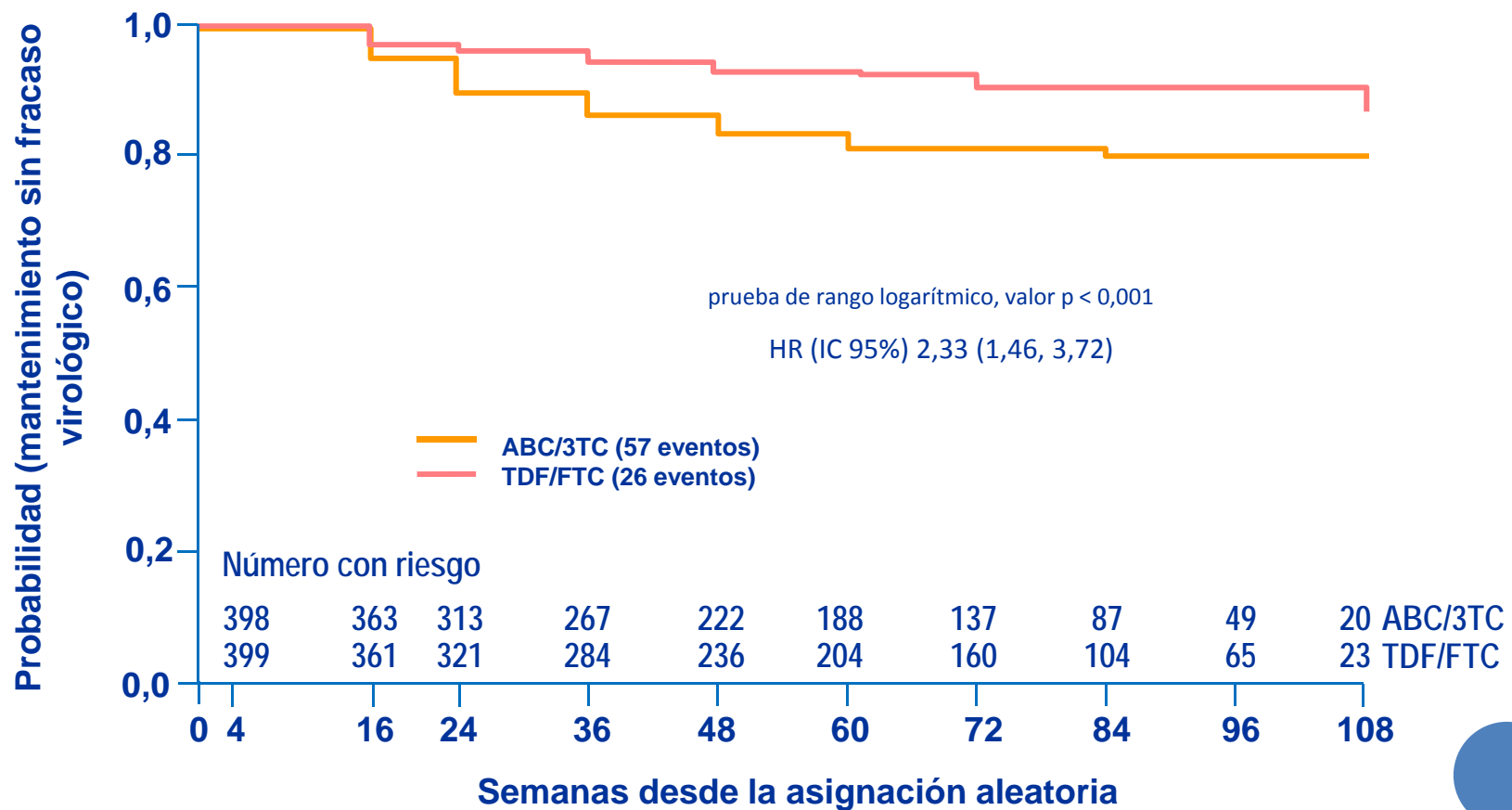
DIAGNÓSTICO TARDÍO: NO SE DISPONE DE RESISTENCIAS



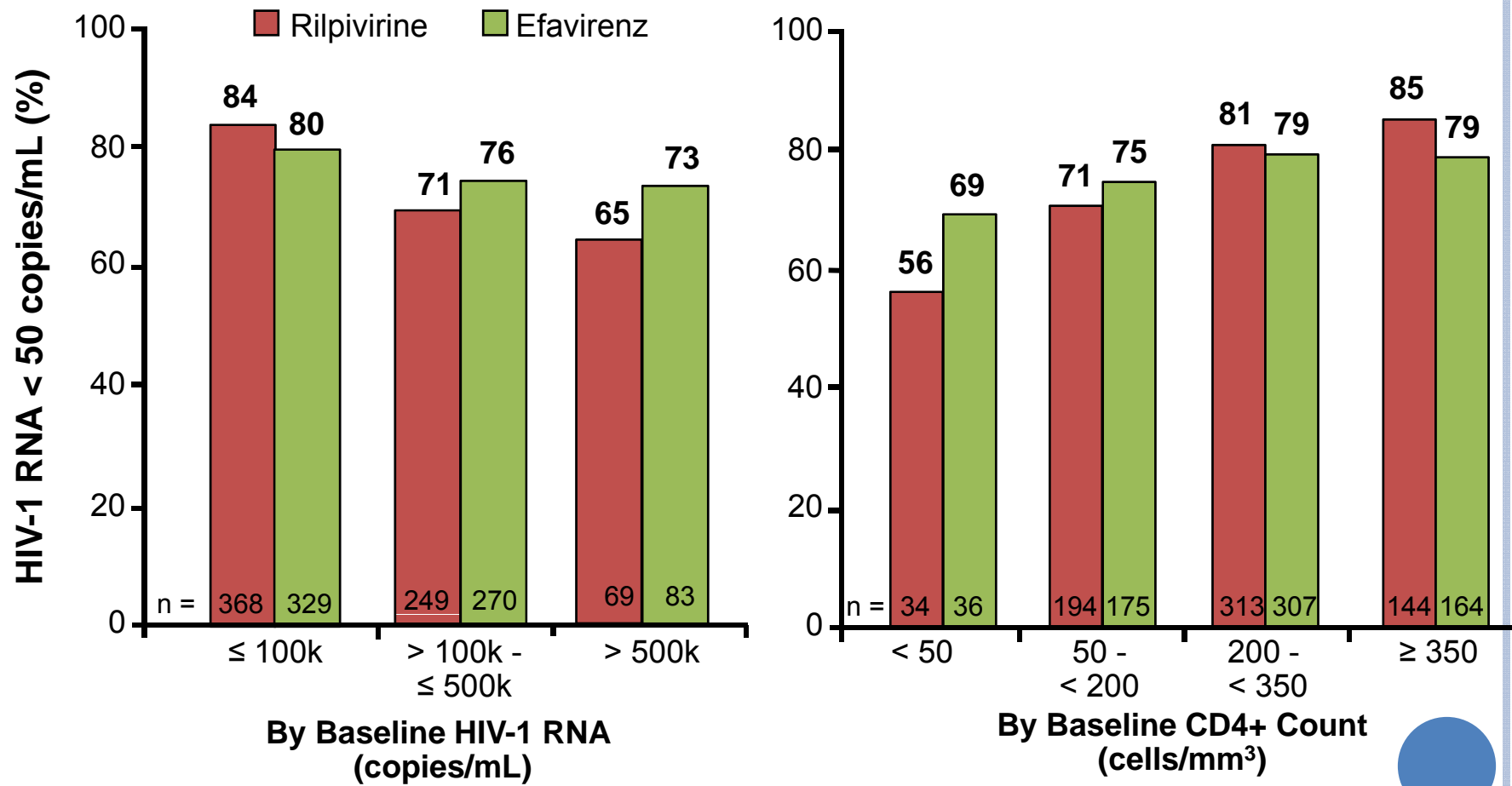
*Pauta alternativa

ESTUDIO ACTG5202: ABC+3TC TIENE MENOS POTENCIA EN PACIENTES CON CVP ALTA

Tiempo hasta fracaso virológico en pacientes con niveles basales de ARN-VIH \geq 100.000 copias/mL tratados con ABC/3TC frente a TDF/FTC (análisis ITT)

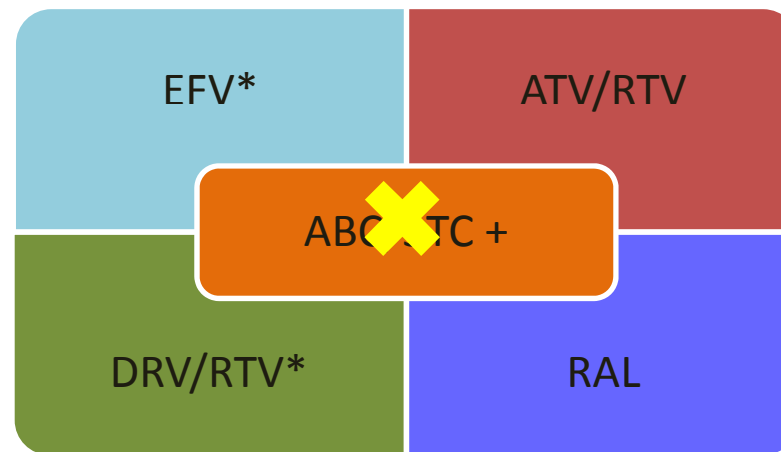
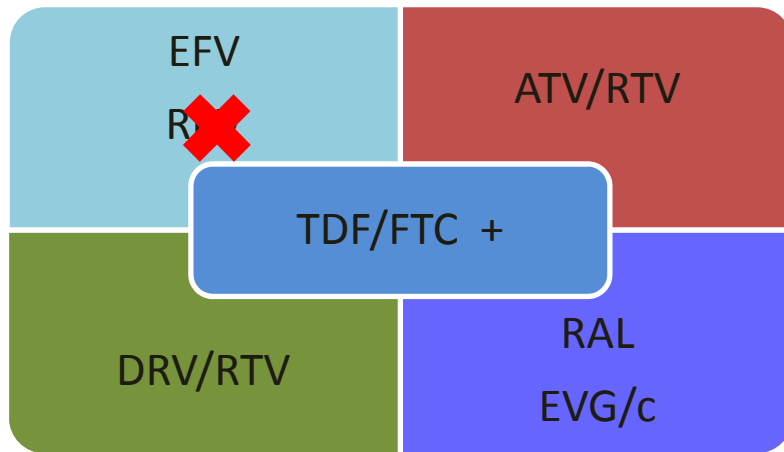


ECHO/THRIVE Post Hoc Analysis: Wk 96 Efficacy By Baseline VL AND CD4+ COUNT



OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA

PACIENTE CON CV > 100.000 c/ML



*Pauta alternativa

DRUG-DRUG INTERACTIONS WITH FIRST-LINE ART AND LIPID-LOWERING THERAPY

Antiretroviral	Contraindicated	Valorar Dosis	No ajuste de dosis
RPV ^[1]			Atorvastatin
EVG/COBI/TDF/FTC ^[1]	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	
DTG ^[2]			
ATV/RTV ^[1]	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
DRV/RTV ^[1]	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
EFV ^[1]		Atorvastatin Simvastatin Pravastatin Rosuvastatin	
RAL ^[1]			

1. DHHS Adult Guidelines. February 2013. 2. Dolutegravir [package insert].

DRUG-DRUG INTERACTIONS WITH ACID-REDUCING MEDICATIONS AND NEWER ARVs

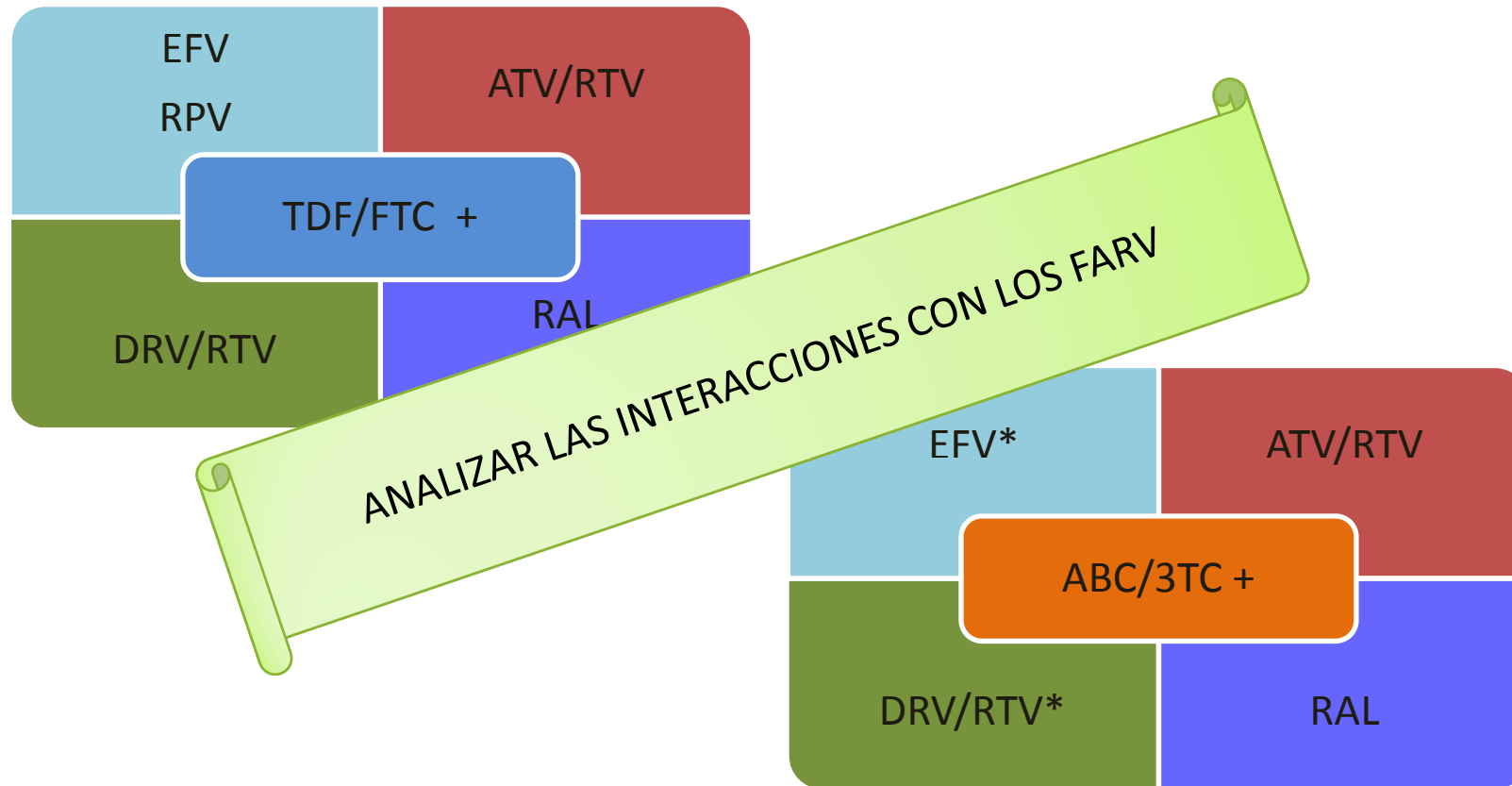
ARV	Antacids	H2-Receptor Antagonists	Proton Pump Inhibitors
RPV ^[1]	Give antacids at least 2 hrs before or at least 4 hrs after RPV	Give H2-receptor antagonists at least 12 hrs before or at least 4 hrs after RPV	Contraindicated
EVG/COBI TDF/FTC ^[1]	Separate EVG/COBI/FTC/TDF and antacid administration by > 2 hrs	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions
DTG ^[2]	DTG should be given 2 hrs before or 6 hrs after taking medications containing polyvalent cations		No clinically relevant interactions



1. DHHS Adult Guidelines. February 2013. 2. Dolutegravir [package insert].

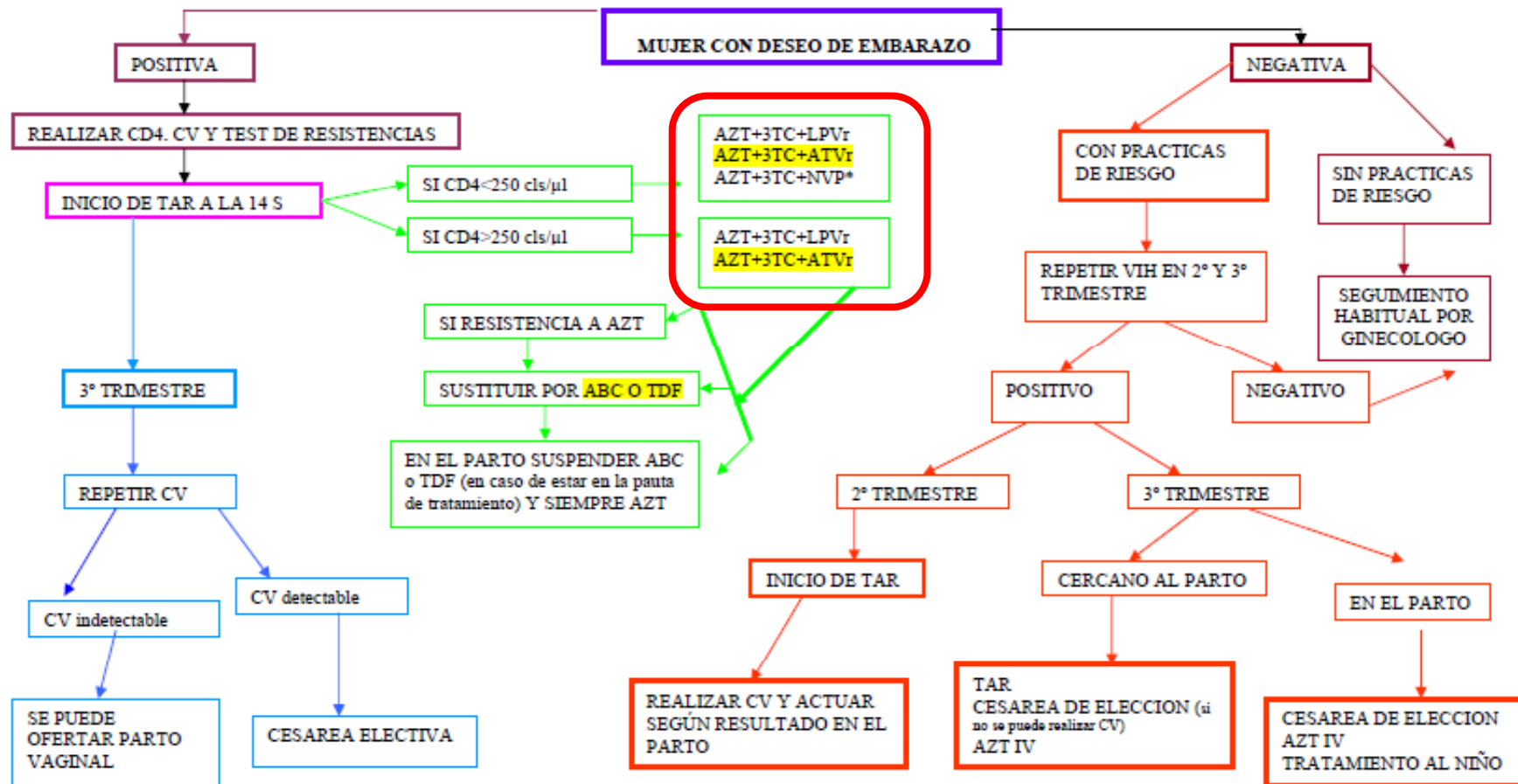
OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA

PACIENTE CON OTRAS TERAPIAS



*Pauta alternativa

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA MUJER EMBARAZADA CON INFECCIÓN DE VIH



* Siempre que no se pueda utilizar la pauta con LPVr o ATVr

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TAR

1

- ¿Qué nos dicen las guías?

2

- Individualización en pacientes naive

3

- Pacientes naive mayores o con comorbilidad

F. R. para disfunción renal
F.R. para alteración DMO
FRCV
Hepatitis C

NUESTROS PACIENTES AFORTUNADAMENTE ESTAN ENVEJECIENDO

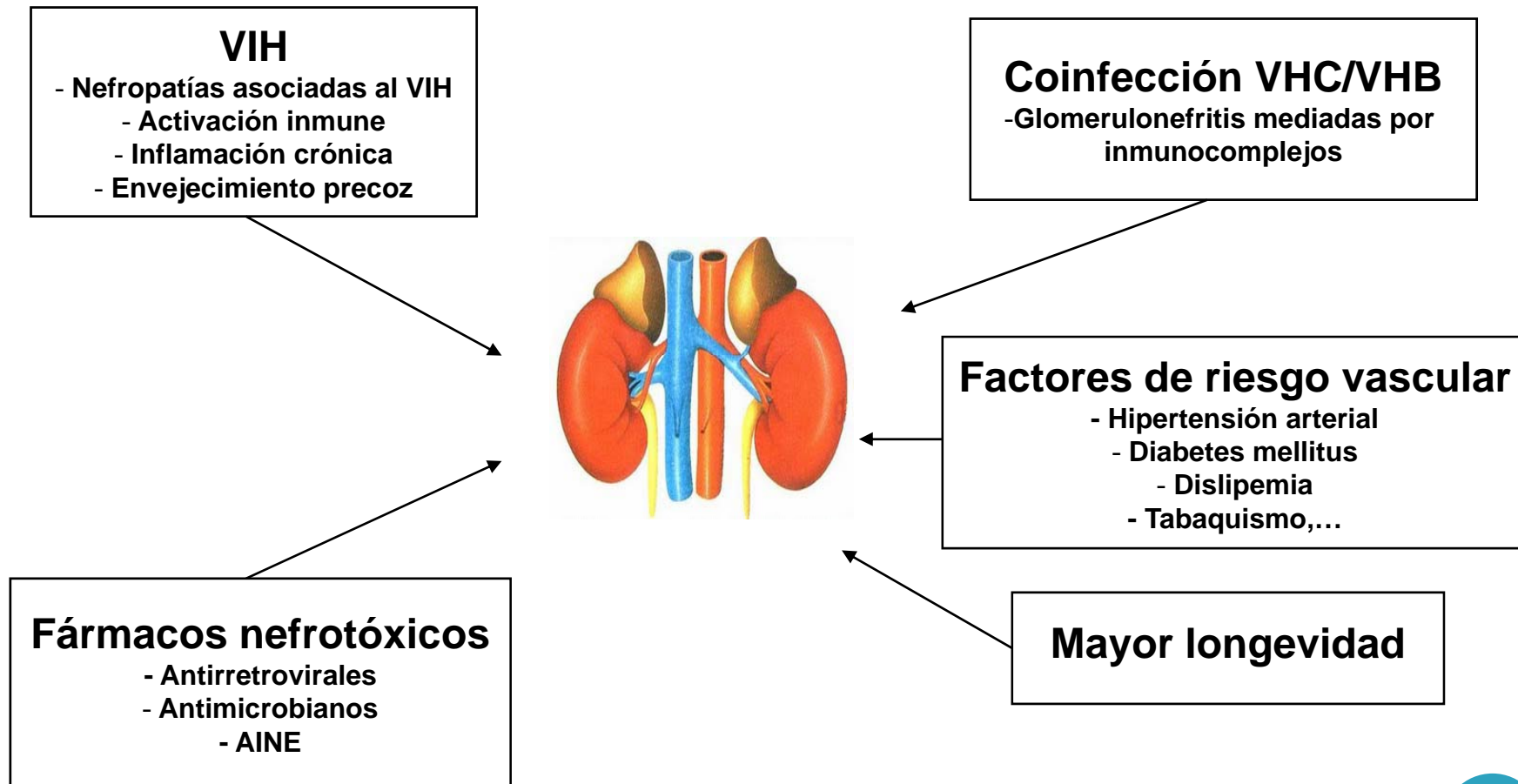


La población VIH+ está **ENVEJECIENDO** considerablemente:

- **↑** Comorbilidades asociadas a la edad (HTA, ECVA, ERC, **↓** DMO, etc.)
- **↑** Nº fármacos para tratarlas (interacciones con ARV, suma de EE.AA)



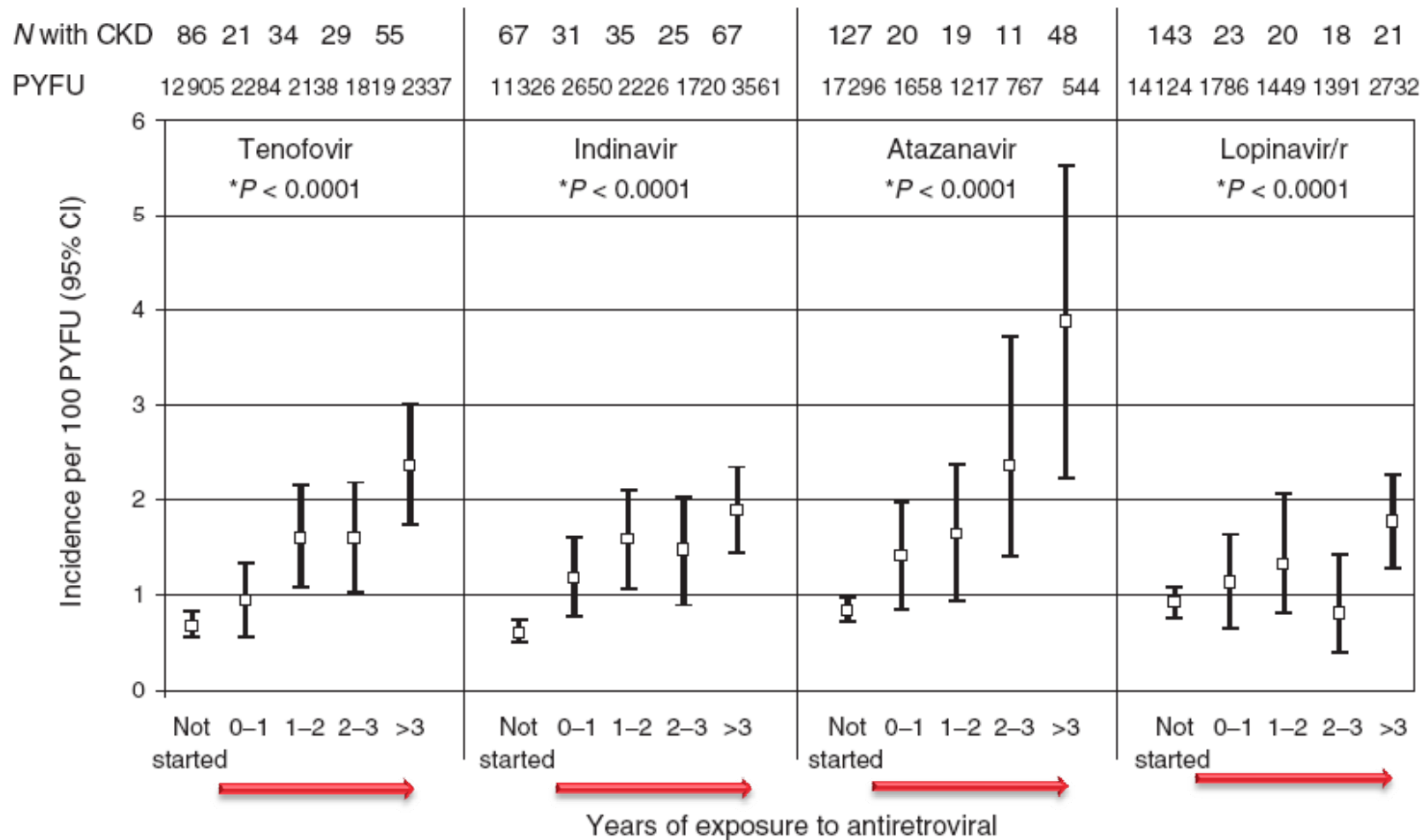
PRINCIPALES CAUSAS DE ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH



- Macroft A. AIDS 2007;21:119-27
- Gutierrez F et al. Renal disorders associated with HIV infection and antiretroviral treatment. AIDS 2008, 22: 1-94
- Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de las alteraciones renales en el paciente con infección por VIH. GESIDA/PNS 2009

COHORTE EUROSIDA

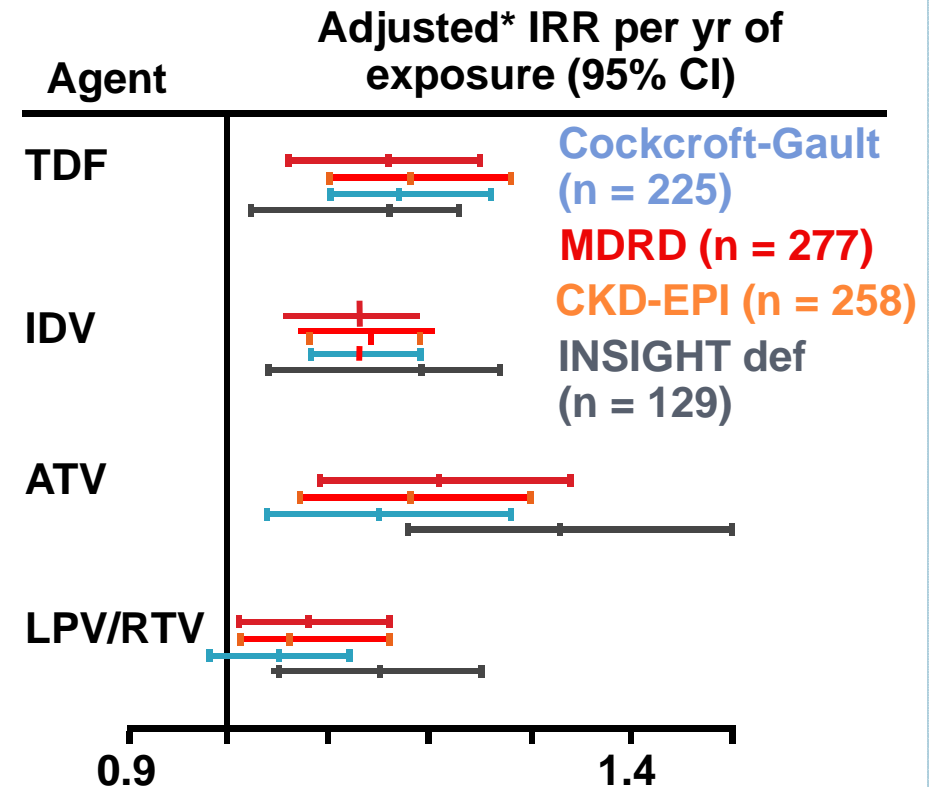
EXPOSICIÓN ACUMULADA A ARV Y RIESGO DE ERC



COHORTE EUROSIDA

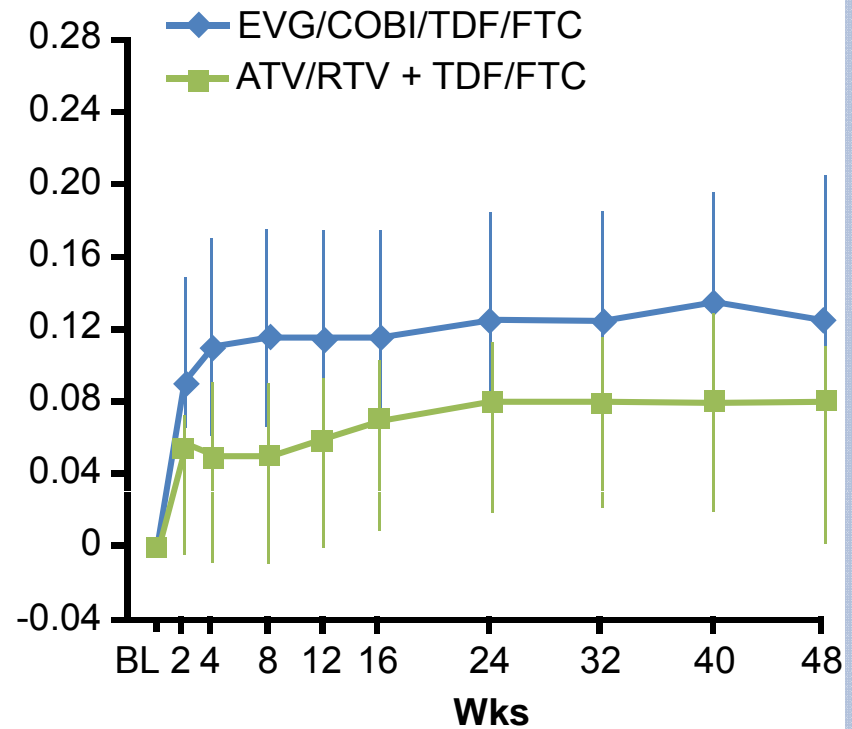
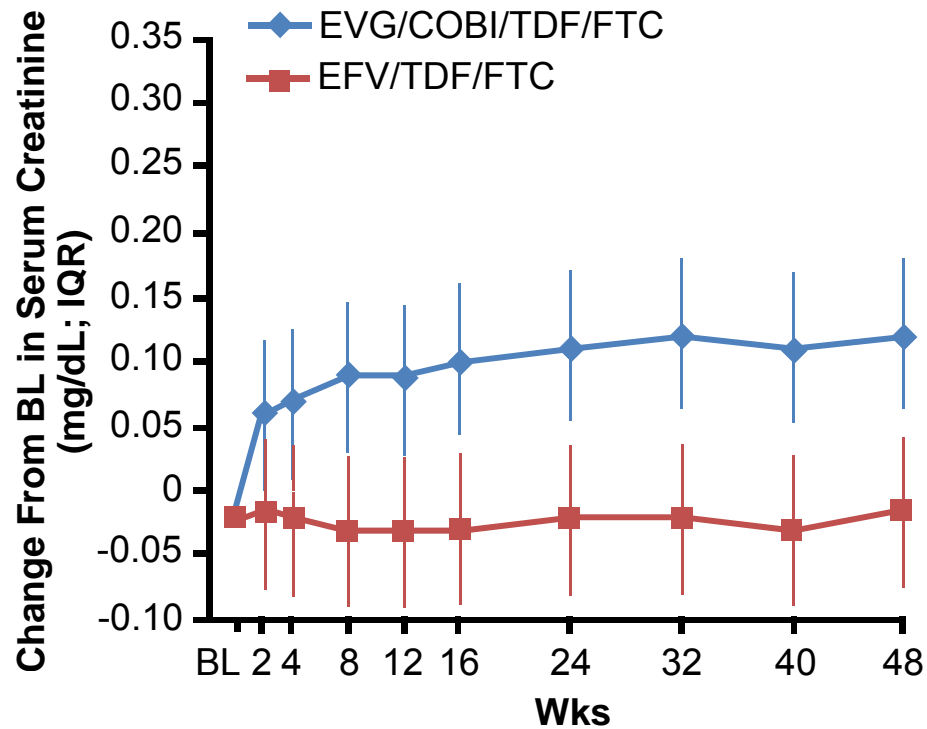
EXPOSICIÓN ACUMULADA A ARV Y RIESGO DE ERC

- Exposición acumulada a TDF, IDV,ATV y LPV/r se asocian con mayor riesgo de ERC (los resultados con LPV/r son menos claros)
- El riesgo de ERC después de interrumpir TDF permanece elevado durante 1 año
 - Hasta 12 meses: IRR 4.05 (2.51-6.53)
 - Después de 12 meses: IRR 1.12 (0.63-1.99)
- El riesgo de ERC después de interrumpir ATV or LPV/RTV es similar al de los pacientes nunca expuestos



*Adjusted for baseline eGFR, AIDS during follow-up, use of nephrotoxic drugs, current CD4+, age, VL, any CV event, arterial hypertension, diabetes, HCV coinfection, non-AIDS malignancy, and patient sex.

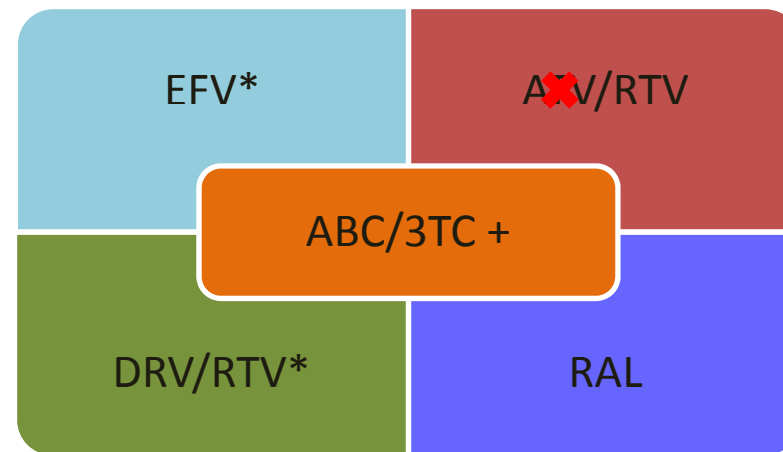
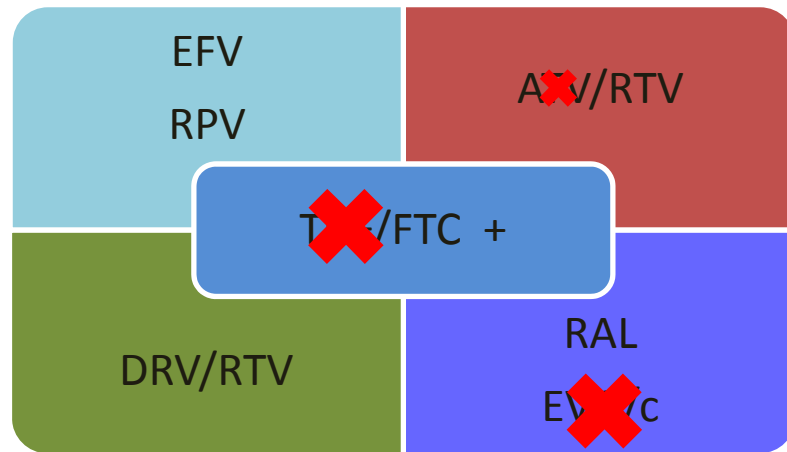
EVG/COBI/TDF/FTC vs EFV OR ATV/RTV: CREATININE CHANGES



- Cobicistat is associated with reduced active secretion of creatinine in the renal tubules leading to initial rises in creatinine levels

OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA

F.R. DISFUNCIÓN RENAL

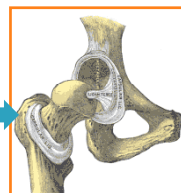


*Pauta alternativa

FACTORES DE RIESGO DE DISMINUCIÓN DE LA DMO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

SIMILARES A LO DESCRITO EN POBLACIÓN GENERAL

- **Edad**
- **Menopausia**
- **Tabaco**
- **Alcohol**
- **Inactividad física**
- **Bajo peso (IMC<20)**
- **Fx previas por fragilidad**
- **AF (padres) de fractura de cadera**
- **Escasa ingesta de calcio**
- **Déficit vit D**
- **Fármacos (corticoides, antiepilépticos,..)**
- **Mayor tendencia a las caídas**
- **Malnutrición**
- **Hipogonadismo**
- **Hiperparatiroidismo**
- **Hipertiroidismo**
- **Insulinorresistencia. Diabetes**
- **Malabsorción. EII**
- **Hepatopatías crónicas**
- **Riesgo de fractura a los 10 años FRAX >3% cadera o >20% en cualquier localización**



Relacionados con la infección VIH

- Duración de la infección
- SIDA previo
- Nadir de CD4 < 200/mm³
- Activación Inmune
- Inflamación crónica

Relacionados con el TAR

- TARGA
- TDF
- IP

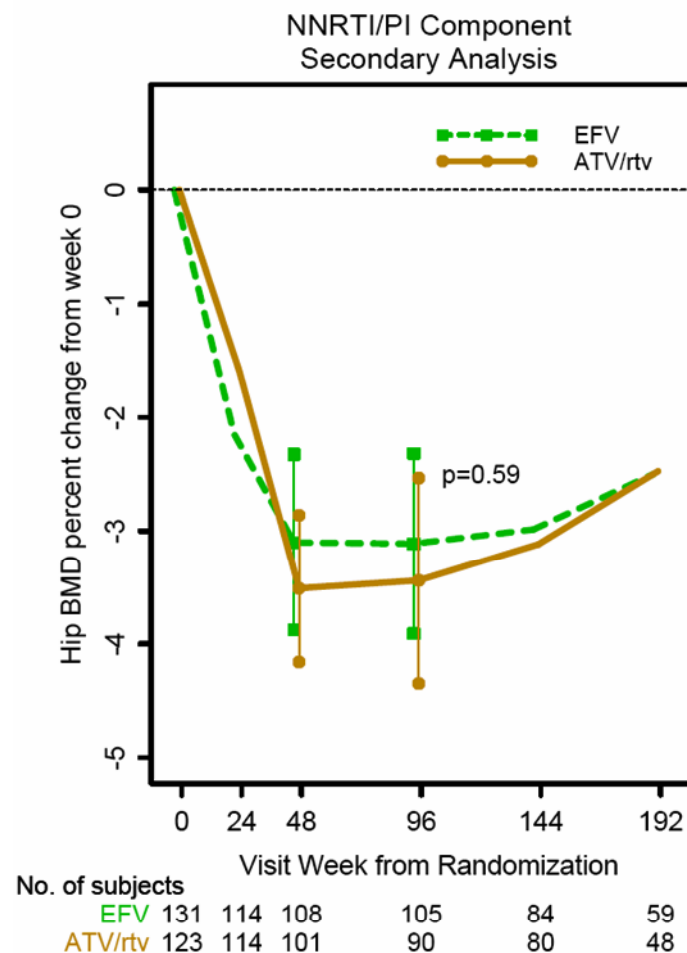
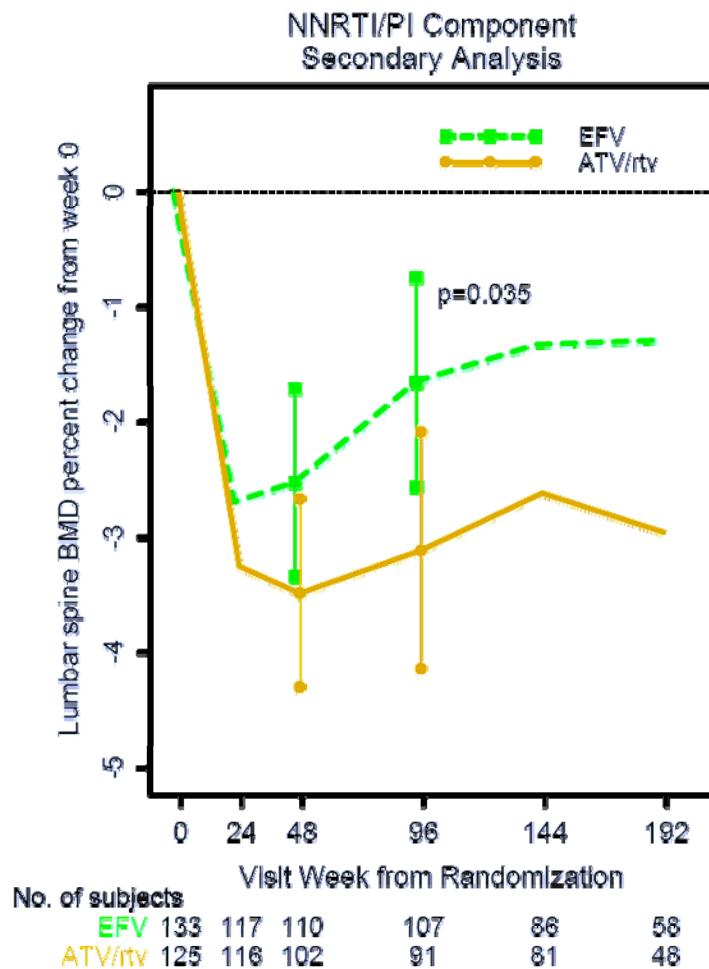
Comorbilidades

- Coinfección VHC
- Uso prolongado de opiáceos

PAUTAS CON IP vs NAN

ACTG A5224s: EFV vs ATV/R

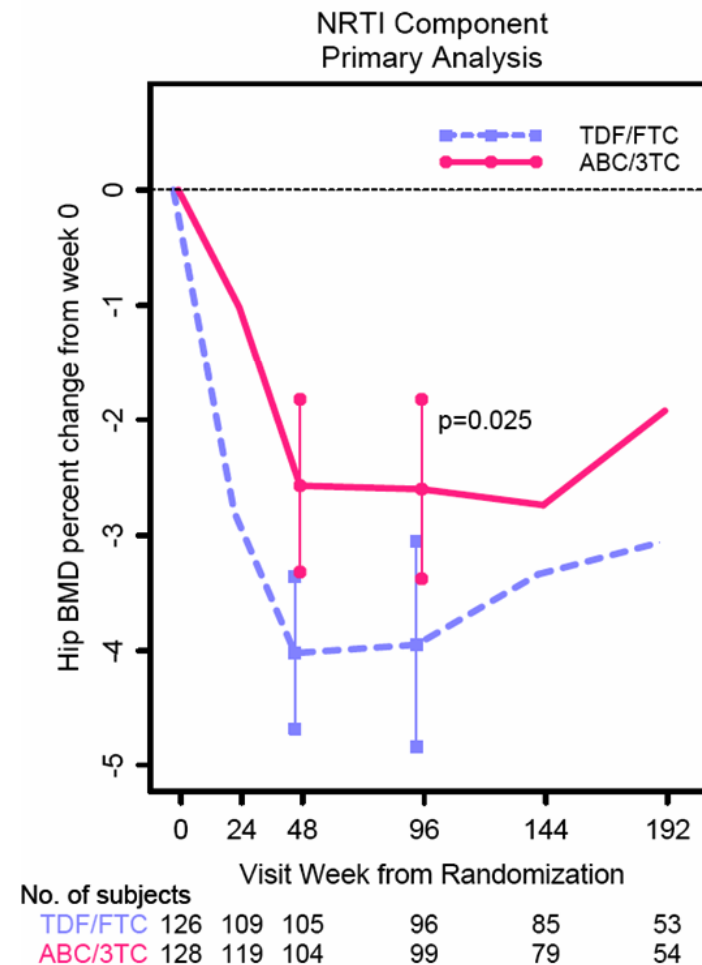
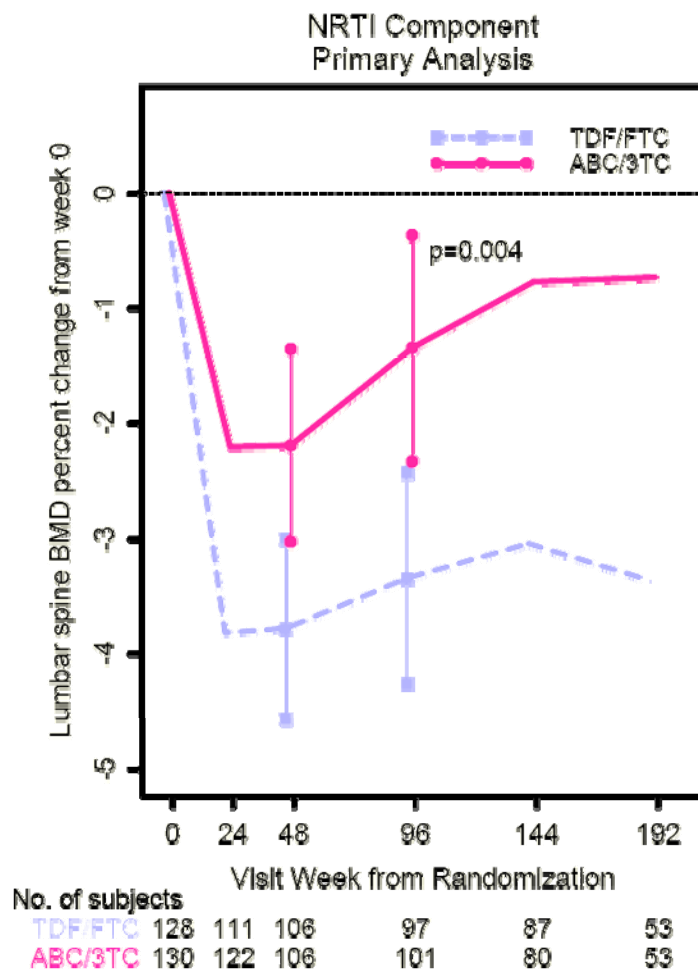
Media (IC 95%) % cambio de la DMO de la cadera y columna (ITT)



PAUTAS CON TDF VS SIN TDF

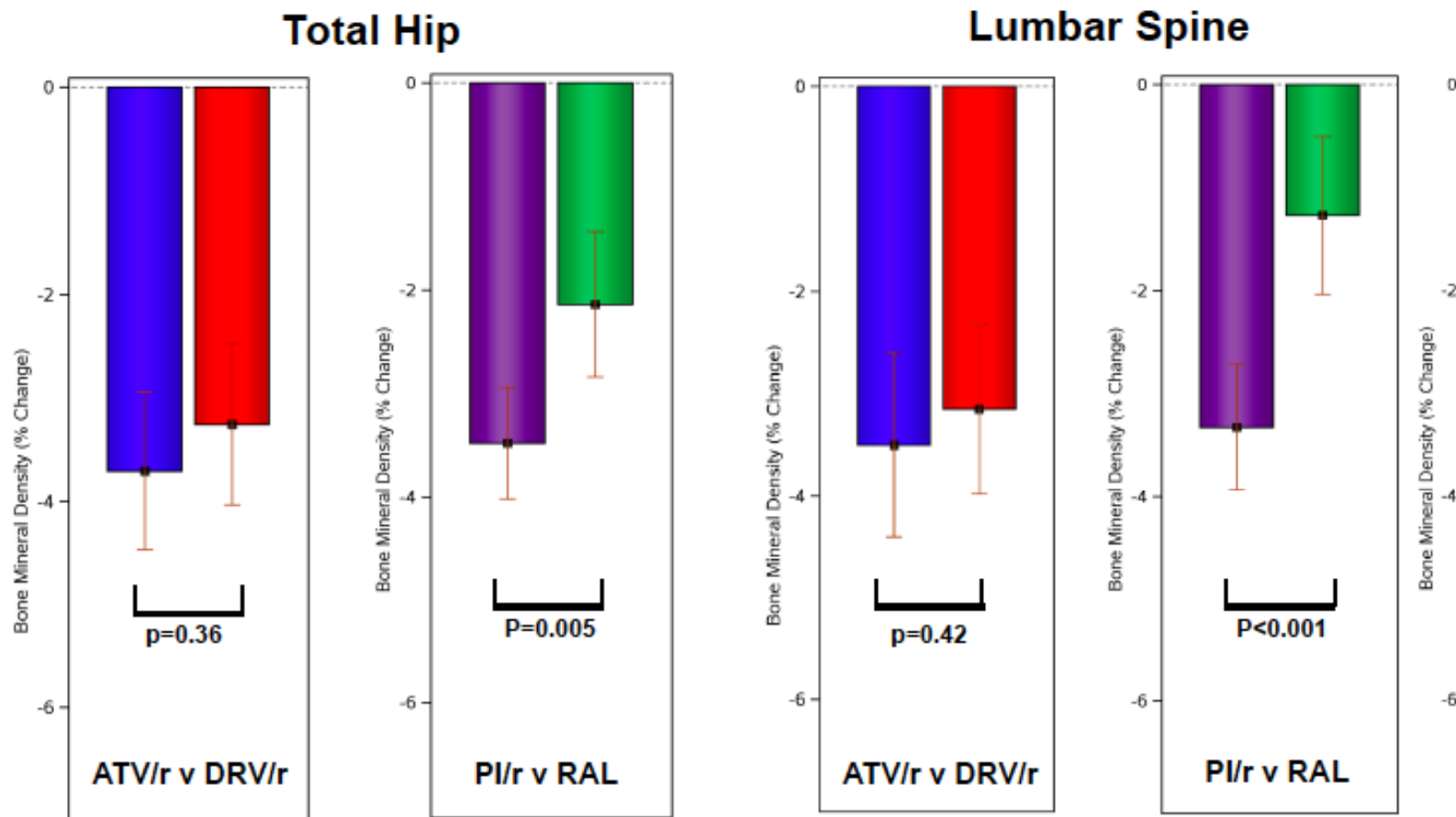
ACTG A5224S: CAMBIOS EN LA DMO

Media (IC 95%) % cambio de la DMO de la columna y cadera (ITT)



SUBESTUDIO DEL ACTG A5257. RAL TIENE MENOR IMPACTO EN EL DESCENSO DE LA DMO QUE LOS IP/r

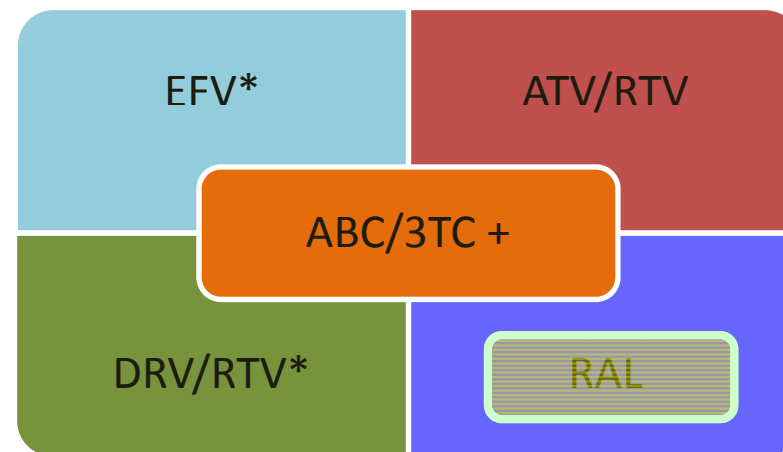
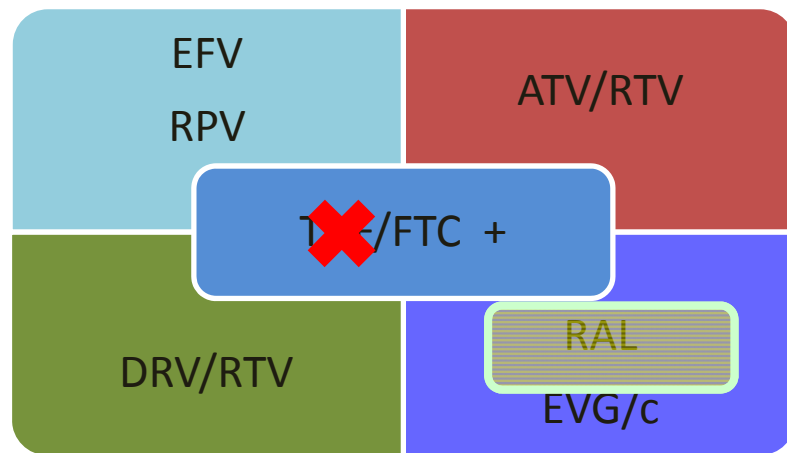
Mean Percentage Change in BMD over 96 Weeks by Treatment Regimen*



*error bars represent 95% confidence intervals



OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA F.R. ALTERACIÓN DE LA DMO



*Pauta alternativa

LIPID COMPARISONS IN CLINICAL TRIALS

ARV	Comparisons
RPV ^[1]	vs EFV at Wk 48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Smaller changes in TC, HDL-C, LDL-C, TG (all $P < .0001$)
COBI ^[2]	vs RTV at Wk 48 when combined with ATV <ul style="list-style-type: none"> ▪ Similar changes in lipids in all fractions
EVG/COBI TDF/FTC ^[3-5]	vs EFV at Wk 48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Smaller changes in TC ($P < .001$), HDL-C, LDL-C (both $P = .001$) ▪ Similar changes in TG between arms vs ATV/RTV at Wk 48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Similar changes in TC, HDL-C, LDL-C ▪ Smaller change in TG ($P = .006$)
DTG ^[6]	vs RAL at Wk 48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Similar small changes in lipids in all fractions vs EFV at Wk 48 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Smaller changes in TC, HDL-C, LDL-C

1. Cohen C, et al. AIDS. 2013;27:939-950. 2. Gallant J, et al. J Infect Dis. 2013;208:32-39. 3. Sax P, et al. Lancet. 2012;379:2439-2448. 4. DeJesus E, et al. Lancet. 2012;379: 2429-2438. 5. Sax P, et al. CROI 2012. Abstract 101. 6. Dolutegravir [package insert].

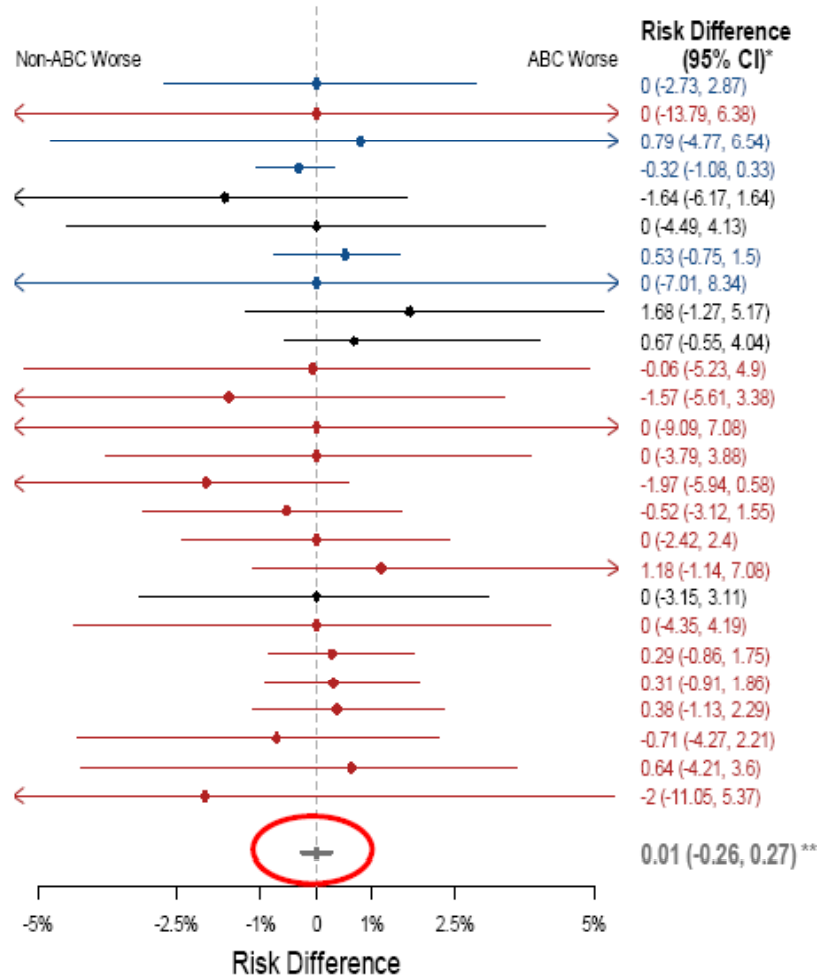


FDA META-ANALYSIS

NO ASSOCIATION BETWEEN ABC AND MI

Study	ABC	Non-ABC
ACTG 368 ^{xviii}	0/140 (0%)	0/143 (0%)
COL30305	0/58 (0%)	0/29 (0%)
ACTG 372A ^{xvix}	4/116 (3.45%)	3/113 (2.65%)
ACTG A5202 ^{xx}	2/923 (0.22%)	5/925 (0.54%)
ABCDE	0/115 (0%)	2/122 (1.64%)
FIRST	0/93 (0%)	0/89 (0%)
ACTG 5095 ^{xxi}	6/758 (0.79%)	1/376 (0.27%)
ACTG A5110 ^{xxi}	0/48 (0%)	0/53 (0%)
STEAL	4/178 (2.25%)	1/175 (0.57%)
NEFA	1/149 (0.67%)	0/311 (0%)
CNAF3007	1/96 (1.04%)	1/91 (1.1%)
CNA30017	0/80 (0%)	2/127 (1.57%)
ESS40003	0/51 (0%)	0/44 (0%)
CNAA3006	0/102 (0%)	0/103 (0%)
NZTA4002	0/150 (0%)	3/152 (1.97%)
CNA109586	0/192 (0%)	1/193 (0.52%)
CNAB3014	0/165 (0%)	0/164 (0%)
ESS40002	1/85 (1.18%)	0/166 (0%)
BIOCOMBO	1/167 (0.6%)	1/166 (0.6%)
CNAB3002	0/91 (0%)	0/93 (0%)
EPZ104057	1/343 (0.29%)	0/345 (0%)
CNA30024	1/324 (0.31%)	0/325 (0%)
CNAC3005	1/262 (0.38%)	0/264 (0%)
ESS100327	0/137 (0%)	1/141 (0.71%)
CNAC3003	1/156 (0.64%)	0/80 (0%)
CNAB3001	0/49 (0%)	1/50 (2%)

Mantel-Haenszel



* Exact 95% CIs of the Risk Difference

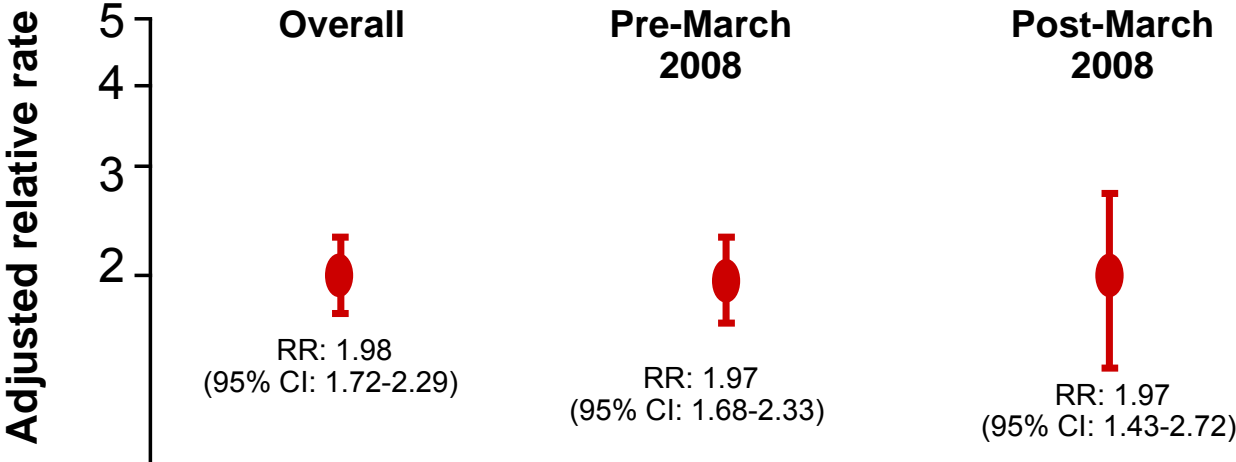
** CI Based on MH-RD Methodology (Greenland and Robbins, 1985)

GSK Trial
NIH Trial
Academic Trial



D:A:D STUDY: CONTINUED EVIDENCE FOR AN ASSOCIATION BETWEEN ABACAVIR AND MYOCARDIAL INFARCTION RISK

Adjusted* relative rate (RR) for MI in those currently receiving ABC ($P < 0.001$) overall and stratified by calendar period



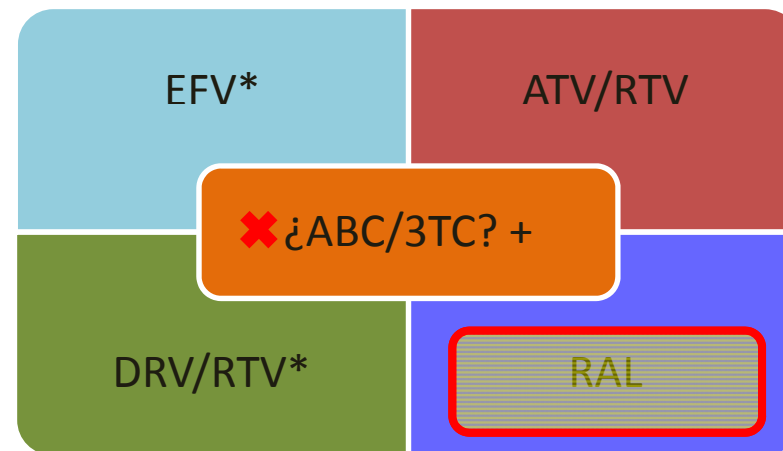
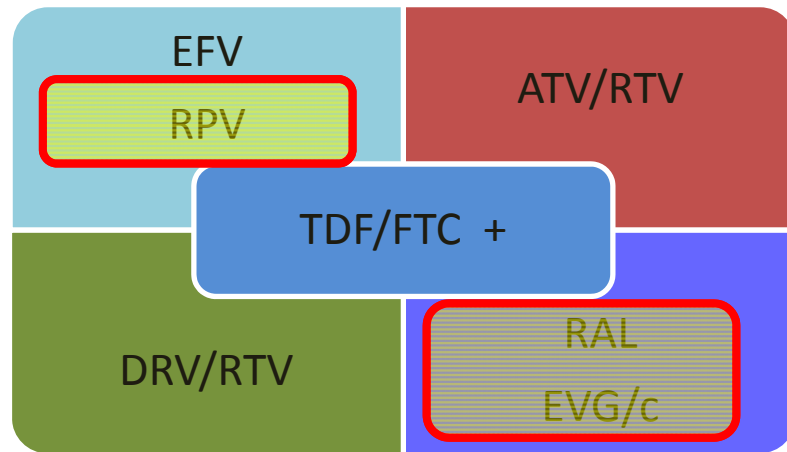
*Adjusted for causal pathway, including diabetes, lipids, blood pressure, use of anti-hypertensive drugs or ACE inhibitors, glucose, CVD risk, weight loss/gain and creatinine all as time-variant covariates.

Not currently on ABC			
Events/PY	600/295,642	425/169,417	175/126,225
Rate (95% CI)/100 PY	0.20 (0.19, 0.22)	0.25 (0.23, 0.28)	0.14 (0.12, 0.16)
Currently on ABC			
Events/PY	341/71,917	247/40,833	94/31,084
Rate (95% CI)/100 PY	0.47 (0.42, 0.52)	0.61 (0.53, 0.68)	0.30 (0.24, 0.36)

Current use of ABC still associated with 98% increase in MI rate, despite channeling bias away from ABC in patients with moderate/high risk for CVD disease

OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA

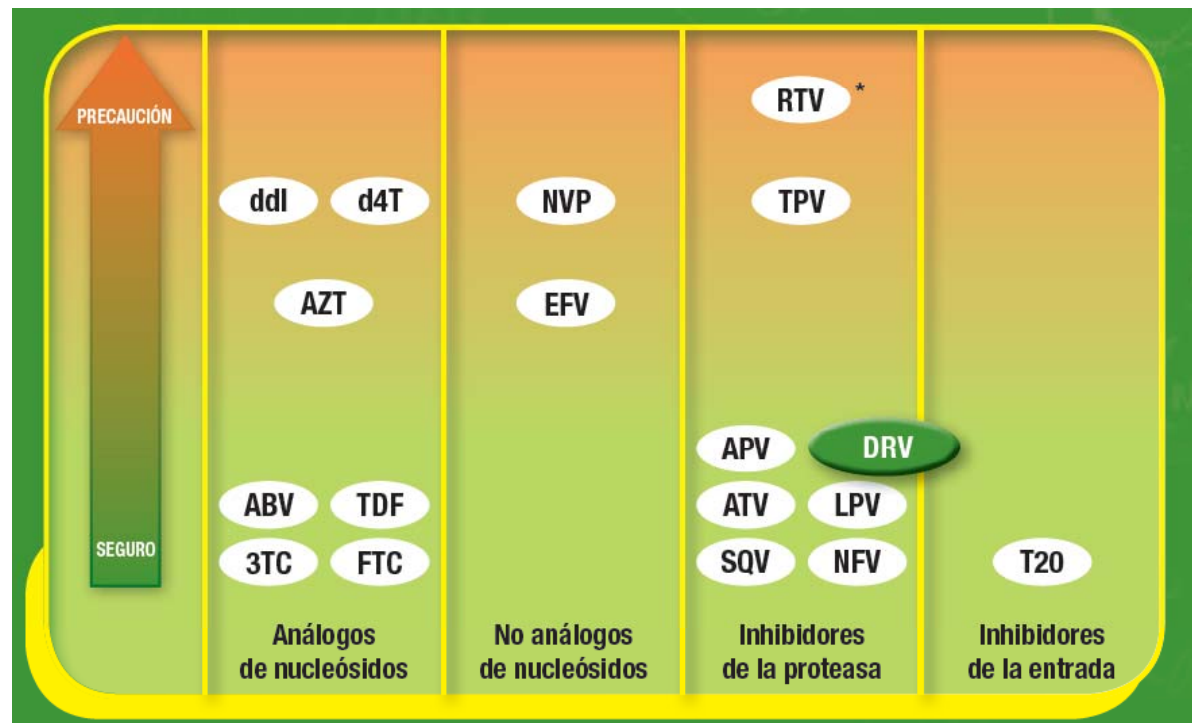
FACTORES DE RCV



*Pauta alternativa

RECOMENDACIONES DE TAR EN EL PACIENTE COINFECTADO

No se contraindica ningun FAR en caso de coinfeccion con VHC o VHB si la función hepática está preservada (B-II), **pero se debe priorizar el uso de los que tienen el menor potencial de hepatotoxicidad (C-III)**¹



Al igual que en todos los pacientes, **elegir tratamientos cómodos que se adapten a las necesidades del paciente** (perfil de paciente coinfectado)



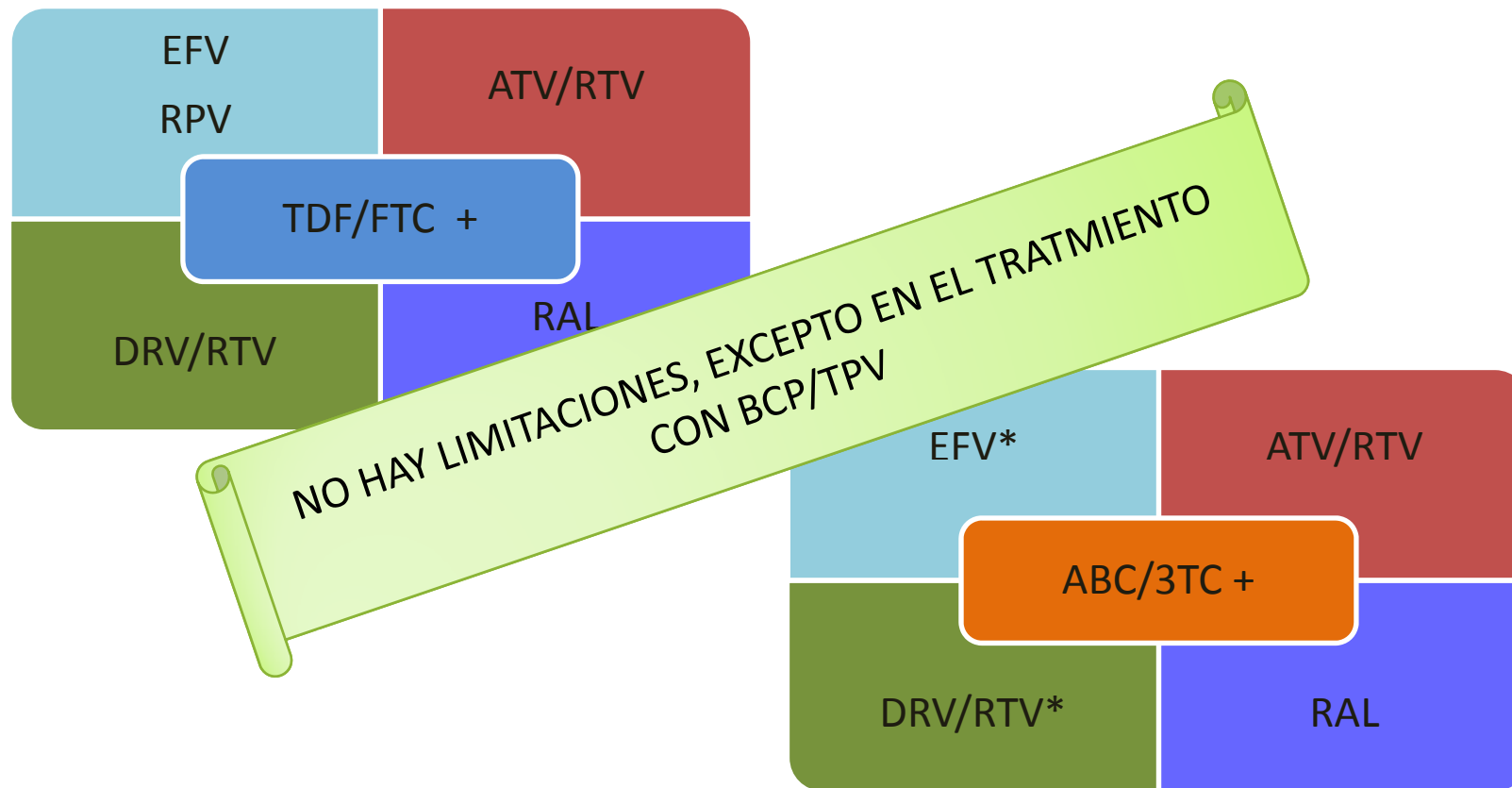
COINFECCIÓN VIH/VHC

COADMINISTRACIÓN DE BOC Y TVR CON TAR

Antiretroviral	Interactions With Boceprevir	Interactions With Telaprevir
RPV ^[1,2]	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions
EVG/COBI TDF/FTC ^[3]	No data	No clinically relevant interactions
DTG ^[4]	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions
ATV/RTV ^[5]	Coadministration not recommended	Coadministration not recommended
DRV/RTV ^[5]	Coadministration not recommended	Coadministration not recommended
EFV ^[5]	Coadministration not recommended	Increase TVR dose to 1125 mg q8h
RAL ^[5]	No clinically relevant interactions	No clinically relevant interactions

1. Rhee E, et al. CROI 2013. Abstract 537. 2. Rilpivirine [package insert]. 3. Custodio J, et al. ICAAC 2013. Abstract A-1576. 4. Dolutegravir [package insert]. 5. DHHS Adult Guidelines. February 2013.

OPCIONES DE TAR. PAUTAS PREFERENTES GESIDA PACIENTE CON HEPATITIS C



*Pauta alternativa

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TAR

1

- ¿Qué nos dicen las guías?

2

- Individualización en pacientes naive

3

- Pacientes naive mayores o con comorbilidad

4

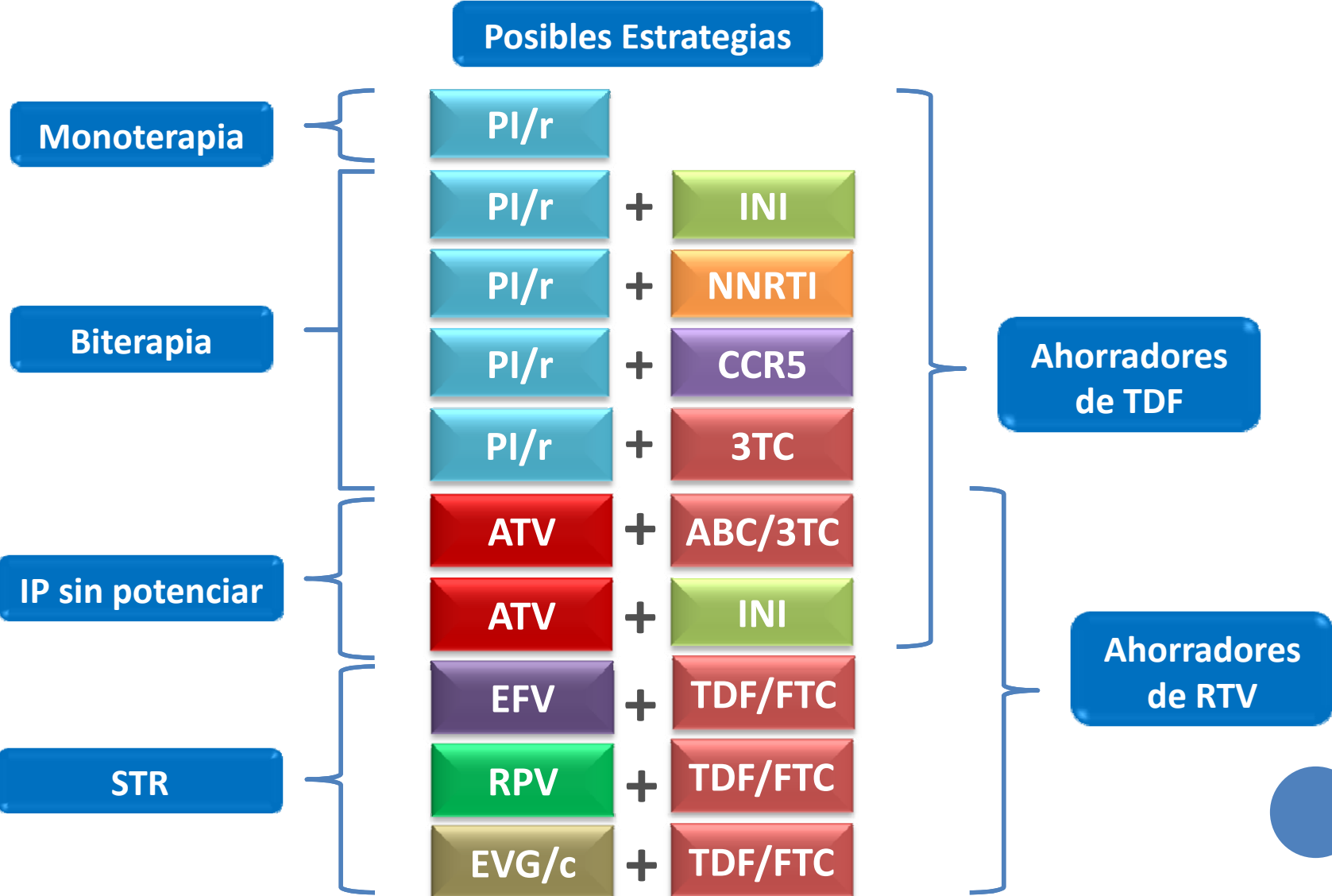
- Pacientes en TAR y comorbilidad

RCV
Renal
Alteración DMO

ART CONSIDERATIONS IN OLDER PATIENTS OR THOSE WITH COMORBIDITIES

- Comorbidities can affect ART regimen selection and tolerability
- Examples
 - High cholesterol → avoid lipid-elevating regimens
 - Cardiovascular disease → may consider avoiding abacavir
 - Diabetes → may avoid tenofovir DF or boosted PIs
 - Fragile bones → avoid tenofovir DF
 - Renal failure → avoid fixed-dose combinations; consider avoiding tenofovir DF

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TAR SEGÚN COMORBILIDAD



INDIVIDUALIZACIÓN DEL TAR. CONCLUSIONES

1

- **¿Qué nos dicen las guías?**
 - Disponemos de opciones consensuadas para la individualización del TAR con actualización anual

2

- **Individualización en pacientes naive**
 - Valoraremos la “rapidez” del TAR, la CV y CD4 basales, interacciones medicamentosas, género, deseo de embarazo..

3

- **Pacientes naive mayores o con comorbilidad**
 - Se individualizará el TAR evitando FARV que empeoren la patología subyacente.

4

- **Pacientes en TAR y comorbilidad**
 - Existen opciones terapéuticas libres de TDF o RTV para diseñar un TAR específico para cada situación