



XXVI

CONGRÉS

Societat Catalana
de Digestologia

26 al 28 de gener de 2017

Palau de Congressos de Lleida, La Llotja

XXII Curs de FORMACIÓ
EN DIGESTOLOGIA
dijous, 26 de gener

HEPATITIS VIRALS EN ELS PACIENTS COINFECTATS PEL VIH.

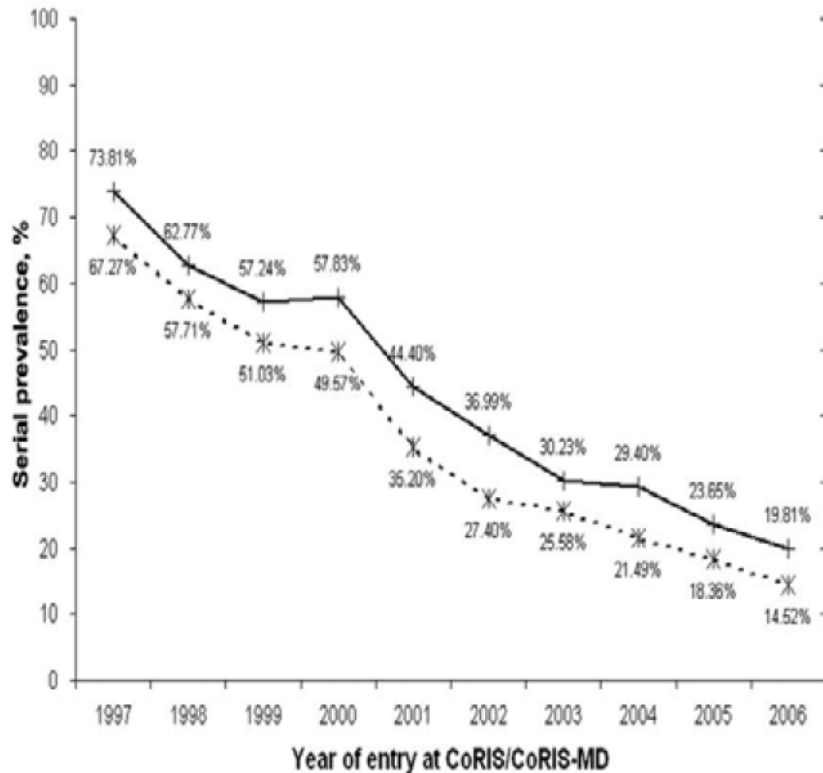
Dra. Cristina Tural
Servei de Medicina Interna
Unitat d'HIV.HUGTiP

ÍNDEX

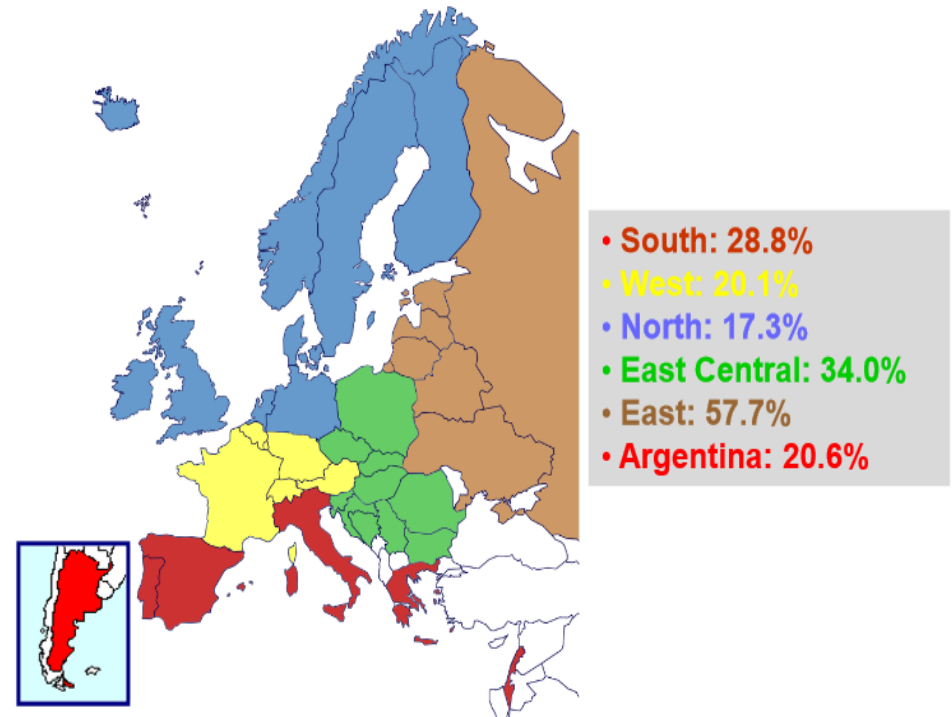
- Infecció per el VHC en el pacient co-infectat
 - EPIDEMIOLOGIA
 - ✓ Peculiaritats?
 - HISTÒRIA NATURAL
 - ✓ Diferències en l'evolució clínica entre VIH+/VHC+ i VIH-/VHC+?
 - ✓ Segueix essent un problema la infecció per VHC en el VIH+/VHC en la època del TARV combinat?
 - GENERALITATS DEL TRACTAMENT DEL VHC
 - ✓ S'han de tractar diferent els VIH+/VHC+ i VIH-/VHC+?
 - ✓ Benefici del tractament del VHC sobre la infecció per l'HIV i la infecció per el VHC

Epidemiologia

Cohort CoRIS: disminució de la drogadicció ev (20%)-disminució de la coinfecció (14,5%)



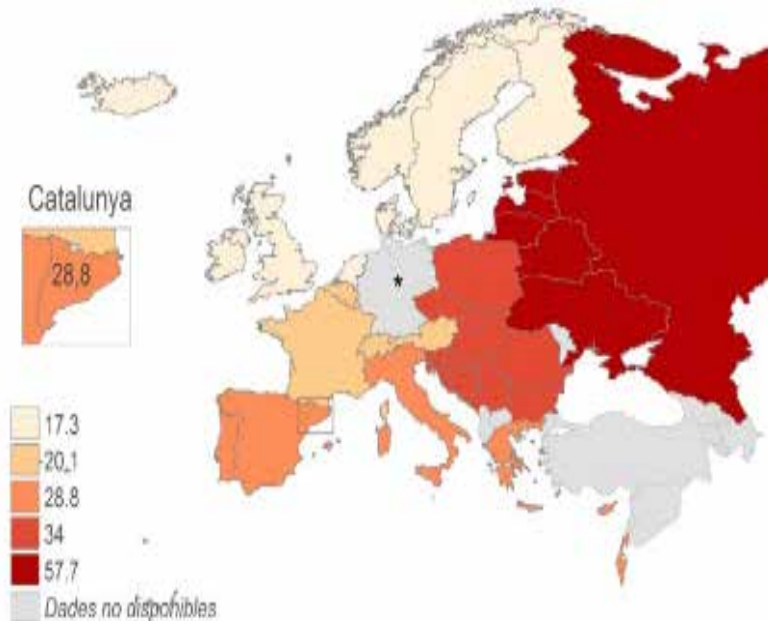
Cohort EUROSIDA Seroprevalença
32,4%, RNA+ 70,5% (70% determinació RNA)



Epidemiologia

SIVES 2015 (CEEISCAT)

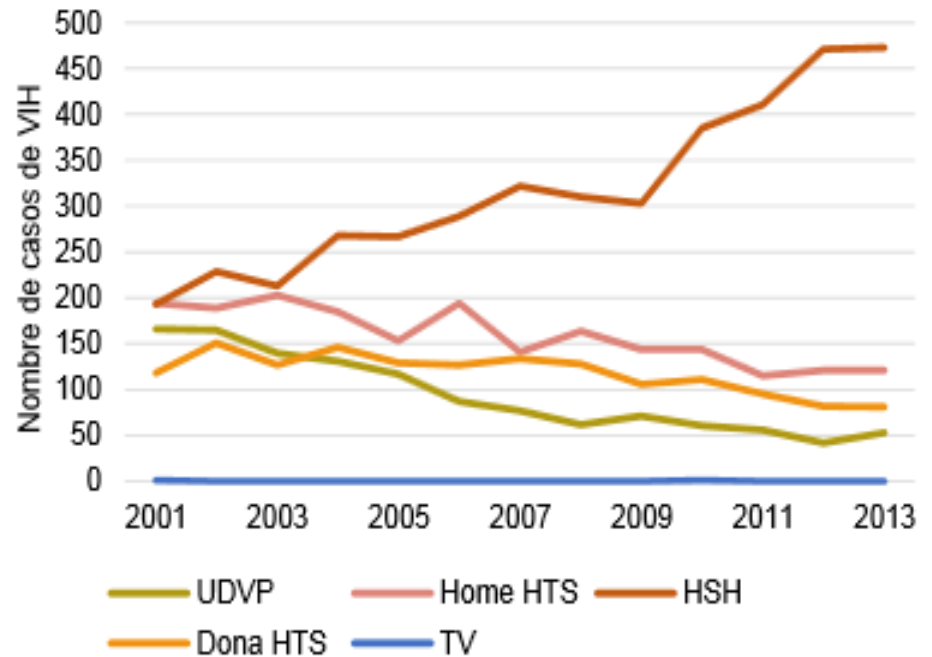
Figura 1.30. Prevalença del VHC (per 100) en persones amb el VIH. Europa, 2013



* Alemanya dividit en 2 zones de prevalença, nord (17,3%) i sud (20,1%)

Adaptat de Soriano, V. et al. in *The Journal of Infectious Diseases*, 198(9), 1337-1344

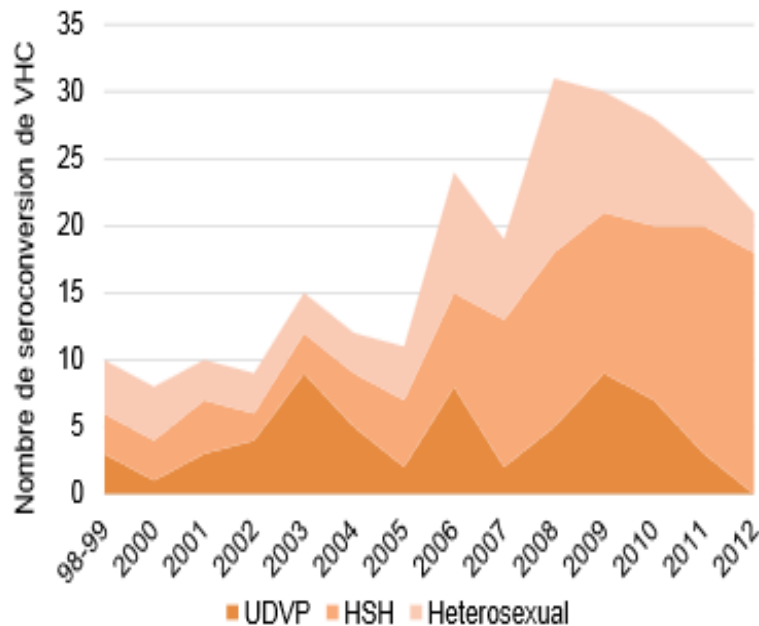
Figura 1.20. Evolució dels diagnòstics de VIH segons els grups de transmissió. Registre de VIH i sida de Catalunya, 2001-2013



Epidemiologia

SIVES 2015 (CEEISCAT)

Figura 1.34. Nombre de seroconversions del VHC segons els grups de transmissió del VIH. Cohort PISCIS, 1998-2012



	Incidència x100 p-a
UDP	8,1
MSM	4,3
HTX	4,0

Factors associats a la transmissió del VHC entre MSM:

üOrgies

üRS no protegides

ü“Fisting”

üUs de drogues recreatives

üPopper

üCocaïna +

üKetamina

üViagra

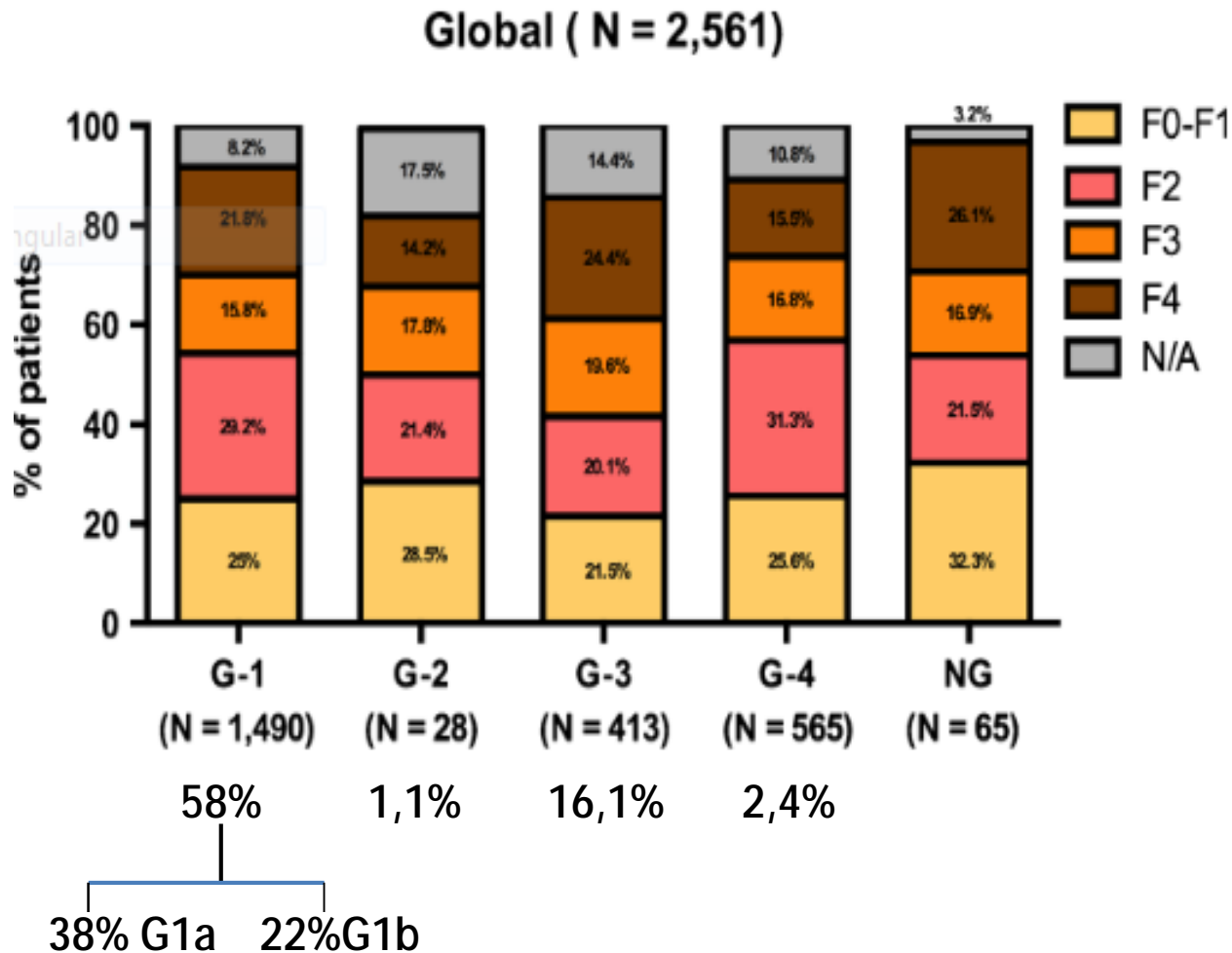
Epidemiologia

HIV/VHC-Transmissió sexual MSM

Country	N MSM HCV -	IDU (%)	HIV+ (%)	Periodo	INCIDENCE Acute HCV in HIV+ (x1000 p-y)	INCIDENCE of Acute HCV in HIV (x1000 p-y)
France	241	n.p	100	<2003	1.2	
				>2003	8.3	
UK	n.p	n.p	n.p	1997-99	1	
				2002	4.6	
UK	3536	0	n.p	2000-03	5.9	0
				2004	11	0.7
				2005	11.4	1.5
				2006	17.5	5.8
Germany	n.p	n.p	100	2002-03	3.6	
				2008-9	10.5	

Epidemiologia

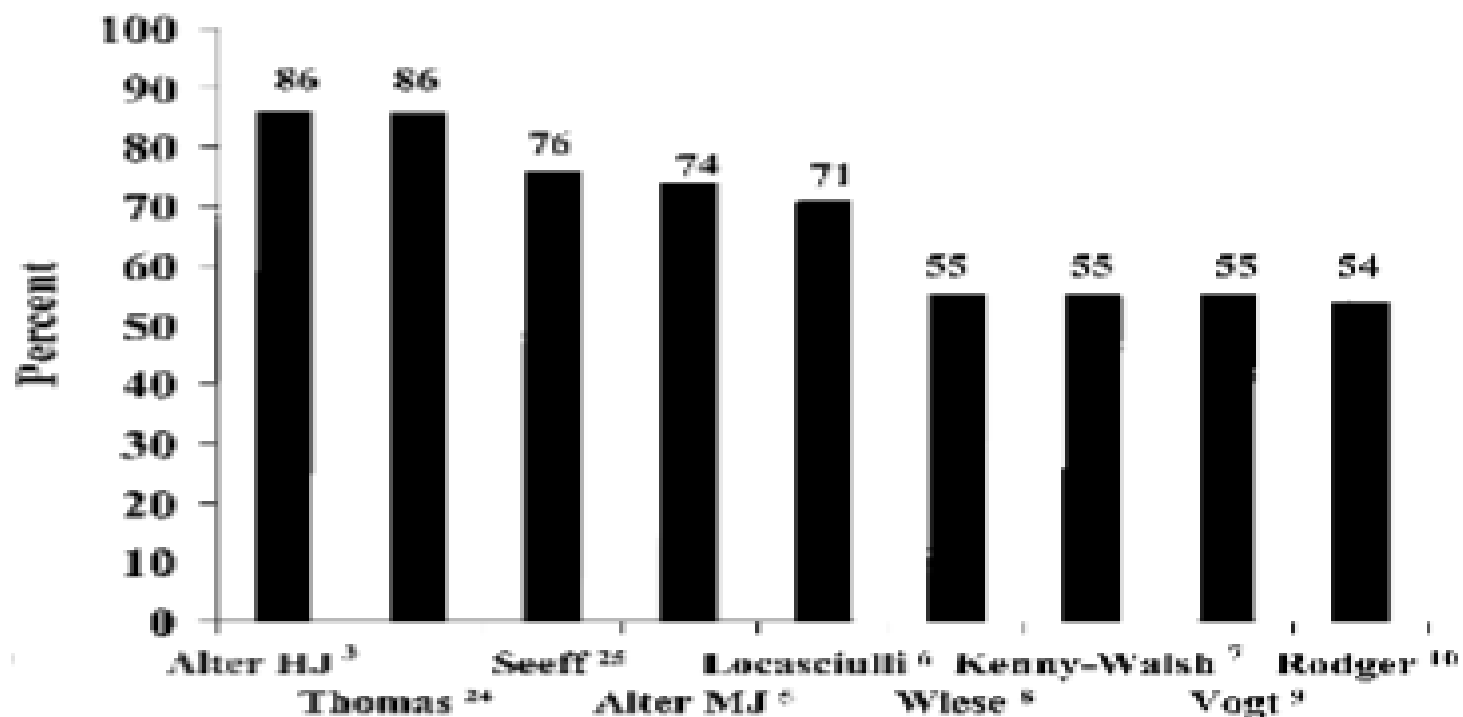
Distribució de genotips del VHC



Història natural

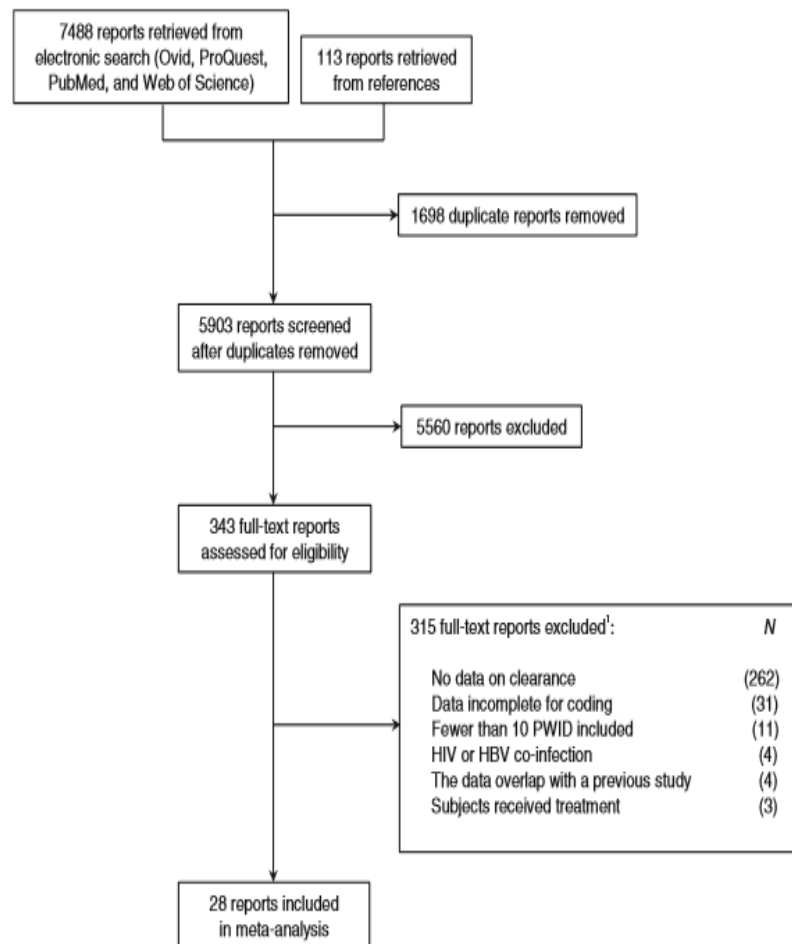
Persistència de la infecció

Taxes de persistència del VHC després de la infecció aguda



Història natural

Persistència de la infecció (HIV)-Metaanàlisi

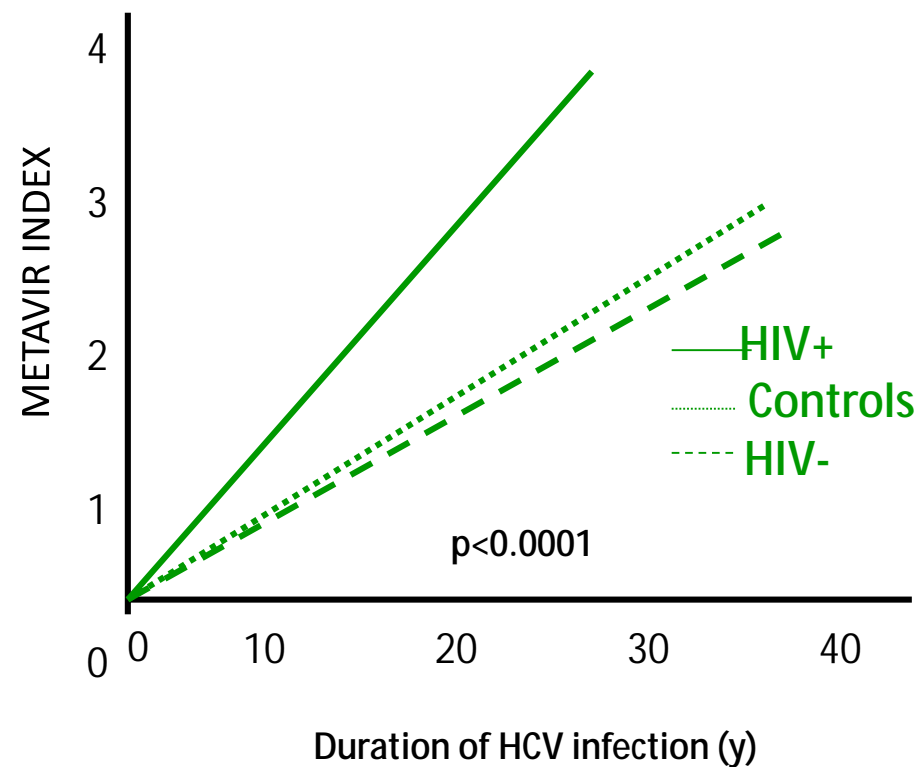


Factors associats a l'aclarament viral espontani en IDUs

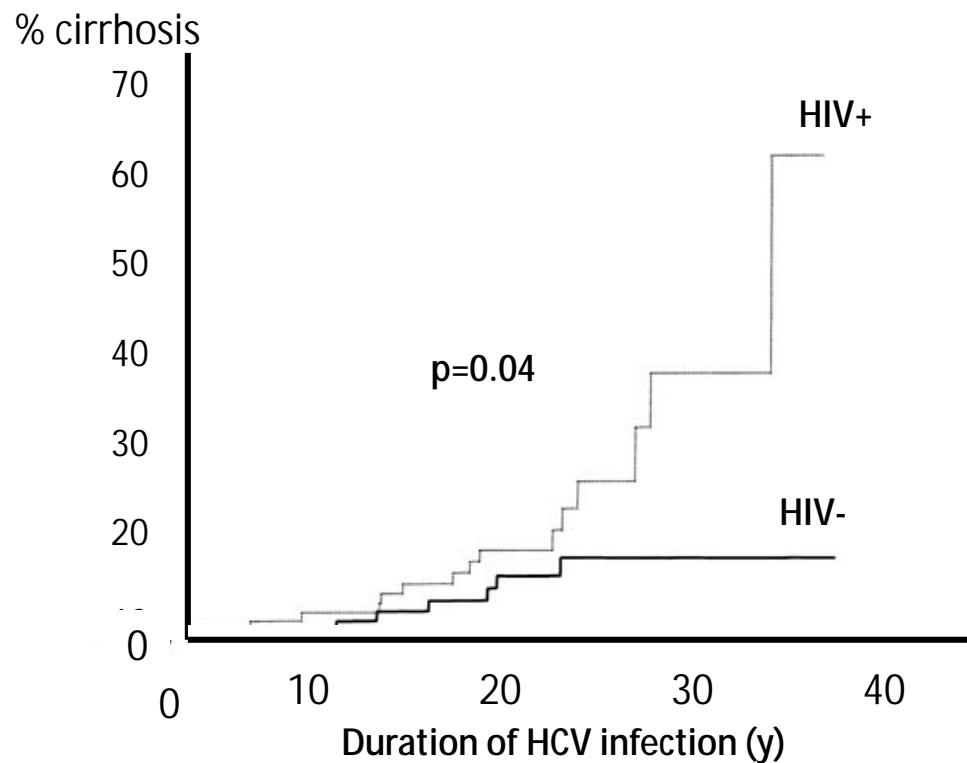
Factor	β	SE	p	95 % CI	
HIV-positive (%)	-0.253	0.105	0.036	-0.487	-0.020
Males (%)	-0.414	0.151	0.021	-0.750	-0.078
Constant	59.638	11.252	0.000	34.567	84.710
No. of reports	13				

Història natural

Evolució clínica Pre-TARV combinat M. Hepàtiques



Hepatology , 1999; 34: 283

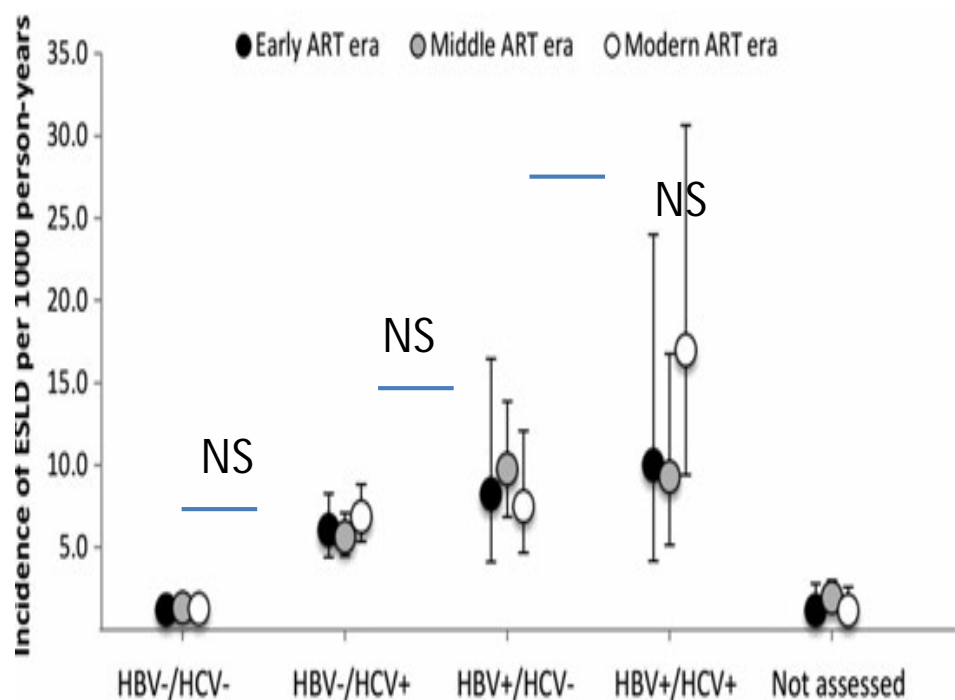
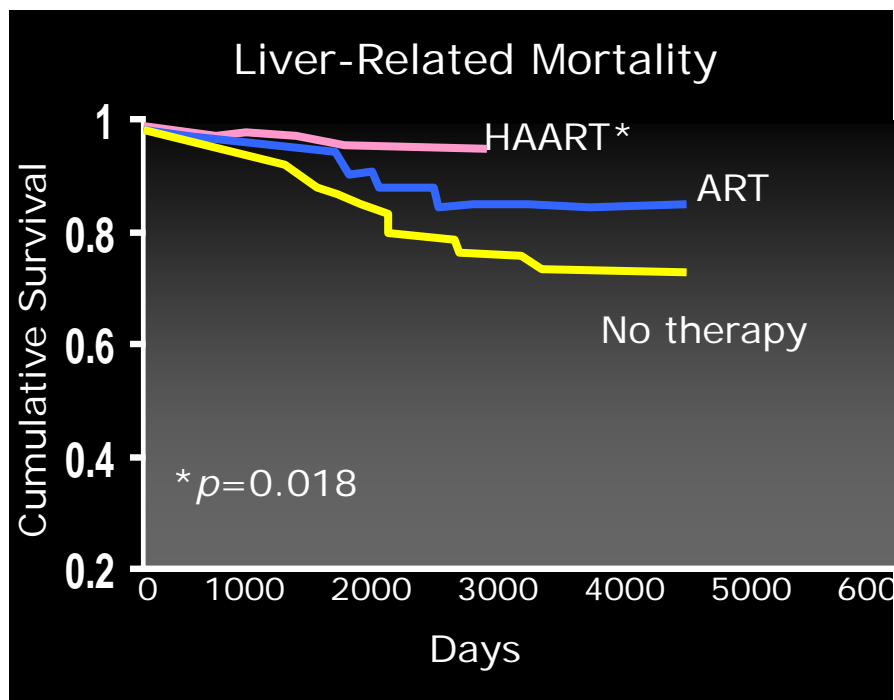


Hepatology, 2001; 34:1193

Història natural

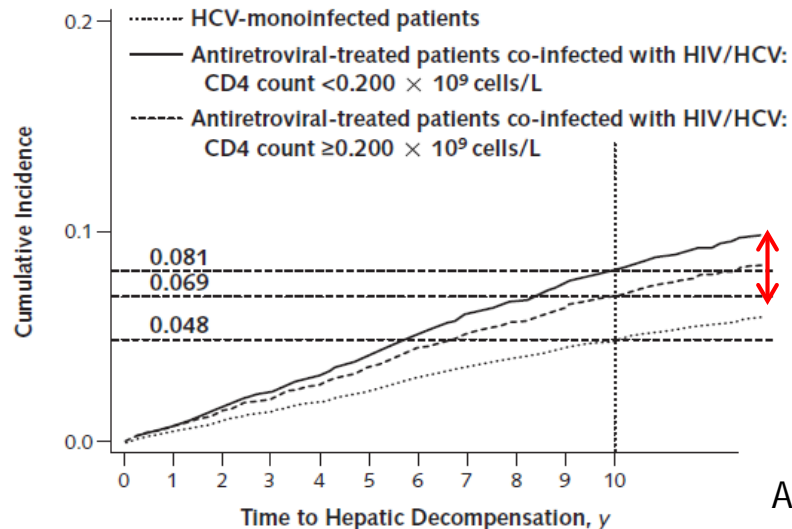
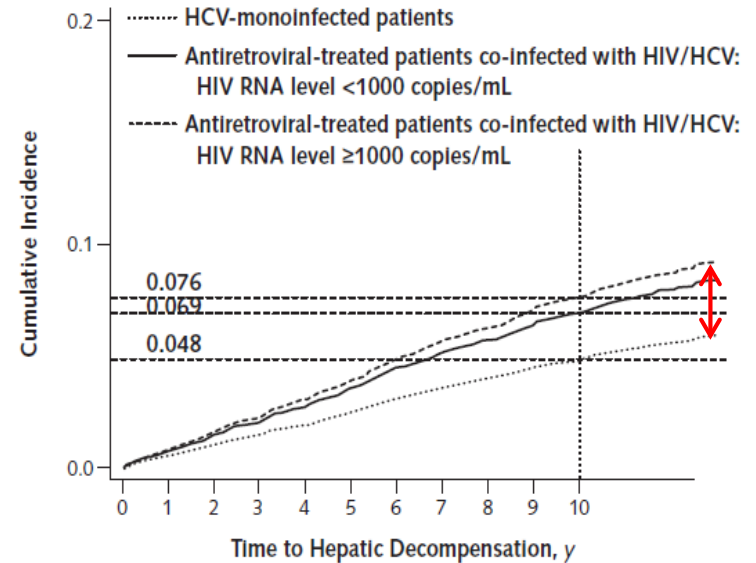
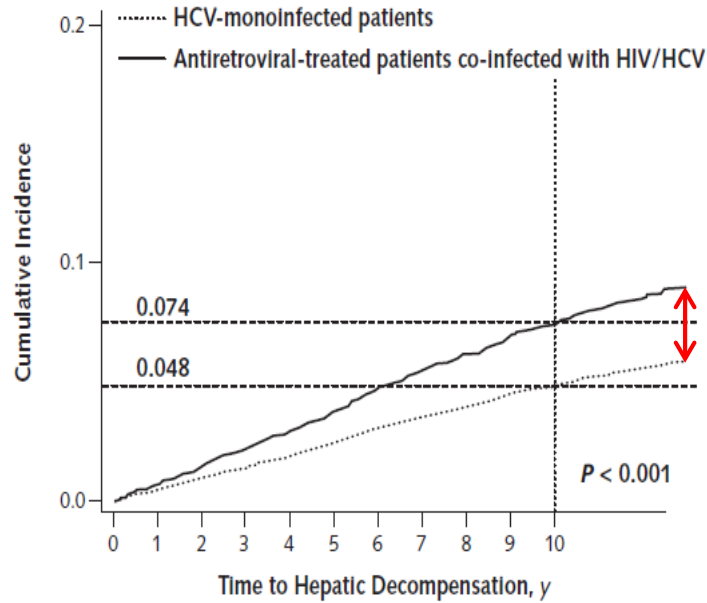
Impacte de l'ART en la M.hepàtica terminal

34.119 pacients HIV+, 1996-210



Història natural

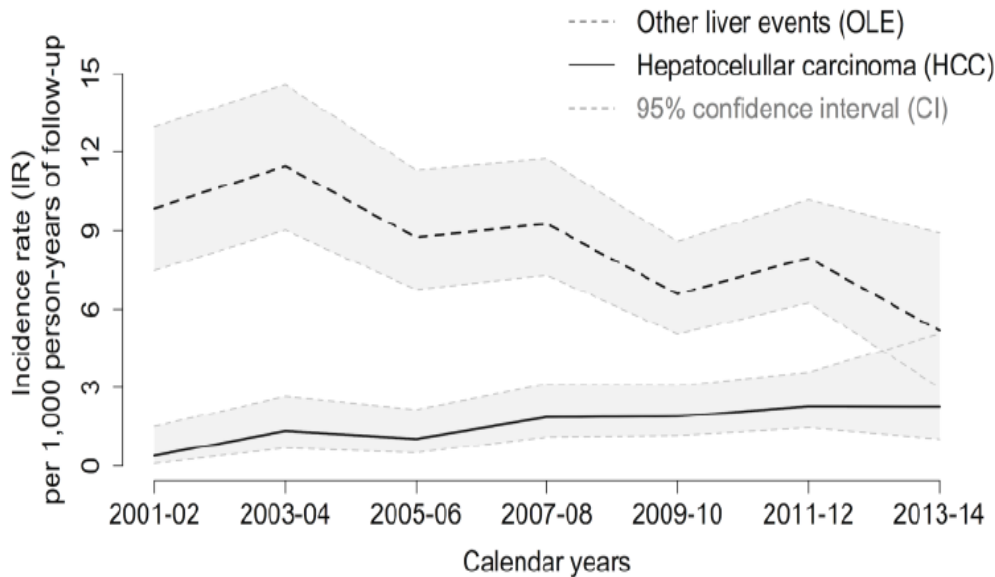
Evolució clínica Post-TARV combinat M. Hepàtiques



Història natural

Augment de la incidència d'hepatocarcinoma

7229 pacients HIV+ seguits 2001-2014



	2001-02	2003-04	2005-06	2007-08	2009-10	2011-12	2013-14
HCC Cases	2	8	7	14	16	19	6
HCC IR (95% CI)	0.4 (0.5-2.1)	1.3 (0.7-2.7)	1.0 (0.5-2.2)	1.9 (1.1-3.1)	1.9 (1.2-3.1)	2.3 (1.5-3.6)	2.3 (1.0-5.1)
OLE Cases	51	67	58	68	54	64	13
OLE IR (95% CI)	9.9 (7.5-13.0)	11.5 (9.0-14.6)	8.7 (6.8-11.3)	9.3 (7.3-11.8)	6.6 (5.0-8.6)	8.0 (6.2-10.2)	5.2 (3.0-8.9)

	HR (IC 95%)
edad	2,43 (1,89-2,94)
HBsAg	2,46 (1,03-5,87)
CD4	0,78 (0,65-0,95)
Cirrosi	12,92 (6,96-23,95)

Increment incidència hepatocarcinoma 11% per any
Disminució d'altres complicacions hepàtiques 4% per any

Tractament

Guies de pràctica Clínica: HIV+ / HIV-



10 /2016

**Recommendations for Testing,
Managing, and Treating Hepatitis C**

SEPTEMBER 2016



=Indicacions

**EASL Recommendations on
Treatment of Hepatitis C
2016**

09 /2016

= Esquemes
Terapèutics



**Guías AEEH/SEIMC de
manejo de la Hepatitis C**

01 /2017

Tractament

Interaccions amb ARV

	Sofosbuvir	Ledipasvir	Velpatasvir	Simeprevir	Daclatasvir	Elbasvir/ grazoprevir	Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir plus dasabuvir (PrOD)	Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir (PrO)
Ritonavir-boosted atazanavir	No data	Ledipasvir ↑ ; atazanavir ↑ ^a	Velpatasvir ↑ ; atazanavir ↑ ^a	No data	Daclatasvir ↑ ^b	Elbasvir ↑; grazoprevir ↑; atazanavir ↑	Paritaprevir ↑; atazanavir ↑	Paritaprevir ↑; atazanavir ↔
Ritonavir-boosted darunavir	Sofosbuvir ↑; darunavir ↔	Ledipasvir ↑ ; darunavir ↔ ^a	Velpatasvir ↔; darunavir ↔ ^a	Simeprevir ↑; darunavir ↔	Daclatasvir ↑ ; darunavir ↔	Elbasvir ↑; grazoprevir ↑; darunavir ↔	Paritaprevir ↓/↑; darunavir ↓	Paritaprevir ↑; darunavir ↔
Ritonavir-boosted lopinavir	No data	No data ^a	Velpatasvir ↔; lopinavir ↔ ^a	No data	Daclatasvir ↑ ; lopinavir ↔	Elbasvir ↑; grazoprevir ↑; lopinavir ↔	Paritaprevir ↑; lopinavir ↔	Paritaprevir ↑; lopinavir ↔
Ritonavir-boosted tipranavir	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Efavirenz	Sofosbuvir ↔; efavirenz ↔	Ledipasvir ↓ ; efavirenz ↓ ^a	Velpatasvir ↓; efavirenz ↓	Simeprevir ↓; efavirenz ↔	Daclatasvir ↓ ^b	Elbasvir ↓; grazoprevir ↓; efavirenz ↓	No pharmacokinetic data ^c	No data
Rilpivirine	Sofosbuvir ↔; rilpivirine ↔	Ledipasvir ↔; rilpivirine ↔	Velpatasvir ↔; rilpivirine ↔	Simeprevir ↔; rilpivirine ↔	No data	elbasvir ↔; grazoprevir ↔; rilpivirine ↔	Paritaprevir ↑; rilpivirine ↑	No data
Etravirine	No data	No data	No data	No data	Daclatasvir ↓ ^b	No data	No data	No data

Tractament Interaccions amb ARV

	SOF	LDV	Vel	SMV	DCV	EL/GZ	Viekirax+ Exviera (rtv)	Viekirax
Raltegravir	Sofosbuvir ↔; raltegravir ↔	Ledipasvir ↔; raltegravir ↔	Velpatasvir ↔; raltegravir ↔	Simeprevir ↔; raltegravir ↔	No data	Elbasvir ↔; ; grazoprevir ↔; ; raltegravir ↑	PrOD ↔; ↑ raltegravir	PrO ↔; raltegravir ↑
Cobicistat-boosted elvitegravir	Sofosbuvir ↑ ^a ; cobicistat ↑	Ledipasvir ↑ ; cobicistat ↑ ^a	Velpatasvir ↑; ; cobicistat ↑ ^a	No data	Daclatasvir ↑ ^b	Elbasvir ↑; ; grazoprevir ↑; ; cobicistat ↑	No data	No data
Dolutegravir	No data	Ledipasvir ↔; ; dolutegravir ↔	Velpatasvir ↔; ; dolutegravir ↔	No data	Daclatasvir ↔; ; dolutegravir ↑	Elbasvir ↔; ; grazoprevir ↔; ; dolutegravir ↑	Paritaprevir ↓; ; dolutegravir ↑	No data
Maraviroc	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Tenofovir disoproxil fumarate	Sofosbuvir ↔; ; tenofovir ↔	Ledipasvir ↔; ; tenofovir ↑	Velpatasvir ↔; ; tenofovir ↑	Simeprevir ↔; ; tenofovir ↔	Daclatasvir ↔; ; tenofovir ↔	Elbasvir ↔; ; grazoprevir ↔; ; tenofovir ↑	PrOD ↔; ; tenofovir ↔	Pro ↔; ; tenofovir ↔
Tenofovir alafenamide	Sofosbuvir ↑; ; tenofovir ↑ ^d	Ledipasvir ↔; ; tenofovir ↑ ^d	Velpatasvir ↔; ; tenofovir ↑ ^d	No data	No data	No data	No data	No data

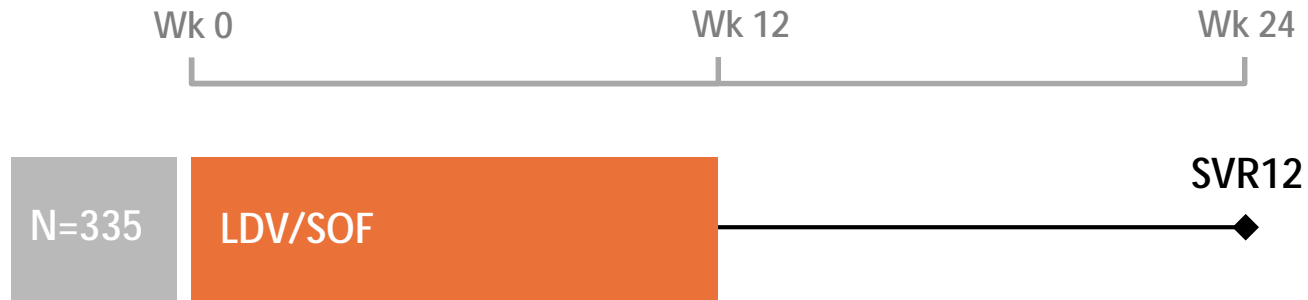
Tractament

Eficàcia i seguretat de les combinacions d'agents Antivirals Directes

- Assaigs Clínics
- Experiència de vida real

Tractament Assaigs Clínic

ION-4 (SOF+LDV)

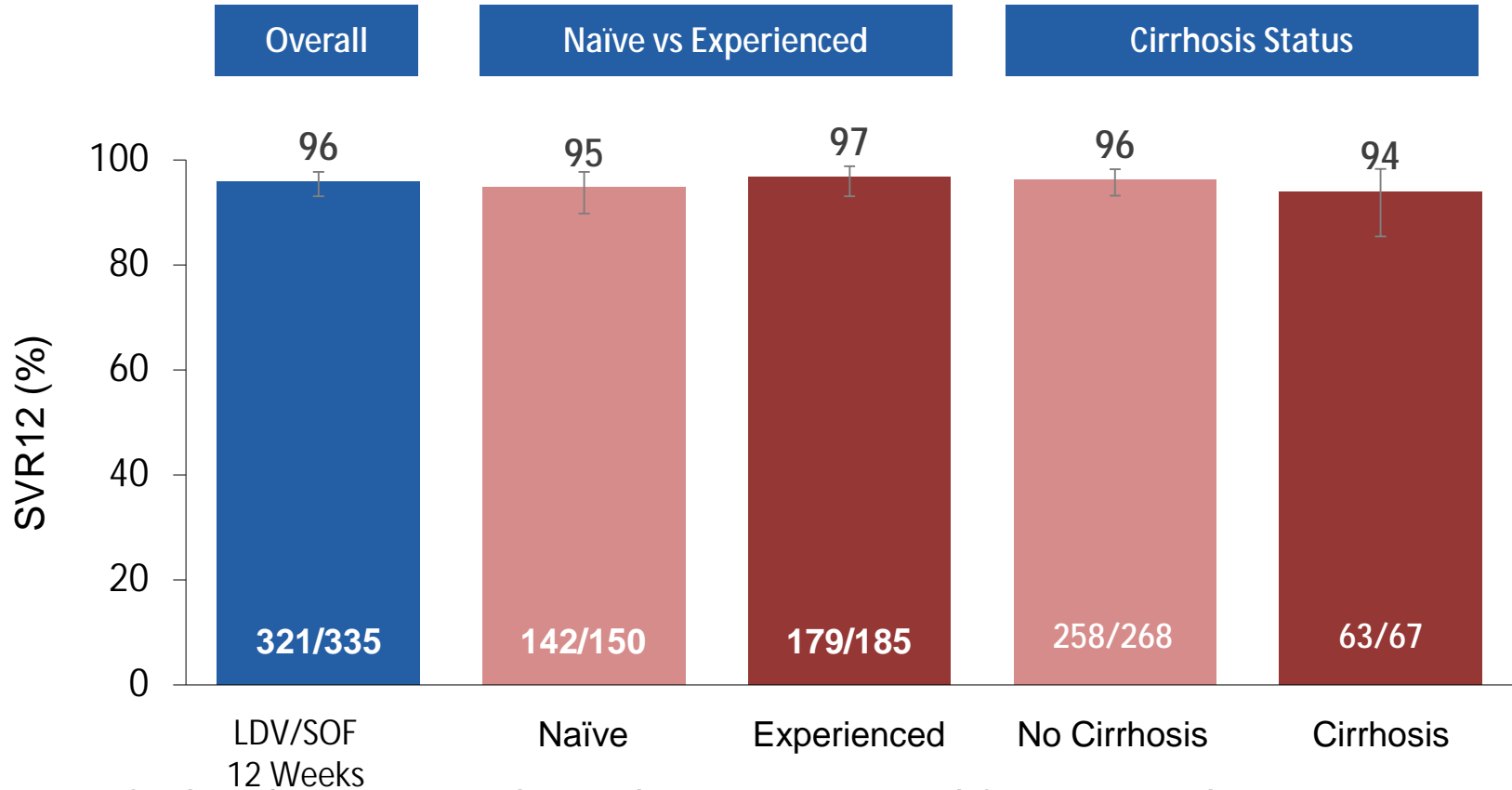


- Phase 3, multicenter, open-label study (NCT02073656)
- HCV GT 1 or 4 patients in US, Canada, and New Zealand
- Broad inclusion criteria
 - HCV treatment-naïve or treatment-experienced
 - 20% with compensated cirrhosis
 - Platelets $\geq 50,000/\text{mm}^3$; hemoglobin ≥ 10 mg/dL, CrCl ≥ 60 mL/min
 - HIV-1 positive, HIV RNA < 50 copies/mL; CD4 cell count > 100 cells/ mm^3
- ART regimens included emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate plus efavirenz, raltegravir, or rilpivirine

ION-4 (SOF+LDV)

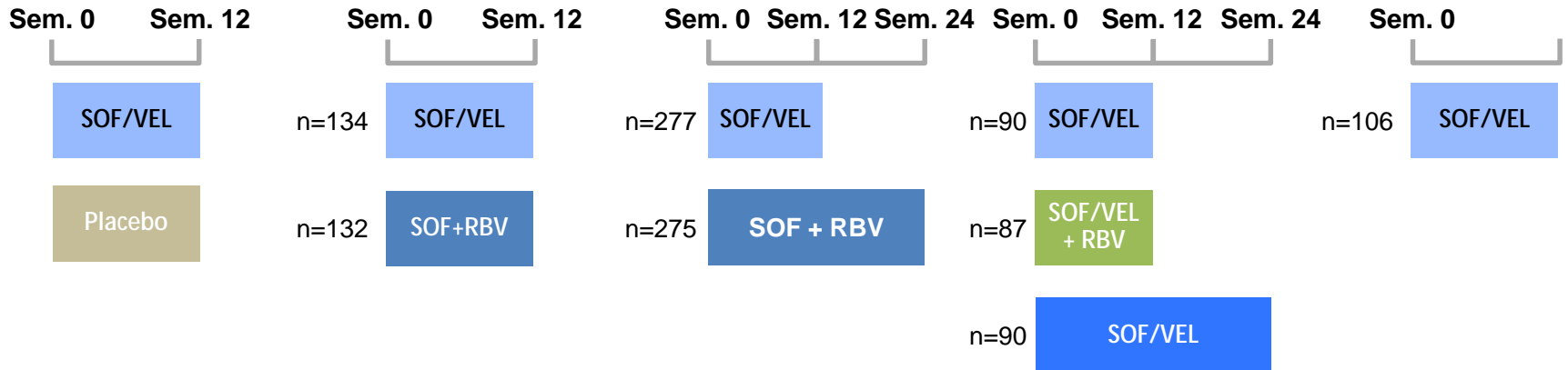
	LDV/SOF 12 weeks N=335
Mean age, y (range)	52 (26-72)
Male, n (%)	276 (82)
Black, n (%)	115 (34)
Hispanic or Latino, n (%)	56 (17)
Mean BMI, kg/m ² (range)	27 (18-66)
IL28B CC, n (%)	81 (24)
GT 1	327 (98)
HCV treatment experienced, n (%)	185 (55)
Cirrhosis, n (%)	67 (20)
Mean HCV RNA, log ₁₀ IU/mL ± SD	6.7 ± 0.6
Median CD4 cell count, cells/μL (range)	628 (106-2069)
HIV ARV Regimen	
Efavirenz + FTC + TDF	160 (48)
Raltegravir + FTC + TDF	146 (44)
Rilpivirine + FTC + TDF	29 (9)

ION-4 (SOF+LDV)



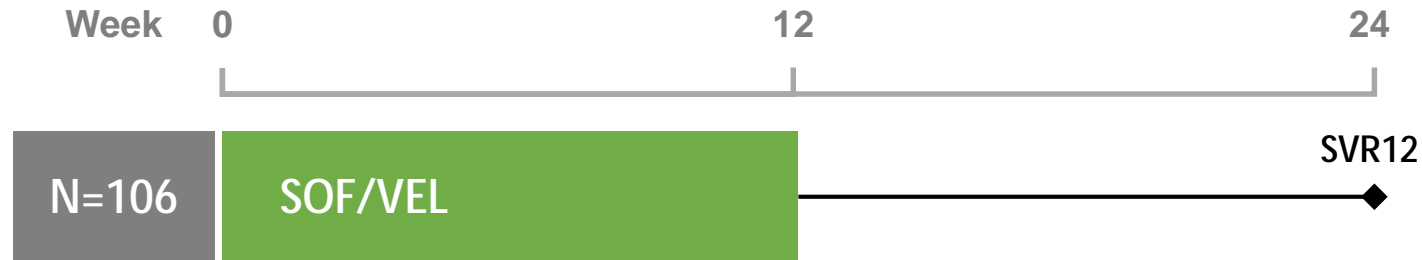
- Stable CD4 counts through treatment and follow-up phase
- No patient had confirmed HIV virologic rebound

SOF+VEL



Tractament Assaigs Clínic

ASTRAL 5 (SOF+VEL)

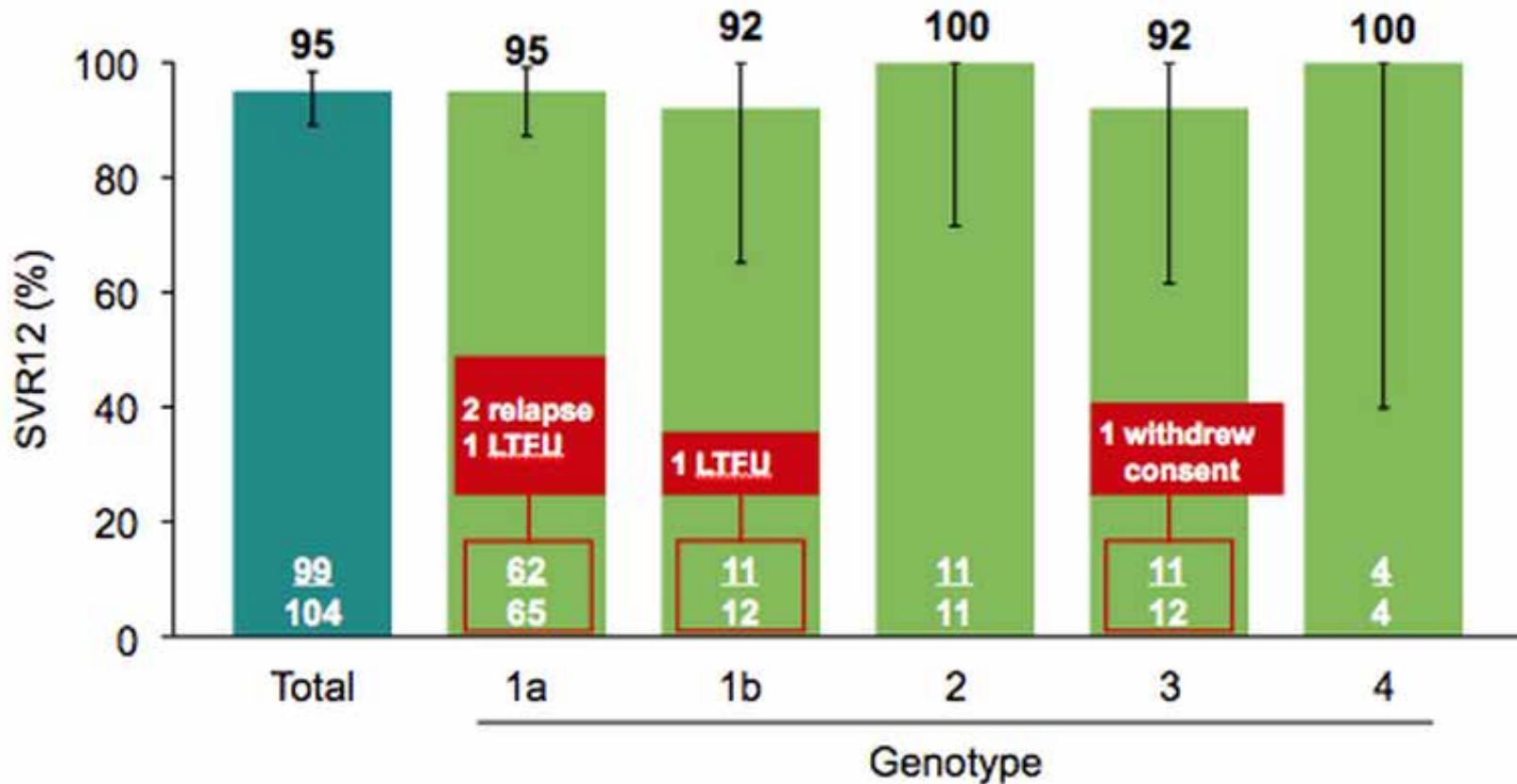


- Open-label, single-arm, multicenter, Phase 3 study
- Broad inclusion criteria
 - HCV genotypes 1–6
 - Treatment naïve or experienced
 - 30% with compensated cirrhosis
 - On stable ART for ≥ 8 weeks, CD4 cell count ≥ 100 cells/mm³, and HIV RNA ≤ 50 copies/mL
- Inclusion of non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI), integrase inhibitor, and protease inhibitor (PI) regimens with TDF/FTC or ABC/3TC

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; FTC, emtricitabine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Tractament Assaigs Clínics

ASTRAL 5 (SOF+VEL)



LTFU, lost to follow-up. Error bars represent 95% confidence intervals.

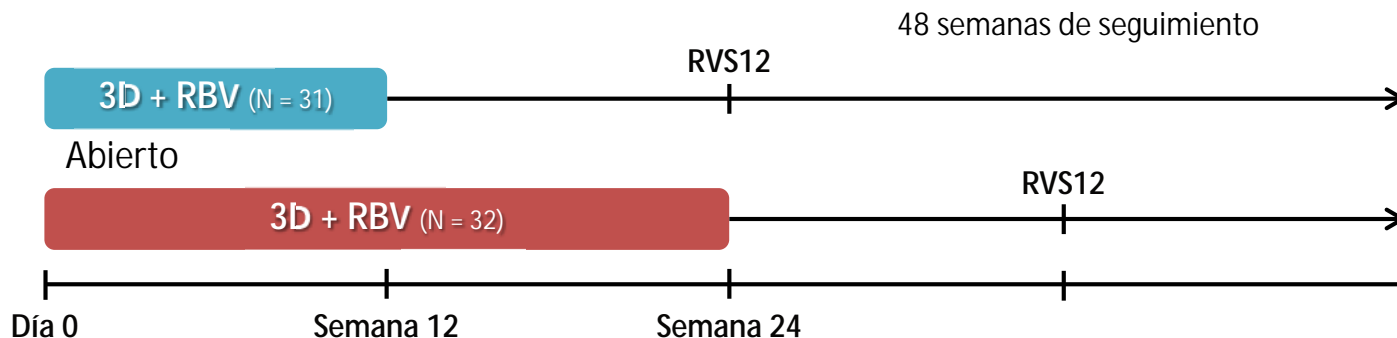
Nota: Las barras de error representan intervalos de confianza del 95%.

Wyles, D et al. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Patients Coinfected With HCV and HIV-1: The ASTRAL-5 Study. The International Liver Congress™ EASL - European Association for the Study of the Liver Barcelona, Spain 13-17 April 2016.

Tractament

Assaigs Clínic

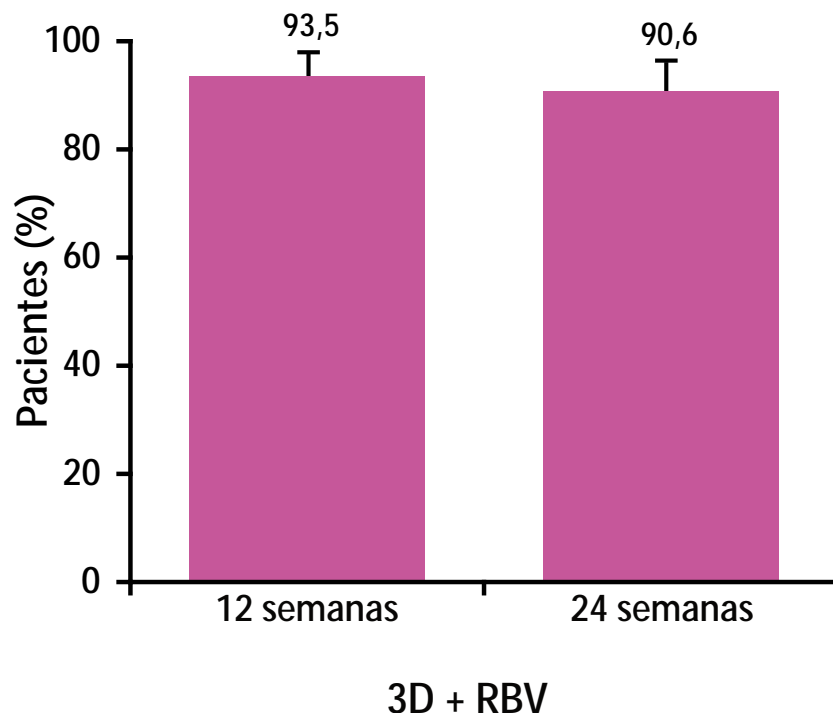
ombitasvir/paritaprevir/rtv (TURQUOISE-I)



Características	3D + RBV	
	Grupo de 12 semanas (N = 31)	Grupo de 24 semanas (N = 32)
GT/subtipo de VHC, n (%): 1a 1b	27 (87,1) 4 (12,9)	29 (90,6) 3 (9,4)
Con cirrosis, n (%)	6 (19,4)	6 (18,8)
Historial de tratamientos VHC		
Sin tratamiento previo, n (%)	20 (64,5)	22 (68,8)
Con tratamiento previo	11 (35,5)	10 (31,3)
Respuesta a pegINF/RBV previa, n (%):		
Recidiva	1 (3,2)	3 (9,4)
Respuesta parcial	5 (16,1)	2 (6,3)
Respuesta nula	5 (16,1)	5 (15,6)
TAR para VIH-1, n (%)		
Atazanavir	16 (51,6)	12 (37,5)
Raltegravir	15 (48,4)	20 (62,5)

ombitasvir/paritaprevir/rtv (TURQUOISE-I)

■ RVS12



- Las tasas de RVS12 para los brazos de 12 y 24 semanas fueron del 93,5% y 90,6%.
- En general, el 91,1% de los pacientes infectados con GT1a y el 100% de los sujetos infectados con GT1b lograron una RVS12
- 5/63 (7,9%) de los pacientes coinfectados no lograron una RVS (todos GT1a): 1 retirada de CI, 1 recidiva* en semana 4 post-tratamiento, 1 FV* en semana 16 durante tratamiento y 2 reinfecciones

* Son pacientes con GT1a respondedores nulos

Elbasvir/Grazoprevir (C-EDGE CO-INFECTION)

HIV-HCV Coinfected
Treatment-naïve
GT 1, 4 or 6

N=218

Elbasvir-Grazoprevir

SVR12

HIV Characteristics	Elbasvir-Grazoprevir (N=218)
Median CD4 cell count, (IQR)	568 (424-766)
ART Status	
On ART with undetectable HIV RNA	211 (97%)
ART naïve	7 (3%)
ART nucleos(t)ide pair	
Abacavir-containing	47 (22%)
Tenofovir-containing	164 (75%)
None	7 (3%)
ART Third Agent	
Raltegravir	113 (52%)
Dolutegravir	59 (27%)
Rilpivirine	38 (17%)
None	8 (4%)

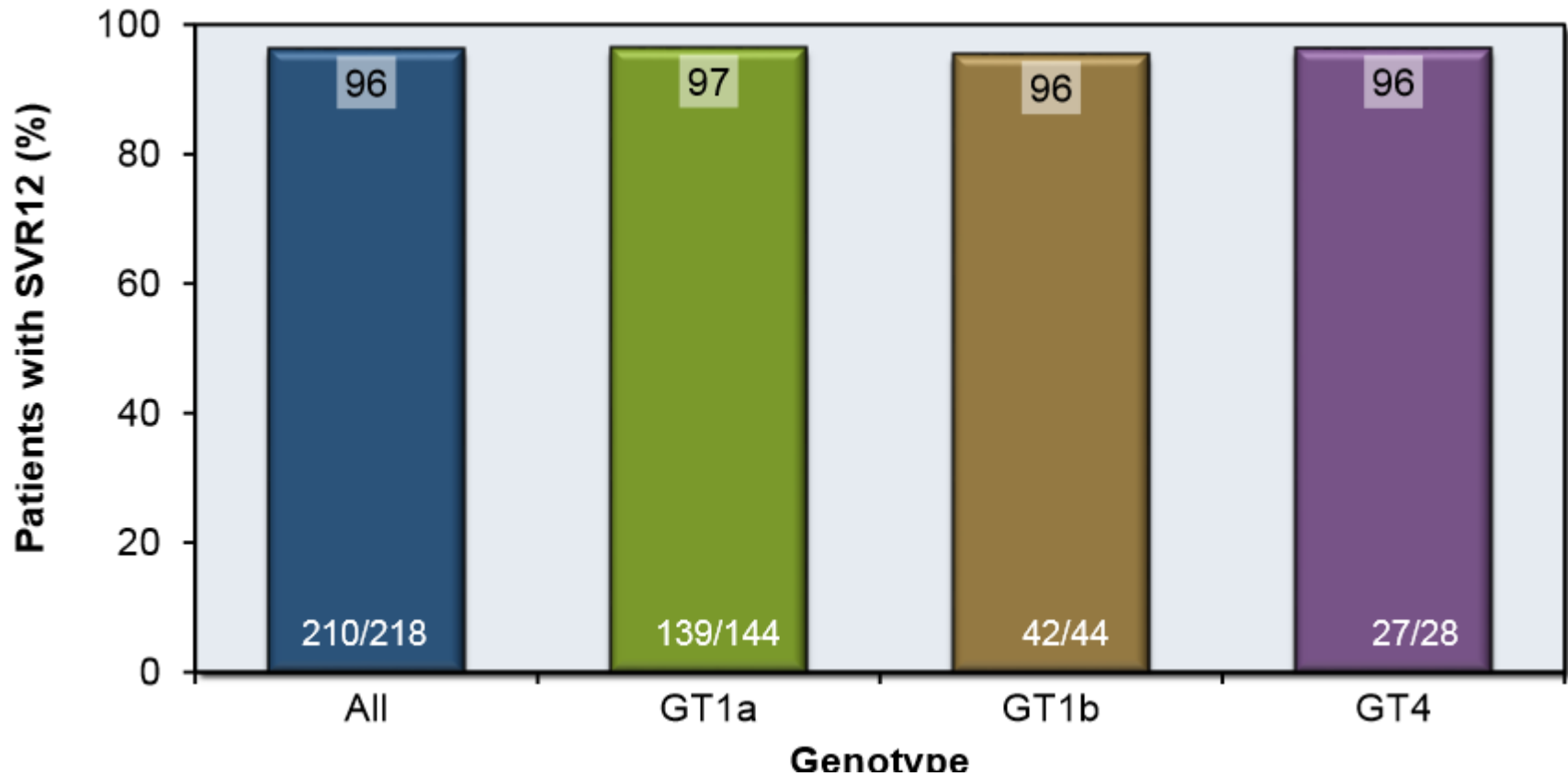
IQR = interquartile range; ART = antiretroviral therapy

16% cirròtics
66% G1 a

Tractament

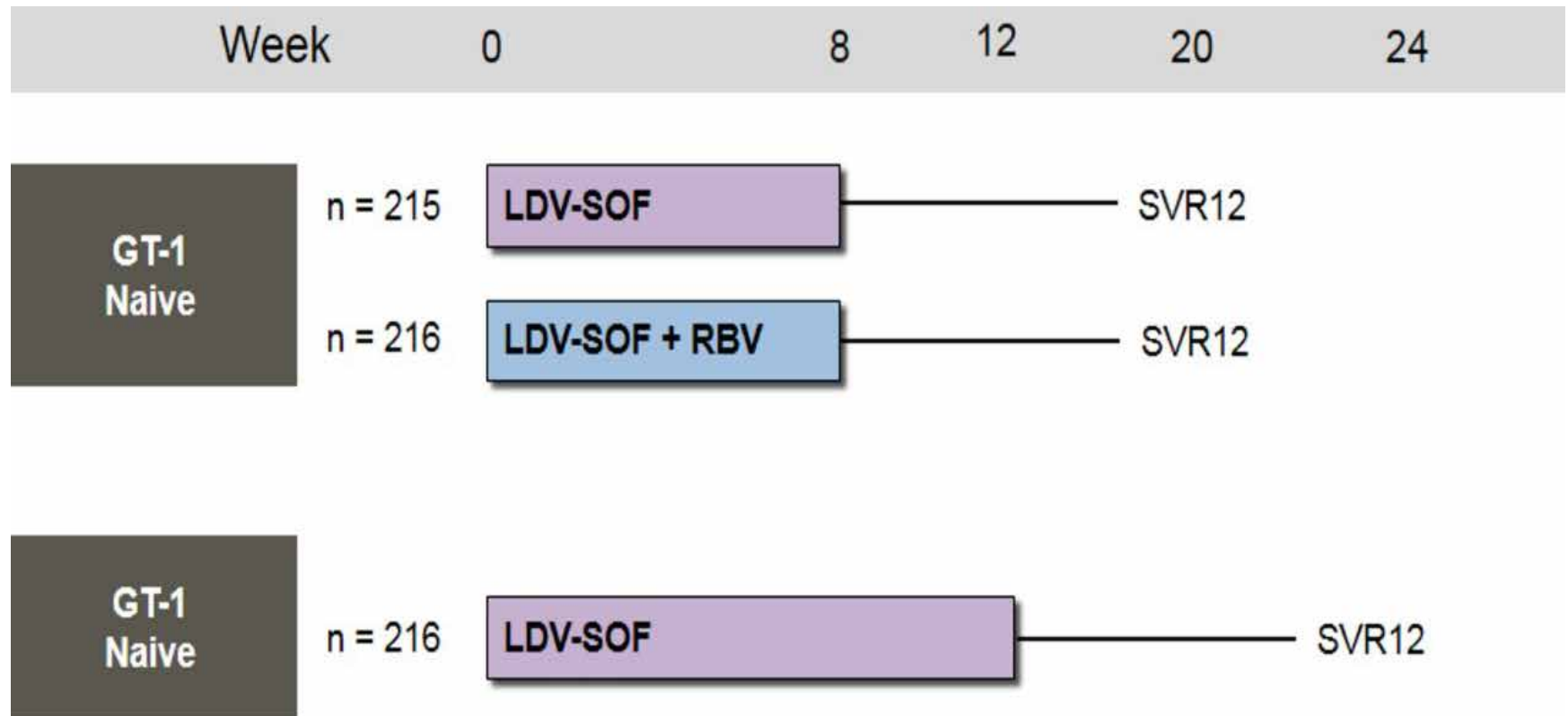
Assaigs Clínics

Elbasvir/Grazoprevir (C-EDGE CO-INFECTION)



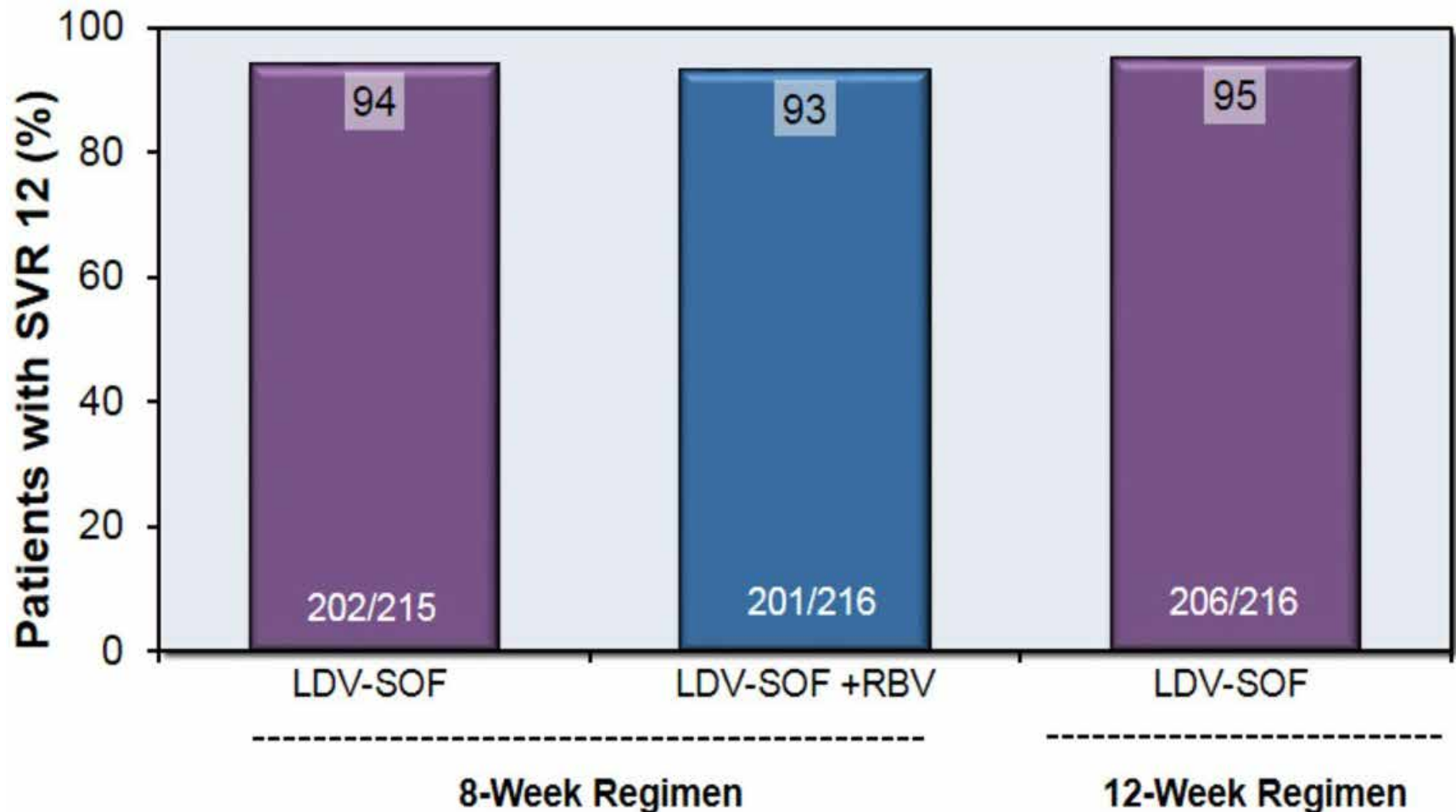
Tractament Assaigs Clínic-Estratègies més curtes

ION-3(SOF+LDV)



Tractament Assaigs Clínics-Estratègies més curtes

ION-3(SOF+LDV)



>6.000.000 UI/mL RNA del VHC: LDV+SOFx 12s

New Engl Jouna Med 2014; 370:1879-88

Tractament Experiència de vida real (Estat Espanyol)



LDV/SOF during 8 or 12 weeks for G1 in naïve, non-cirrhotic coinfectated patients

	8 Wk N = 93	12 Wk N = 275	P
Baseline variables	1a=67, 1b=20, non-subtyped=6	1a=178 1b=83, non-subtyped=14	0.264
Age years-median (IQR)	49 (45 – 53)	51 (47 – 54)	0.017
Male – %	70 (95.7)	213 (77.4)	0.665
cART – %	89 (94.8)	270 (98.2)	0.180
Log HCV-RNA – median (IQR)	6.0 (5.5 – 6.4)	6.5 (6.0 – 6.9)	< 0.001
Liver stiffness kPa – median (IQR)	7.6 (7.0 – 8.6)	8.5 (7.5 – 10.0)	< 0.001
Outcomes			
SVR ₁₂ (ITT) – n ^o (%)	85 (91.4)	257 (93.4)	0.247
% SVR ₁₂ (ITT) – 95% CI	83.8 – 96.2	89.9 – 96.1	
Relapse – n ^o (%)	6 (6.4)	8 (2.9)	0.128
Breakthrough – n ^o (%)	0	0	-
D/C due to AEs – n ^o (%)	0	4 (1.4)	
D/C other reasons – n ^o (%)	2 (2.2)	6 (2.2)	
SVR ₁₂ (m-ITT) – n ^o (%)	85 (93.4)	257 (95.5)	0.420
% SVR ₁₂ (m-ITT) – 95% CI	86.2 – 97.5	92.3 – 97.7	

Tractament Experiència de vida real (Estat Espanyol)



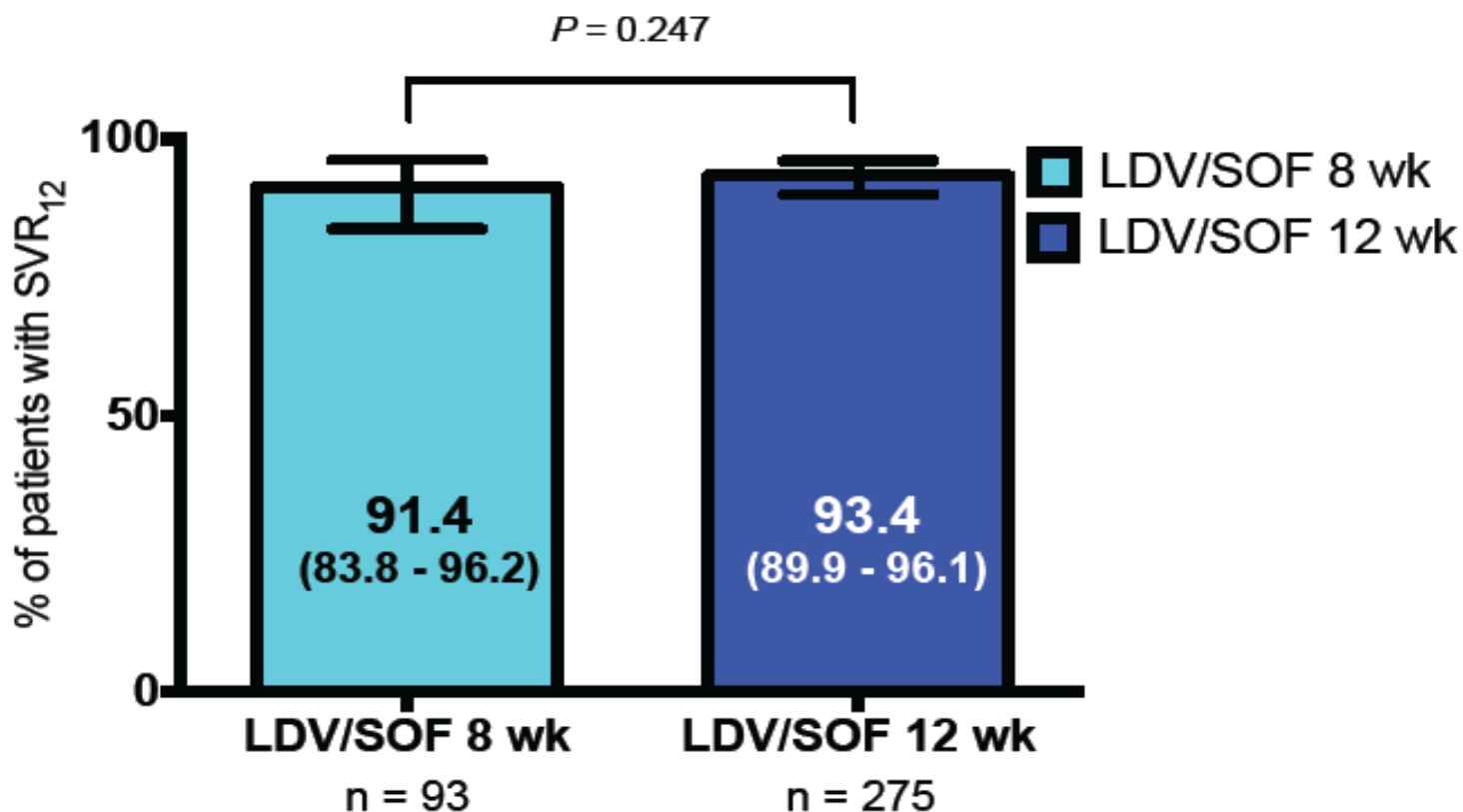
LDV/SOF during 8 or 12 weeks for G1 in naïve, non-cirrhotic coinfectated patients

	8 Wk N = 93	12 Wk N = 275	P
Baseline variables	1a=67, 1b=20, non-subtyped=6	1a=178 1b=83, non-subtyped=14	0.264
Age years-median (IQR)	49 (45 – 53)	51 (47 – 54)	0.017
Male – %	70 (95.7)	213 (77.4)	0.665
cART – %	89 (94.8)	270 (98.2)	0.180
Log HCV-RNA – median (IQR)	6.0 (5.5 – 6.4)	6.5 (6.0 – 6.9)	< 0.001
Liver stiffness kPa – median (IQR)	7.6 (7.0 – 8.6)	8.5 (7.5 – 10.0)	< 0.001
Outcomes			
SVR ₁₂ (ITT) – n ^o (%)	85 (91.4)	257 (93.4)	0.247
% SVR ₁₂ (ITT) – 95% CI	83.8 – 96.2	89.9 – 96.1	
Relapse – n ^o (%)	6 (6.4)	8 (2.9)	0.128
Breakthrough – n ^o (%)	0	0	-
D/C due to AEs – n ^o (%)	0	4 (1.4)	
D/C other reasons – n ^o (%)	2 (2.2)	6 (2.2)	
SVR ₁₂ (m-ITT) – n ^o (%)	85 (93.4)	257 (95.5)	0.420
% SVR ₁₂ (m-ITT) – 95% CI	86.2 – 97.5	92.3 – 97.7	

Tractament Experiència de vida real (Rússia i Estònia)



**LDV/SOF during 8 or 12 weeks for G1 in naïve,
non-cirrhotic coinfectated patients
SVR₁₂ results by ITT analysis**

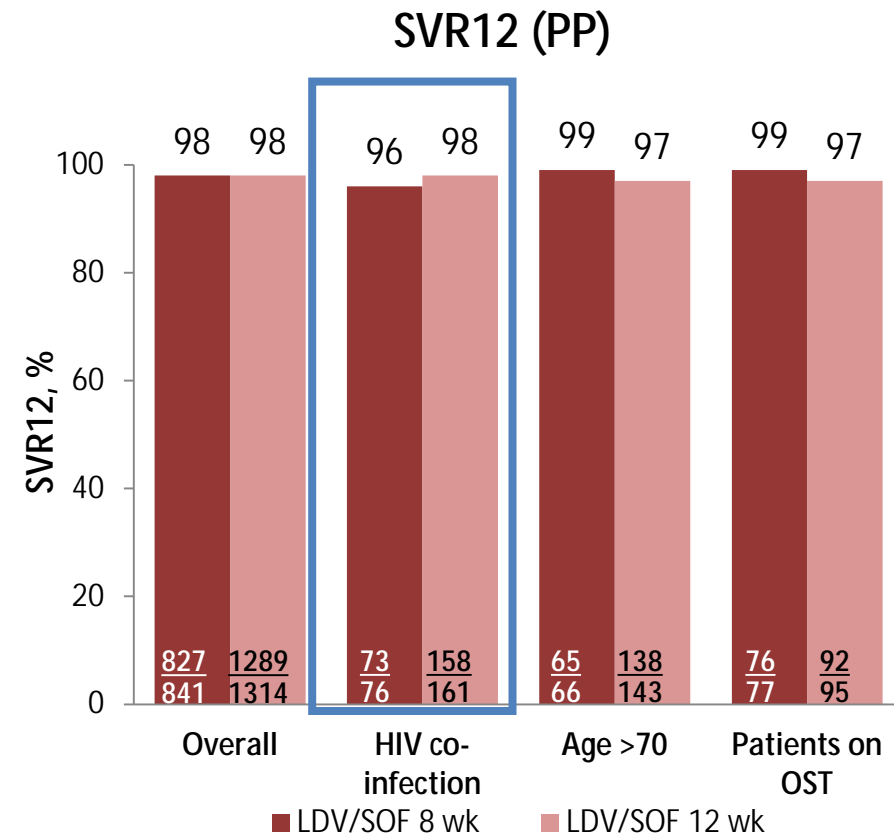


Tractament Experiència de vida real

German Hepatitis C-Registry (DHC-R)

Analysis of 2,485 HCV GT 1 patients treated with LDV/SOF for 8 weeks or 12 weeks under real world conditions

Patients	LDV/SOF 8 weeks n=976	LDV/SOF 12 weeks n=1,509
Male, n (%)	466 (48)	874 (58)
Mean age, years	50	54
Age >70 years, %	7.3	10.6
Treatment-naïve, %	92	41.3
Fibroscan, mean (kPa)	6.5	9.3
Cirrhosis, %	2.4	13.9
HCV VL >6 million, %	3.0	14.2
HIV/HCV coinfection, n (%)	91 (9.3)	187 (12.4)



Under real world conditions, LDV/SOF for 8 weeks achieves comparable SVR rates to 12 week treatment, including HIV co-infected patients, older individuals and patients on OST

Característiques dels pacients N=208

SEXE	
Homes, (%)	75%
Dones	25%
EDAD (mediana, RIQ), anys	52 (49-55)
Pes (mediana, RIQ), Kg	68 (60-78)
IMC (mediana, RIQ) Kg/m²	24 (21,5-27,4)
CD4 (mediana, RIQ) cél/mm³	557 (365-771)
CD4% (mediaa, RIQ)	30 (23-36)
ARN VIH (% <40 cop/ml)	100%

RIQ: rang interquartil; IMC: índex de massa corpora



Característiques dels pacients N=208

Hb (g/dl) (mediana, RIQ)	14,7 (14-16)
Plaquetas (mediana, RIQ)	137 (92-169)
ALT (mediana, RIQ), UI/l	59 (39-89)
Bil Total (mediana, RIQ), umol/L	12 (9-17)
FA (mediana, RIQ) UI/L	89(71-114)

RIQ: rang interquartil; ALT N: <30; BIL TN: 21; FA N:120



Característiques dels pacients N=208

Fibrosi hepàtica	
Elastografia transitoria, mediana (RIQ), Kpa	14,3 (10,-21)
F1*, N (%)	12 (6,3)
F2, N (%)	29 (15)
F3, N (%)	42 (22)
F4, N (%)	109 (57)
Elastografia transitoria, mediana (RIQ), Kpa	20 (16,6-28,5)
ARN VHC (mediana, RIQ), log₁₀	6,5 (5,8-6,9)
Genotips del VHC	
1a, N (%)	96 (46)
1b, N (%)	27 (13)
2, N (%)	1 (0,5)
3, N (%)	37 (18)
4, N (%)	44 (21)

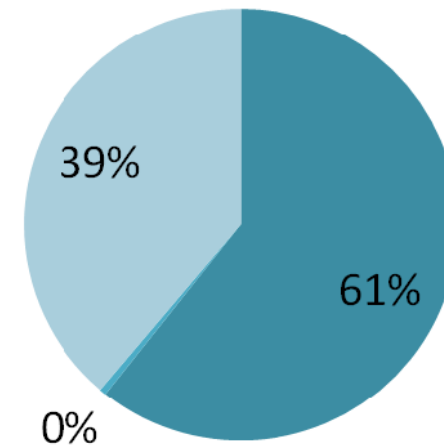


Tractament del VHC (1)

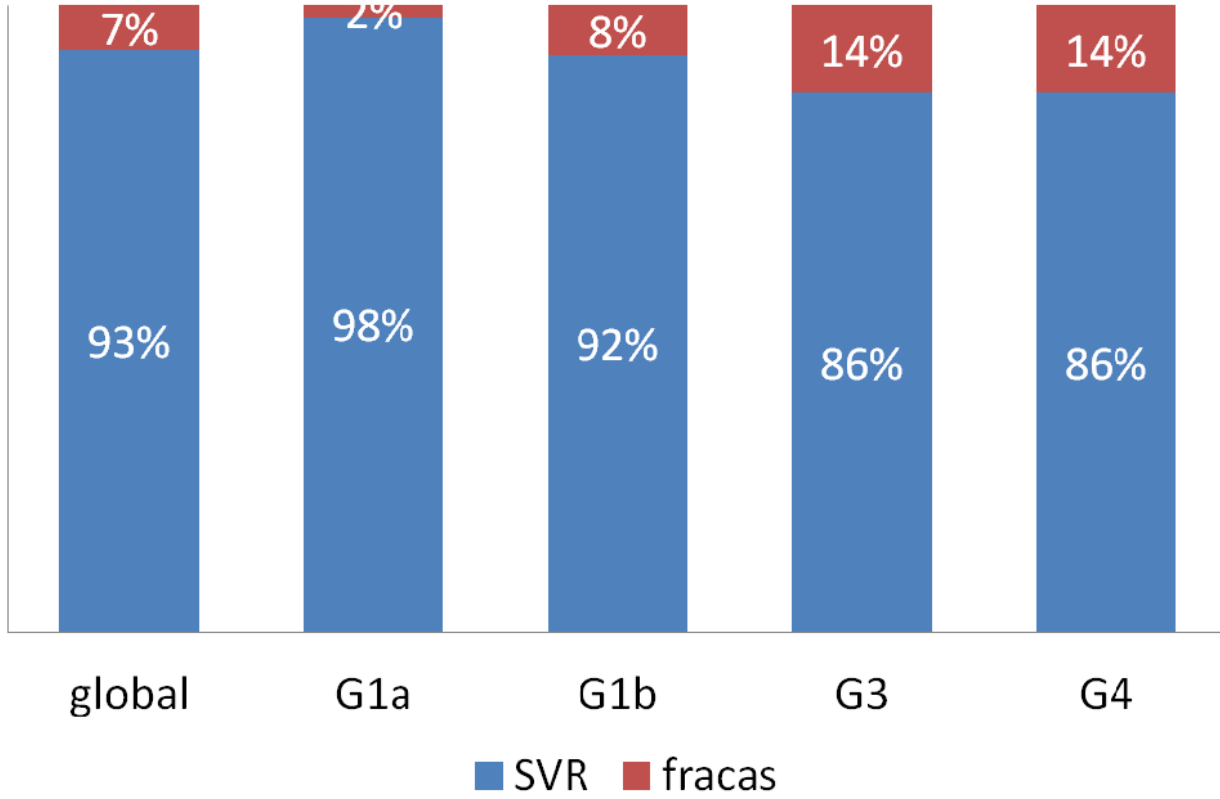
Combinació	%
Harvoni	18
Harvoni+RBV	11
Viekirax+Exviera	6
Viekirax+Exviera+RBV	17
Viekirax+RBV	9
SOF+SMV	16
SOF+SMV+RBV	3
SOF+DCV	11
SOF+DCV+RBV	6
SOF+RBV	2
DCV+SMV	0,5

TEMPS DE TRACTAMENT

■ 12 SETMANES ■ 16 SETMANES
■ 24 SETMANES



94/208 pacients han arribat s12 post-tractament



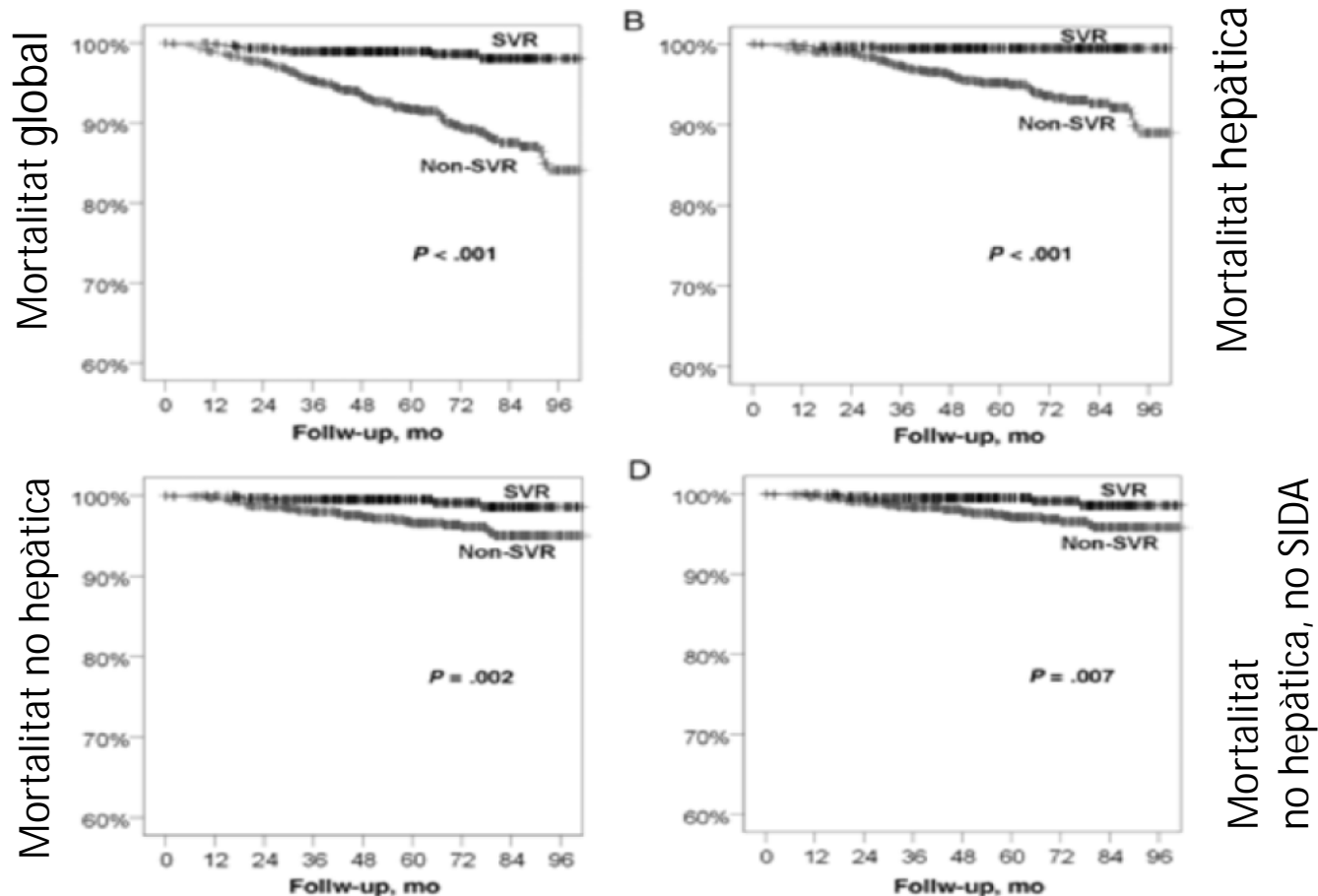


7/250 fracàs al tractament (2,8%)

Genotip	N (%)
1a	1 (14)
1b	1 (14)
3	2 (29)
4	3 (43)
Estadiatge de fibrosi	
F4	7 (100%)
Combinació	
SOF+DCVx24*	2 (29%)
SMV+SOF x 12**	5 (71%)

Benefici de la curació del VHC

Incidència de events hepàtics



1599 p VIH+/VHC+ (973 no SVR ;626 SVR) tractats amb IFN entre 2000 i 2008

RESUM

- Infecció per el VHC en el pacient co-infectat
 - EPIDEMIOLOGIA
 - ✓ Peculiaritats? **Hepatitis aguda/genotips/persistència**
 - HISTÒRIA NATURAL
 - ✓ Diferències en l'evolució clínica entre VIH+/VHC+ i VIH-/VHC+? **Si/ major mortalitat/més complicacions hepàtiques malgrat ART**
 - ✓ Segueix essent un problema la infecció per VHC en el VIH+/VHC en la època del TARV combinat? **Increment de la incidència d'hepatocarcinoma**
 - GENERALITATS DEL TRACTAMENT DEL VHC
 - ✓ S'han de tractar diferent els VIH+/VHC+iVIH-/VHC+? **No/nteraccions/ idoneïtat de les pautes més curtes de tractament**
 - ✓ Benefici del tractament del VHC sobre la infecció per l'HIV i la infecció per el VHC? **Si sobre events hepàtics i evolució a SIDA**