

Experiencia de protocolización del tratamiento de la hepatitis B en la Comunidad de Madrid

María Fernández-Pacheco García-Valdecasas
Facultativa Especialista de Área
Servicio de Farmacia
Hospital Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares (Madrid)

Seminario II

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Experiencia de protocolización del tratamiento de la hepatitis B en la Comunidad de Madrid



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias

Comunidad de Madrid



INTRODUCCIÓN

- Objetivos 2008 DGFyPS (C. Madrid):
 - Contención del gasto farmacéutico:
Atención Primaria/Especializada
- Previsión 2008 \uparrow 12% gasto farmacéutico.



INTRODUCCIÓN(2)

¿Cómo frenar este incremento?

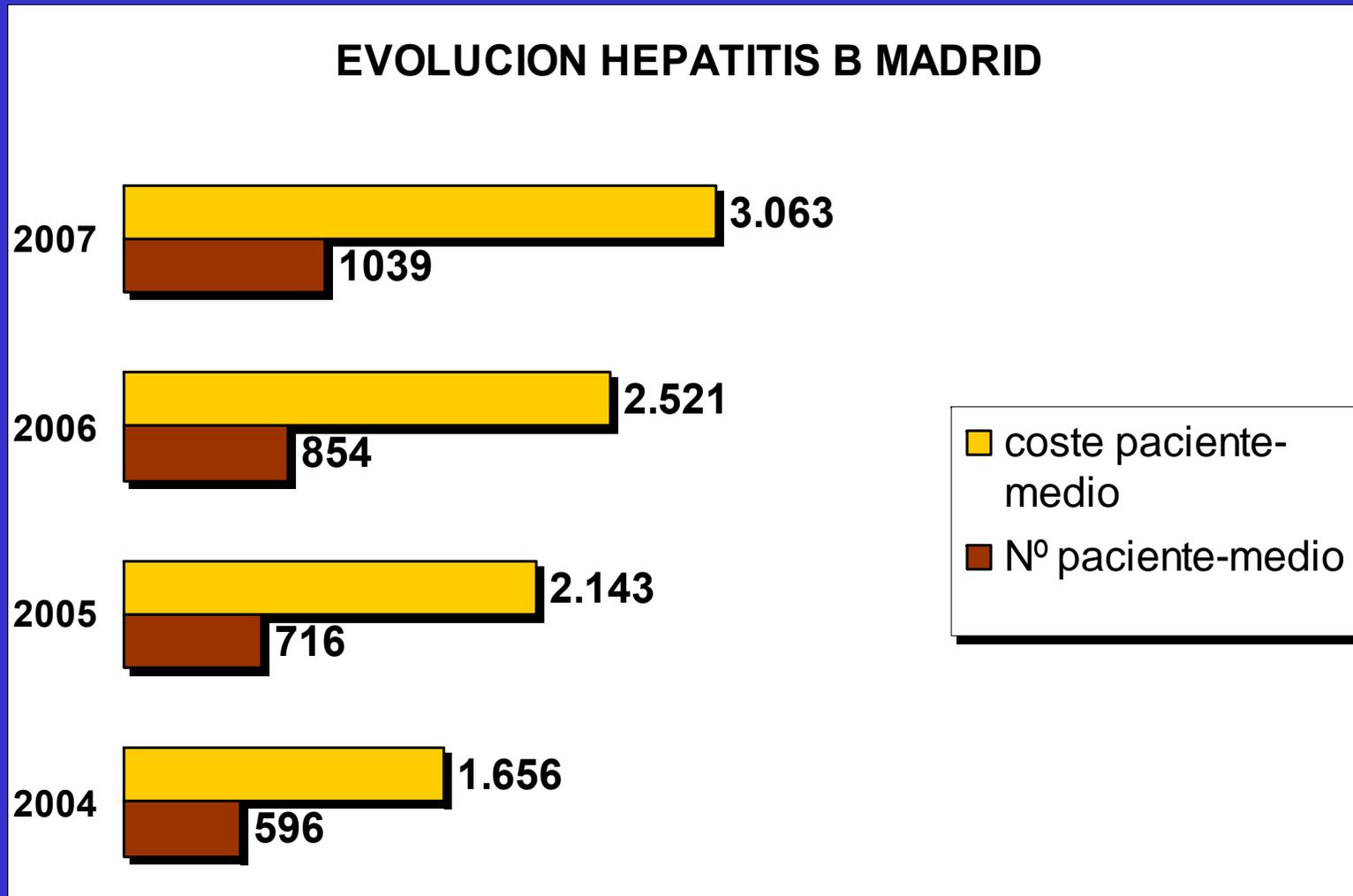
Conciliar la prescripción de medicamentos con las cifras económicas.
Prescripción de calidad.

1. Compromiso de la organización
2. Implicación tanto de médicos como farmacéuticos.

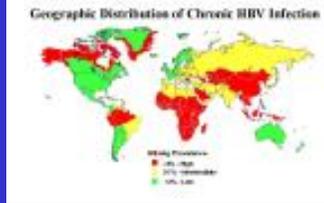


Hepatitis B:

Área terapéutica de alto impacto



Virus Hepatitis B VHB



~350 millones de personas en el mundo
Infectadas de forma crónica VHB ¹

✶ Si no se realiza ningún tratamiento frente al VHB

25%
morirán por cirrosis hepática/hepatocarcinoma

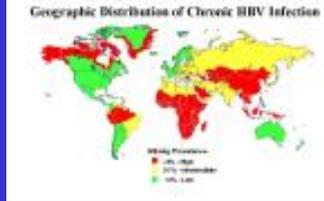
¹[1]Hepatitis B Fact Sheet. World Health Organisation.

Disponible en línea: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>>

[Fecha de consulta: Septiembre 2008]



VHB

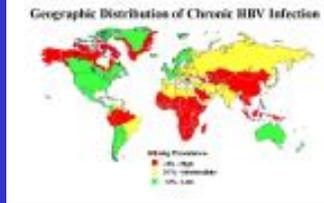


- Las áreas de mayor prevalencia:
 - >8%: África y Asia.
- España:
 - Prevalencia entre 1 y 8%,
 - 2,7% de portadores de HBsAg.

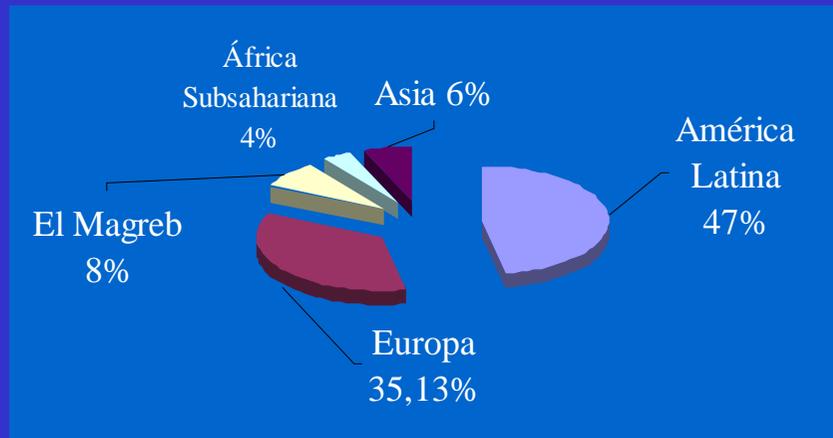
 La vacuna frente al VHB
control de la enfermedad
(incluida en el calendario de vacunación infantil)



Flujos migratorios y VHB crónica:



- A Enero de 2008 en la C. Madrid:
 - 1.060.600 personas extranjeras (16.62% personas extranjeras en C.Madrid)



- Procedencia por países de origen:
 - Rumania seguida por Ecuador, son de los que tienen mayor número de población inmigrante¹

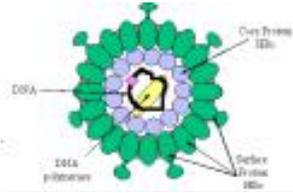
↑ N° pacientes diagnosticados en nuestro medio

^[1] Consejería de Inmigración y Cooperación de la Comunidad de Madrid. Informe de la población extranjera empadronada en la Comunidad de Madrid. Enero 2008.

Disponible en línea:

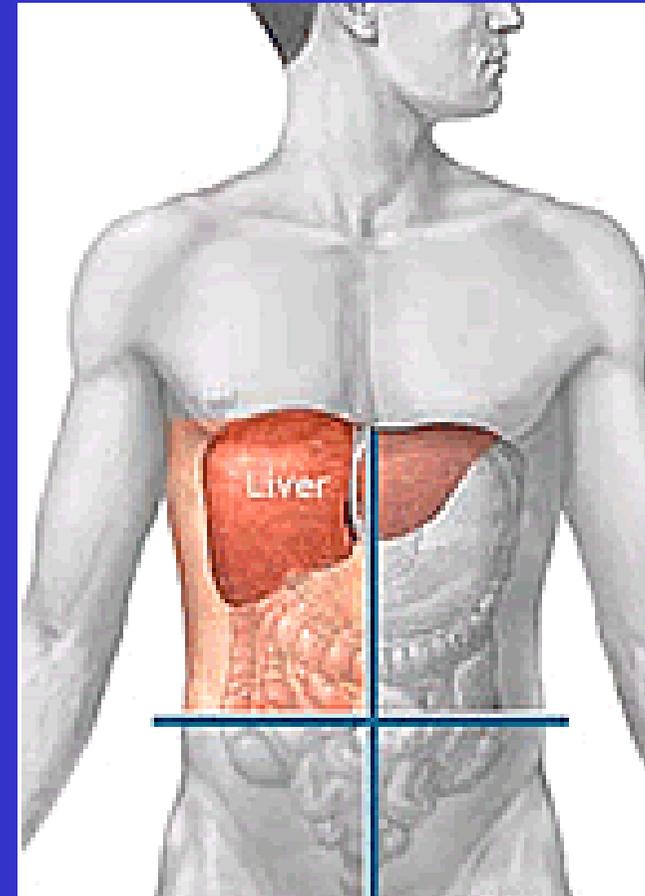
http://www.madrid.org/cs/Satellite?idConsejeria=1114194029876&idListConsj=1109265444710&c=CM_Actuaciones_FA&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109265843983&language=es&cid=1142341579651 [Fecha de consulta: Septiembre 2008]]

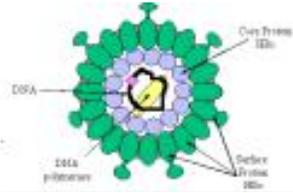




Virus Hepatitis B

- Virus ADN pequeño perteneciente a la familia de los hepadnavirus
- Replicación por transcripción inversa
- Solamente infecta humanos y algunos primates superiores
- Primariamente hepatotropo

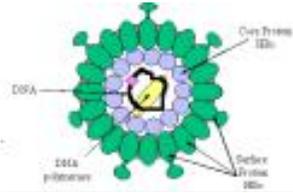




Características del VBH

- Actualmente se han identificado 8 genotipos diferentes:
 - **A. Europa, América del Norte y África**
 - B. Sudeste Asiático
 - C. Sudeste Asiático, Pacífico, Japón e Indonesia
 - **D. Estados Unidos y a nivel mundial**
 - E. África
 - F. Sudamérica, Polinesia
 - G. América del Norte, Europa y Japón
 - H. América Central y del Sur
- El genotipo de correlaciona con el curso clínico y la respuesta al tratamiento
 - A mejor pronóstico que el D
 - A mejor respuesta al INF
 - C enfermedad más avanzada y menor seroconversión que el B





Historia natural Hepatitis B: FASES DE LA INFECCIÓN

- **1. Inmunotolerancia:**
 - Alta carga viral
 - Transaminasas normales
 - Mínima actividad histológica
 - Asintomática
- **2. Inmunoeliminación:**
 - Descenso de carga viral
 - Elevación de transaminasas
 - Actividad histológica. (seroconversión HBe)
- **3. Fase no replicativa ó Portador inactivo**
 - AgHBe-, HbsAg +
 - Transaminasas normales.
 - Histología normal o lesiones residuales
- **4. Fase de reactivación:**
 - AgHBe- (mutantes precore)
 - Hepatitis crónica activa/ cirrosis: afectación necroinflamatoria

Seminario II

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Experiencia de protocolización del tratamiento de la hepatitis B en la Comunidad de Madrid



Fases de la infección Crónica VBH

F. Inmunotolerancia

F. Inmunoeeliminación

F. Portador inactivo

F. Reactivación

AgHbe(+)

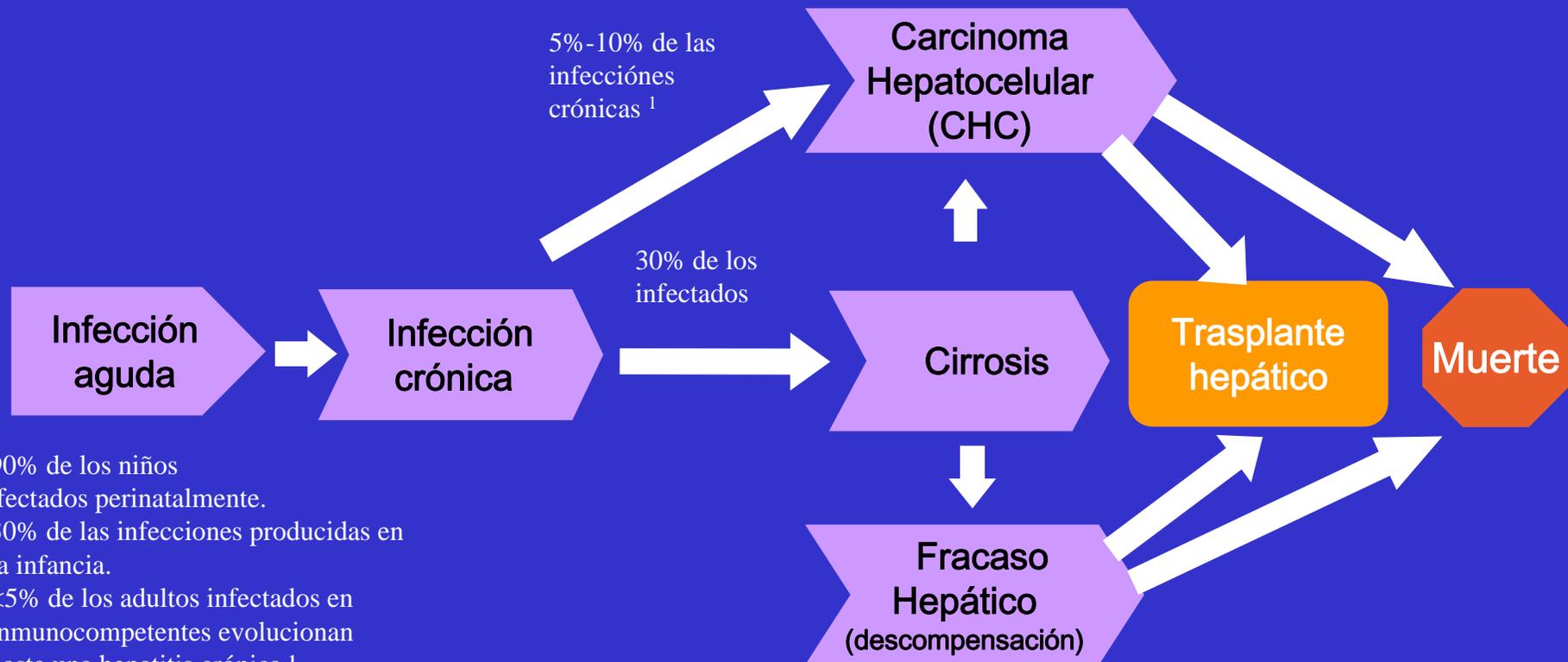
AgHbe(-)

DNA-VBH

GPT



Historia natural de la infección crónica por virus B



- 90% de los niños infectados perinatalmente.
- 30% de las infecciones producidas en la infancia.
- <5% de los adultos infectados en inmunocompetentes evolucionan hasta una hepatitis crónica ¹

1. Torresi, J, Locarnini, S. Gastroenterology. 2000.
2. Fattovich, G, Giustina, G, Schalm, SW, et al. Hepatology. 1995.
Moyer, LA, Mast, EE. Am J Prev Med. 1994.

23% de los pacientes sufren una descompensación a los 5 años de haber desarrollado una cirrosis ²

Seminario II

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Experiencia de protocolización del tratamiento de la hepatitis B en la Comunidad de Madrid



Cirrosis hepática (CH):

- Factores de riesgo que aumentan el riesgo:
 - Asociados al propio virus/ al huésped:
 - Edad avanzada,
 - Genotipo C,
 - Niveles elevados de DNA-VHB,
 - Consumo habitual de alcohol,
 - Infección concomitante con VHC, Virus Delta y HIV.
- La incidencia de cirrosis en pacientes no tratados:
 - 2-6%/ año pacientes HBeAg +
 - 8-10% / año para los HBeAg -



Carcinoma hepatocelular (CHC):

- **La incidencia anual:**
 - 0,4-0,6% en pacientes no cirróticos
 - 2-3% en pacientes con CH.^[i]
- **Los factores de riesgo** asociados al desarrollo del CHC son:
 - sexo varón,
 - historia familiar de CHC,
 - edad avanzada,
 - historia de reversión de antiHBe a HBeAg,
 - presencia de CH (aunque la CH es un fuerte factor de riesgo, el 30-50% de los CHC asociados a VBH, se desarrollan sobre hígados no cirróticos^[ii])
 - genotipo C,
 - mutación precore y
 - coinfección VCH.

^[i] Fattovich G et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patient. *Am J. Gastroenterol.* 2002;97:2886-95

^[ii] Keeffe EB et al. Report of an international workshop : roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:890-7



DESARROLLO DEL PROTOCOLO: A PRINCIPIOS DE 2008

GRUPOS DE TRABAJO MULTIDISCIPLINARES

Objetivo: Hacer partícipes a los profesionales sanitarios tanto en las decisiones como en las recomendaciones de utilización y adecuación a las mismas a la evidencia científica disponible.

Para la elaboración del protocolo del tratamiento de la hepatitis B:

- Hospital Universitario Puerta de Hierro (HPTH)
- Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA)



Equipo multidisciplinar:

- Médicos de Digestivo
- Farmacólogos del HPTH
- Farmacéuticos.



DESARROLLO DEL PROTOCOLO: PRIMAVERA DE 2008

Debido a los cambios estructurales en la DGFyPS, el proyecto a nivel autonómico quedó parado, se quiere continuar en esta línea de trabajo.

El HUPA decide implantar el protocolo de tratamiento de Hepatitis B crónica.

**Aunque actualmente esté sujeto a revisión por la reciente autorización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de tenofovir para la Hepatitis Crónica B (HCB) después de la puesta en marcha del citado protocolo.*



¿A quién tratar?

Tratar a los enfermos con riesgo de progresión a cirrosis:

o **Replicación activa VHB**

➤ **Niveles altos de DNA**

o **Mucha actividad:**

➤ **↑ALT y lesión activa**



¿A quién tratar?

Criterios de inicio de tratamiento en pacientes Naïve:

- **Ag Hbe (+):**
 - DNA >20.000 UI/ml y ALT $\geq 2xN$
 - DNA >20.000 UI/ml y ALT =1-2xN (biopsia recomendada)
- **Ag Hbe (-):**
 - DNA >2.000 UI/ml y ALT $\geq 2xN$
 - DNA >2.000 UI/ml y ALT=1-2xN (biopsia recomendada)



OBJETIVO DEL TRATAMIENTO:

1. Impedir la evolución a cirrosis hepática con la morbilidad y mortalidad asociados a la misma.
2. La erradicación del virus de la hepatitis B es *excepcional* por la presencia de DNA ccc-VHB en los hepatocitos infectados, con lo que el objetivo terapéutico es la **supresión persistente** de la replicación del VHB (SVS)[i] sin desarrollo de resistencias

Por lo tanto los objetivos serían:

- Para pacientes HCB-HBeAg (+):
 - » Seroconversión del Ag e: estado de portador inactivo.
- Para pacientes HCB-HBeAg (-):
 - » Negativizar DNA-VHB.

[i] Dusheiko et al. Current treatment of hepatitis B.: *Gut*. 2008;57(1):105-24.



¿ Con cuál tratar ?

- Mayor potencia antivírica
- Menores efectos secundarios
- Mayor comodidad
- Menor tasas de resistencias
- El más barato



Fármacos activos frente al VHB

Tipo	Aprobados	Fase 3 - 2
Análogos de Nucleosidos	<ul style="list-style-type: none"> • Lamivudina* (LMV) • Entecavir (ETV) • Telbivudina (LdT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Emtricitabina* (FTC) • Clevudina • Valtorcitabine • Elvucitabine
Análogos de Nucleotidos	<ul style="list-style-type: none"> • Adefovir dipivoxil (ADV) • Tenofovir* (TDF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pradefovir • Alamifovir
Citoquinas	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon alfa • Peginterferon α-2a 	

***Aprobado para VIH**

El medicamento más adecuado será el de mayor potencia antivírica, menor tasa de resistencia^[1], menores efectos secundarios, mayor comodidad, y por supuesto el de menor coste

[1] Lok AS et al. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2):507-39.



Tratamiento Hepatitis B crónica HBeAg (+):

	Peg-IFN-α^{[i],[ii]} 2a-180 μg/s 2b-1,5μg/kg/s	LMV ^{[iii],[iv]} 100mg/d	ADV ^{[v],[vi]} 10 mg/d	ETV ^{[vii],[viii]} 0,5mg/d	LdT ^{[ix],[x],[xi]} 600 mg/d	TDF ^{[xii],[xiii]} 300 mg/d
Seroconversión "s"	3%	<1%	0%	2%	0%	1,3%
Seroconversión "e"	35%	17%	12%	21%	22%	20,9%
E. Adversos	+++	-	-	-	-	-
Resistencia 1º año	-	20%	0%	0%	4,4%	0%
Resistencia 2º año	-	40%	-	0,3%	21,6%	-
Resistencia 3er año	-	60%	3%	0,6%	-	-
Resistencia 4º año	-	70%	-	1,2%	-	-
Coste/paciente/día (€)	-	1,93	13,66	13,52	13,52	9,8

La RV (seroconversión "e") puede perderse al suspender el tratamiento

[i] Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352: 2743-6

[ii] Lau GK et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352: 2682-95

[iii] Leung NW et al. The effect of longer duration of harbouring lamivudine-resistant hepatitis B virus (YMDD mutants) on liver histology during 3 years of lamivudine therapy in Chinese patients (abstract). Hepatology 2001; 34:348A.

[iv] Lok AS et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003; 125:1714

[v] Marcellin P et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e Antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348: 808-16

[vi] Marcellin P et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2006; 44:10

[vii] Chang TT et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354: 1001-10

[viii] Han S et al. Four-year entecavir treatment in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients: results from studies ETV-022 and -901 (abstract). Hepatology 2007;46 (Suppl 1):654A.

[ix] Lai CL et al. Telbivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007; 357:2576-88

[x] Lai CL et al. Two years results from GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs lamivudine (abstract) Hepatology 2006; 44: 222A.

[xi] Lai CL et al. A 1-year of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2005; 129: 528-36.

[xii] Heathcote EJ et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103). J Hepatol 2008;48: S32.

[xiii] Virad: EPAR (EMA public assessment report). Disponible en línea: <<http://www.ema.europa.eu>> [Fecha de consulta: Septiembre 2008]



HCB – Factores Predictivos de Respuesta a PEG-IFN α

(Lau et al, NEJM 2005)	Seroconversión HBeAg	
DNA-VHB basal (log cps/ml)		
≤ 9.07	53%	<10 ⁹ cps/ml
>9.07 – 10.26	28%	
>10.26	17%	
ALT basal (xN)		
≤ 2	29%	>3 xN
>2 – 5	30%	
>5	41%	
Genotipo del VHB		
A	52%	Genotipo A
B	30%	
C	31%	
D	22%	

Janssen et al, Lancet 2005; Flink et al, Am J Gastro 2006; Perrillo RP, Hepatology 2006

Erhardt et al; Rezzonico et al; Buster et al; Hepatology 2007 (AASLD # 974, 978 y 1002)

Seminario II

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Experiencia de protocolización del tratamiento de la hepatitis B en la Comunidad de Madrid



Tratamiento Hepatitis B crónica HBeAg (-):

	Peg-IFN-α[i]·[iii] 2a-180 μg/s 2b-1,5μg/kg/s	LMV[iii] 100mg/d	ADV[iv],[v] 10 mg/d	ETV[vi]·[vii] 0,5 mg/d	LdT [ix], [x] 600 mg/d	TDF [viii]· [xi] 300 mg/d
DNA (-)	63%	66%	51%	90%	88%	91,2%
ALT normal	38%	66%	72%	78%	74%	76,3%
IAH \leq 2 puntos	48%	63%	64%	70%	67%	72,4%
E. Adversos	+++	-	-	-	-	-
Resistencias 1º año	-	10%	0%	0%	2%	0%
Resistencias 2º año	-	22%	3%	0,3%	8,6%	-
Resistencias a 4/5 años	-	70%	18%/29%	0,8%/1,2%	-	-
Coste/paciente/día (€)	-	1,93	13,66	13,52	13,52	9,8

[i] Marcellin P et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N England J Med 2004; 351: 1206

[ii] Marcellin et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg negative CHG treated with peginterferon alfa 2a plus or not lamivudine: 3 year follow-up results (abstract) J Hepatol 2007; 46(Suppl 1):S25

[iii] Hadziyannis SJ et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e Antigen. Negative chronic hepatitis B. Hepatology 2000; 32:847.

[iv] Hadziyannis SJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348:800-7

[v] Hadziyannis et al. Long-term with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B up to 5 years. Gastroenterology 2006;131:1743-51.

[vi] Lai et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354: 1011-20

[vii] Shouval et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients (study ETV 027) (abstract). J Hepatol 2006; 130: S21-2.

[viii] Marcellin P et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 102) J Hepatol 2008;48: S26

[ix] Lai CL et al. Telbivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007; 357:2576-88

[x] Lai CL et al. Two years results from GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs lamivudine (abstract) Hepatology 2006; 44: 222A.

[xi] Viread: EPAR (EMA public assesment report). Disponible en línea:<<http://www.emea.europa.eu>> [Fecha de consulta: Septiembre 2008]

Seminario II

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Experiencia de protocolización del tratamiento de la hepatitis B en la Comunidad de Madrid



Recomendaciones de guías

- Española: **AEEH. Gastroenterol y hepatol 2006**
 - AgHbe(+): INF, Lamivudina, Adefovir, Entecavir
 - AgHbe(-): INF, Lamivudina, Adefovir, Entecavir
- Americana: **Lok ASF & McMahon BJ, Hepatology 2007**
 - El tratamiento de pacientes naïve, se recomienda:
 - ADV y ETV, preferentemente
 - LMV y TBV, no de inicio por alta tasa de resistencias



Tratamiento de paciente Naïve Hepatitis crónica B

- AgHbe(+):
 - INF en:
 - ALT>3-4xN, viremia baja, genotipo A / 48 s
 - Resto de casos, **ETV**, hasta seroconversión, y consolidación prolongada ??
- AgHbe(-):
 - El objetivo es DNA negativo
 - **ETV** de continuo hasta resistencia
 - Resto de fármacos, para resistencias



Estrategia para Manejar la Resistencia

Perfil de resistencias cruzadas medidas in vitro[i]

	<i>LMV</i>	<i>LdT</i>	<i>ETV</i>	<i>ADV</i>	<i>TDF</i>
CEPA SALVAJE	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M+M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	S	S	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
I169T + V173L+M250V	R	R	R	S	S
T184G + S202I/G	R	R	R	S	S

R: resistente; S: sensible; I: intermedio

[i] Zoulim F et Perrillo R. Journal of Hepatology 48 (2008) S2–S19



Estrategia para Manejar la Resistencia

- **Resistencia a la Lamivudina**
 - Añadir:
 - Adefovir^[1].
 - Tenofovir: más segura e igualmente válida
- **Resistencia al Adefovir**
 - Añadir:
 - Lamivudina
 - Entecavir
 - Telbivudina
- **Resistencia al Entecavir**
 - Añadir:
 - Adefovir
- **Resistente a LMV + ADV**
 - Cambiar LMV por ETV (1 mgr)

[1] Rapti et al. Adding-on versus switching to adefovir therapy in lamivudine resistant HbeAg negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45:307-13.



Resumiendo:

¿Cuál es el objetivo de la terapia?

Prevenir la progresión a cirrosis y a hepatocarcinoma

¿Cómo?



- Alcanzando una supresión virológica rápida y sostenida.
- Utilizar fármacos potentes, con baja tasa de resistencias y eficientes a largo plazo.

Futuro: Tratamiento combinado?!?



Conclusiones:

La iniciativa de la Consejería de Sanidad en cuanto a unificar los criterios de indicación y tratamiento de HBC debe mantenerse activa.

Sería necesario realizar un seguimiento multicéntrico para conocer la eficiencia de los tratamientos y adecuarlos a la evidencia de cada momento.

El modo de trabajar en equipos multidisciplinares dentro del ámbito sanitario tiene un impacto cultural positivo en la manera de establecer protocolos y así, adecuarlos a la práctica clínica diaria.



GRACIAS
por vuestra
atención

Agradecimientos:

Amalia Torralba (Jefe de Servicio Farmacia HPTH)

Elvira Poves (Jefe de Servicio Digestivo HUPA)

