

JORNADAS 2020

FORMATO WEBINAR



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

COINFECCIÓN VIH-VHB

Luz Martín Carbonero

Unidad VIH. Hospital Universitario La Paz/Idipaz

ORGANIZA:



Hepatitis B, marcadores

Anti-HBC	HBsAg+	DNA VHB	Anti-HBs sólo
Contacto con VHB -Pasada -Crónica	Hepatitis B activa -Aguda -Crónica	Mide el grado de replicación viral	Vacunado

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

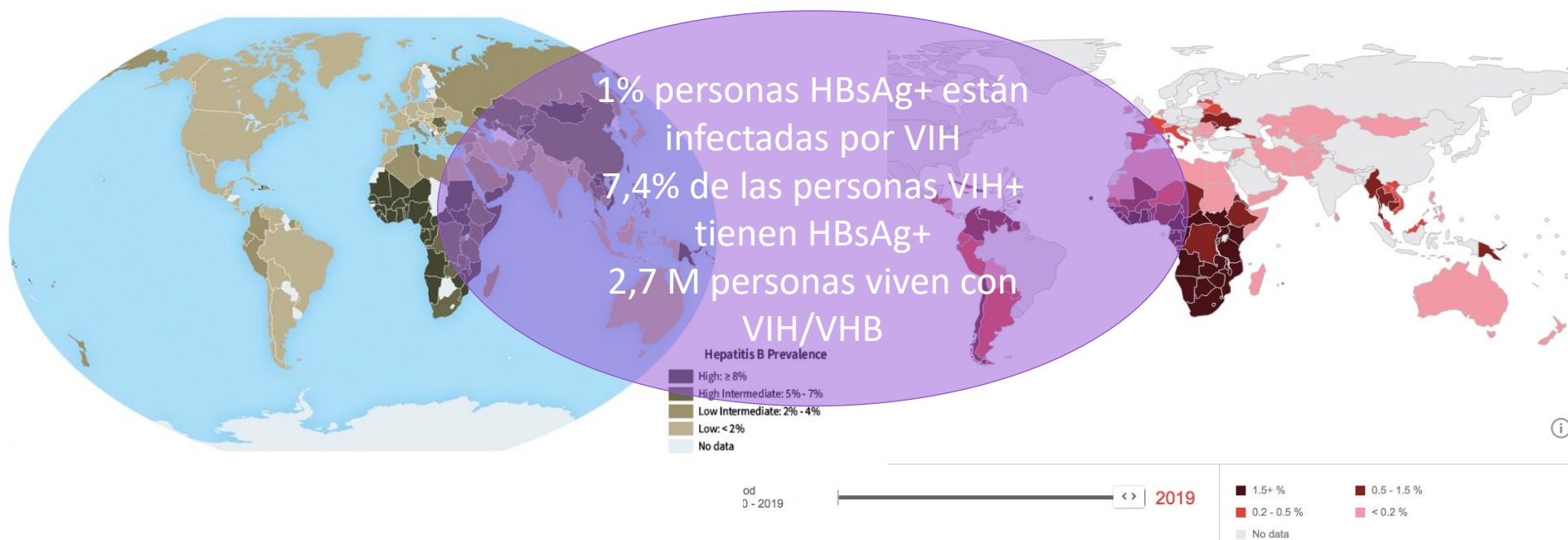
ORGANIZA:



COINFECCIÓN VIH/HEPATITIS B CRÓNICA

HEPATITIS B 257 MILLONES DE PERSONAS

VIH 38 MILLONES DE PERSONAS



<https://www.cdc.gov/hepatitis/global/index.htm>; <https://aidsinfo.unaids.org>

JORNADAS 2020

ORGANIZA:



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

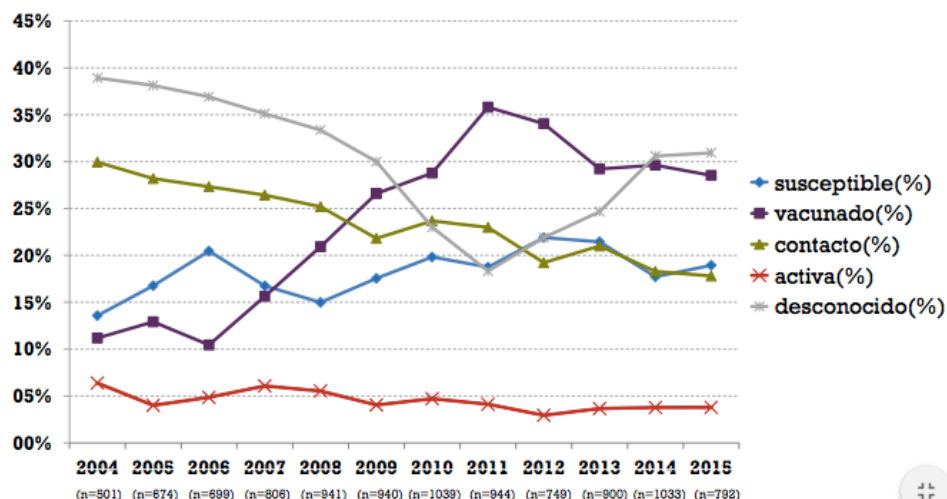
Tasas de coinfección en España

Selección y características de los pacientes

10,939 Pacientes TAR naïve en CoRIS 2004-2015*
10,018 (92%) Evaluación basal completa
7,070 (71%) Adecuadamente caracterizados

83,55 (n=8,370) hombres **58% (n=5,805)** HSH
68% (n=6,793) españoles **11% (n=1,076)** ≥ 50 años
442 cel/mm³ mediana CD4 basal [RI 276-632]

Evolución del estatus serológico basal frente a VHB



Los pacientes con Hepatitis Crónica B son con más frecuencia hombres, mayores de 50 años, HSM, UDVP, subsaharianos o de Europa Occidental.

Alejos B, et al; GESIDA 2017 PO-12.

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Impacto del VHB en pacientes VIH+

Table 1

Impact of HIV-HBV co-infection in the era of HBV-active ART containing TDF

Author, year	Location	number HBV participants	HBsAg, %	Deaths, n	Duration Follow-up, years	HBV-active ART, %	HBV-active agents	Outcomes
Weber <i>et al</i> , HIV Med 2012 ^[7]	Switzerland	2,063	11	430	4	68	N/A	Increased risk of death (any cause) associated with 'active' HBV (HBsAg +ve & Ag+ or HBV DNA+) IRR 1.60 (1.12-2.27)
Chen <i>et al</i> , J AIDS 2012 ^[11]	USA	1,000	11	10	1	70	TDF	Increased risk of AIDS or death associated with HBV in chronic HBV
Griffin <i>et al</i> 2013, J Clin Virol ^[18]	US	1,000	11	10	1	70	TDF	Significant liver disease in ~11%
Lodep <i>et al</i> J AIDS Clin Res. 2013 ^[19]	Nigeria	3,833	11	10	1	70	TDF	HBsAg+ not a predictor of mortality (in the TDF era)
Van Griensven <i>et al</i> , PLOS One 2014 ^[27]	Cambodia	3,089	11	10	1	70	TDF	- In HIV-HBV: - Smaller increase CD4 count at 1, 3 and 5 years in co-infected 60% higher mortality - Increased risk liver toxicity
Morice <i>et al</i> , AIDS 2014 ^[29]	France	82,000	13	728	1	70	N/A	13% deceased had HIV-HBV compared with 8% non-deceased - Liver disease cause of death in 1% HIV only compared with 27% HIV-HBV
Crowell <i>et al</i> 2015, JAIDS ^[6]	US	15,940	13	10	5	70	TDF, LMV or FTC	Higher hospitalisation rates in HIV-HBV than HIV alone
Rajbhandari <i>et al</i> , J Virol Hep 2016 ^[23]	US	214,620 discharges; 72,584 HBV mono-infection, 133,880 HIV mono-infection, 8,156 HIV-HBV co-infection	6	10	N/A	N/A		- Higher length of stay and total hospitalisation rates in HIV-HBV than either HBV or HIV alone. - Higher in-hospital mortality (11%) associated with HIV/HBV compared with HBV alone (regardless of liver disease severity)

Estudios realizados del 2013 al 2017
Casi todos los pacientes con ART que incluyen TDF/TAF
HBsAg+ en pacientes VIH+ se asocia con

- Aumento de mortalidad (+/-)
- Aumento progresión a SIDA
- Aumento mortalidad hepática
- Aumento de hospitalización
- Mayor fibrosis hepática

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Singh et al; AIDS 2017;31:2035.

ORGANIZA:



Impacto actual del VHB en pacientes VIH+

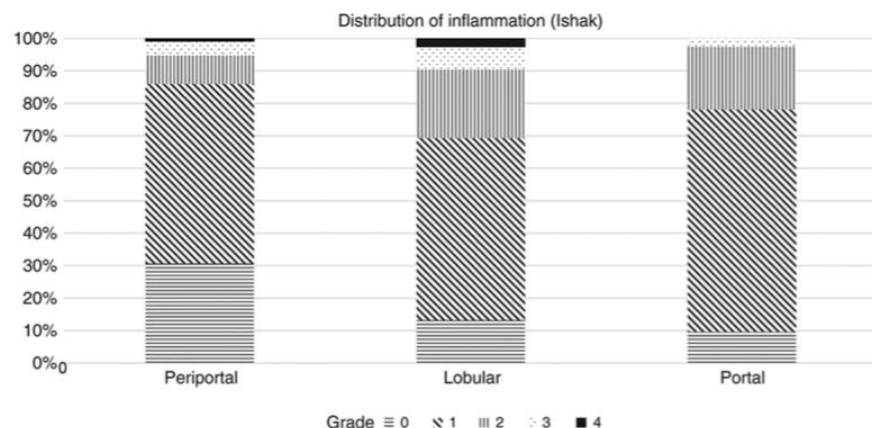


Figure 2.
Histology: proportion grade of Ishak Inflammation (portal, peri-portal, lobular)

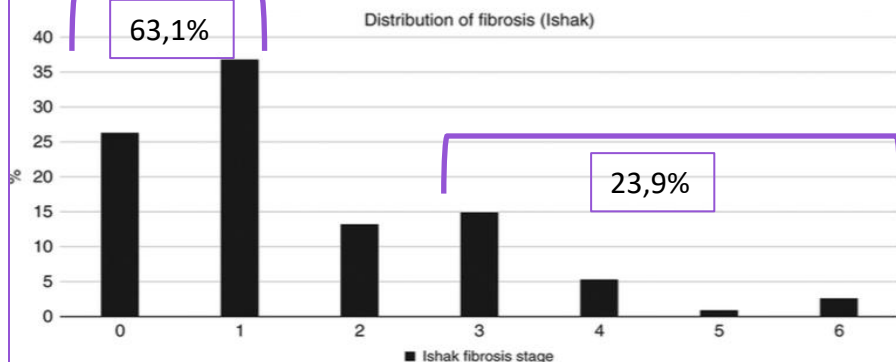


Figure 3.
Histology fibrosis (Ishak 0-6)

N=139

- 92% Hombres
- Edad media (DS) 48 (8,8)
- Tiempo medio coinfección 14 años
- 51% Raza negra
- 75% RNA-VIH indetectable
- 57% DNA-VHB indetectable
- 29% Esteatosis hepática
- 8% Esteatohepatitis

Sterling et al. Am J Gastroenterol 2019;746.

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:

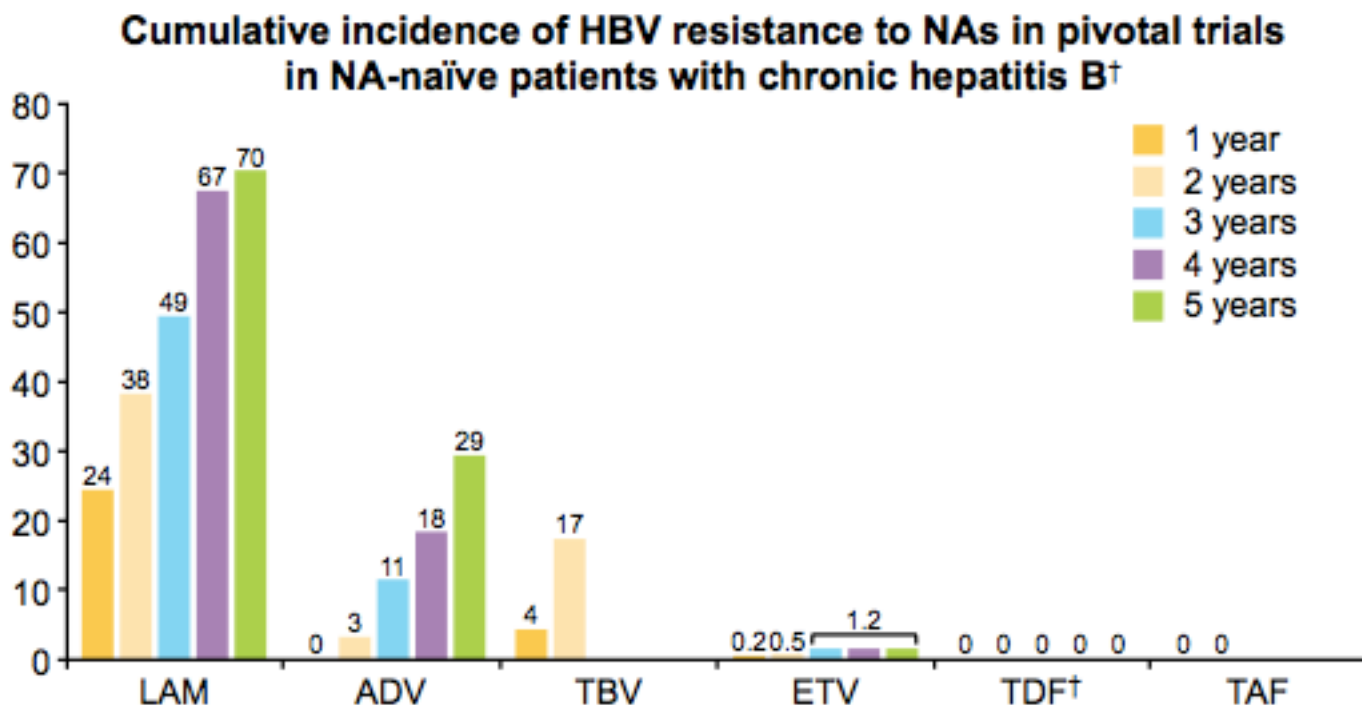


Tratamientos frente al VHB

Basados IFN	Inhibidores polimerasa 1ª Elección	Otros Inhibidores polimerasa
PegInterferón 48 w	Tenofovir (300 mg) Entecavir (0.5 o 1 mg) Tenofovir alafenamida (TAF)	Lamivudina FTC Adefovir Telvibudina

<https://easl.eu/publication/easl-guidelines-management-of-hepatitis-b/> access nov 2020

Fármacos con actividad frente al VHB



<https://easl.eu/publication/easl-guidelines-management-of-hepatitis-b/> access nov 2020

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Tratamiento de inicio frente al VIH

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		III (Weight increase (DTG, TAF)) IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
3TC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL	

EACS guidelines v.10.1 Oct 2020.

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Inicio de tratamiento frente a la coinfección

INICIO DEL TRATAMIENTO FRENTE AL VHB

INICIO DEL TRATAMIENTO FRENTE AL VIH

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

Recommendations

Should be treated

- Patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B*
- Patients with cirrhosis, any detectable HBV DNA, regardless of ALT level
- Patients with HBV DNA >20,000 IU/mL and ALT >2x ULN, regardless of severity of histological lesions

May be treated

- Patients with HBeAg-positive chronic HBV infection† >30 years old, regardless of severity of liver histological lesions

Can be treated

- Patients with HBeAg-positive or -negative chronic HBV infection and family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations‡

Ante un paciente coinfectado hay que empezar cuanto antes el tratamiento de ambas infecciones con un régimen que lleve Tenofovir (TDF o TAF)

Dudas controladores de Élite
VIH-2

*Defined by HBV DNA >2,000 IU/mL, ALT >ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis;
†Defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels;
‡Even if typical treatment indications are not fulfilled
EASL CPG HBV, J Hepatol 2017;67:370-98



<https://easl.eu/publication/easl-guidelines-management-of-hepatitis-b/> access nov 2020

JORNADAS 2020

EACS guidelines v.10.1 Oct 2020.



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Eficacia del TDF/TAF en paciente coinfectado

page 13

Estudio retrospectivo:

133 pacientes VIH/VHB que inician TDF

54% (46-63%) no tienen Carga viral indetectable VHB al año.

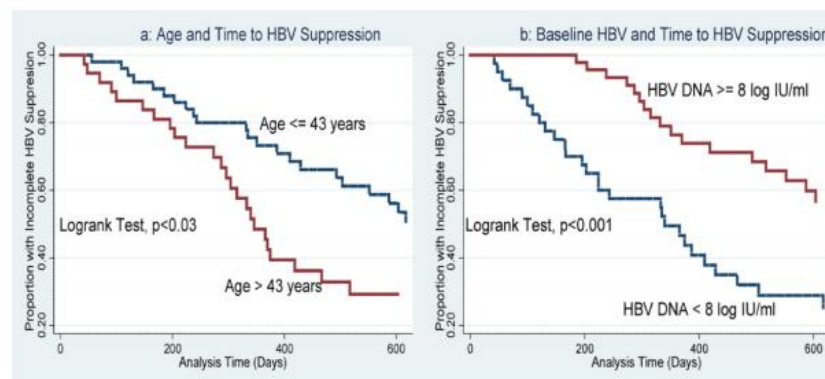


Figure 2.

Kaplan-Meier curves evaluating time to HBV DNA <2.6 IU/mL, by age group (<43 years versus ≥43 years; Figure 2a) and baseline HBV DNA level (<8 log IU/mL versus ≥8 log IU/mL; Figure 2b).

Hafkin et al; J Viral Hepatitis 2014; 21:288.

JORNADAS 2020

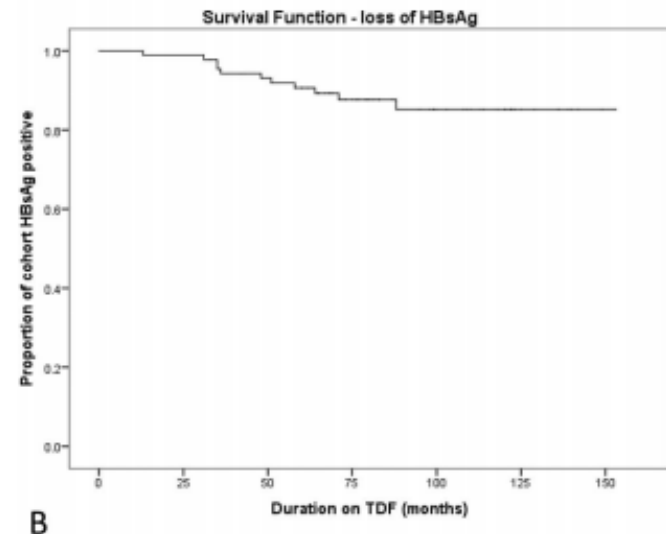
DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Cura funcional en pacientes VIH/VHB en tratamiento con TDF

- 92 pacientes coinfectados que inician TAR con TDF
- A los 5 años 98,5% tienen carga viral VHB indetectable.
- A los 5 años 15% han negativizado el HBsAg.



Audsley et al; J Acquir Immune Defic Syndr 2020;84:527.

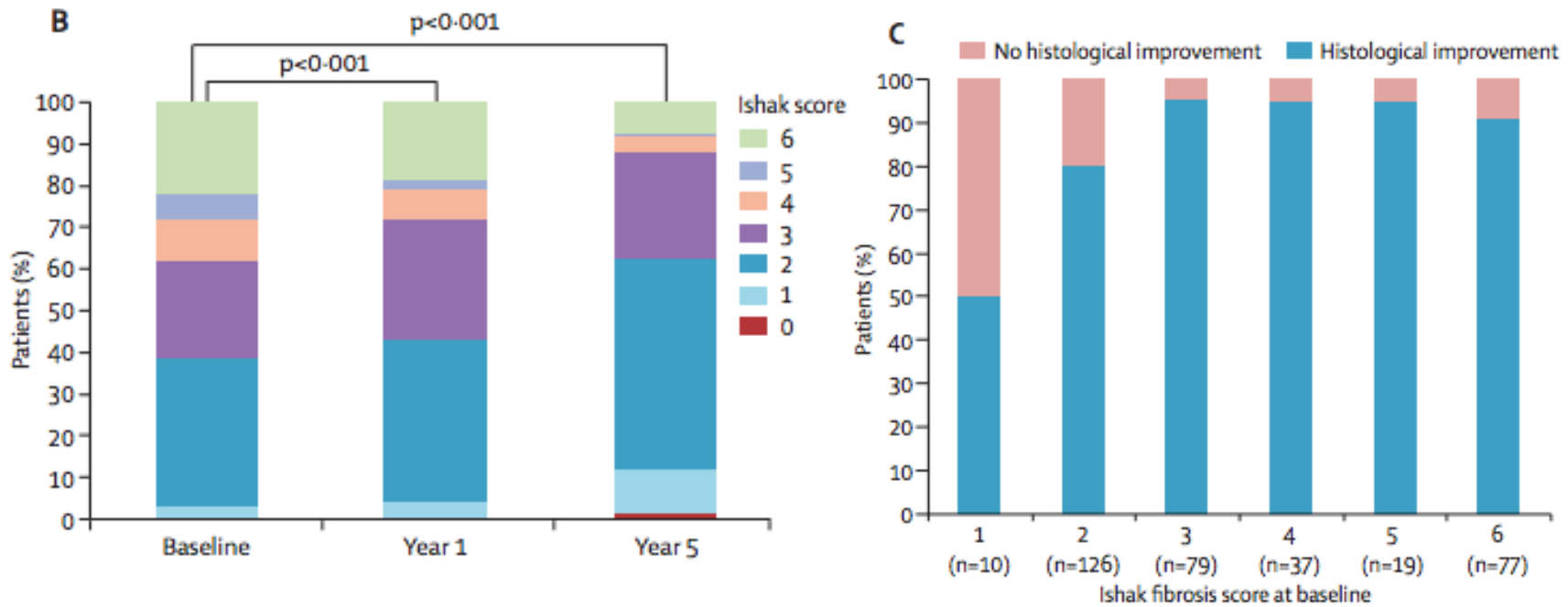
JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Mejoría histológica en pacientes mono infectados VHB en largo tratamiento con TDF



Marcelin et al; Lancet 2013;381:468.

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Mejoría en la supervivencia HIV/HBV desde la introducción de TDF

1301 HIV/VHB pacientes cohorte ATHENA (Holanda)
15% mortalidad
TDF se asocia a disminución en mortalidad global y mortalidad hepática.

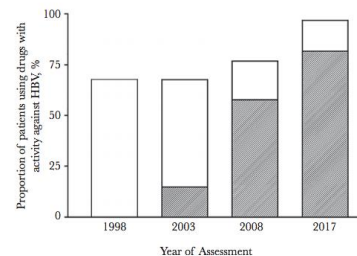


Figure 2. Graph bar displaying the proportion of HIV/HSV co-infected patients using drugs with activity against HBV (eg, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), tenofovir alafenamide (TAF), lamivudine, entecavir, telbivudine, adefovir). The shaded area represents the proportion of patients using either TDF or TAF. The date of assessment was on 1 January 1998, 1 January 2003, 1 January 2008 and 31 December 2017.

Table 2. Unadjusted and Adjusted Hazard Ratios of Underlying Cause of Death per Time Era of HIV Diagnosis

	<2003 (Reference)	Two-Period Analysis	Three-Period Analysis	
		≥2003	2003–2007	2008–2018
All-cause (n = 198)				
• Nonadjusted	1.0	0.55 (0.38–0.78)	0.53 (0.35–0.79)	0.60 (0.34–1.05)
• Adjusted ^a	1.0	0.50 (0.35–0.72)	0.53 (0.35–0.80)	0.46 (0.26–0.81)
Liver-related (n = 38)				
• Nonadjusted	1.0	0.30 (0.13–0.78)	0.33 (0.11–0.94)	0.21 (0.03–1.61)
• Adjusted ^a	1.0	0.29 (0.11–0.75)	0.34 (0.12–0.97)	0.17 (0.02–1.33)
AIDS-related (n = 48)				
• Nonadjusted	1.0	0.48 (0.24–0.95)	0.52 (0.24–1.12)	0.39 (0.12–1.30)
• Adjusted ^a	1.0	0.44 (0.22–0.87)	0.49 (0.22–1.06)	0.33 (0.10–1.12)

Van Welzen B, et al; Open Forum Infect Dis 2020; 7:ofaa 226.

JORNADAS 2020

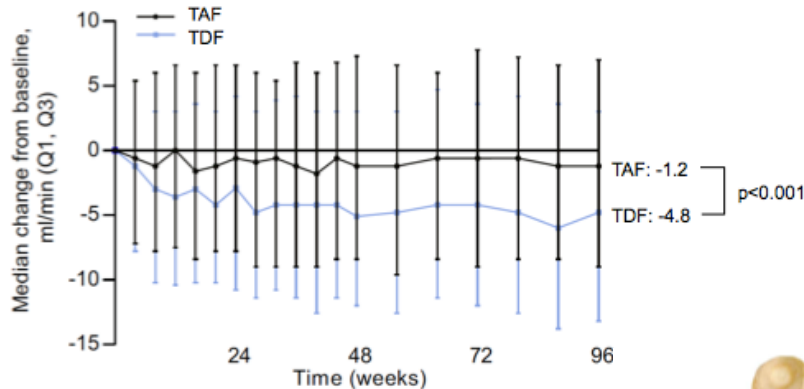
DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS



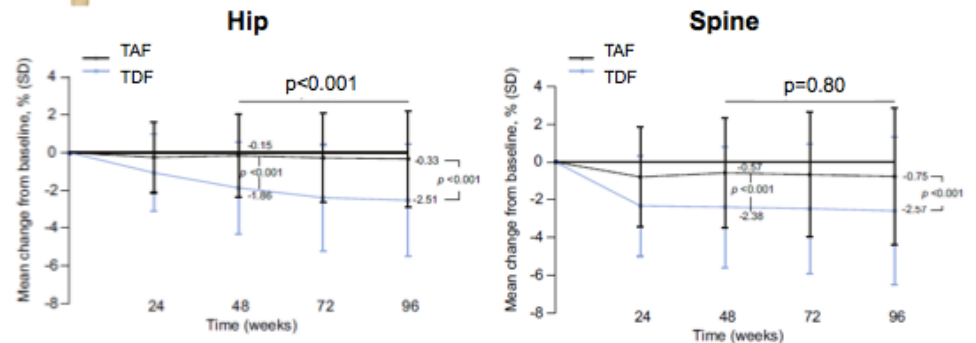
Toxicidad TDF



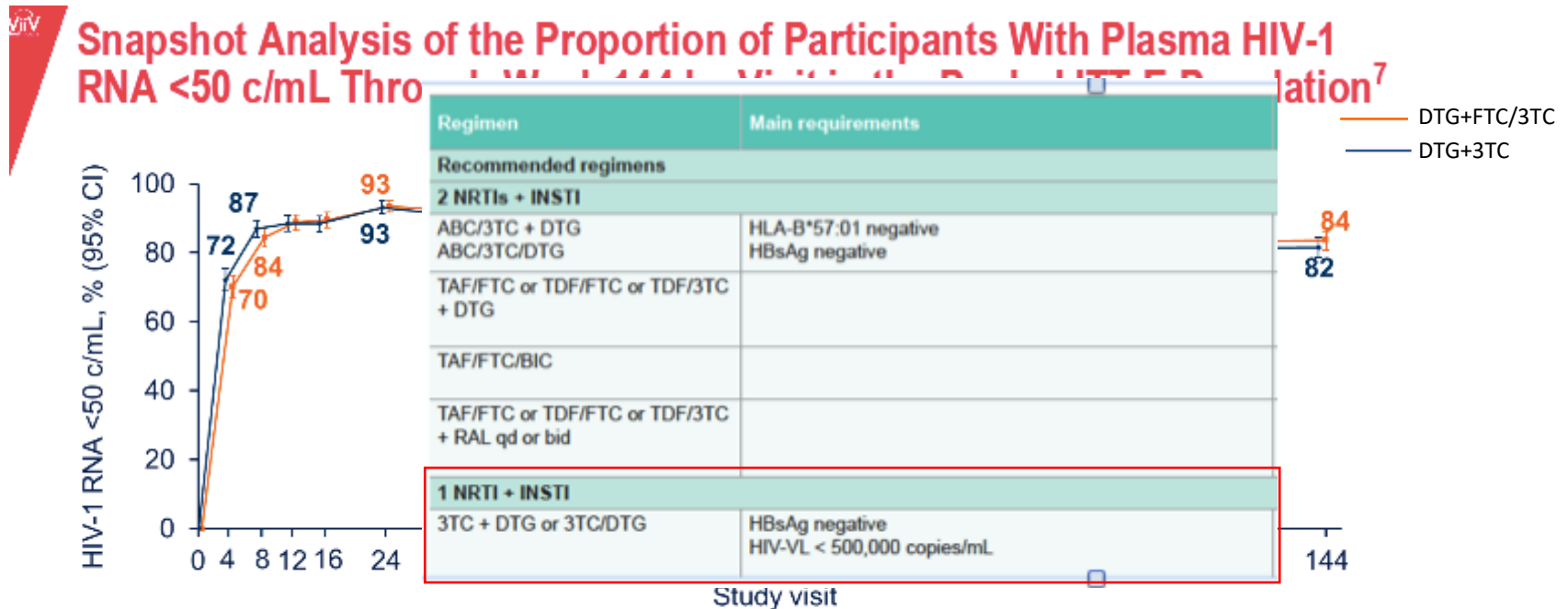
**Median change from baseline in eGFR over 96 weeks
TAF 25 mg (n=866) vs. TDF 300 mg (n=432)**



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



Nuevas estrategias de cambio de tratamiento en pacientes VIH+ pacientes NAIVE



- DTG + 3TC was non-inferior to DTG + TDF/FTC in Snapshot HIV-1 RNA <50 c/mL for GEMINI-1, GEMINI-2, and the pooled population at Week 144

Cahn et al; HIV-Drug therapy. Glasgow 2020 [P018].

JORNADAS 2020

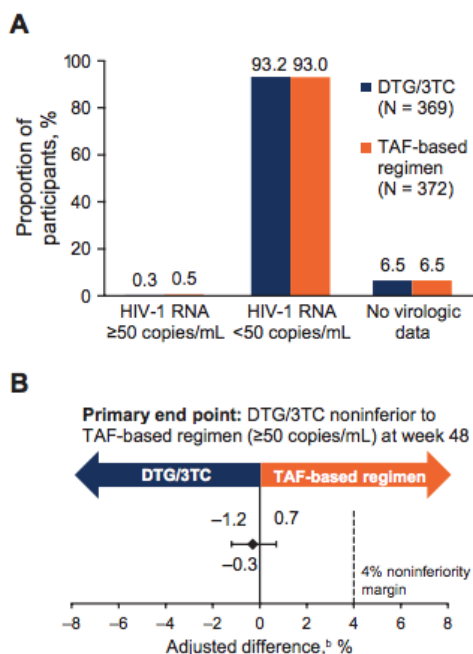
DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:

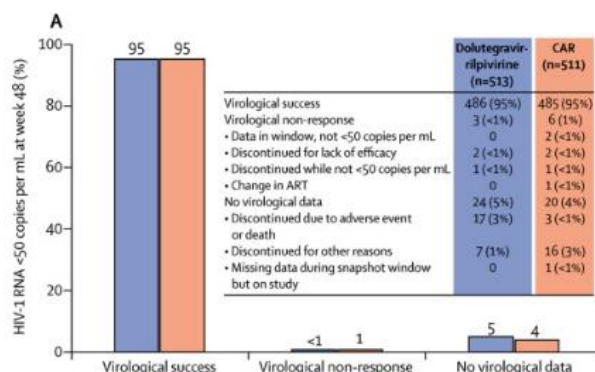


Nuevas estrategias de cambio de tratamiento en pacientes VIH+

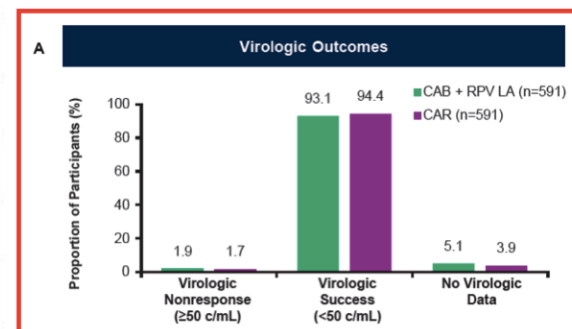
TANGO: DOL/3TC



SWORD: DOL/RIL



ATLAS/FLAIR: CAB/RIL im



Van Wyk et al; Clin Infect Dis 2020;71:1920; Llibre J et al; Lancet 2018;391:839; Rizzardini et al; J Acquir Immune Defic Syndr 2020;85:498.

JORNADAS 2020

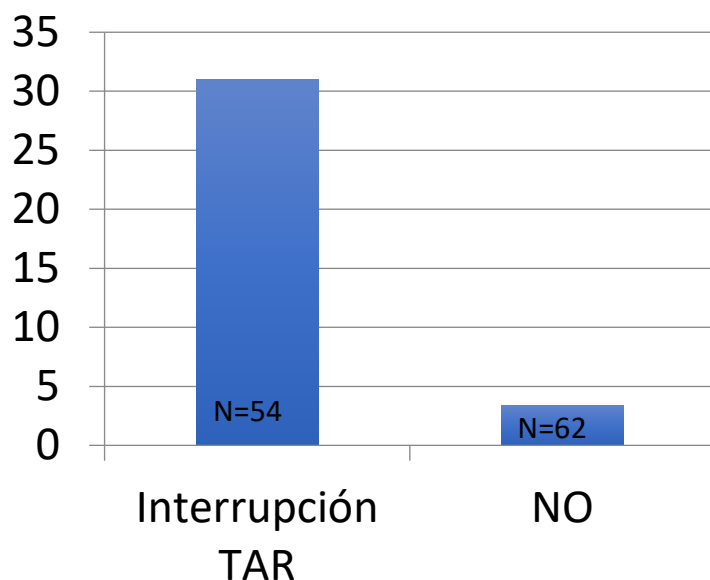
DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Interrupción del TAR en pacientes con hepatitis crónica B

Rebote DNA VHB >
1log



Análisis univariante y multivariante
Factores asociados con rebote DNA VHB

	Univariate		Multivariate	
	Est. (SE)	P value	Est. (SE)	P value
DC group	1.07 (0.30)	0.0006	1.16 (0.29)	0.0002
Detectable baseline HBV DNA	-0.97 (0.30)	0.002	-0.87 (0.32)	0.007
Age (/10 years)	0.02 (0.20)	0.91	0.00 (0.18)	0.99
Female	-0.48 (0.42)	0.25	-0.54 (0.40)	0.18
Black race	0.13 (0.32)	0.69	0.70 (0.31)	0.03
Prior AIDS	0.38 (0.35)	0.27	0.05 (0.35)	0.88
Baseline HIV RNA ≤400 copies/ml	0.66 (0.32)	0.04	0.03 (0.37)	0.93
Baseline CD4 count (/100 cells lower)	-0.15 (0.09)	0.09	-0.01 (0.09)	0.95
Nadir CD4 count (/100 cells lower)	0.10 (0.09)	0.29	0.05 (0.10)	0.61
On TDF (vs. no HBV-active ART)	1.21 (0.38)	0.002	0.88 (0.47)	0.06
On 3TC (vs. no HBV-active ART)	0.62 (0.36)	0.09	0.39 (0.39)	0.32

Abbreviations: DC, drug conservation; TDF, tenofovir; 3TC, lamivudine.

DC: Interrumpen tratamiento.

Dore et al; AIDS 2017;24(6):857-65.

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Pacientes a quien nos podríamos plantear tratar VIH sin TDF/TAF

- NAIVES: que no precisen tratamiento frente al VHB (DNA-VHB muy baja o indetectable)
- CAMBIO DE TRATAMIENTO VIH: fracaso, deseo del paciente, toxicidad:

Recommendations		
NAs <u>should</u> be discontinued • After confirmed HBsAg loss ($\pm$ anti-HBs seroconversion)	II-2	1
NAs <u>can</u> be discontinued • In HBeAg-positive patients, without cirrhosis, who achieve stable HBeAg seroconversion and undetectable HBV DNA and complete ≥ 12 months of consolidation therapy Close post-NA monitoring is warranted	II-2	2
NAs <u>may</u> be discontinued • In selected HBeAg-negative patients, without cirrhosis, who achieve long-term (≥ 3 years) virological suppression, if close post-NA monitoring can be guaranteed	II-2	2

<https://easl.eu/publication/easl-guidelines-management-of-hepatitis-b/> access nov 2020

JORNADAS 2020

ORGANIZA:



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Otras complicaciones posibles en pacientes monoinfectados VIH+ sin tenofovir

Acute Hepatitis B Infection After a Switch to Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine

Claire Pintado,¹ Constance Delaugerre,² and Jean-Michel Molina¹

- 18 Hepatitis aguda/5443 ptes en 18 años
- 0,02 hepatitis B aguda/ ptes año
- 18 pacientes, 3 estaban con TAR (ninguno con TDF/TAF)
- 4 vacunados sin respuesta

Pintado et al, Open forum Inf Disease 2020;7:ofaa 367; Martín-Carbonero L, et al, Enf Infecc Microbiol Clin [in press]. .

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



REACTIVACIÓN VHB: caso clínico

Varón 49 años

- **Antecedentes personales**

- ADVP
- HTA
- Infección VIH diagnosticada en 1995.
- Infección por MAI sin confirmación microbiológica al diagnóstico.
- VHC con aclaramiento espontáneo

Serología VHB: AntiHBs + (limite), HBs Ag -, Anti HB core +

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Caso clínico

Fecha	CD4 cel/ml	HIV-RNA Cop/ml	TRATAMIENTO
Nov 1995 MAI	<50		ZDV ddC
Sep 1996	80		ddI, RTV
Sep 1999	90		d4T, EFV, SAQ/rir
May 2000	80	< 50	d4T, 3TC,EFV, SAQ/rir
Jan 2006	131	<50	TVD,EFV, LOP/r
Jul 2010	90	<50	TVD, DRV/r
Apr 2018	110	<50	3TC, DRV/r

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Caso clínico

- **Motivo de consulta:**

14 agosto 2018:

Ictericia mucocutánea
coluria
empeoramiento anorexia



AST 2012, ALT 2167, GGT 270, BD 9.8, BI 2.6, LDH 532



Colédoco proximal visible, no lesiones focales, no dilatación de la vía biliar. Dilatación del Wirsung

7 agosto 2018:

Astenia
Malestar general
Decaimiento
Hiporexia

INGRESO HOSPITALARIO

JORNADAS 2020

ORGANIZA:



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Caso clínico

HbsAg positivo
HBeAg positivo
Anti-HBc positivo
Anti HBc IgM positivo
Anti-Hbe negativo
Anti HBs negativo
CV: 4×10^6 copias

JORNADAS 2020

ORGANIZA:



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Hipotesis

- Reactivación de una hepatitis oculta en un paciente inmunodeprimido.
- Reinfección de una hepatitis B en un paciente inmunodeprimido. No tiene factores de riesgo. ¿Existe la reinfección?.
- Resistencia a LAM por monoterapia previa?

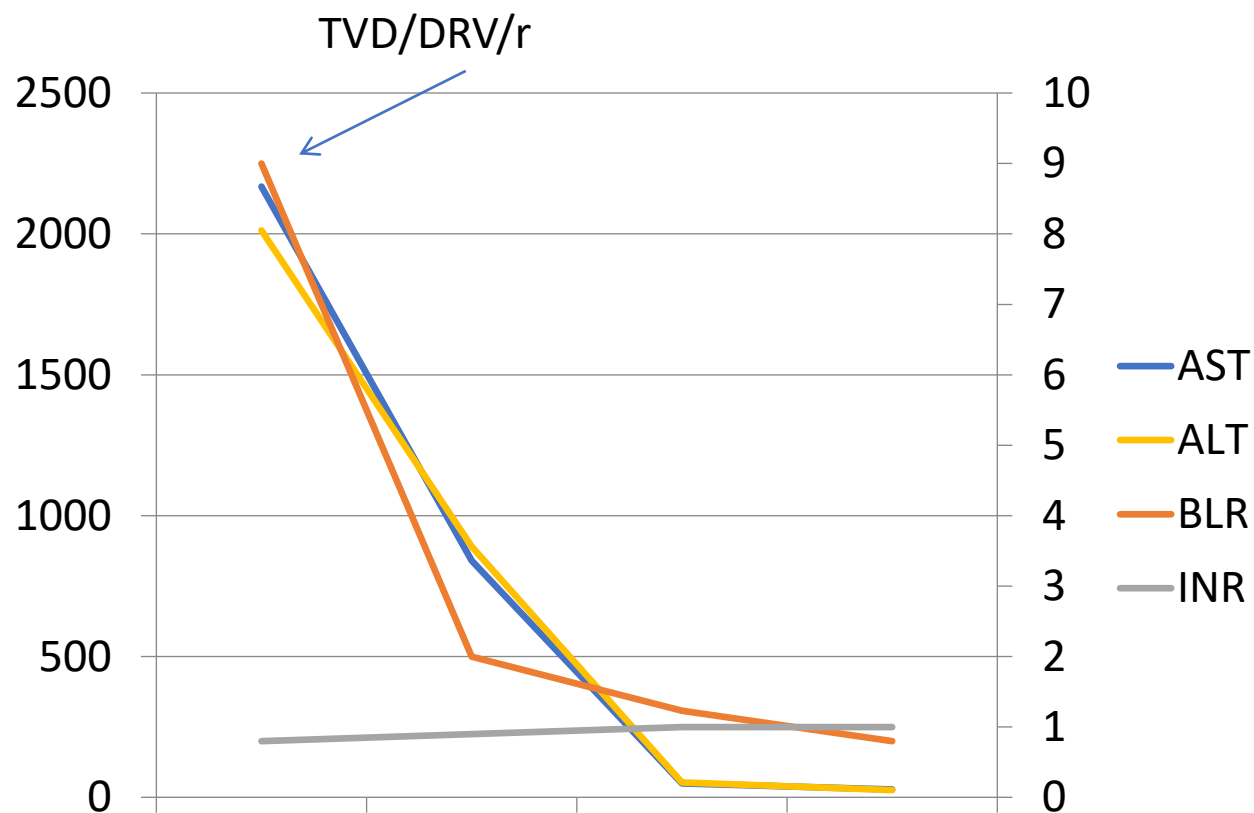
JORNADAS 2020

ORGANIZA:



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Evolución clínica



JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:



Mensajes para llevar a casa

- Los pacientes VIH+ tienen más riesgo de tener VHB. Hacer siempre screening de virus hepatotropos y vacunar si son negativos.
- Ante un paciente coinfectado tratar siempre con una combinación que lleve TDF/TAF. Evitar este fármaco es la excepción.
- En pacientes con anti-HBC negativo y anti-HBS negativo valorar incluir TAF/TDF en el régimen de tratamiento.

JORNADAS 2020

ORGANIZA:



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS