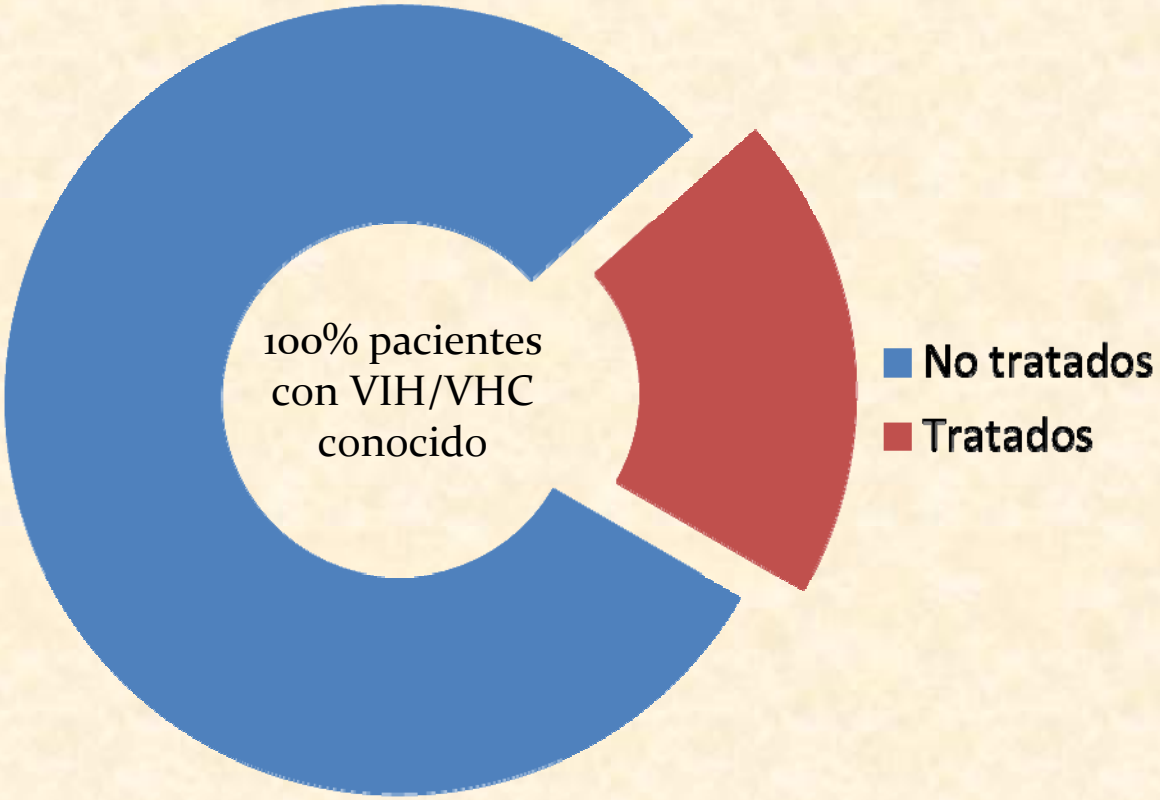
Manejo de los efectos adversos del tratamiento del VHC asociados a inhibidores de proteasas en pacientes con VIH

Edward Cachay MD, MAS
Associate Professor of Medicine
UCSD-Owen Clinic
La Coruña- Febrero 2013

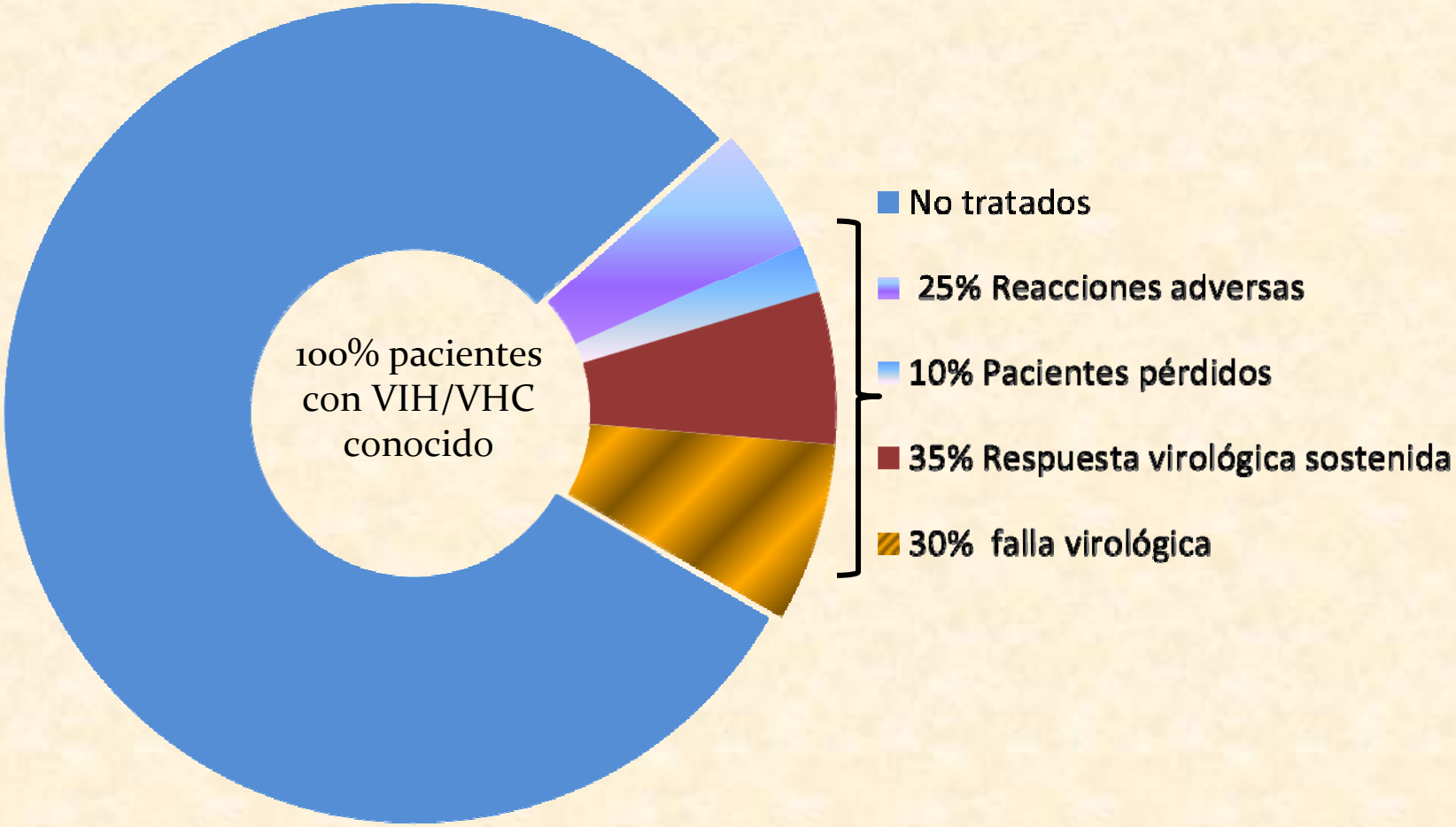
Agenda

- **Importancia y caracterización de las reacciones adversas asociadas al tratamiento de la hepatitis C**
- Retos en el uso de Inhibidores de proteasas en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes con VIH
- Lecciones aprendidas en el primer año tratando el VHC con inhibidores de proteasas en personas con VIH

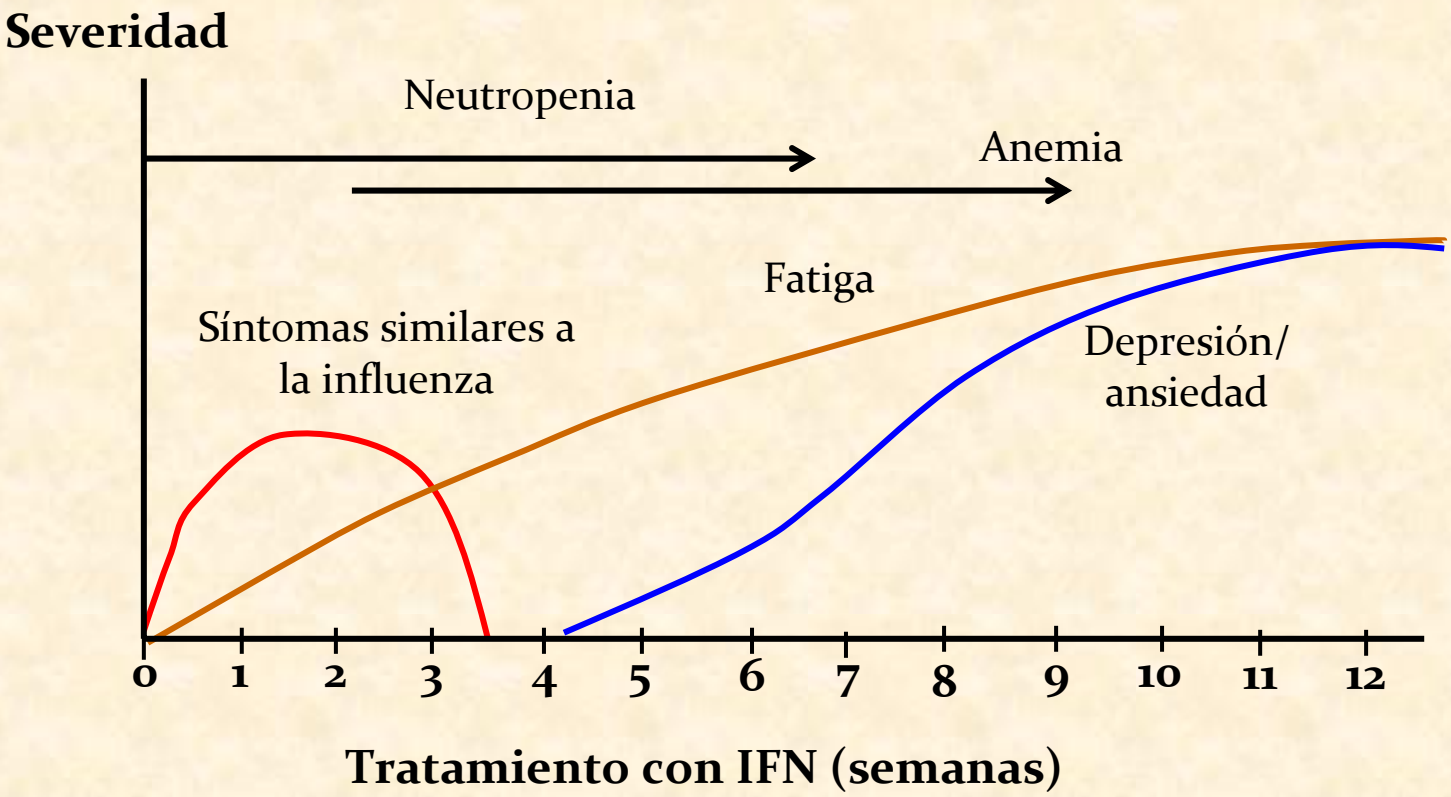
La captación de pacientes con VIH para tratamiento del VHC es sub-óptima



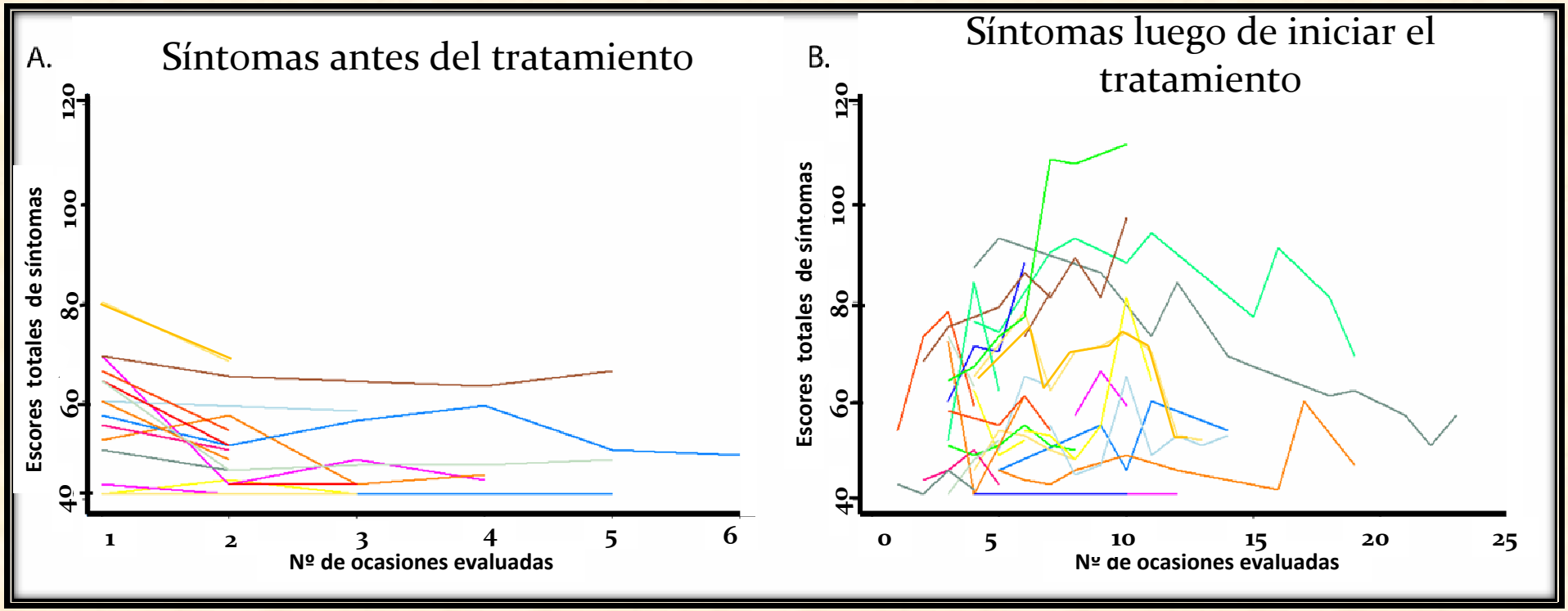
En promedio en la presente era, menos del 10% de pacientes con VIH son curados por VHC en las clínicas



Conforme avanza el número de semanas de tratamiento para el VHC los síntomas empeoran

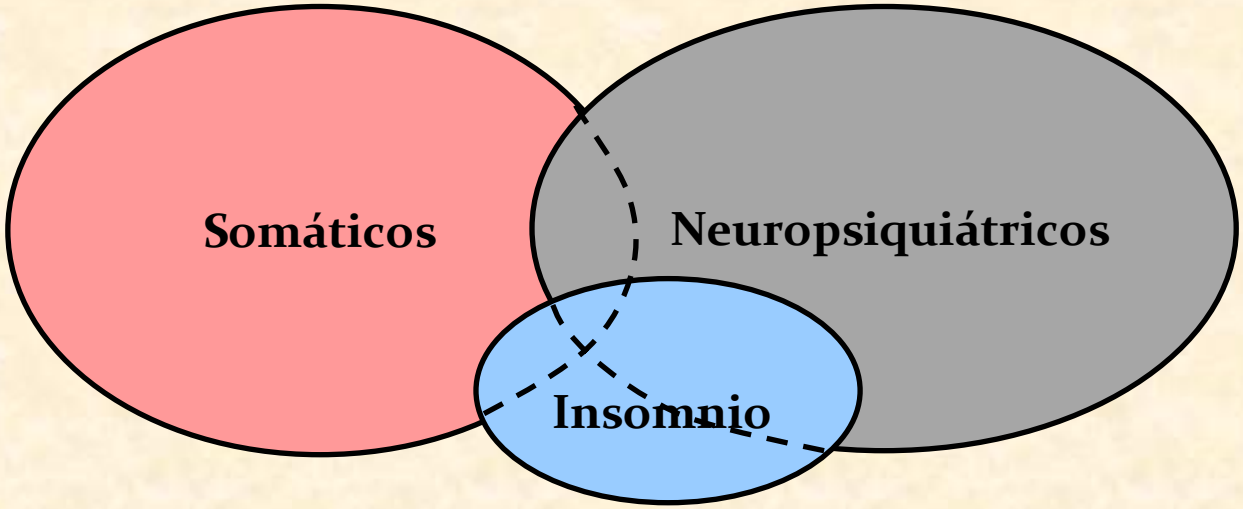


Quantificación de síntomas adversos relacionados al tratamiento convencional con Peg-INF y ribavirina en pacientes con VIH

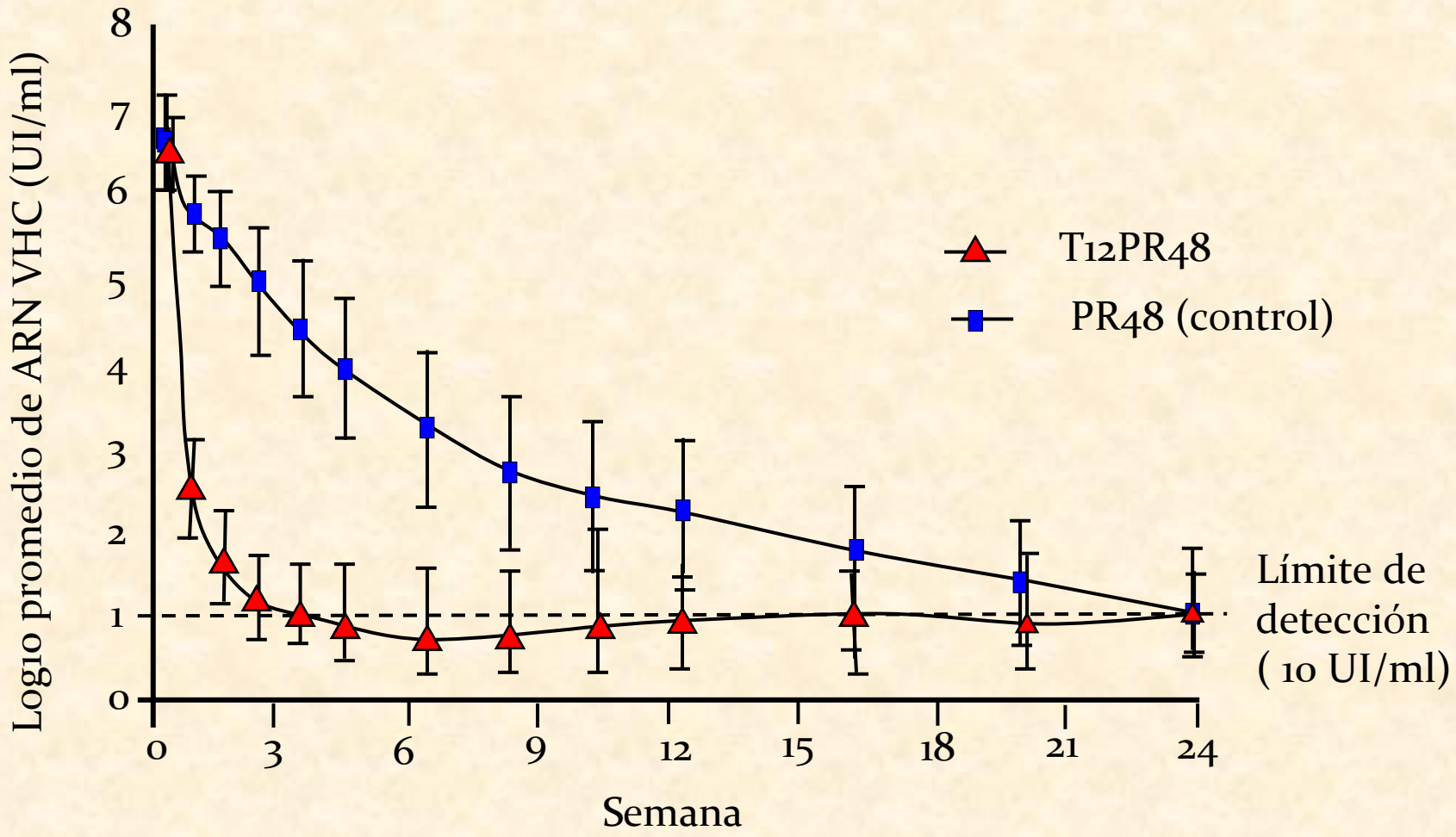


Cachay et al. 2011, AIDS Res Ther.;8:29

Tres grandes grupos de síntomas inducidos o agravados por la terapia del VCH en pacientes con VIH:



Un paso adelante en el tratamiento de la hepatitis C



Adaptado de McHutchison et al. N Engl J Med. 2009, 360:1827-38

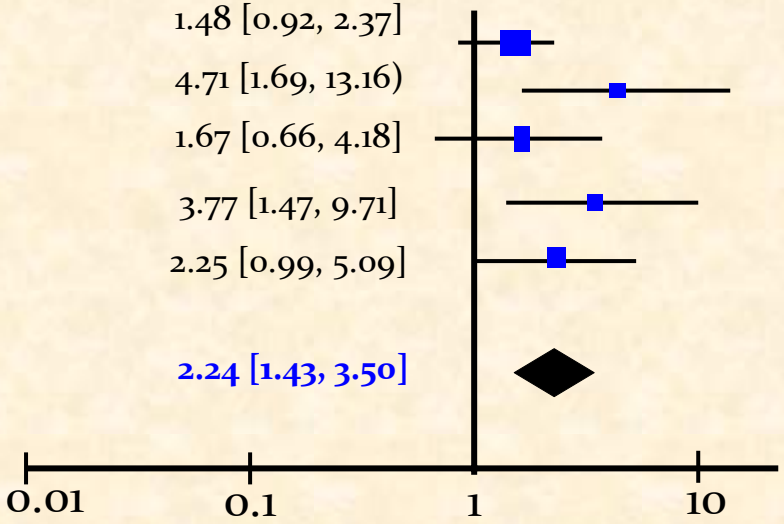
Reacciones adversas que motivaron suspender el tratamiento de hepatitis C

Reacciones adversas	Régimenes conteniendo Telaprevir (N = 175)		PR48 (N = 75)	
	Semana 1-12	Luego semana 12	Semana 1-12	Luego semana 12
	Numero de pacientes (porcentaje)			
Cualquiera	31 (18)	6 (3)	3 (4)	5 (7)
Rash or prurito	12 (7)	0	0	1 (1)
Anemia	3 (2)	0	0	0
Gastrointestinales	2 (1)	2 (1)	1 (1)	0
Psichiátricas (depresión o ansiedad)	4 (2)	1 (1)	1 (1)	0
Otros	7 (4)	2 (1)	1 (1)	4 (5)
Múltiple	3 (2)	1 (1)	0	0

McHutchison et al. N Engl J Med. 2009, 360:1827-38

Incidencia de suspensión del tratamiento triple usando telaprevir en pacientes sin VIH

	Telaprevir		Control		OR , 95% CI
	Events	Total	Events	Total	
IM Jacobson 2011	72	727	25	361	1.48 [0.92, 2.37]
S Zeuzem 2011	68	530	4	132	4.71 [1.69, 13.16)
C Hezode 2009	28	241	6	82	1.67 [0.66, 4.18]
JG McHutchison 2010	50	339	5	114	3.77 [1.47, 9.71]
JG McHutchison 2011	37	175	8	75	2.25 [0.99, 5.09]
Total	**255**	**2012**	**48**	**764**	**2.24 [1.43, 3.50]**



Tau^2=0.10, Chi^2=6.36, df=4 (P=0.17), I^2=37%

Test de efecto general: Z=3.52 (p = 0.004)

Kong Y et al. (2012) PLoS ONE 7(12): e52158.

Los retos a tener en cuenta cuando consideramos tratar el VHC en pacientes con VIH

Factores que influencian la incidencia de reacciones adversas en pacientes con VIH tratados con inhibidores de proteasas para el VHC

Farmacodependientes

- Tolerabilidad per se de nuevas medicinas
- Interacciones medicamentosas
- Incremento de número de pastillas
  - Terapia VHC + TARGA

Clínicas

- Prevalencia de de mayor comorbilidad médica

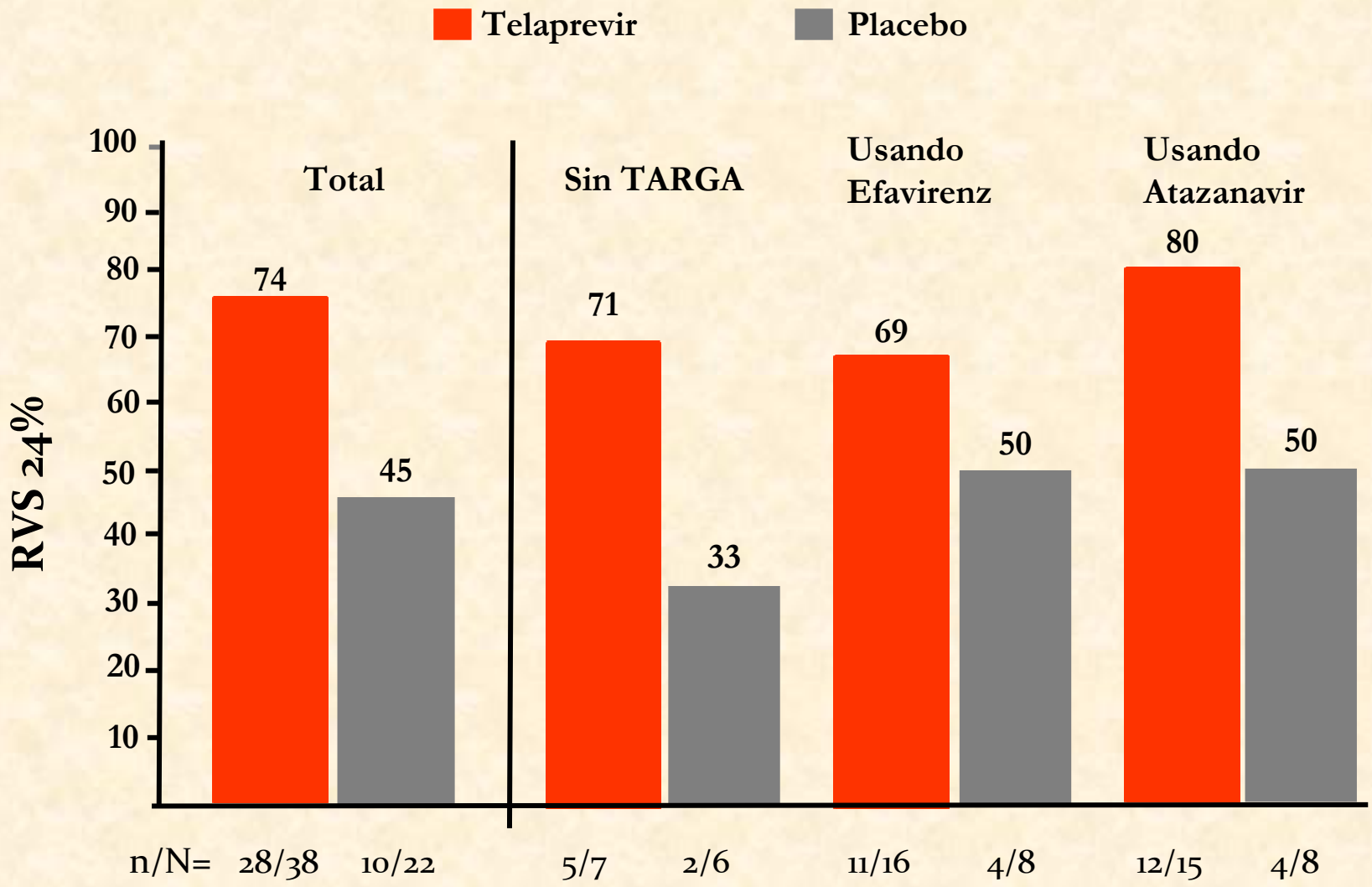
Sociales

- Presencia de barreras continuas que dificultan su manejo clínico

Perfil de pacientes con VIH en estudios fase 2 de inhibidores de proteasas para el VHC

	Telaprevir	Boceprevir
Nº pacientes	TVR, 38; Control, 22	BOC, 64; Control, 34
Población VHC	Virgen, genotipo 1	Naïve, genotype 1
Población VIH	CD4 ≥500; HIV ≤100,000 c/mL CD4 ≥ 300; HIV ≤50 c/mL	CD4 ≥ 200 cells/mm³ HIV RNA <50 c/mL
TARGA (Sí vs No)	31 Vs 7	59 vs 5
Dosis de Ribavirina	800 mg/día	(600–1400 mg/día)
Tipo de TARGA	NNRTI (EFV) = 16 PI: ATV/r = 15	NNRTI = 0 Inhib Integrasa (RAL) = 11 Inhib Proteasa = 48 - ATV/r = 20 - DRV/r=28
Inducción	No	Sí
Duración de IP	12 semanas	44 semanas

Estudio 110: 24 semanas luego del tratamiento (RVS 24)



Sulkowski MS, et al. AASLD Nov 2012. Abst. 54.

•En pacientes que no alcanzaron RVS 24, el índice de relapso fue menor con telaprevir vs placebo (3% vs 15%, respectivamente)

Reacciones adversas que ocurrierón en >15% pacientes durante la fase de tratamiento con Telaprevir (semanas 1-12)

	Reacción adversa	Boceprevir (N = 64)	Placebo (N = 34)
SOMA	Astenia	34%	24%
	Influenza-like	25%	38%
	Pirexia	36%	21%
	Anorexia	34%	18%
GI	Disgeusia	28%	15%
	Diarrea	28%	18%
	Vómito	28%	15%
DERM	Pruritus	34	5
	Erupción cutánea	53	41
HEMA	Anemia	41%	26%
	Neutropenia	19%	6%
PSICH	Depresión	??	??

Mallolas J, et al. EASLD Abril 2012. Abst. 50.

Reacciones adversas que ocurrierón en >15% pacientes durante la fase de tratamiento con Telaprevir (semanas 1-12)

	Reacción adversa	Telaprevir (N = 38)	Placebo (N = 22)
SOMA	Fatiga	39	41
	Escalofríos	13	18
	Pirexia	18	9
	Mialgias	13	23
	Cefalea	34	23
	Mareos	21	9
GI	Nausea	32	18
	Diarrea	21	14
	Vómito	16	9
DERM	Pruritus	34	5
	Erupción cutánea	34	3
HEMA	Anemia	13	18
PSICH	Insomnio	13	18
	Depresión	16	9

Sulkowski MS, et al. AASLD Nov 2012. Abst. 54.

Reacciones adversas que motivaron suspender el tratamiento de hepatitis C

Reacciones adversas seleccionadas durante toda la fase del tratamiento, (semanas 1-48)%	Telaprevir (N = 32)	Placebo (N = 22)
Erupción cutánea		
+ Leve/moderada	34	3
+ Severa	0	0
Anemia		
+ Cualquiera (Hb< 10 g/dL)	18	1 8
+ Severa (Hb< 7.0-8.9 o disminución > 4.5g del basal)	3	5
Uso de eritropoyetina	8	5
Transfusión sanguínea	11	5

Sulkowski MS, et al. AASLD Nov 2012. Abst. 54.

Proporción de pacientes que suspendieron tratamiento del VHC cuando fueron tratados con inhibidores de proteasas

	(%) suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas
Telaprevir vs. placebo	8 vs 0
Boceprevir vs. placebo	20 vs 9

Conclusiones sobre la tolerabilidad y seguridad en los estudios piloto fase 2 :

- El pérfil de tolerabilidad de Boceprevir y Telaprevir en pacientes co-infectados (VIH/VHC) es similar al observado en pacientes sin VIH. (Anemia: BOC 41% vs. 26%; TVR 18% vs. 18%)
- En Boceprevir, falla virológica (HIV breakthroughs) se observaron:

  + 3/64 pacientes asignados al grupo BOC

  + 4/34 pacientes en el grupo control

* En Telaprevir, no hubieron reportes de fala virológica para el VIH

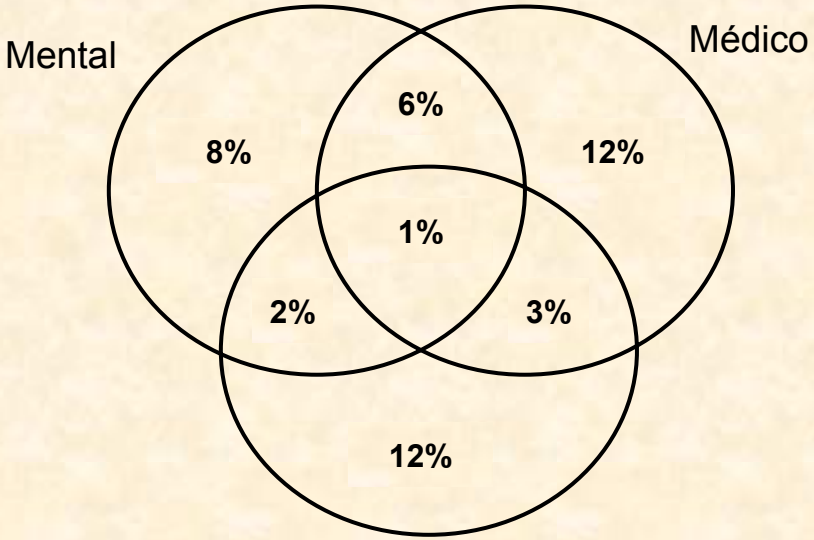
Dieterich DT, et al. CROI 2012. Abst. 46.
Mallolas J, et al. EASL 2012. Abst. 50.

Agenda

- Importancia y caracterización de las reacciones adversas asociadas al tratamiento de la hepatitis C
- **Retos en el uso de Inhibidores de proteasas en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes con VIH**
- Lecciones aprendidas en el primer año tratando el VHC con inhibidores de proteasas en personas con VIH

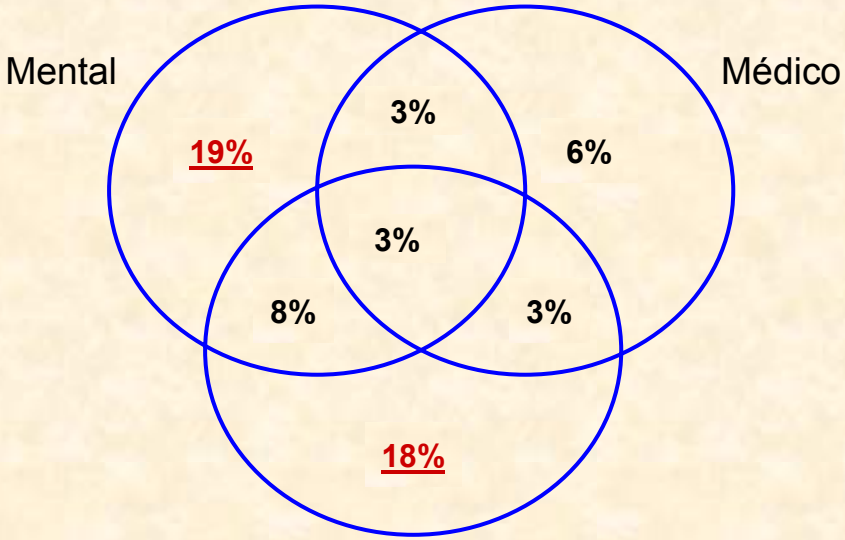
Proporción de pacientes con el más alto quintil de problemas médicos, mentales y asociados al alcohol usando escores factoriales, estratificado por estatus de co-infeción VIH/VHC.

VIH mono-infectados



Condiciones relacionadas al alcohol

VIH/VHC co-infectados



Condiciones relacionadas al alcohol

Goulet et al. AIDS 2005; 19 (suppl 3): S99-S105

Barreras continuas:

Uso de sustancias ilegales

Transtornos neuropsiquiátricos

Dependencia del alcohol

Pobreza/vagabundez

Agenda

- Importancia y caracterización de las reacciones adversas asociadas al tratamiento de la hepatitis C
- Retos en el uso de Inhibidores de proteasas en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes con VIH
- **Lecciones aprendidas en el primer año tratando el VHC con inhibidores de proteasas en personas con VIH**

La clínica de Hepatitis Owen en UCSD

Médicos

Farmacistas clínicos con trabajo exclusivo en VIH

Psiquiátra

Consejero en adicción

Nuestras obervaciones en el primer año usando Telaprevir

1) Datos presentados describen sólo reacciones adversas (RA) grado IV;

2) Proporción de pacientes que descontinuarón tratamiento para el VHC debido a RA

Escalala de RA de acuerdo al Instituto Nacional de Salud (NIH) divion de SIDA de los Estados Unidos.

Características de los pacientes tratados

- 24 pacientes co-infectados con VIH/VHC genotipo 1 tratados usando telaprevir.
- Edad promedio: 47 (28-55).
- 3 pacientes fueron mujeres biológicas
- 9 pacientes fueron de color
- Factores de riesgo para VIH:

- 46% (11) MSM and drogas intravenosas ,
- 29% (7) heterosexual+ drogas intravenosas,
- 13% (3) hemophilia,
- 12% MSM (2) ó heterosexuale (1) sin historia de drogas intravenosas

Cachay et al, in progress

Resultados preliminares I:

- Doce pacientes (50%) desarrollaron RA grado IV.
- Siete pacientes 7 (~30%) suspendieron el tratameinto debido a RA.
- No hubo diferencia en la proporción de pacientes que:

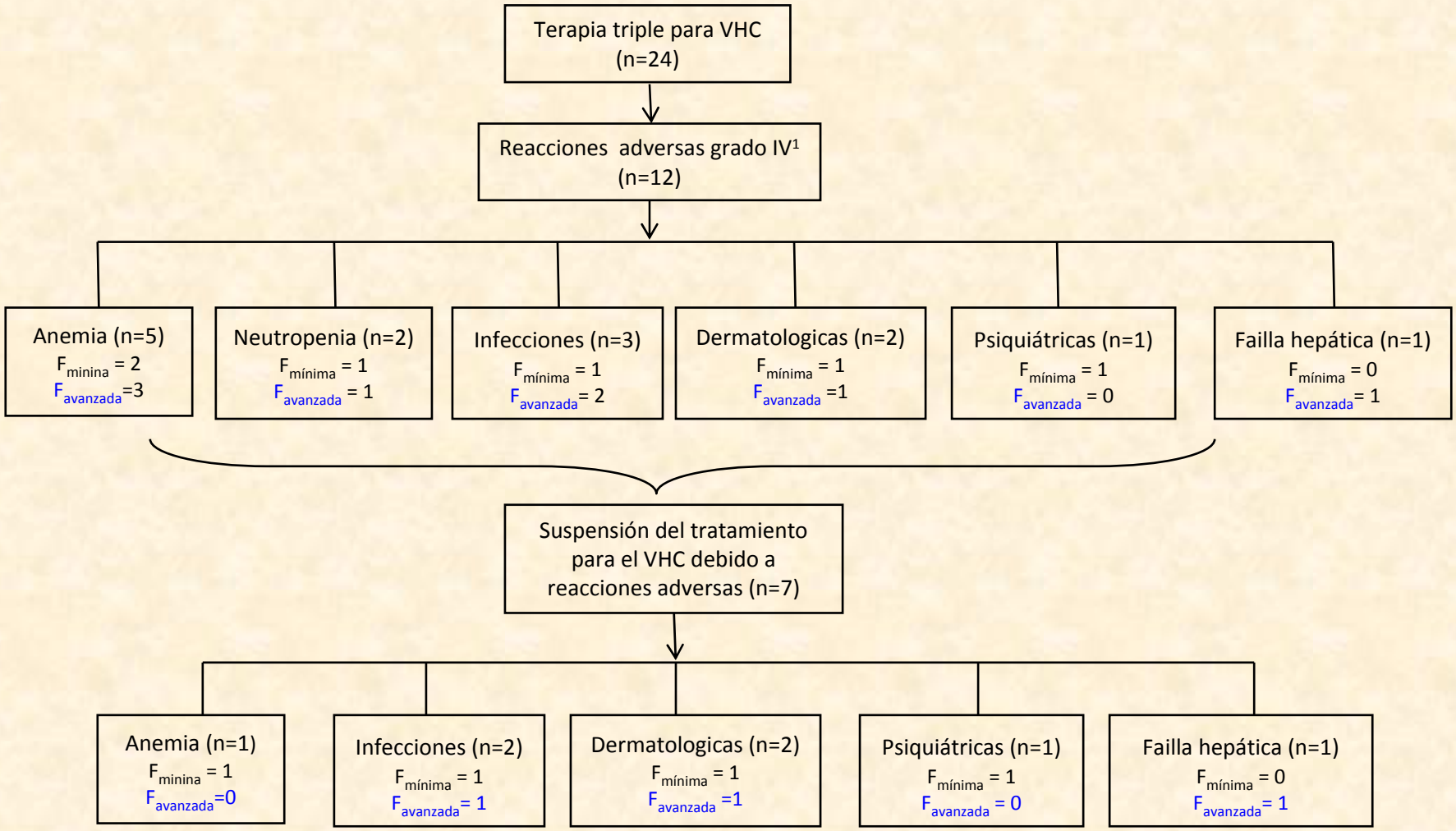
A. desarrollaron RA severas (p=0.36) , ó

B. suspendieron terapia del VHC (p=0.47)

entre pacientes con fibrósis hepática mínima o avanzada.

Cachay et al, in progress

Distribución de pacientes con reacciones adversas severas relacionadas al tratamiento de VHC usando telaprevir de acuerdo a la severidad de fibrosis hepática.



Cachay et al, in progress

Resultados prelimininares II:

- De los 17 pacientes que continuaron el tratamiento triple para VHC, hasta el momento:

-- 4 no respondieron al tratamiento

-- 1 abandonó el tratamiento debido a problemas de adicción

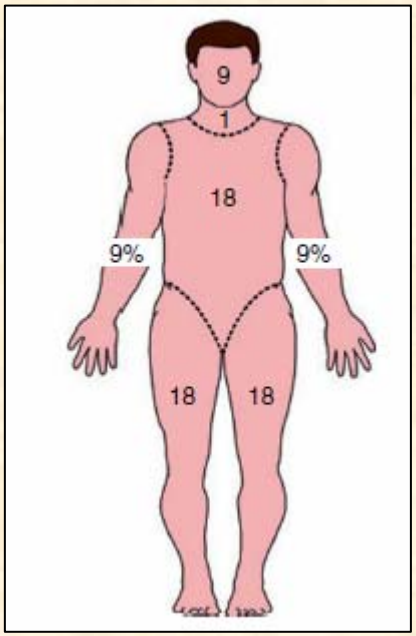
-- 1 desarrolló VHC RNA detectable a la semana 27

-- De 7 pacientes que ha completado 48 semanas de tratamiento, 3 han alcanzaron cura (24RVS)

Observaciones:

- En este estudio observacional en una clínica de VIH universitaria, se obervó una alta incidencia de efectos adversos severos associados a la terapia triple de VHC usando Telaprevir, independiente del estadío de fibrosis hepática.
- La proporción de interrupción del tratamiento de VHC fué el triple de lo descrito en estudios fase 2 (29% vs. 8%).

Nuestras obervacione en las reacciones cutáneas adversas asociadas a Terapia triple asociada a Telaprevir



Rash grado 1 — Localizado ó distribución limitada (puede incluir diversos sitios localizados del cuerpo)

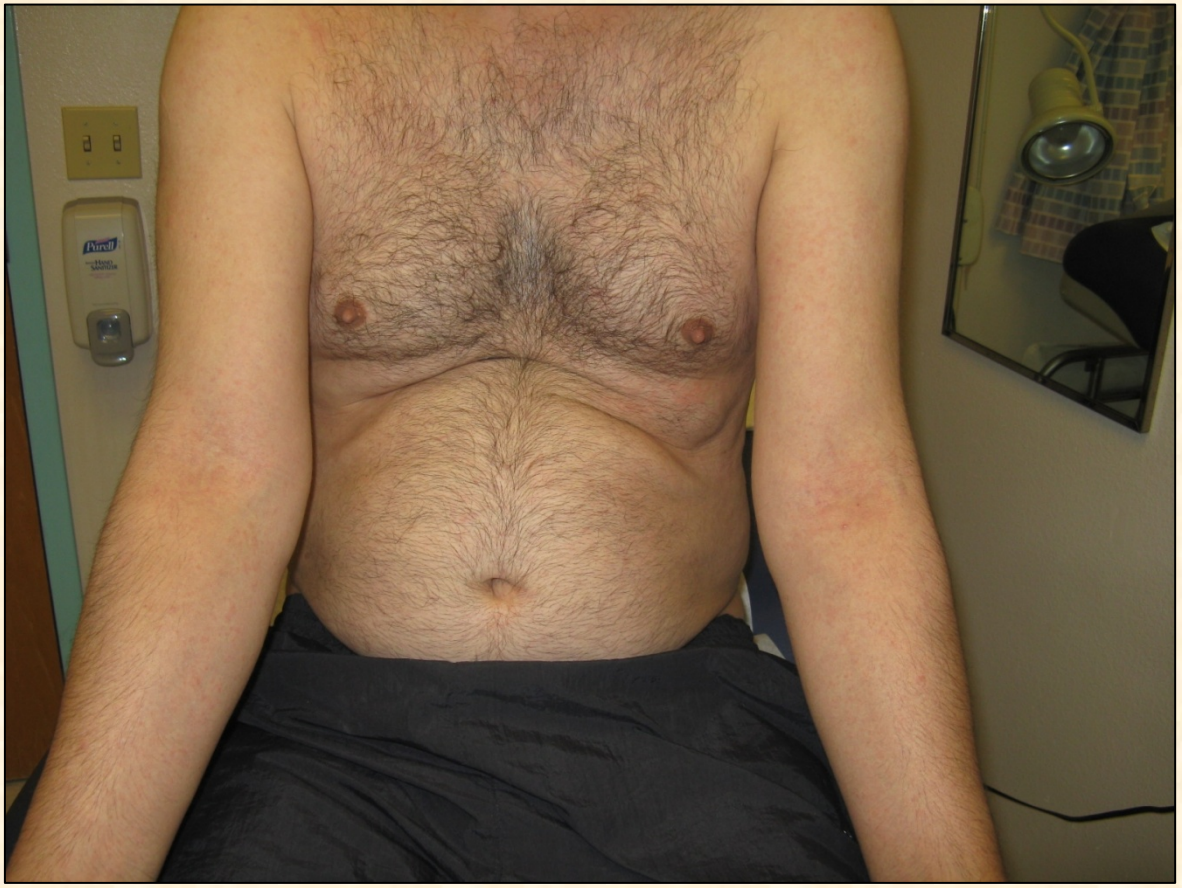
Rash grado 2 — Erupción difusa cubriendo < 50% superficie corporal

Rash grado 3 — Erupción difusa cubriendo > 50% superficie corporal o asociada a síntomas sistémicos, lesions target, o ampollas

Reacciones cutáneas severas —
- Steven-Jonhson
- DRESS
- SJS
- Eritema multiforma

Observaciones sobre erupciones cutáneas asociadas a telaprevir:

2ª semana de tratamineto



Cuando considerar esteroides tópicos

4ª semana de tratamineto

Cuando considerar esteroides tópicos

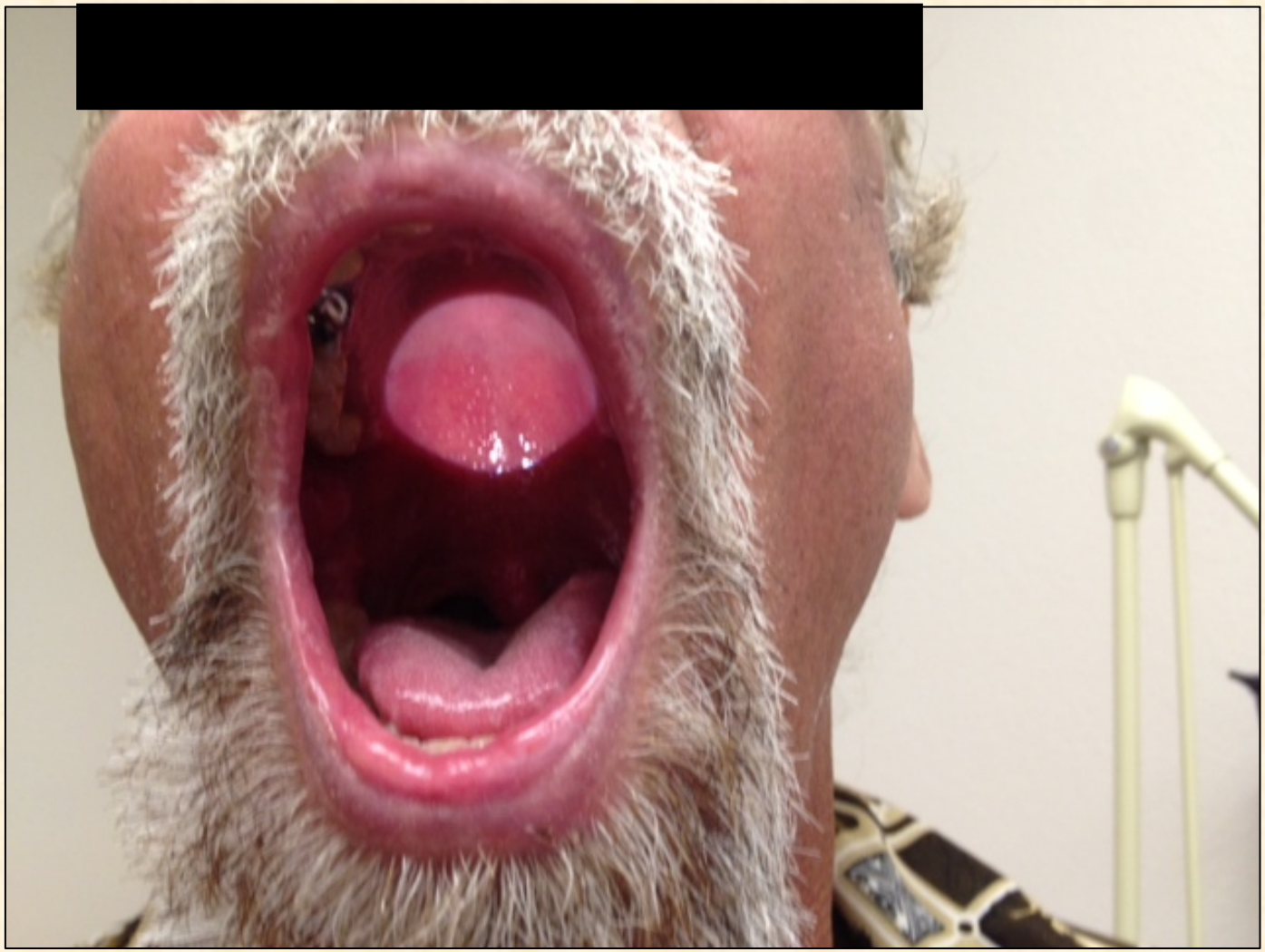
7ª semana de tratamineto

8ª semana de tratamineto

Características de un caso de hipersensibilidad con terapia triple

Aspecto petequial elevado y diseminado

Lesiones en la mucosa



Respeto a la psoriasis

Manejo de la anemia en terapia triple

"Monitoreo frequente de hemogramas luego de inciiar tratamiento"

Tiempo + Valor

Hb ≤ 10*
Reducir Ribavirina a 600mg
Procrit 40,000 Unidades/semana

↓

Re-evaluación en 2 semanas

↓

D/c Procrit ← - → Suspender temporalmente ribavirina

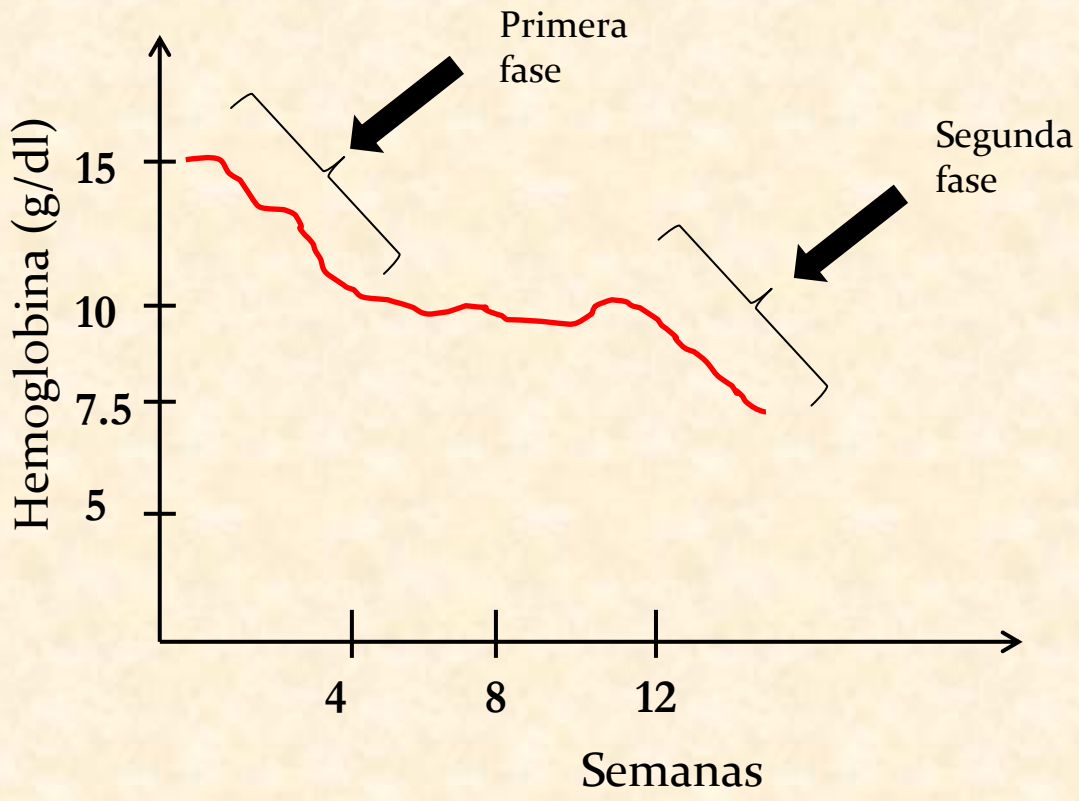
↓

Re-evaluación en 1 semana

↓

↑ Ribavirina 200mg ← - → D/c tratamiento

Anemia en pacientes con VIH: efecto camello ?



Conclusiones

- Reacciones adversas usando terapia triple con telaprevir son frecuentes en pacientes con VIH
- Anemia es frecuente pero la pronta reducción de ribavirina puede prevenir suspensión del tratamiento
- El tratamiento requiere trabajo de equipo y monitoreo cuidadoso.

Agradecimientos

- AGEDEI
- Dr. Christopher Mathews
- Clínica Owen de hepatitis para pacientes co-infectados:

+ Craig Ballard
+ Brad Colwell
+ Francesca Torriani
+ David Wyles
+ Joe Montanez
+ Ildaco Kovasc

Owen co-infection hepatitis clinic