

SÁBADO, 23 DE NOVIEMBRE

16:00-17:30 h AUDITORIO 2

MESA REDONDA 35
COINFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VÍRICAS: NUEVAS SOLUCIONES

Moderadores: Dr. José Barberán López
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Montepríncipe. Madrid

Dr. Arturo Artero Mora
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia



Coinfección VIH / VHC

Juan E. Losa

Hospital U. F. Alcorcón.

Universidad Rey Juan Carlos

Madrid

Guión

- 1.- Nuevos tratamientos antiVHC: un cambio en la Hª de la enfermedad
- 2.- Importancia del tratamiento del VHC en la enfermedad VIH
- 3.- Tratamiento antirretroviral en coinfectados
- 4.- Tratamiento de VHC en coinfectados
- 5.- Perspectivas de futuro en el tratamiento de la coinfección VIH-VHC
- 6.- Conclusiones

1.- Nuevos tratamientos antiVHC: un cambio en la H^a de la enfermedad

Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2011;364:2429-38.

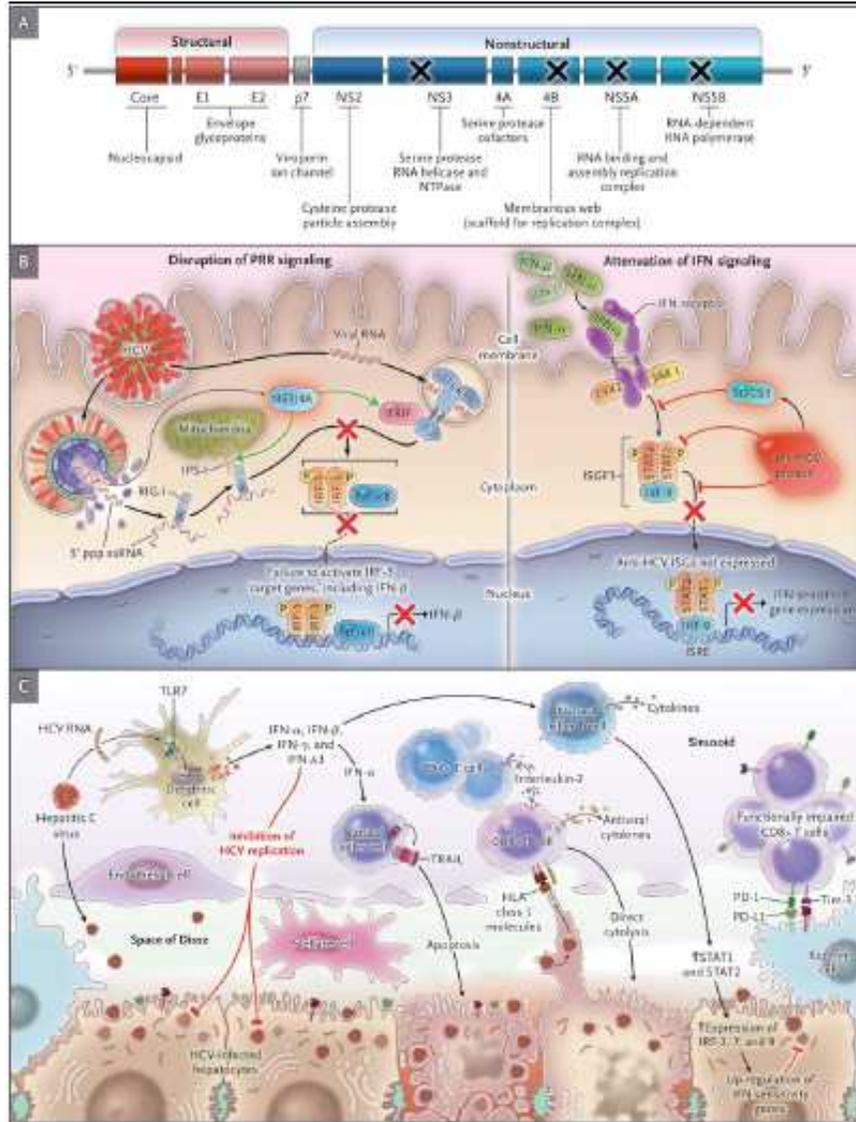


Figure 3 (facing page). Hepatitis C Virology, Intracellular Innate Immune Response and Evasion Tactics, and Hepatic Immune Lymphocyte Response to Infection.

Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2013;368:1907-17.

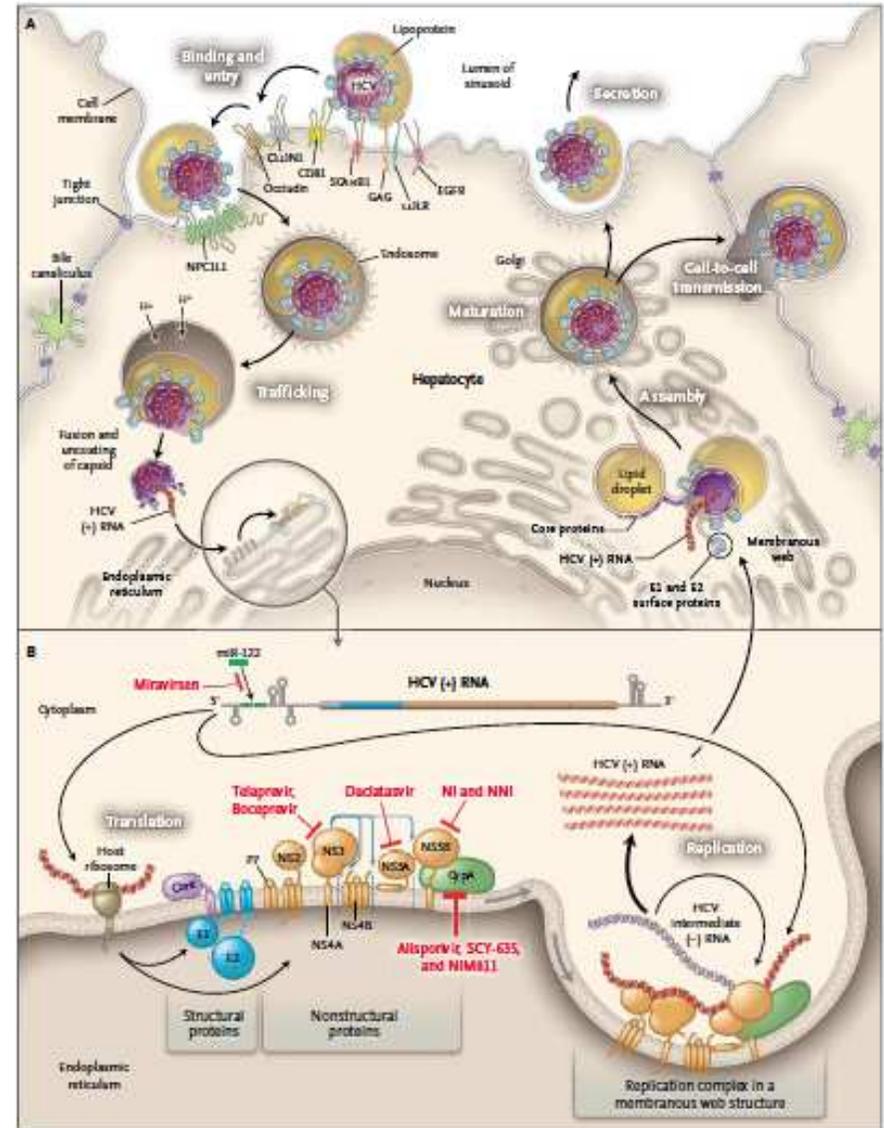
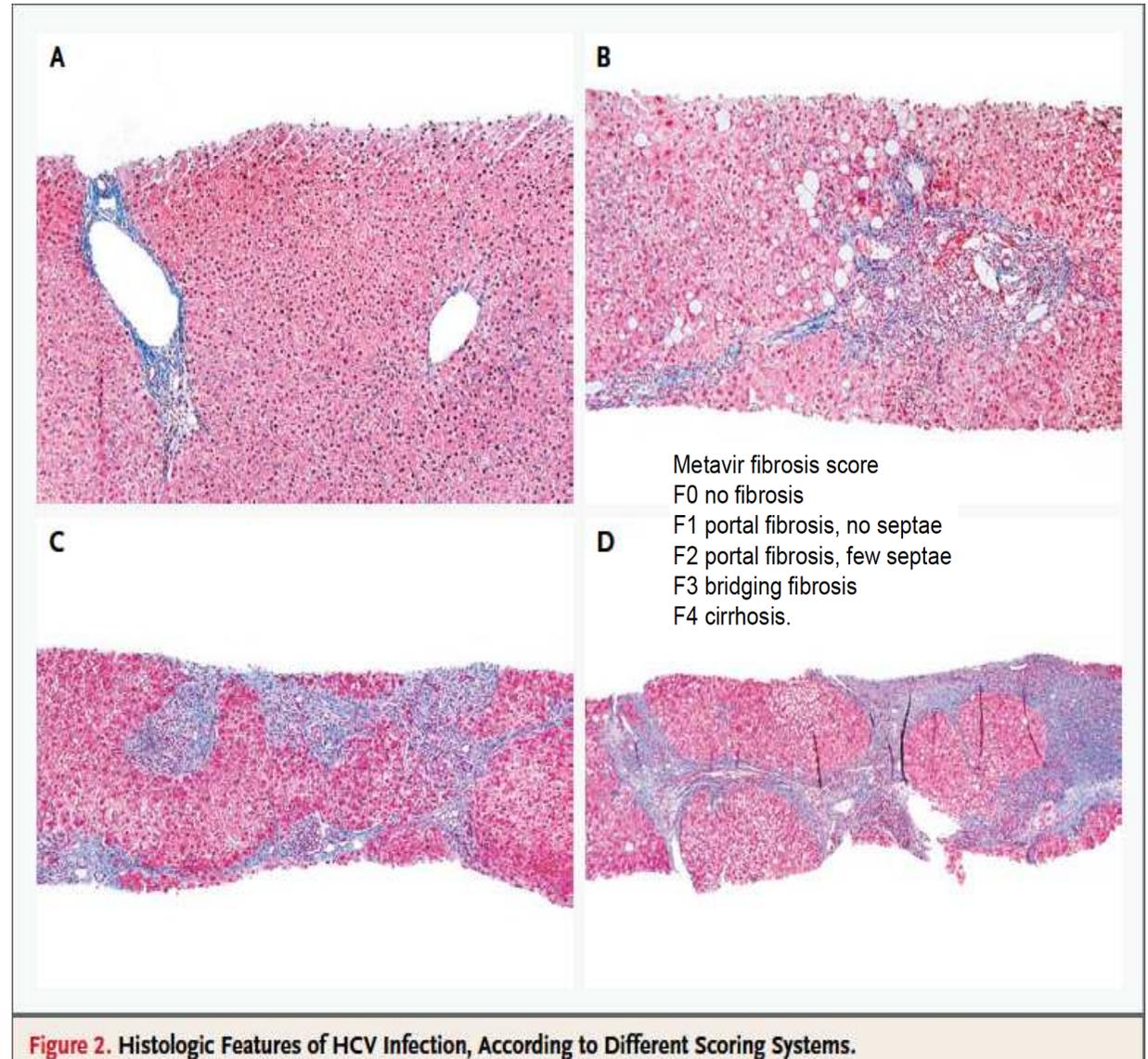
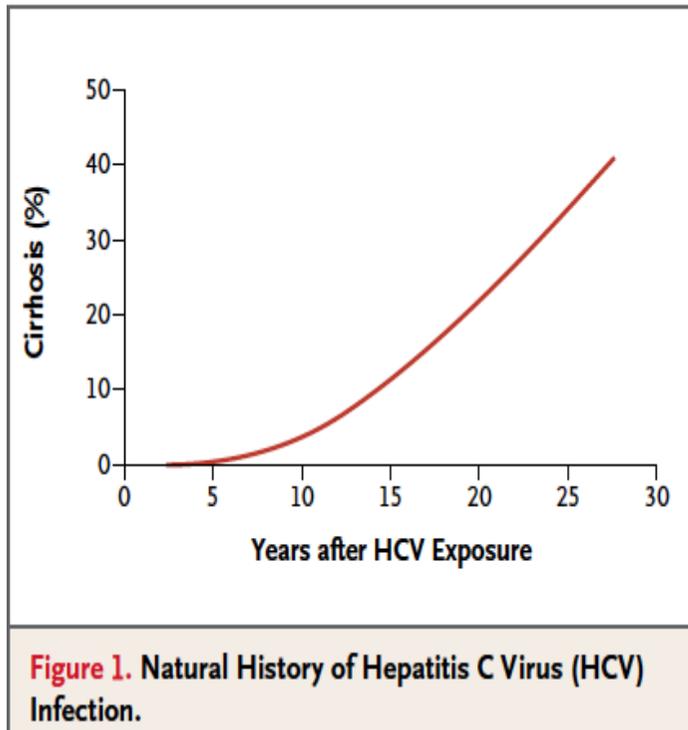


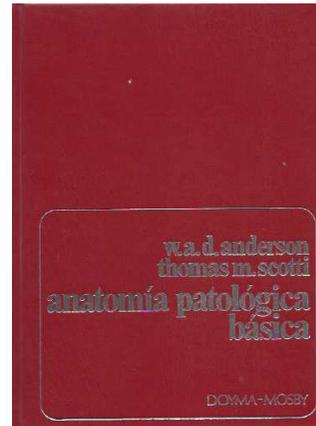
Figure 1 (facing page). Life Cycle of the Hepatitis C Virus (HCV) and Targets of Therapy.

Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2011;364:2429-38.



En 1986 JuanE Losa estudió la cirrosis así..

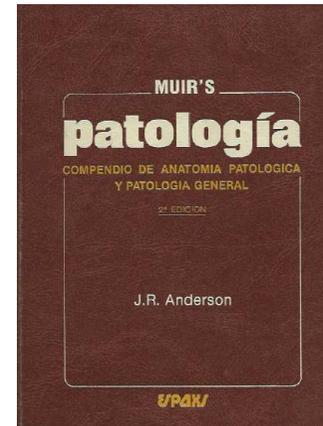
1980



Anatomía patológica básica
CIRROSIS

El término «cirrosis» se refiere a una fibrosis o cicatrización del hígado que tiene carácter progresivo y que no constituye simplemente el estadio final de cualquier agresión. Se trata de una en-

1982



Cirrosis 791

causada por los gomas silíceas, por ejemplo, no queda comprendida dentro del término de cirrosis, tampoco lo son los grados discretos de fibrosis hepática más generalizada que se acompañan de una pérdida de la arquitectura lobulillar.

Aspectos morfológicos

El hígado puede ser de tamaño normal o agrandado o existir una hipertrofia de los nodulos nodulosos o un desarrollo excesivo de los nodulos nodulosos de regeneración. Por regla general, la hipertrofia de regeneración progresa a una etapa que precede a la hipertrofia de regeneración y en los casos de hipertrofia de regeneración, en los que los nodulos nodulosos de regeneración son de gran tamaño, la hipertrofia de regeneración progresa a una etapa de hipertrofia de regeneración y en los casos de hipertrofia de regeneración, en los que los nodulos nodulosos de regeneración son de gran tamaño, la hipertrofia de regeneración progresa a una etapa de hipertrofia de regeneración.

...PERO...

Shiratori Y. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. Ann Intern Med 2000 ;132:517-24.
 "...in patients with chronic hepatitis C, regression of fibrosis is associated with sustained virologic response to interferon therapy..."

Ellis EL. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. J Hepatol 2012; 56: 1171-80.
 "...fibrotic extracellular matrix can be remodelled and near-normal hepatic architecture regenerated upon cessation of injury..."

Cartón JA. Course of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients depending on the response to hepatitis C therapy. AIDS Res Hum Retroviruses 2013; 29: 215-22.
 "SVR was usually associated with regression of noninvasive liver fibrosis markers, whereas TF and HCV-untreated patients experienced poorer outcomes"

Macías J. Sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin leads to normalization of liver stiffness in hepatitis C virus-infected patients. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31: 424-9.
 "LSM normalizations during Peg-IFN/RBV treatment are more likely, and occur earlier among patients with SVR. In addition, LSM normalizations continue 24 weeks after the scheduled end of therapy, but only among individuals who reach SVR."

Definition of Treatment Response of PEG-IFN and RBV

	Time	HCV-RNA
Rapid Virological Response (RVR)	Week 4 on treatment	Undetectable (< 50 IU/mL)
Early Virological Response (EVR)	Week 12 on treatment	Undetectable (< 50 IU/mL)
Delayed Virological Response (DVR)	Week 12 on treatment	> 2*log ₁₀ decrease from baseline but not undetectable
Null Response (NR)	Week 12 on treatment	< 2*log ₁₀ decrease from baseline
Partial Non-Response (PR)	Week 12 and week 24 on treatment	> 2*log ₁₀ decrease at week 12 but detectable at week 12 and 24
Sustained Virological Response (SVR)	24 weeks post treatment	Undetectable (< 50 IU/mL)
Breakthrough	Any time during treatment	Reappearance of HCV-RNA at any time during treatment after virological response
Relapse (RR)	End of treatment and week 24 post treatment	Undetectable HCV-RNA at end of therapy, detectable by week 24 post treatment

Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2011;364:2429-38.

Liang TJ. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2013;368:1907-17.

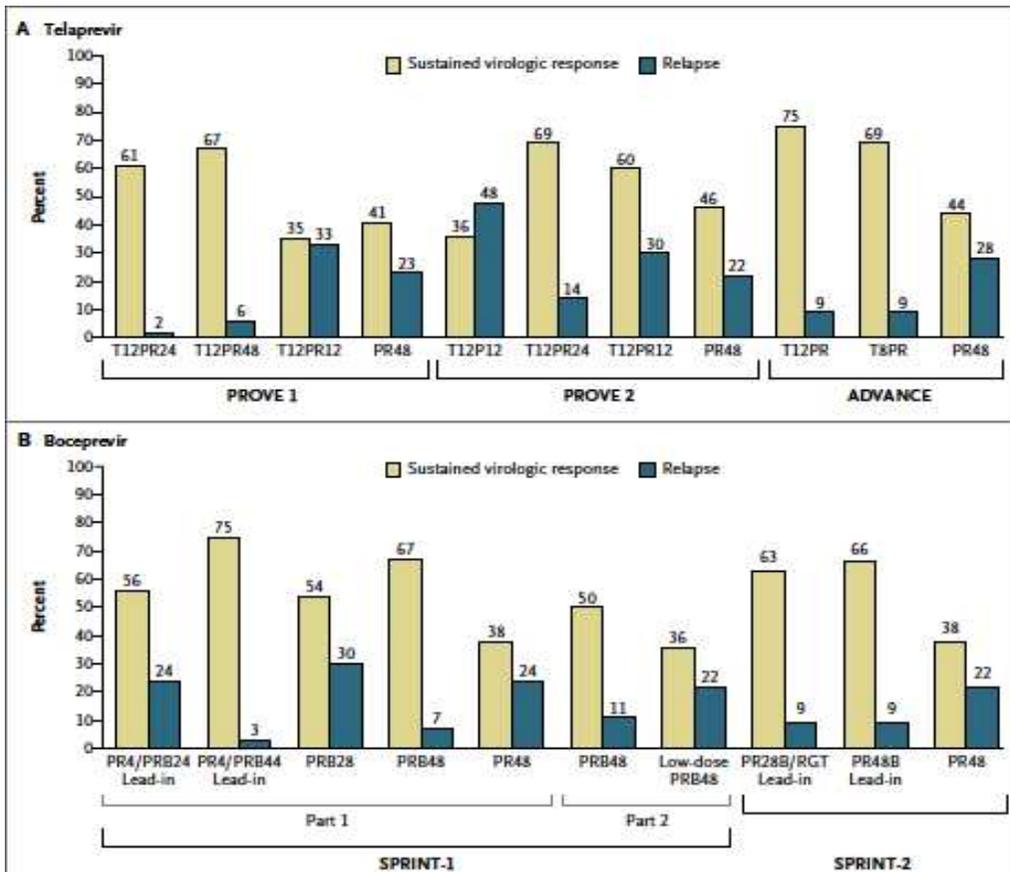


Figure 4. Study Design and Results of Five Published Trials of a Combination of a Protease Inhibitor and Peginterferon-Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection Who Had Not Previously Received Treatment.

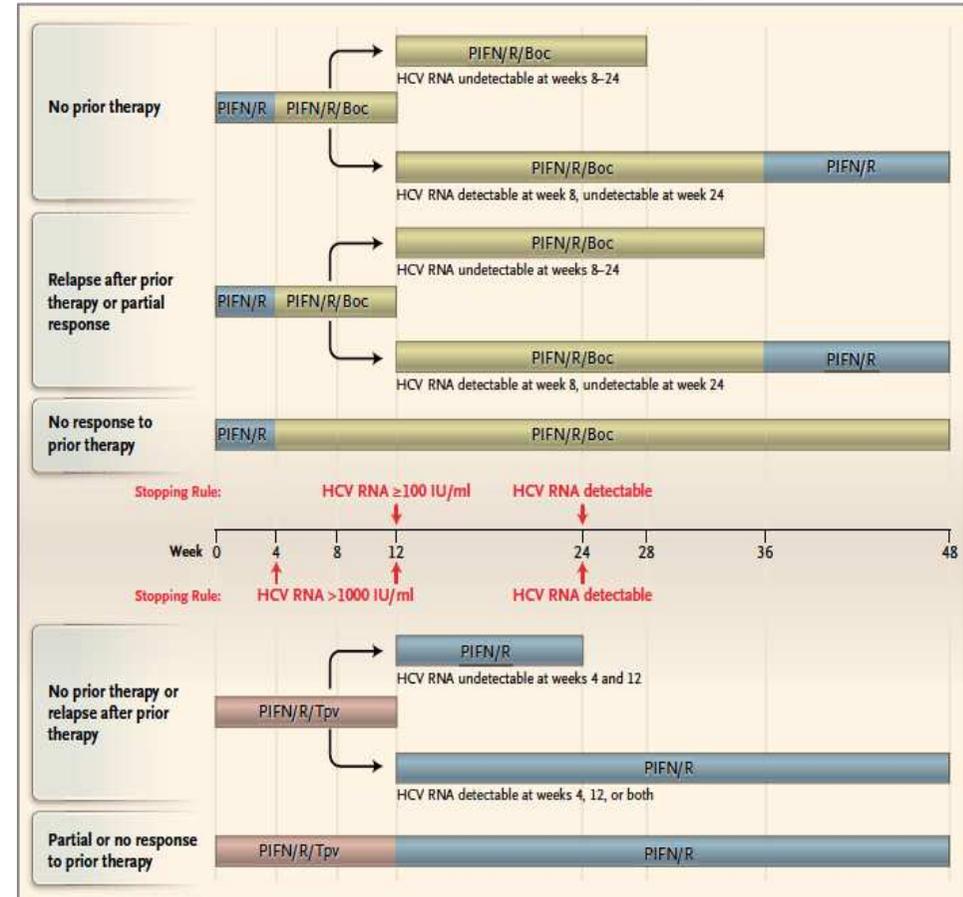


Figure 2. Boceprevir- and Telaprevir-Based Regimens for Treatment of HCV Infection.

Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2011;364:2429-38.

Mathematical modeling has projected that if the rate of **response** to antiviral therapy increases to **80%**, which appears to be likely in the foreseeable future, treatment of **half** of HCV-infected persons would reduce cases of **cirrhosis** by **15%**, cases of hepatocellular **carcinoma** by **30%**, and **deaths** due to liver disease by **34%** after just **10 years**.

Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2013;368:1907-

Challenges of Triple-Therapy Regimens: side effects¹⁷, adherence, interactions, resistance and difficult to treat patients (cirrhosis, liver transplantation and HIV).

Future?: interferon – ribavirin free regimens = combinations of new DAA & shorter & panG.

Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2013;368:1907-17.

Table 1. Pharmacologic Properties of Direct-Acting and Host-Targeting Anti-HCV Agents in Clinical Development.

Property	Direct-Acting Antiviral Agents					Host-Targeting Antiviral Agents			
	NS3/4A Protease Inhibitors	NS5B Polymerase Inhibitors		NS5A Inhibitors	p7 and NS4B Inhibitors*	Cyclophilin A Inhibitors	MiR122 Inhibitors	HCV Entry Inhibitors*	Inhibitors of Other Host Factors*
		nucleoside analogue	nonnucleoside analogue						
Efficacy	High	High	Low to medium	High	Low	Medium	Medium	Low to medium	Variable
Genotypic coverage	Narrow (second-generation drugs have broader coverage)	Broad	Narrow	Medium	Narrow	Broad	Broad	Broad	Broad
Probability of drug resistance	High	Low	High	Low (genotype-dependent)	High	Low	Low	Unknown	Unknown
Side effects	Substantial	Possibly substantial	Dependent on specific drug	Modest	Unknown	Possibly substantial	Unknown	Possibly substantial	Unknown
Drug–drug interactions	Substantial	Minimal	Unknown	Unknown	Unknown	Possibly substantial	Unknown	Unknown	Unknown

2.- Importancia del tratamiento del VHC en la enfermedad VIH

HIV Infects Human Hepatic Stellate Cells

HIV can infect HSCs

Independent of CD4, CXCR4, and CCR5



Collagen I expression

Secretion of the proinflammatory cytokine MCP-1.

Quiescent HSCs are not infectable by HIV

Injury from HCV is a signal to activate HSCs

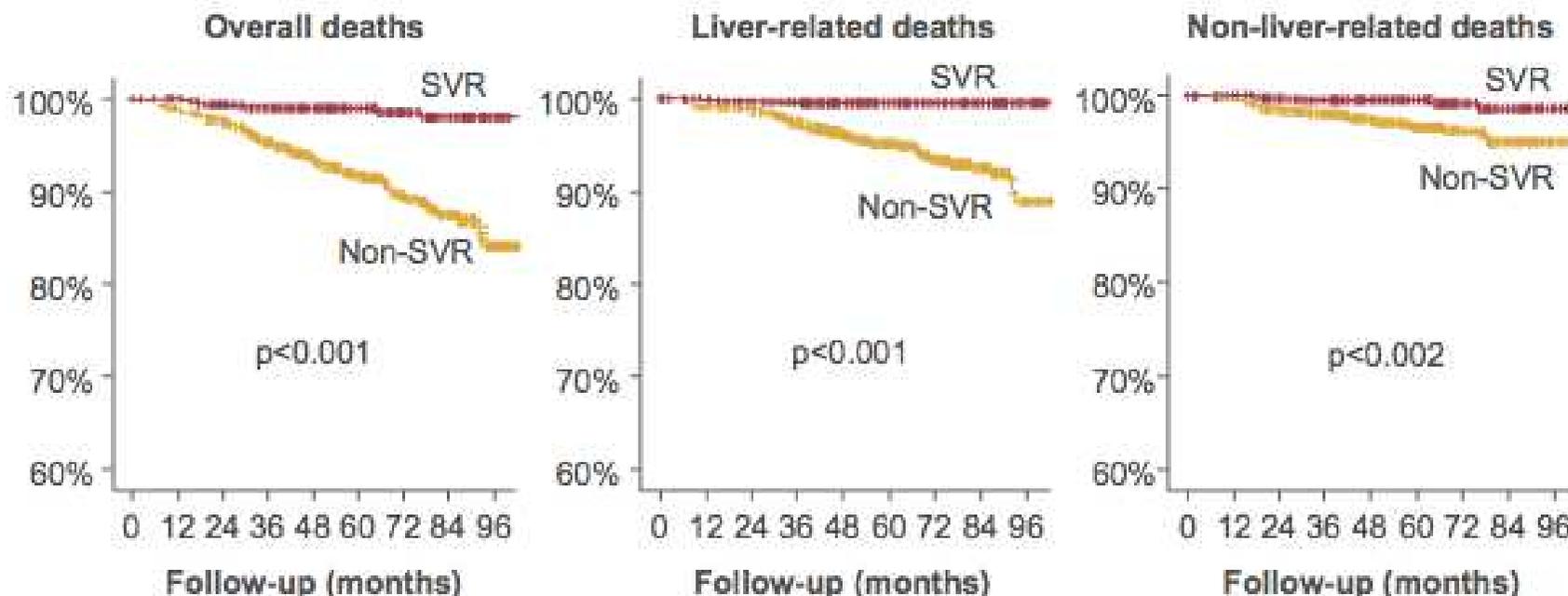


Permissive environment for the effects of HIV on HSCs.

La erradicación del VHC modifica drásticamente el pronóstico de los pacientes coinfectados por VIH/VHC

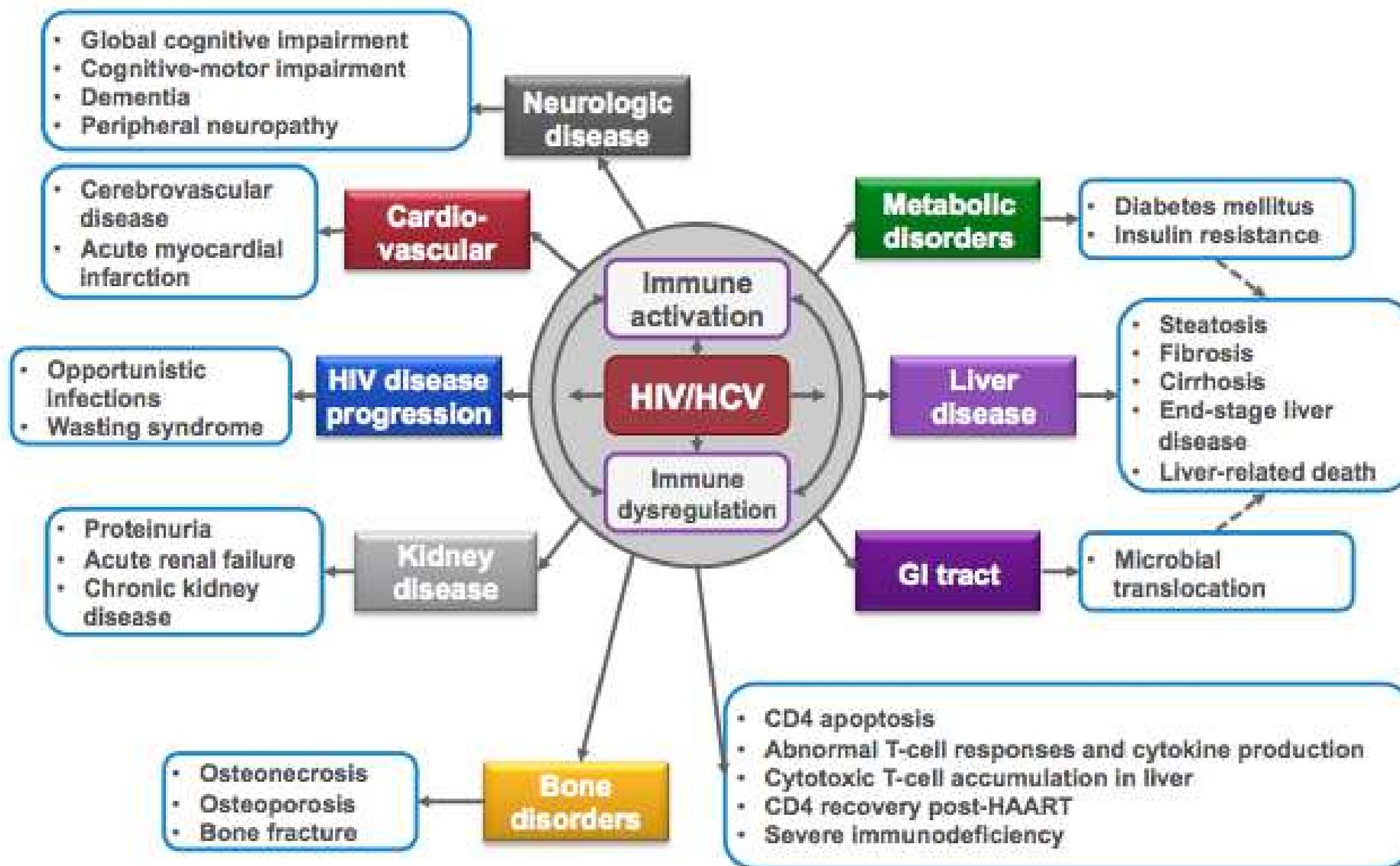
Eradication of HCV reduces liver-related and non-liver-related mortality in HIV/HCV-co-infected patients

Kaplan-Meier estimates for outcomes in N=1,599 HIV/HCV-co-infected patients with and without SVR following treatment with interferon plus ribavirin



- Observational cohort study including 1599 consecutive HIV/HCV-co-infected patients treated with IFN-RBV between 2000 and 2008 in 19 centers in Spain
- Eradication of HCV after therapy with IFN-RBV in HIV/HCV-co-infected patients was associated with a reduction in liver-related events, and with a reduction in HIV progression and mortality not related to liver disease

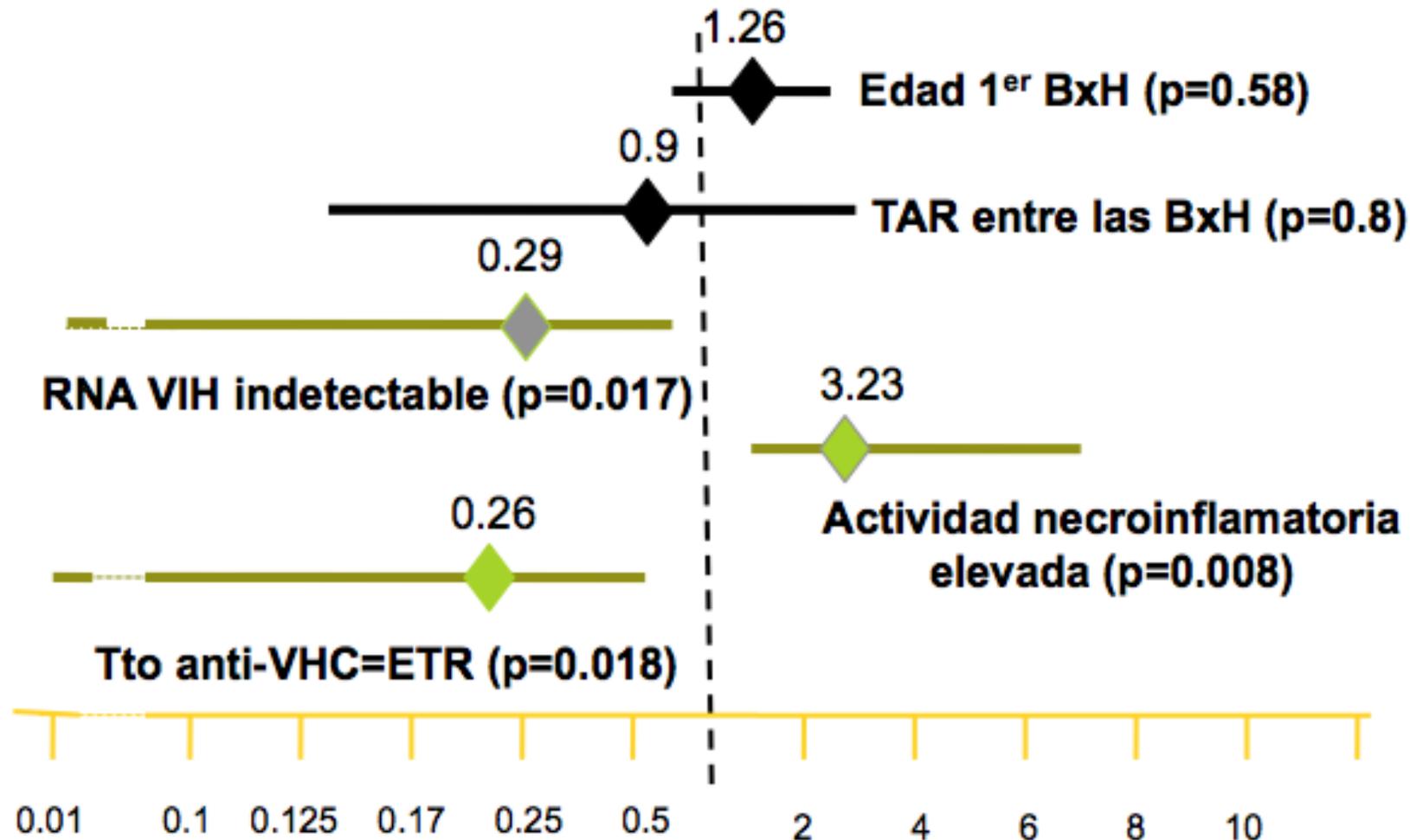
Consequences of HIV/HCV co-infection



Progresión de la fibrosis observada entre dos biopsias (n=135): Factores asociados

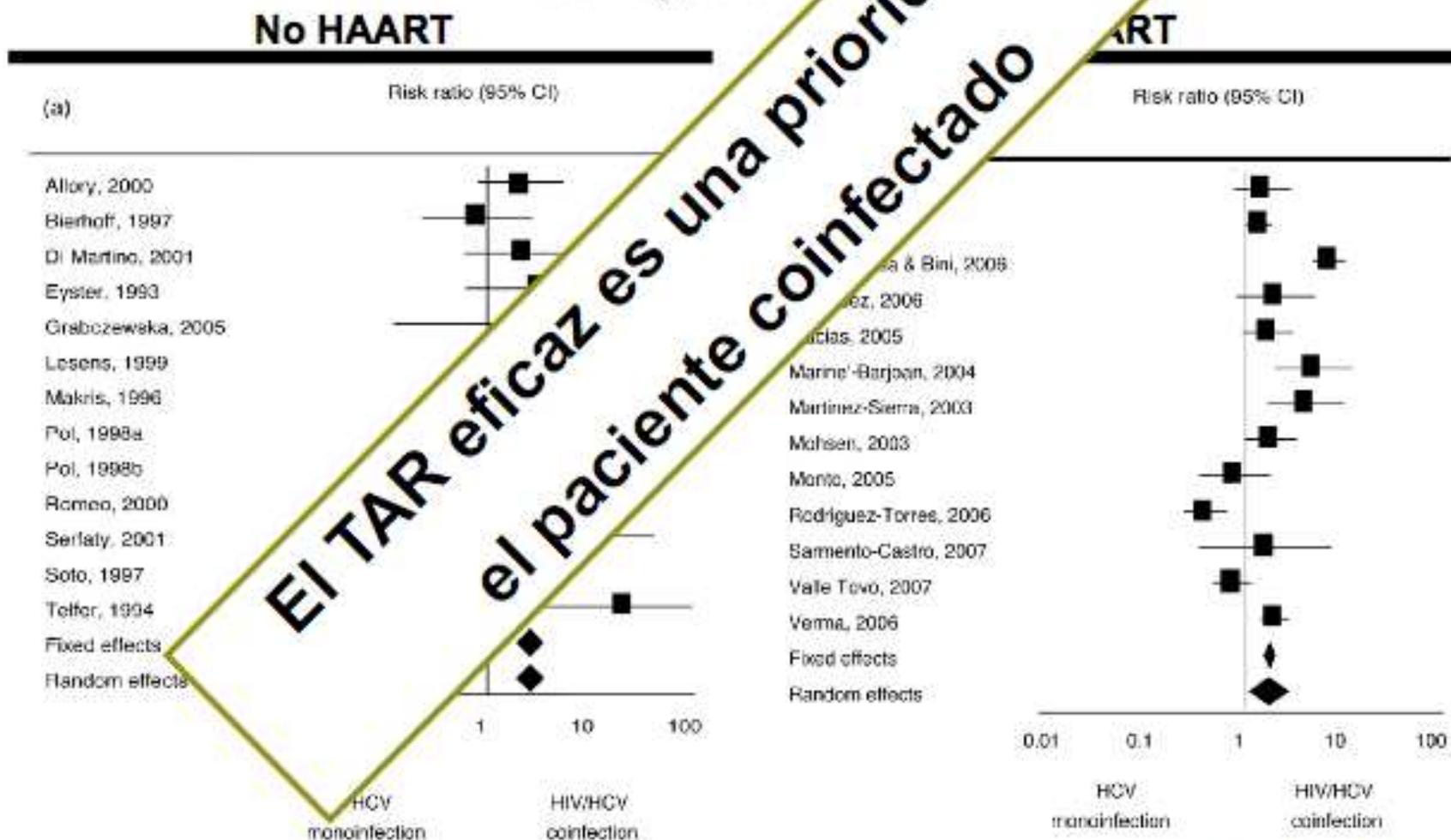
44% progresan

Odds Ratio ajustada (intervalo de confianza 95%)



Progresión de la fibrosis hepática en la coinfección por VIH

Risk ratio of cirrhosis in HCV-monoinfected and HIV/HCV coinfected patients:
Metanalysis of 27 studies



3.- Tratamiento antirretroviral en coinfectados

<http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf>

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 2013)

- En pacientes coinfectados por el VHC se debe recomendar el inicio de TAR, independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺, individualizando la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de motivación del paciente **(B-II)**

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Hepatitis	Nucleósidos (más frecuente AZT, ddl y d4T). No nucleósidos (más frecuente NVP) Inhibidores de proteasa (más frecuente RTV a dosis plena)	El 50% de los casos aparece en el primer semestre. Aumento de transaminasas sin clínica (10-15% de pacientes). Hepatitis clínica (<1%). Factores de riesgo: infección por virus de hepatitis B y C	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (nucleósidos), efecto tóxico-inmunológico (no nucleósidos); si IP efecto mixto (toxicidad directa, recuperación inmune si VHB o VHC), rebrote de virus B tras suspender TAR con efecto anti-VHB	Considerar vigilancia estrecha y potencial suspensión si transaminasas >5 veces límite superior de normalidad. Interrumpir si transaminasas >10 veces límite superior de normalidad, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema), de fallo hepático (ictericia, encefalopatía, o hemorragia) o acidosis láctica.

<http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf>

Toxicidad hepática de los FAR en pacientes con hepatopatía

No se contraindica ningún FAR en caso de coinfección 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)**

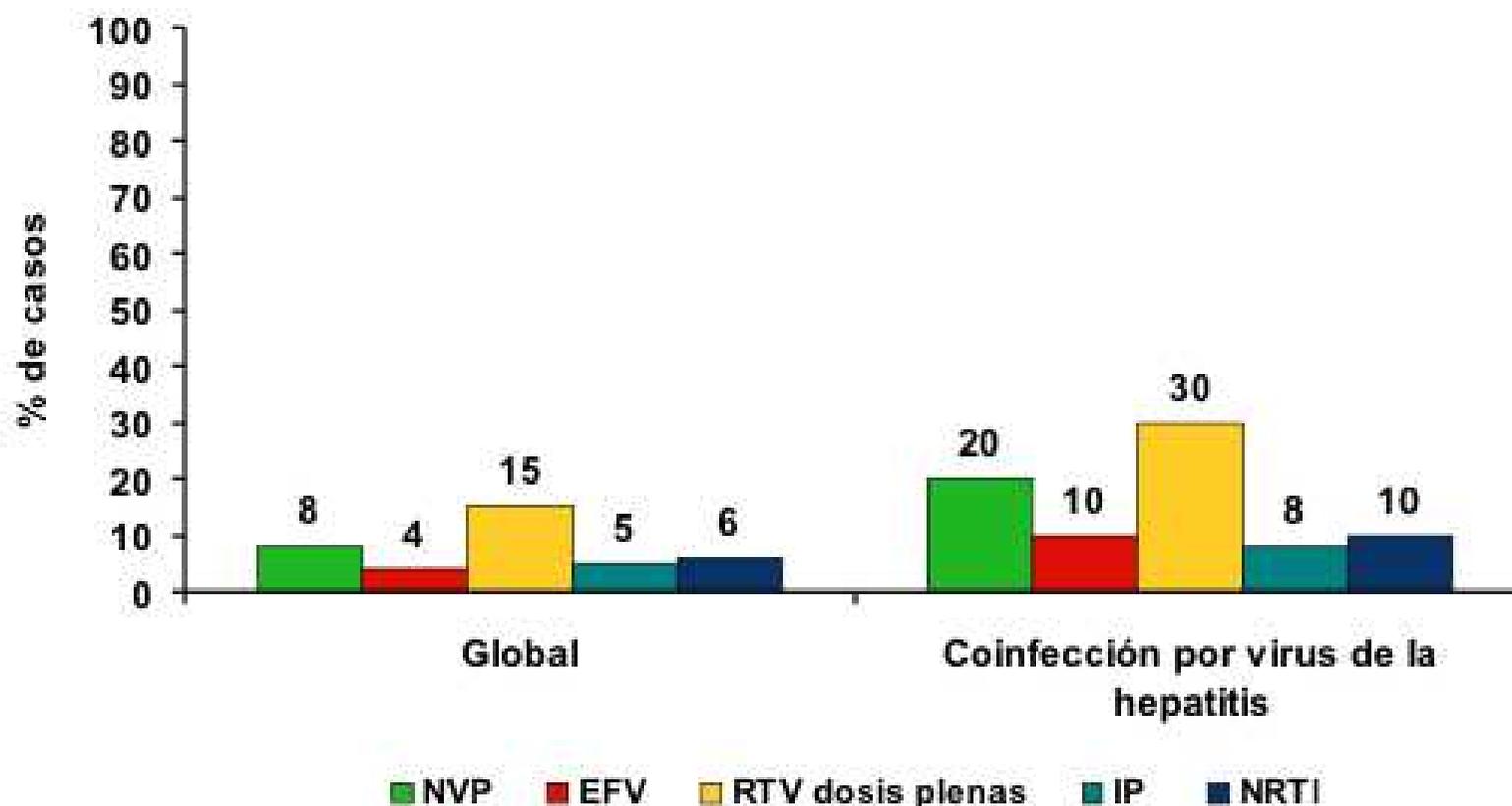
Se debe retirar el TAR en caso de hepatitis sintomática, y en la asintomática si se sospecha que se debe a toxicidad mitocondrial o a una reacción de hipersensibilidad, o si existe hipertransaminemia de grado 4 **(B-III)**

En caso de hepatitis asintomática con hipertransaminemia de grado 3, se debe considerar la suspensión del TAR en función de la situación clínica, inmunológica y virológica, de los fármacos utilizados y de la historia previa de exposición a FAR **(B-III)**

Mecanismos de hepatotoxicidad

- ✓ Directa por los ARTV
- ✓ Interacciones o toxicidades aditivas por otros fármacos
- ✓ Reconstitución inmune
- ✓ Hipersensibilidad
- ✓ Alcohol
- ✓ Infiltración grasa
- ✓ Alteraciones analíticas por la propia hepatitis

Incidencia de elevación de ALT grado 3-4 con distintos ARV



Martínez E. AIDS 2001; 15:1261-1268. Núñez M. AIDS Res Hum Retroviruses 2003; 19: 187-188. Savés M. AIDS 1999; 13: F115-F121. Sulkowski M. JAMA 2000; 283: 74-80. Sulkowski M. AIDS 2004; 18: 2277-2284. Aceti A. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:41-48. Sulkowski M. Hepatology 2002; 35: 182-188. van Leth F. Lancet. 2004; 363:1253-1263. Dejesus E. 3rd IAS 2005. Pérez-Élias M]. 3rd IAS 2005.

<http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf>

Uso de antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

Se debe evaluar el grado de fibrosis hepática y el grado de función hepática en **todos** los pacientes coinfectados por virus hepatotropos ya que pueden condicionar la elección del TAR, las dosis prescritas de los FAR y la estrategia de monitorización de su eficacia y toxicidad **(C-III)**

Los FAR se pueden usar a las dosis habituales en caso de hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular o con insuficiencia hepatocelular leve (Child A), aumentando la vigilancia por el mayor riesgo de toxicidad **(B-II)**

En caso de hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular se deberá ajustar la dosis de los fármacos, idealmente mediante la determinación de niveles plasmáticos, o en su ausencia, mediante las recomendaciones de la Tabla 16 **(B-III)**. El margen terapéutico de los IP es superior al de EFV en este escenario **(B-II)**. **FPV/r,** en dosis ajustadas al estadio C de Child, y RAL, sin necesidad de ajuste de dosis, pueden considerarse las opciones preferentes en estos pacientes **(B-II)**

En caso de hepatitis aguda grave debe interrumpirse el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema **(B-III)**

TAR en enfermedad hepática avanzada (AUC)

Child-Pough	A	B	C
ETV	87%	82%	ND
RPV	147%	105%	ND
ATV			ND
LPVr	130%	130%	ND
DVRr	94%	120%	ND
FPVr (dosis ajustada)	122%	73% (↑↑↑ libre)	77%
RAL		86%	172%
EVG		141%	ND
DGV		104% (libre 206%)	ND
MVC	111%	132%	ND

MVC: Abel S. 8th International Workshop on Pharmacology of HIV Therapy. April 16-18, 2007. Budapest. Abstract 8. ETV: Schöller-Gyüre M. Clin Ther 2010. RPV: Crauwels H, 13th European AIDS Conference. Belgrade, Serbia, Oct 12-15, 2011. Abstract PE6.1/2 (BPD1/2). EVG: Ramanathan S, 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Barcelona, Spain, April 16-18, 2012. Abstract: P-40. DGV: Ivy H. Song, Clinical Pharmacology in Drug Development 2013. ATV Guaraldi G. JACH 2008 LPVr: Peng JZ. J Clin Pharmacol. 2006. DRVr: Sekar V. Clin Pharmacokinet. 2010. FPVr: Perez Elías MJ. AACH 2009

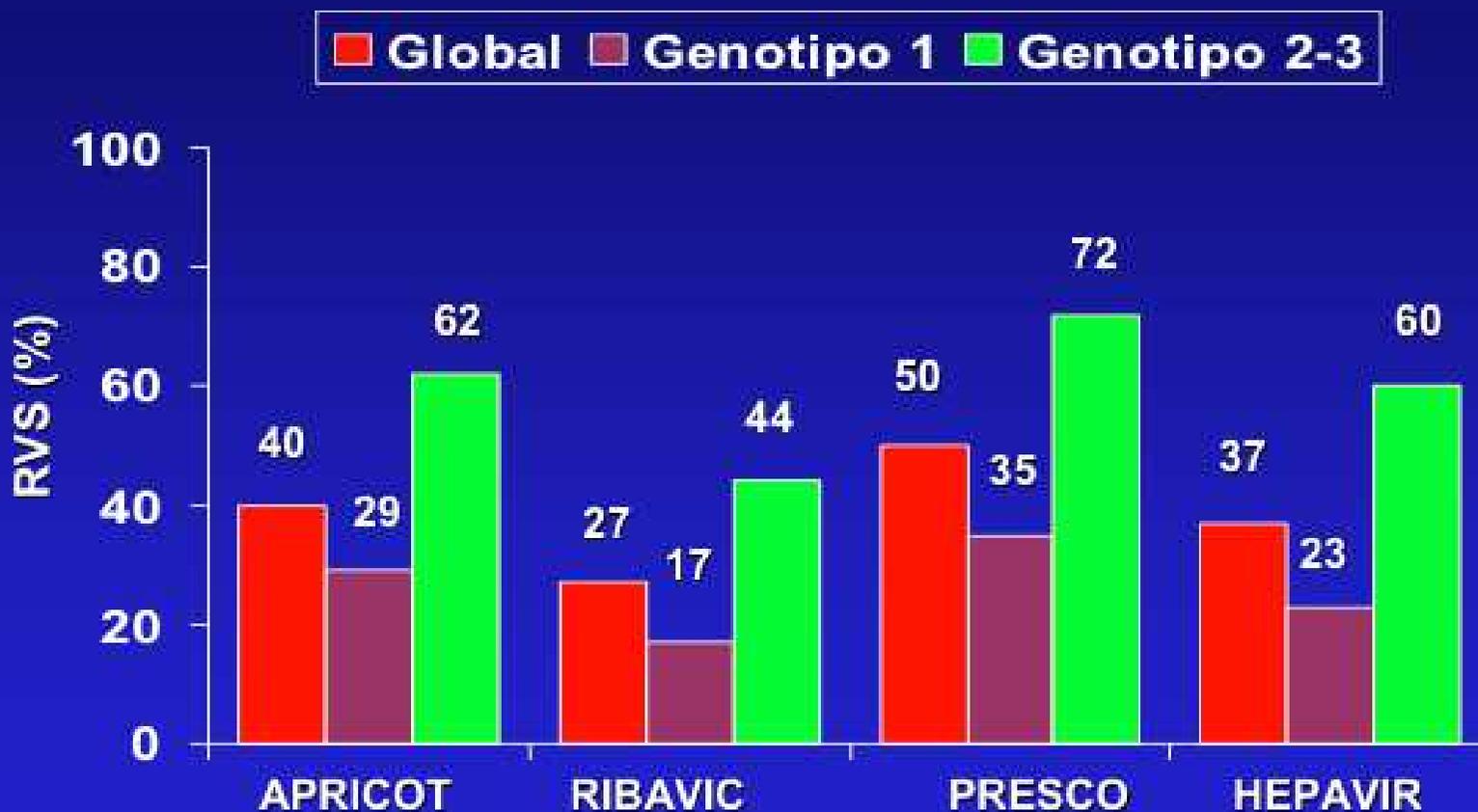
TAR en enfermedad hepática avanzada (dosis)

Child-Pough	A	B	C
ETV	=	=	ND
RPV	=	=	ND
ATV	=	=	ND
LPVr	=	=	ND
DVRr	=	=	ND
FPVr (dosis ajustada)	↓	↓↓	↓↓↓
RAL	=	=	=
EVG	=	=	ND
DGV	=	=	ND
MVC	=	=	ND

MVC: Abel S. 8th International Workshop on Pharmacology of HIV Therapy. April 16-18, 2007. Budapest. Abstract 8. ETV: Schöller-Gyüre M. Clin Ther 2010. RPV: Crauwels H, 13th European AIDS Conference. Belgrade, Serbia, Oct 12-15, 2011. Abstract PE6.1/2 (BPD1/2). EVG: Ramanathan S, 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Barcelona, Spain, April 16-18, 2012. Abstract: P-40. DGV: Ivy H. Song, Clinical Pharmacology in Drug Development 2013. ATV Guaraldi G. JACH 2008 LPVr: Peng JZ. J Clin Pharmacol. 2006. DRVr: Sekar V. Clin Pharmacokinet. 2010. FPVr: Perez Elías MJ. AACH 2009

4.- Tratamiento de VHC en coinfectados

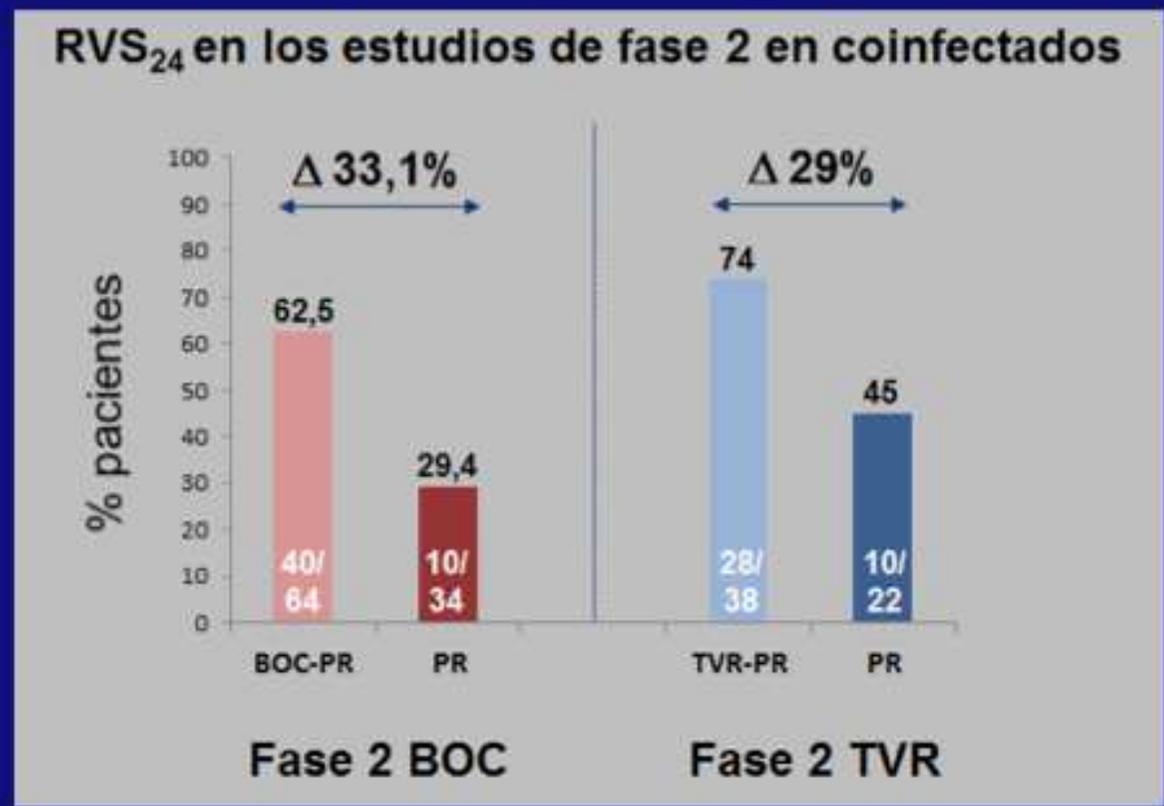
Tratamiento con PegIFN+RBV en el coinfectado



Torriani FJ. N Engl J Med 2004; 351: 438-450. Carrat F. JAMA 2004; 292: 2839-2848. Nuñez M. AIDS Res Hum Retroviruses 2007; 23: 972-82. Pineda JA. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1347-54.

Boceprevir y Telaprevir en condiciones ideales:
 Sulkowski MS, et al. Ann Intern Med 2013; 159: 86-96
 Sulkowski MS, et al. Lancet Infect Dis 2013; 13: 597-605

Estudios Fase II BOC y TVR en coinfección VIH/VHC: Incremento de eficacia Vs Terapia doble



1. Jürgen K. Rockstroh. Summary from CROI 2012 for Hepatitis Co-infection HCV direct acting antivirals (DAAs) demonstrated to work in HIV/HCV coinfection: so how are treatment paradigms in HIV/HCV coinfection changing now? 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Seattle, WA March 5 - 8, 2012. 2. Dieterich DT. Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-infected Patients:SVR12 Interim Analysis. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, 2012; abstract 46

Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial

Sulkowski MS, et al.
 Lancet Infect Dis 2013;
 13: 597–605

	Control group (n=34)	Boceprevir group (n=64)
TEAE	34 (100%)	63 (98%)
Treatment-related TEAE	34 (100%)	61 (95%)
Serious adverse events	7 (21%)	11 (17%)
Death	0	0
Life-threatening adverse events*	1 (3%)	2 (3%)
Study drug discontinuation due to an adverse event†	3 (9%)	13 (20%)
Dose modification due to an adverse event	8 (24%)	18 (28%)

	Control group (n=34)	Boceprevir group (n=64)
Most common TEAEs‡		
Nausea	11 (32%)	26 (41%)
Anaemia	9 (26%)	26 (41%)
Fatigue	12 (35%)	24 (38%)
Pyrexia	7 (21%)	23 (36%)
Asthenia	8 (24%)	22 (34%)
Decreased appetite	6 (18%)	22 (34%)
Diarrhoea	6 (18%)	18 (28%)
Dysgeusia	5 (15%)	18 (28%)
Vomiting	5 (15%)	18 (28%)
Headache	6 (18%)	17 (27%)
Influenza-like illness	13 (38%)	16 (25%)
Insomnia	9 (26%)	15 (23%)
Alopecia	5 (15%)	12 (19%)
Pruritus	3 (9%)	12 (19%)
Neutropenia	2 (6%)	12 (19%)
Depression	4 (12%)	11 (17%)
Irritability	5 (15%)	10 (16%)

Telaprevir en condiciones ideales

Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV

A Randomized Trial

Table 2. Summary of AEs Reported by Patients in Any Treatment Group*

AEs	TVR Treatment Phase (Wk 1–12)			Overall Treatment Phase (Wk 1–48)		
	TVR/P–R (n = 38)	P–R (n = 22)	Difference (95% CI)	TVR/P–R (n = 38)	P–R (n = 22)	Difference (95% CI)
Overall AEs						
Any AE	37 (97)	21 (95)	2 (–8 to 12)	38 (100)	22 (100)	–
AEs leading to deaths	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)	–
Serious AEs	2 (5)	0 (0)	5 (–2 to 12)	7 (18)	2 (9)	9 (–8 to 26)
AEs leading to treatment discontinuation	2 (5)	0 (0)	5 (–2 to 12)	3 (8)	0 (0)	8 (–1 to 16)
AEs of special interest						
Pruritus	13 (34)	1 (5)	30 (12 to 47)	15 (39)	2 (9)	30 (11 to 50)
Rash†	11 (29)	4 (18)	11 (–11 to 32)	13 (34)	5 (23)	11 (–12 to 35)
Anemia†	5 (13)	4 (18)	–5 (–24 to 14)	7 (18)	4 (18)	0.2 (–20 to 20)
Anorectal discomfort†	5 (13)	1 (5)	9 (–5 to 22)	5 (13)	2 (9)	4 (–12 to 20)

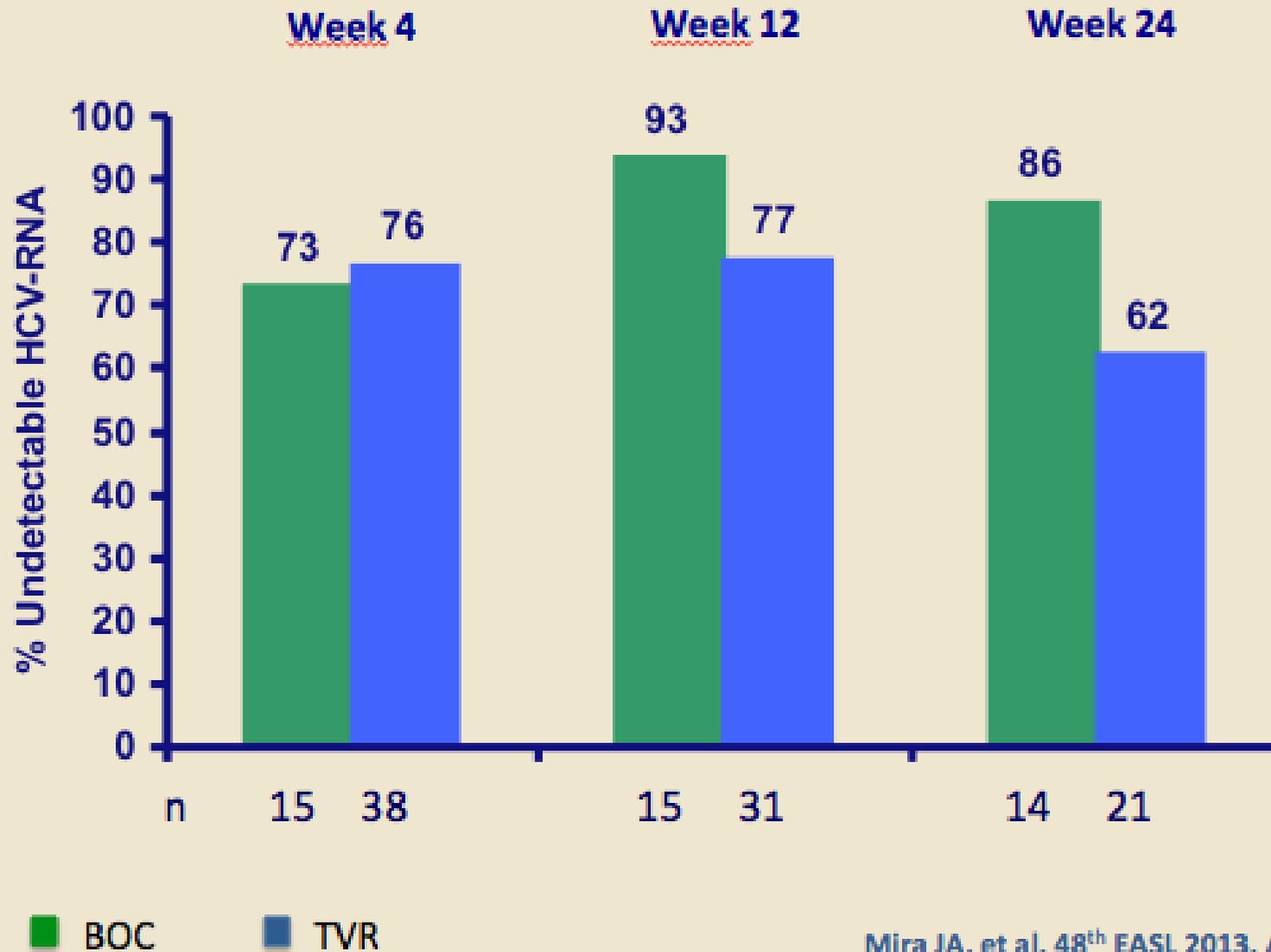
AE = adverse event; P–R = peginterferon- α 2a-ribavirin alone for 48 wk; TVR/P–R = telaprevir combined with peginterferon- α 2a-ribavirin for 12 wk, followed by peginterferon- α 2a-ribavirin for an additional 36 wk.

* All values are numbers (percentages) unless otherwise indicated.

† Rash, anemia, and anorectal discomfort were assessed with the use of a group of related terms to identify all dermatologic, anemia, and anorectal events, respectively.

BOC y TVR en pacientes coinfectados. Datos de práctica clínica HEPAVIR-THERAPY COHORT/RIS-HEP07

Virologic response



BOC y TVR en pacientes coinfectados. Datos de práctica clínica HEPAVIR-THERAPY COHORT/RIS-HEP07

Main safety and virological outcomes

Parameter n (%)	BOC n=15	TVR n=38
Death	0 (0)	0 (0)
Liver decompensation	0 (0)	2 (5)
Discontinuation of DAA due to AE	0 (0)	4 (11)
Severe rash	0 (0)	0 (0)
Severe anemia (Hb <10 g/dL)	7 (47)	10 (26)
Erythropoietin use	5 (38)	5 (13)
Blood transfusion	4 (27)	1 (3)
Platelet counts <50000/mm ³	3 (20)	7 (18)
Virological stopping rule	1 (5)	3 (8)

Respuesta a telaprevir y boceprevir en la práctica clínica. ANRS CO13 Hepavih Cohort

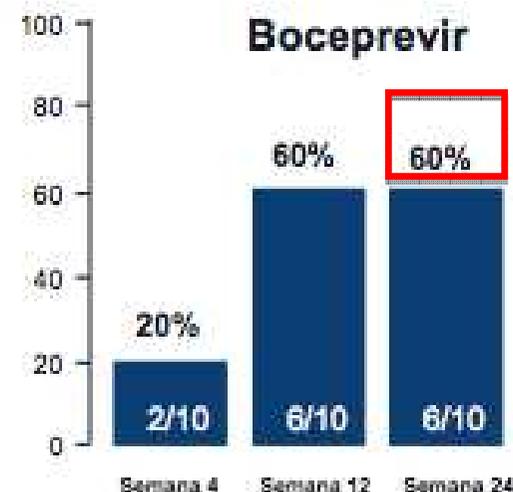


- Cohorte multicéntrica prospectiva (24 centros, 1.324 pacientes coinfectados).
- Se incluyen pacientes que inician tratamiento para VHC con una pauta que contiene DAA y se comparan con pacientes sin triple tratamiento
- De los 1.324 pacientes, 320 tenían criterios para iniciar triple tratamiento, pero solo iniciaron 114 (36%).
 - Telaprevir: 81
 - Boceprevir: 24
 - Otra molécula: 9
- 30% de los pacientes eran cirróticos y 71% previos no respondedores
- La respuesta virológica a 24 semanas fue elevada globalmente (74% telaprevir, 60% boceprevir), en cirróticos (60% telaprevir, 50% boceprevir) y en no respondedores previos (68% telaprevir, 60% boceprevir).
- **El 25% de los pacientes interrumpió el tratamiento prematuramente.**

Telaprevir



Boceprevir



Resumen interacciones farmacológicas BOC y TVR con ARVs

Fármaco	EFV	DRV/r	LPV/r	ATV/r	RAL	ETV	RPV	MVC
Telaprevir	Asociación permitida con matices	Asociación no recomendada	Asociación no recomendada	Asociación recomendada *	Asociación recomendada	Asociación recomendada	Asociación permitida con matices	Asociación recomendada
Boceprevir	Asociación no recomendada	Asociación no recomendada	Asociación no recomendada	Asociación permitida con matices	Asociación recomendada	Asociación recomendada	Asociación recomendada	Asociación recomendada



Asociación no recomendada



Asociación permitida con matices



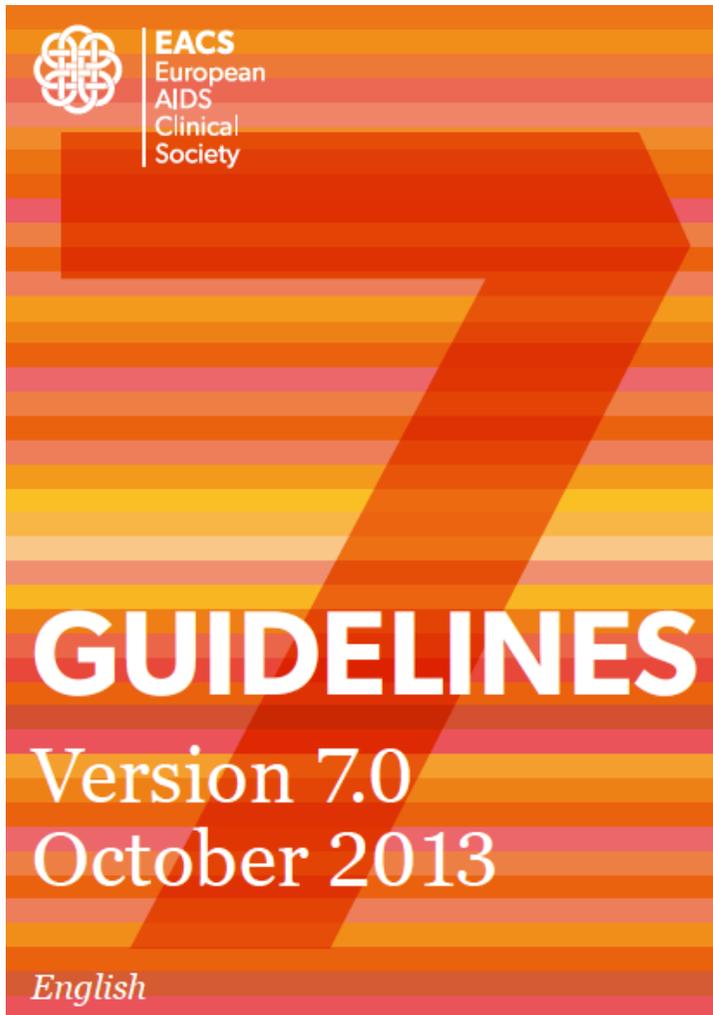
Asociación recomendada



Riesgo aumentado de hiperbilirrubinemia

Part IV Clinical Management and Treatment of Chronic HBV and HCV Co-infection in HIV-positive Persons

<http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>



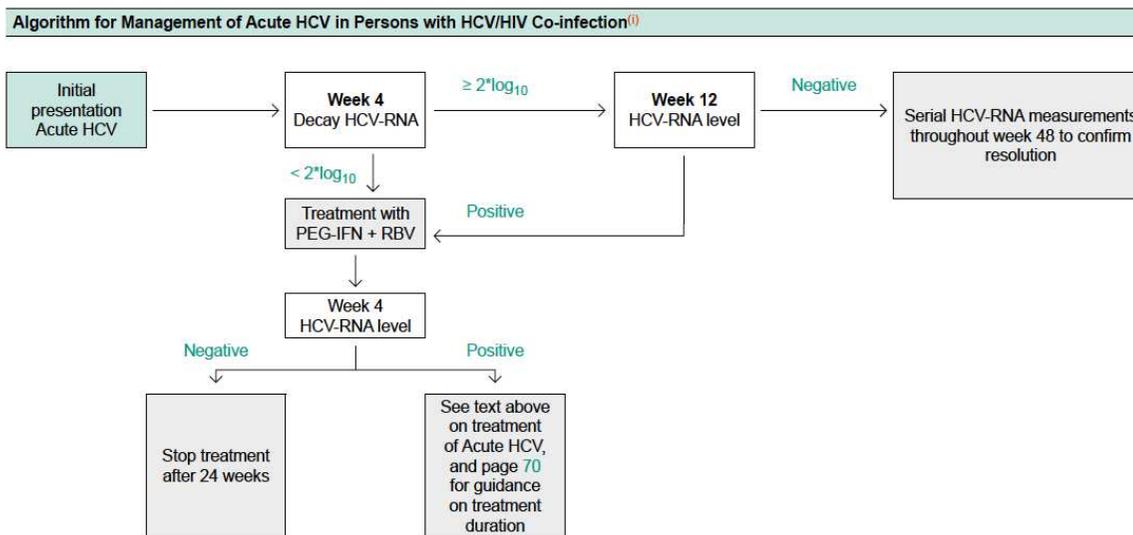
Treatment of HCV in Persons with HCV/HIV Co-infection

“...every person with co-infection should therefore be considered for treatment when the benefits of therapy outweigh the risks.”

“Current therapy is particularly recommended in persons with a high likelihood of achieving sustained virological response (SVR) such as GT 2 or 3 or GT 1 persons with an IL28B CC GT or GT 1 persons with a previous relapse under dual therapy which can now be retreated with triple therapy”

<http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>

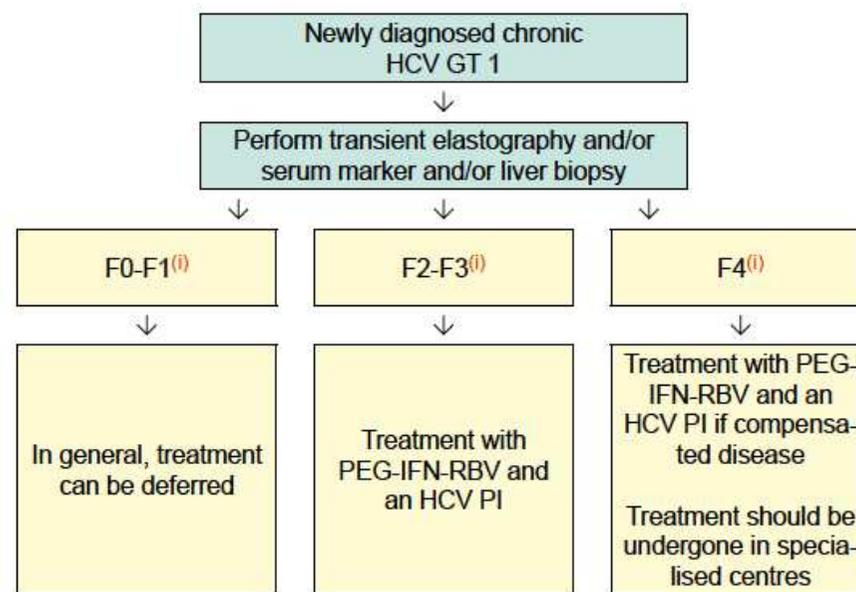
Treatment of HCV in Persons with HCV/HIV Co-infection



Management of Persons with HCV GT 1/ HIV Co-infection According to Fibrosis Stage and Prior Treatment Outcome*

	Naive	Relapser	Non-responder
F0-F1 ⁽ⁱⁱ⁾	Individual decision	Individual decision/triple therapy	Defer ⁽ⁱ⁾
F2-F3 ⁽ⁱⁱ⁾	Triple therapy	Triple therapy	Defer ⁽ⁱ⁾
F4 ⁽ⁱⁱ⁾	Triple therapy	Triple therapy	Discuss Triple Therapy on a case-by-case basis

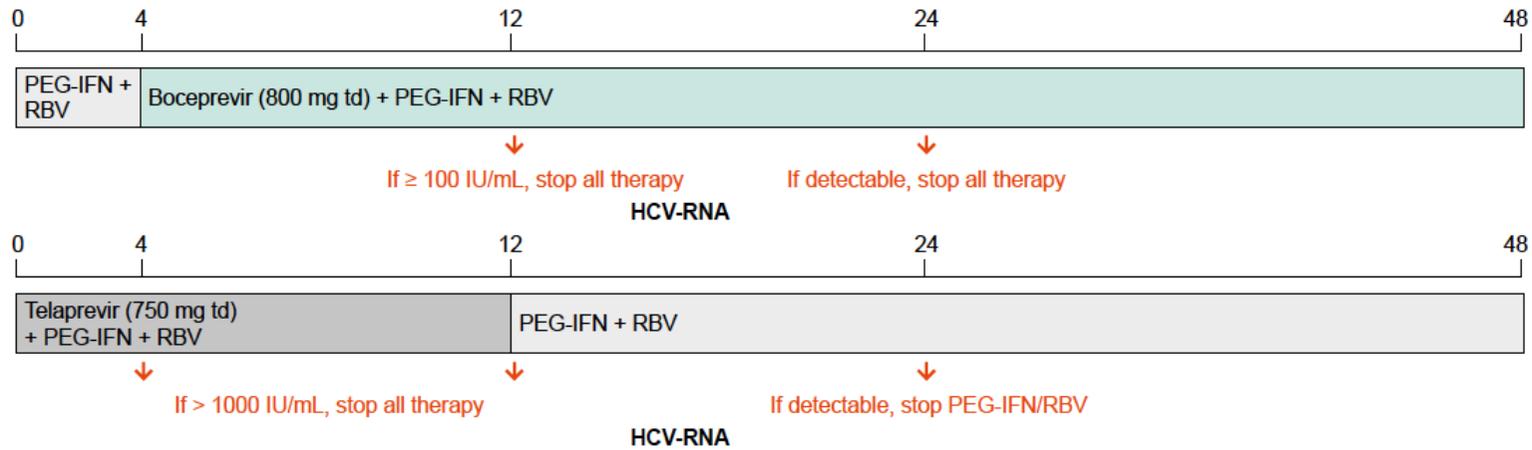
Management of Persons with Newly Diagnosed HCV GT 1/ HIV Co-infection*



<http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>

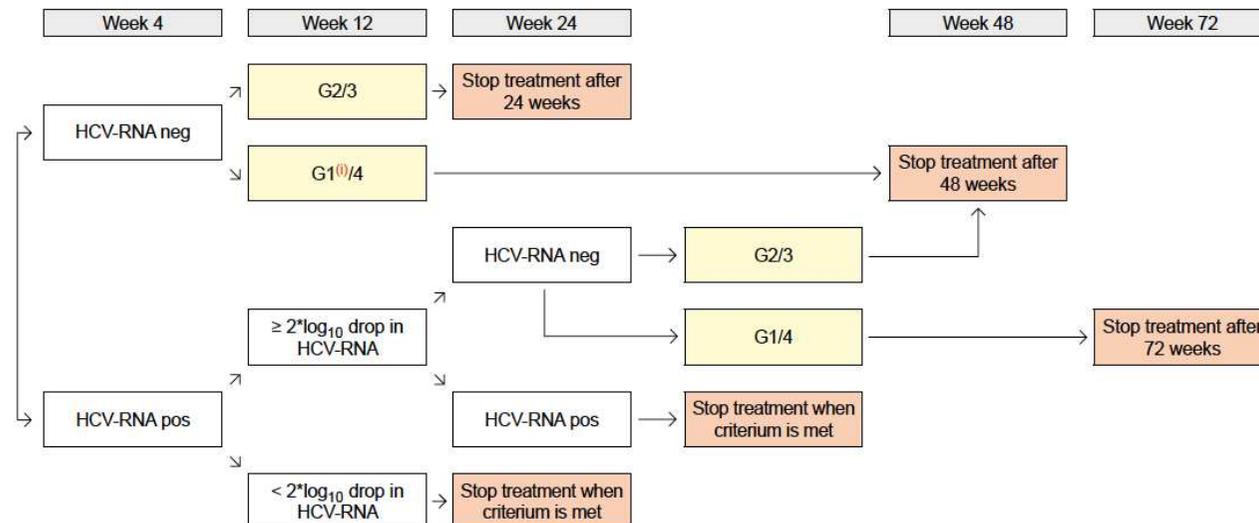
Treatment of HCV in Persons with HCV/HIV Co-infection

Use of Boceprevir and Telaprevir in Persons with HIV/HCV Co-infection



Therapy should be stopped if there is a confirmed increase in HCV-RNA by $1 \cdot \log_{10}$ following a decline at any stage.

Proposed Optimal Duration of Dual HCV Therapy in Persons with Chronic HCV/HIV Co-infection Not Eligible for Triple Therapy Including DAAs against HCV





**RECOMENDACIONES DE USO DE MEDICAMENTOS
EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS**

**Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir
y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH,
en trasplantados de hígado y en población pediátrica**

Juan Berenguer Berenguer^a, José Luis Calleja Panero^b, Rafael Esteban Mur^c, M^a Jesús Fernández Cortizo^d, Xavier Forns Bernhardt^e, Juan González García^f, Antonio López Navas^g, M. Antònia Mangues^h, Luis Margusino Framiñánⁱ, Ramón Morillo Verdugo^j, Oscar Pinar López^k, Alba Prat i Casanovas^k, Manuel Romero Gómez^l, Belén Ruiz Antorán^m, Arantxa Sancho Lópezⁿ, Maria Jesús Téllez Molina^o, Miguel Angel von Wichmann de Miguel^p.

Fecha de publicación: 26 de julio de 2012

Referencia: RU/V2/20072012.2

Criterios de tratamiento de la AEMPS

Criterios dependientes del VHC

1. Infección por VHC genotipo 1, independientemente de que el paciente haya recibido o no tratamiento previo para el VHC.
2. Fibrosis **F3** y F4 confirmada por biopsia hepática o rigidez hepática medida por Fibroscan >9.5 Kilopascuales.
3. Hepatopatía compensada (**Child-Pugh grado A**).
4. Concentración de hemoglobina >11 g/dl en mujeres y >12 g/dl en hombres.

Criterios dependientes del VIH1

Pacientes con tratamiento antirretroviral:

1. Linfocitos CD4+ totales en sangre periférica >100 /ml o porcentaje de linfocitos CD4+ >12%.
2. Carga viral plasmática de VIH <1000 copias/ml.

Excepciones: Independientemente del estadio de fibrosis, serán candidatos pacientes con **manifestaciones extrahepáticas** graves de la infección por VHC.

Tratamiento de la hepatitis C con AAD en el coinfectado con genotipo 1 con fibrosis moderada: ¿Diferir o tratar ya?

Tratamiento inmediato

- El riesgo de descompensación a 5 años también existe en pacientes con F2 y F3.
- La RVS en el cirrótico puede no prevenir las descompensaciones.
- En cirróticos la eficacia es menor y los efectos adversos más comunes.
- La RVS podría mejorar la evolución de enfermedades no hepáticas.

Diferir y monitorizar fibrosis

- Coste del tratamiento masivo difícil de asumir.
- Elevado número de efectos adversos.
- Necesidad de Peg-IFN y RBV.
- Posibilidad de tratamientos más cortos, con menos efectos adversos y libres de interferón a medio plazo.



5.- Perspectivas de futuro en el tratamiento de la coinfección VIH-VHC

Tratamiento con telaprevir en pacientes coinfectados VIH/VHC: estudio INSIGHT (resultados a 12 semanas)



- Estudio en fase 3, de tratamiento con telaprevir (TVR), junto con peg-IFN-alfa2a (180 mcg/sem) y ribavirina 800 mg/d (PR), en combinación con tratamiento antirretroviral: 162 pacientes coinfectados VIH/VHC, genotipo 1:
 - ARN/VHC >800.000 UI/mL 87%
 - IL-28 CC 28%
 - Genotipo 1a 64%
 - Cirrosis 13%
- Sin tratamiento previo del VHC (39%), recidiva (18%), respuesta parcial (11%), respuesta nula (31%).
- Tras 12 semanas con TVR+PR, se mantuvo PR durante 12 semanas en los pacientes sin cirrosis, sin tratamiento previo del VHC o con recidiva tras el mismo, y que alcanzaron respuesta viral rápida extendida (eRVR=ARN-VHC <25 UI/mL, a las 4 y 12 semanas). En el resto de pacientes se prolongó el régimen PR durante 36 semanas.



ARN VHC Indetectable, n (%)	Global (N=162)	Naive (N=64)	Recidiva (N= 29)	Respuesta parcial (N=18)	Respuesta nula (N=51)
Semana 4 (RVR)	84 (52)	38 (59)	17 (59)	10 (56)	19 (37)
Semanas 4 y 12 (eRVR)	79 (49)	36 (56)	14 (48)	10 (56)	19 (37)

- Efectos adversos más frecuentes: prurito (41%), fatiga (27%), exantema (26%), síntoma pseudogripal (21%), anemia (13%).
- 30 pacientes (19%) han discontinuado el tratamiento en la semana 12:
 - Efectos adversos 9%
 - Fallo virológico 8%

Tratamiento con simeprevir en pacientes coinfectados VIH/VHC, genotipo 1: estudio C212 (análisis final)

SPV 12 sem y PR12-24 sem



Proporción de pacientes con respuesta viral a lo largo del tratamiento



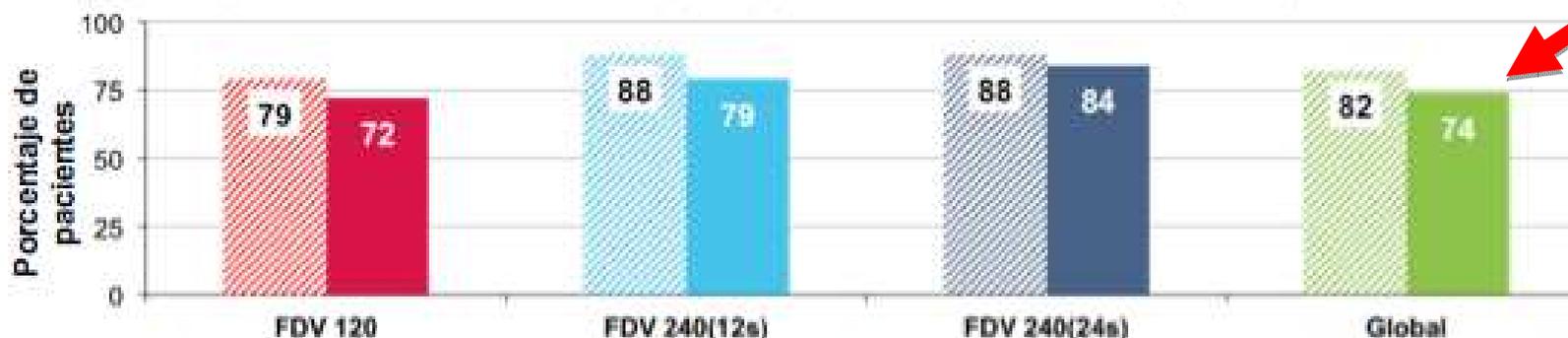
- Respuesta viral más favorable ($p < 0,001$) con respecto a los controles históricos (análisis IT).
- Respuesta viral superponible a la observada en pacientes mono infectados.
- Tasa de RVS similar, independientemente del subtipo del VHC (1a frente a 1b) y del grado de fibrosis (F0-2 frente a F3-4).
- Se produjo recidiva en 9 pacientes después de alcanzar la respuesta viral al final del tratamiento.
- Buen perfil de efectos adversos (anemia grado 3 en 2% de los pacientes).
- Mutación única (R155K) en 23/29 pacientes con fallo virológico.

Tratamiento con faldaprevir en pacientes coinfectados VIH/VHC, genotipo 1: estudio STARTVerso 4

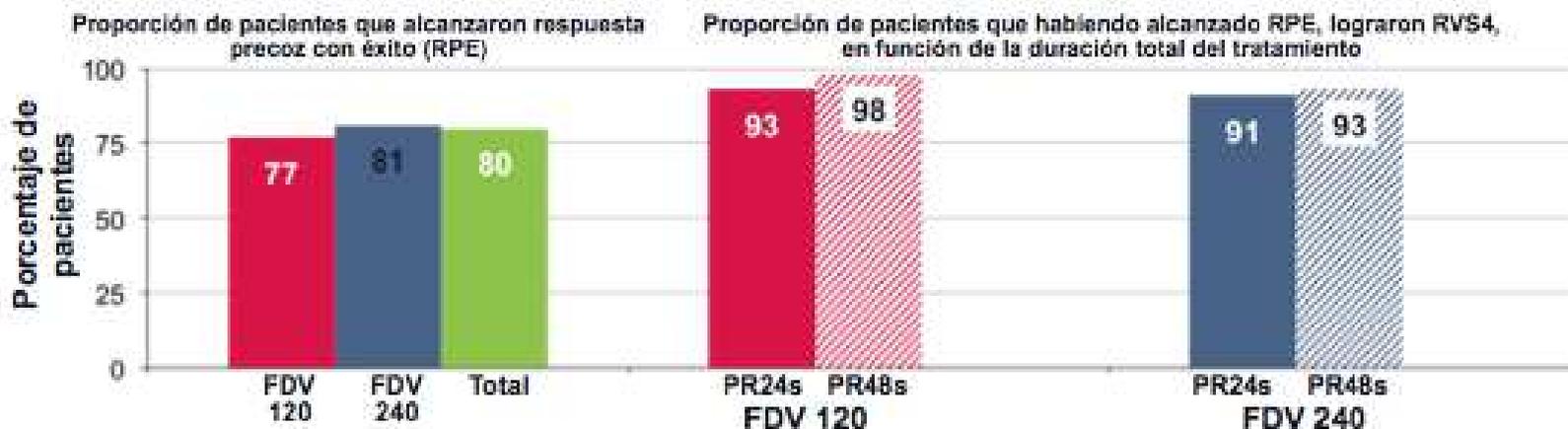
FPV 12-24 sem y PR12-24 sem



- Se presentan las proporciones de pacientes que alcanzaron respuesta al final del tratamiento (RFT) (color con rayas) y respuesta viral sostenida 4 semanas tras el fin del tratamiento (RVS4) (color denso), aunque el criterio de valoración principal es a las 12 semanas (RVS12).



- Mayor RVS4 en los pacientes con IL28 CC vs no CC (89% y 67%, respectivamente), y con recidiva vs no tratamiento previo del VHC (87% y 71%, respectivamente). No diferencias entre genotipos 1a/1b, ni con/sin cirrosis.
- Anemia e hiperbilirrubinemia grado ≥ 3 en 2% y 19% de los pacientes, respectivamente. 2 pacientes discontinúan FDV.



PHOTON-1 Preliminary Results: All Oral HCV treatment in HIV coinfecting patients SOFOSBUVIR + RIBAVIRIN

	HCV Genotype, n/N (%)		
	Treatment Naïve		
	1 24 Weeks	2 12 Weeks	3 12 Weeks
SVR4	92/114 (81)	23/26 (89)	30/42 (71)
SVR12	87/114 (76)	22/26 (85)	28/42 (67)
Virologic Failure	20/114 (18)	1/26 (4)	12/42 (29)
Relapse	19/114 (17)	0	12/42 (29)
On-treatment virologic failure	1/114 (1)	1/26 (4)	0
Other	2/114 (2)	3/26 (12)	2/42 (12)

*SVR12 Evaluation for Genotype 1 patient completed October 2013.

Sulkowski M, et al. 64th AASLD; Washington, DC; November 1-5, 2013. Abstract 212.

6.- Conclusiones

Conclusiones

- 1.- La H^a natural de la enfermedad por VHC ha cambiado, también en coinfectados**
- 2.- La erradicación del VHC modifica el pronóstico de los coinfectados por VIH/VHC**
- 3.- El tratamiento antirretroviral es una prioridad en coinfectados**
- 4.- Los pacientes coinfectados no son tan especiales para los nuevos tratamientos**
- 5.- También parece posible un tratamiento más eficaz, seguro, corto y sencillo, incluso sin interferón, y quizás por qué no, sin ribavirina y en combinación en una pastilla única (como parece que va a ser en mono infectados)**

Agradecimientos

Juan Berenguer,
Juan González,
Miguel A von Wichman,
Juan A Pineda,
Santiago Moreno

SÁBADO, 23 DE NOVIEMBRE

16:00-17:30 h **AUDITORIO 2**

MESA REDONDA 35
COINFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VÍRICAS: NUEVAS SOLUCIONES

Moderadores: **Dr. José Barberán López**
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Montepríncipe. Madrid

Dr. Arturo Artero Mora
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia



Coinfección VIH / VHC

Juan E. Losa

Hospital U. F. Alcorcón.

Universidad Rey Juan Carlos

Madrid