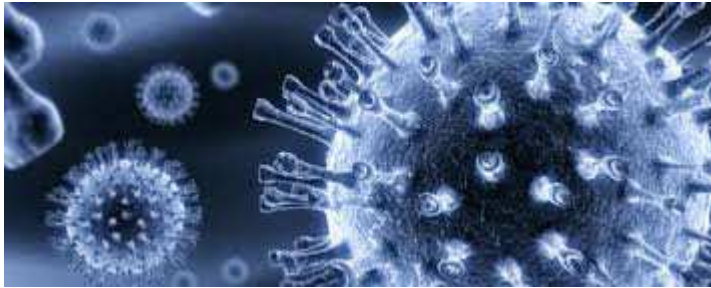




## ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN HEPATOLOGÍA?

### **Situación actual y tratamiento del paciente con infección por VHB y/o VHC**

Dr. Enrique Ortega González  
Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital General Universitario de Valencia



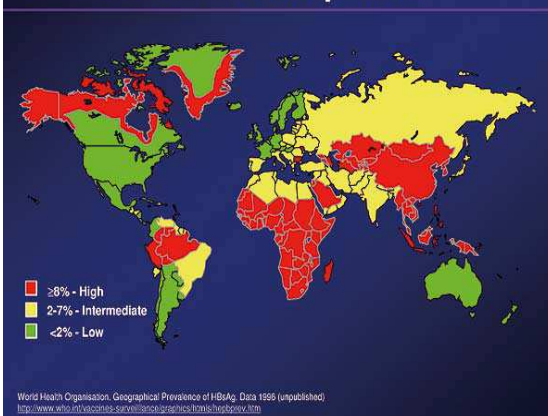
# Hepatitis B

Centro Nacional de Epidemiología



Instituto de Salud Carlos III  
Ministerio de Sanidad y Consumo

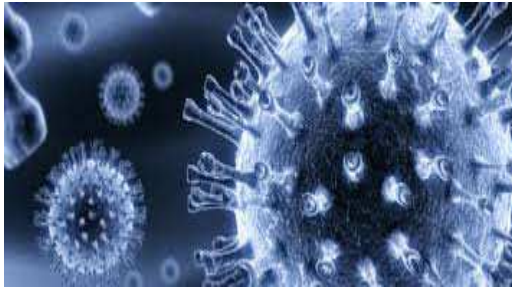
## Global Prevalence of Hepatitis B



## DETECCIÓN DE MARCADORES DE HEPATITIS B POR GRUPOS DE EDAD

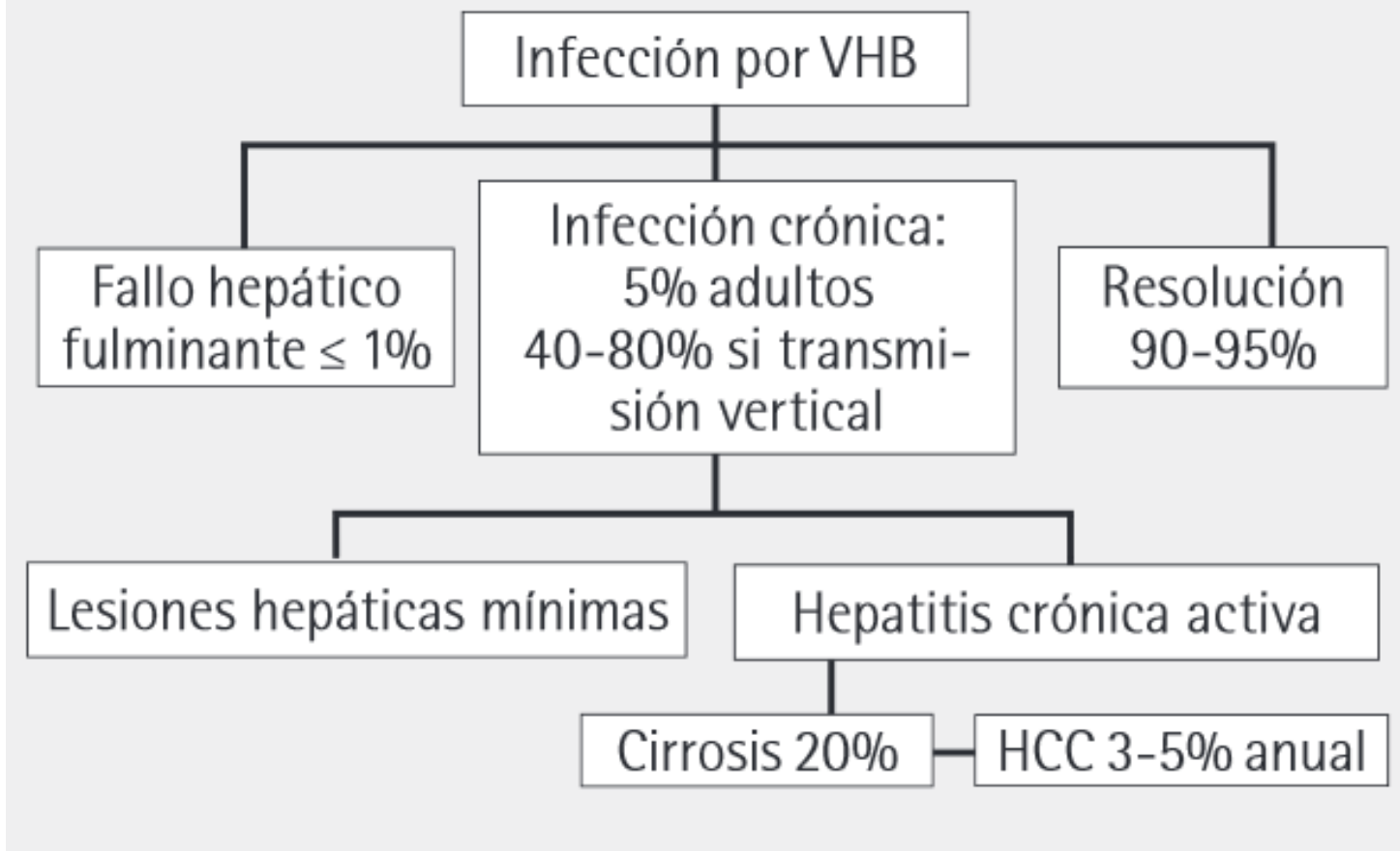
		Grupos de edad						
		2-5	6-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-39
	Total muestra	418	439	481	513	545	539	564
Anti-HBc (-)	% susceptibles	100	99,7	99,4	98,7	96,4	92,6	90,2
Anti-HBc (+):	% infectados	0	0,3	0,6	1,3	3,6	7,4	9,8
Anti-HBs (+)	% infectados inmunes		0,3	0,3	0,9	2,2	6,4	7,5
Anti-HBs (-) más:								
AgHBs (-)	% infectados aislados					0,4		0,4
AgHBs (+):	% infectados portadores			0,3	0,4	1	1	1,9
Anti-HBe	% portadores con			0,3	0,2	0,6	1	1,8
AgHBe	% portadores con				0,2	0,4		

Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España

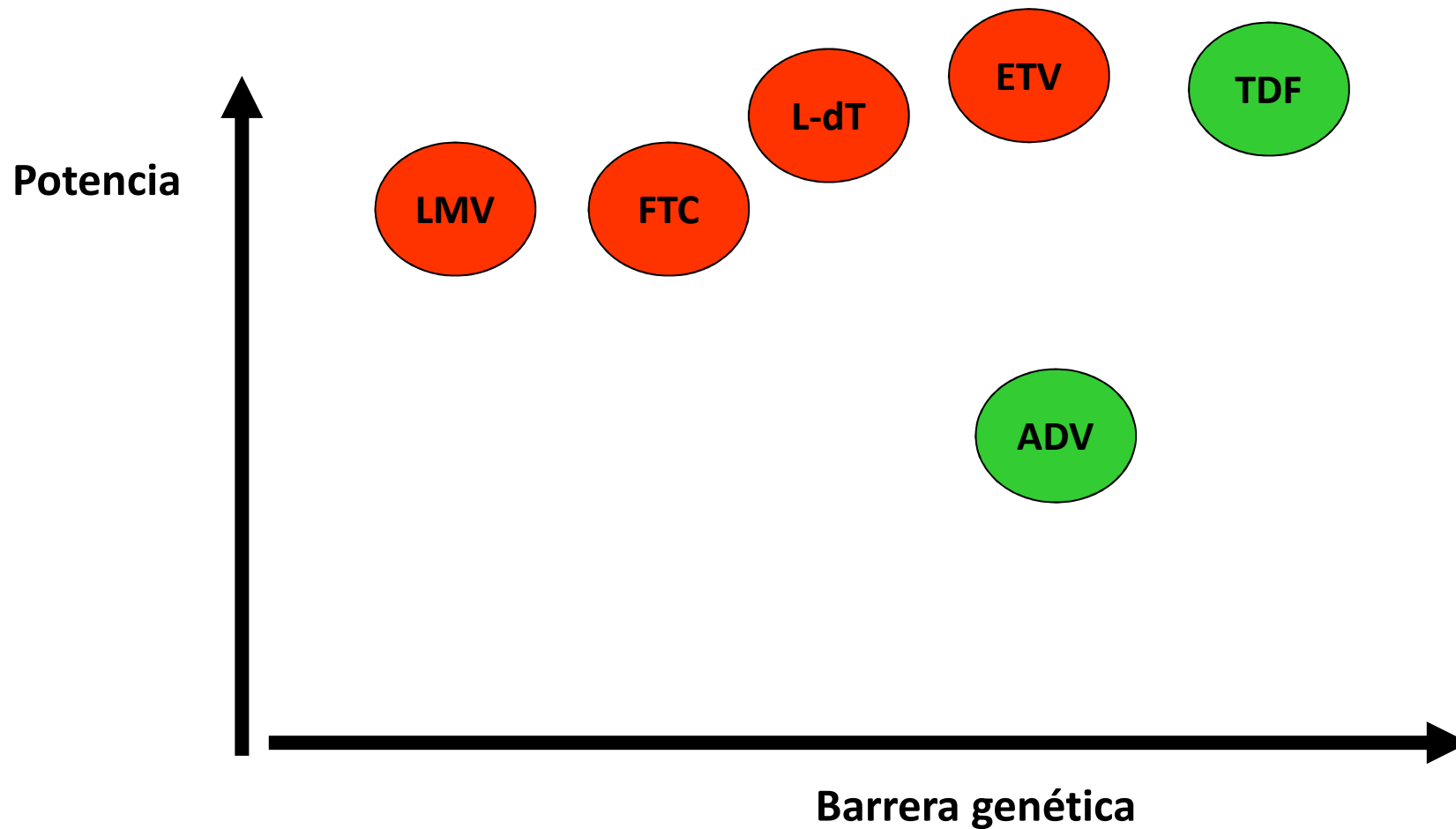


# Historia Natural VHB

Figura 1. Evolución natural de la infección por hepatitis B



# Tratamiento del VHB: Potencia y Barrera genética de los Anti-VHB



# Resistencias de los análogos en la terapia frente al VHB

	LMV/FTC	LtD	ETV	ADV	TDF
80	Baja	Baja		Baja	
180	Baja		Intermedia		
181	Baja			Alta	
184	Intermedia		Alta		
194					Alta
202			Alta		
204	Alta	Alta	Intermedia		
214/215	Baja			Alta	Alta
236				Alta	
250			Alta		



Baja



Intermedia



Alta

# Tratamiento de la Hepatitis con análogos y datos de resistencia.

Tabla 5. Datos de resistencia cruzada para las variantes de VHB más frecuentes. Se muestran los niveles de sensibilidad para cada fármaco: S (sensible), I (sensibilidad intermedia/reducida), R (resistente) [139].

Variantes del VHB	Nivel de susceptibilidad				
	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Tipo natural (wild-type)	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

## Resistencia

lamivudina:  tenofovir (B1)

Resistencia a adefovir:  entecavir o tenofovir (B1).

Si previa a lamivudina,  tenofovir

Resistencia a telbivudina:  tenofovir

Resistencia a entecavir:  tenofovir

Resistencia a tenofovir: no se ha detectado resistencias en caso adición de entecavir, telbivudina, lamivudina o emtricitabina si se confirma una resistencia a tenofovir (C2)

). EASL 2012



**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
AEMPS**

## **REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

*Información para profesionales sanitarios*

Fecha de publicación: 21 de julio de 2014

Fecha de corrección: [25 de julio de 2014 \(ver al final\)](#)

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 11/2014

***La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes en tratamiento con quimioterapia antineoplásica o inmunosupresores puede ocurrir durante el mismo o después de un tiempo prolongado una vez finalizado.***

***La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:***

- ***Realizar el cribado de VHB antes de iniciar la terapia antineoplásica o inmunosupresora.***
- ***Tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB.***



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

# Fármacos que se asocian a reactivación del VHB

- Entre los medicamentos que se han asociado a la reactivación del VHB se encuentran las siguientes:
- **Quimioterapia tradicional:** ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina.
- **Anticuerpos monoclonales:** rituximab, ofatumumab, tocilizumab, ustekinumab, alemtuzumab
- **Anti-TNF:** adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.

**Corticosteroides** dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona.  
Los datos disponibles actualmente sugieren que la **frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica**



# Recomendaciones AESL y AEEH

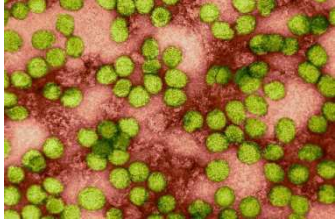
- **Pacientes seronegativos para hepatitis B:** se recomienda vacunación.
- **Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:** se realizará prueba de detección de ADN viral y se instaurará tratamiento con un análogo de nucleótido que se mantendrá hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.
- **En los pacientes con HBsAg positivo:**
  - Si los niveles de ADN en suero son bajos (<2.000 UI/ ml) y se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un corto periodo de tiempo, se recomienda administrar lamivudina.
  - 
  - Si los niveles de ADN en suero son elevados y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo, se recomienda administrar entecavir o tenofovir.
- **En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:**
  - Si los niveles de ADN en suero son detectables, se recomienda la misma pauta que para los pacientes con HBsAg positivo.
  - Si los niveles de ADN en suero no son detectables: En términos generales se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.

EASL Clinical Practice Guidelines: Journal of Hepatology 57 (2012) 16185.

AEEH: Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol 2012; 35: 512-528

## Recomendaciones AESL y AEEH

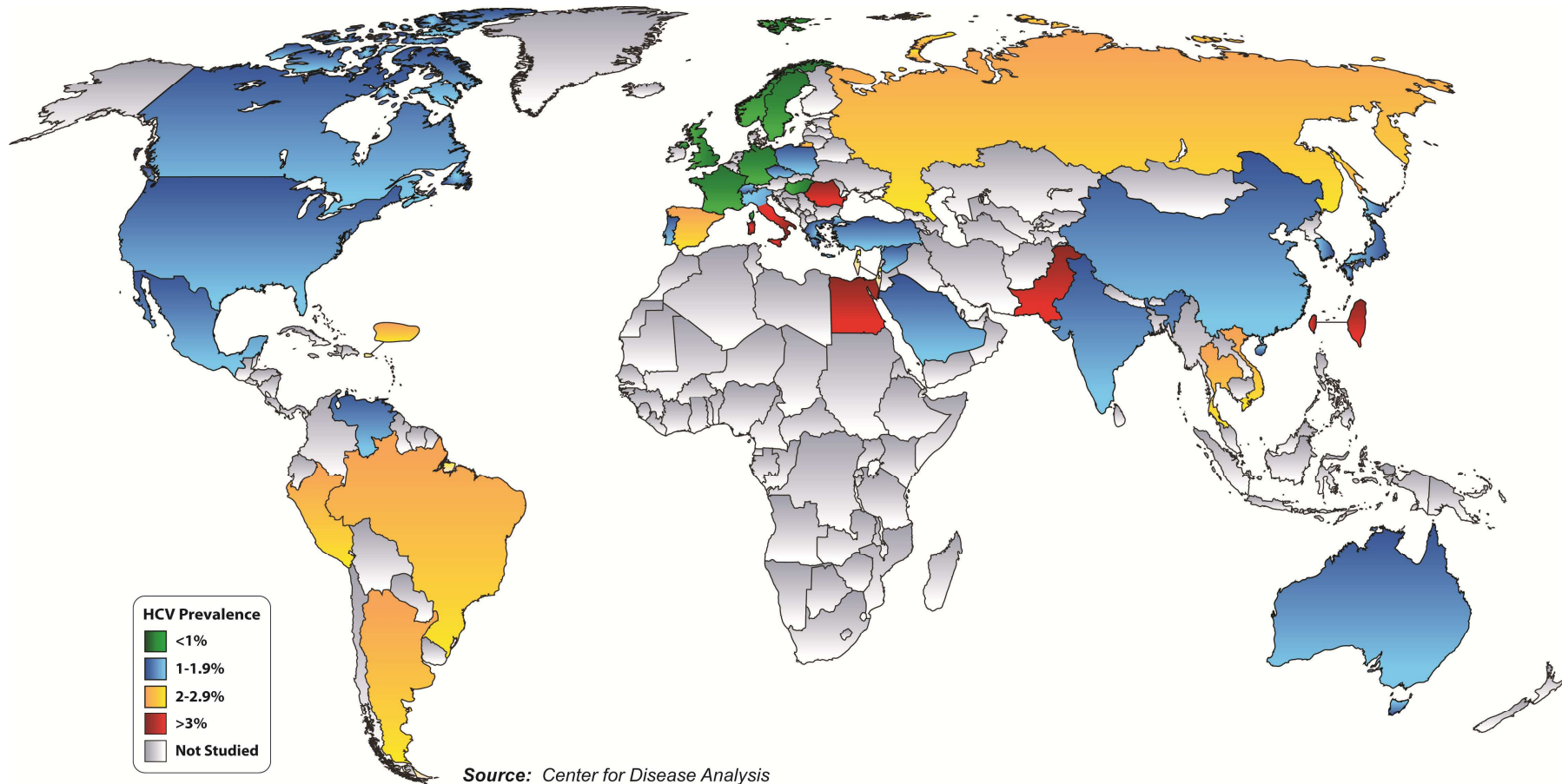
- En pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con rituximab y/ o regimenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas del ADN viral se recomienda iniciar tratamiento con lamivudina.
- En pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido.
- En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido de modo indefinido.



# Hepatitis C

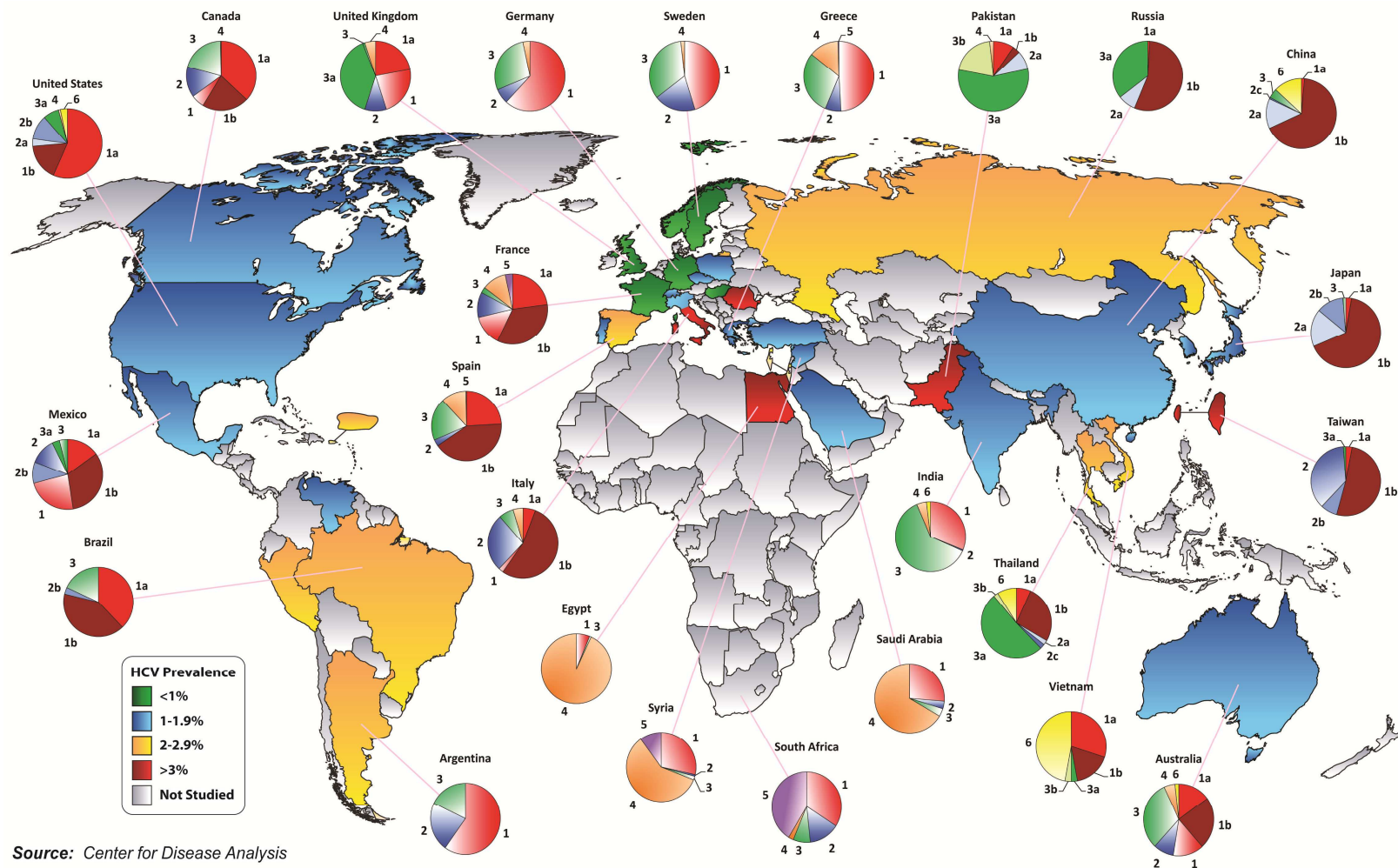
# VHC Epidemiología

Se estima que *entre 130 y 170 millones de personas* en el mundo están infectadas con hepatitis C



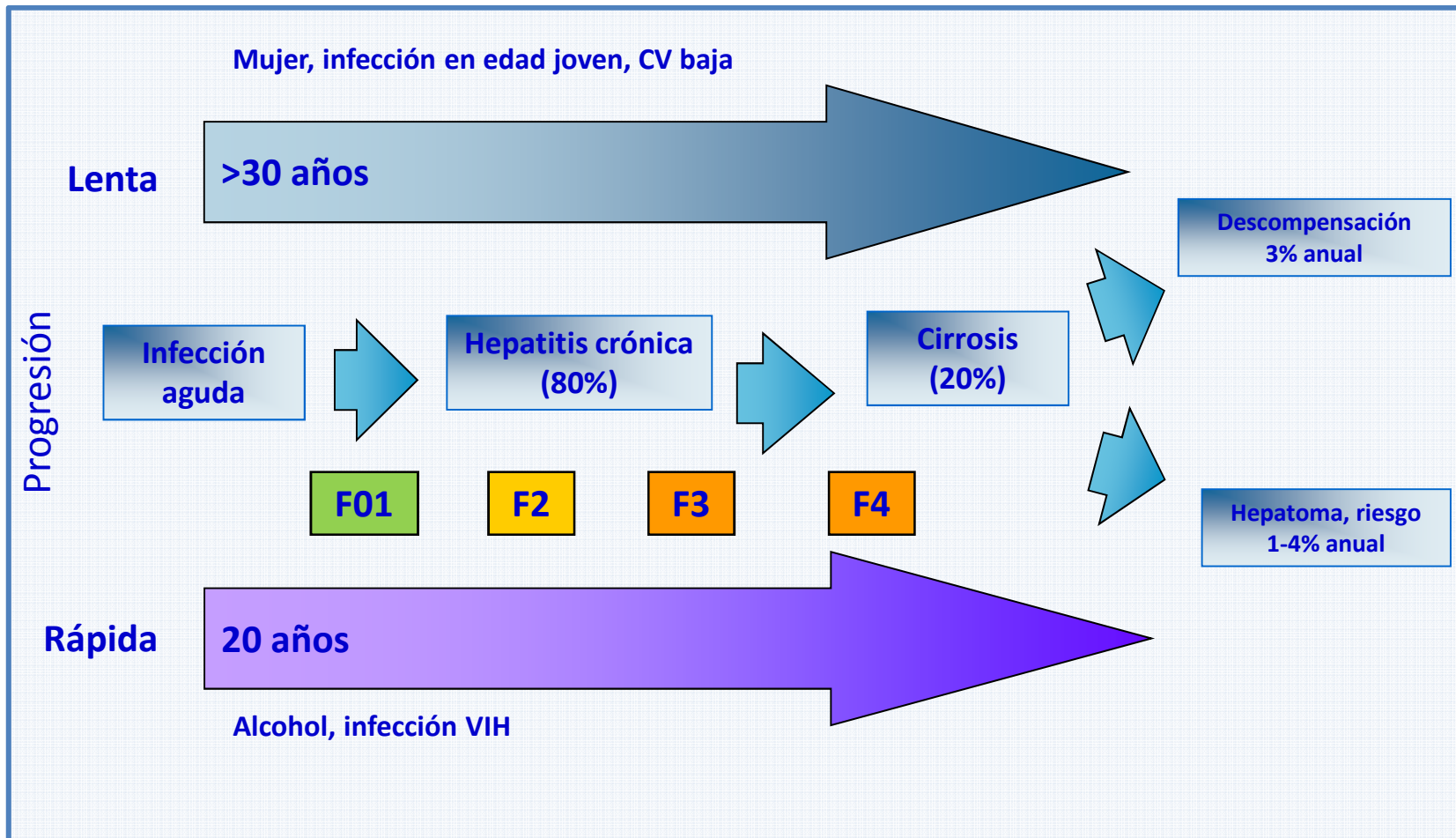
# VHC Epidemiología

## Variación de genotipos según distribución geográfica



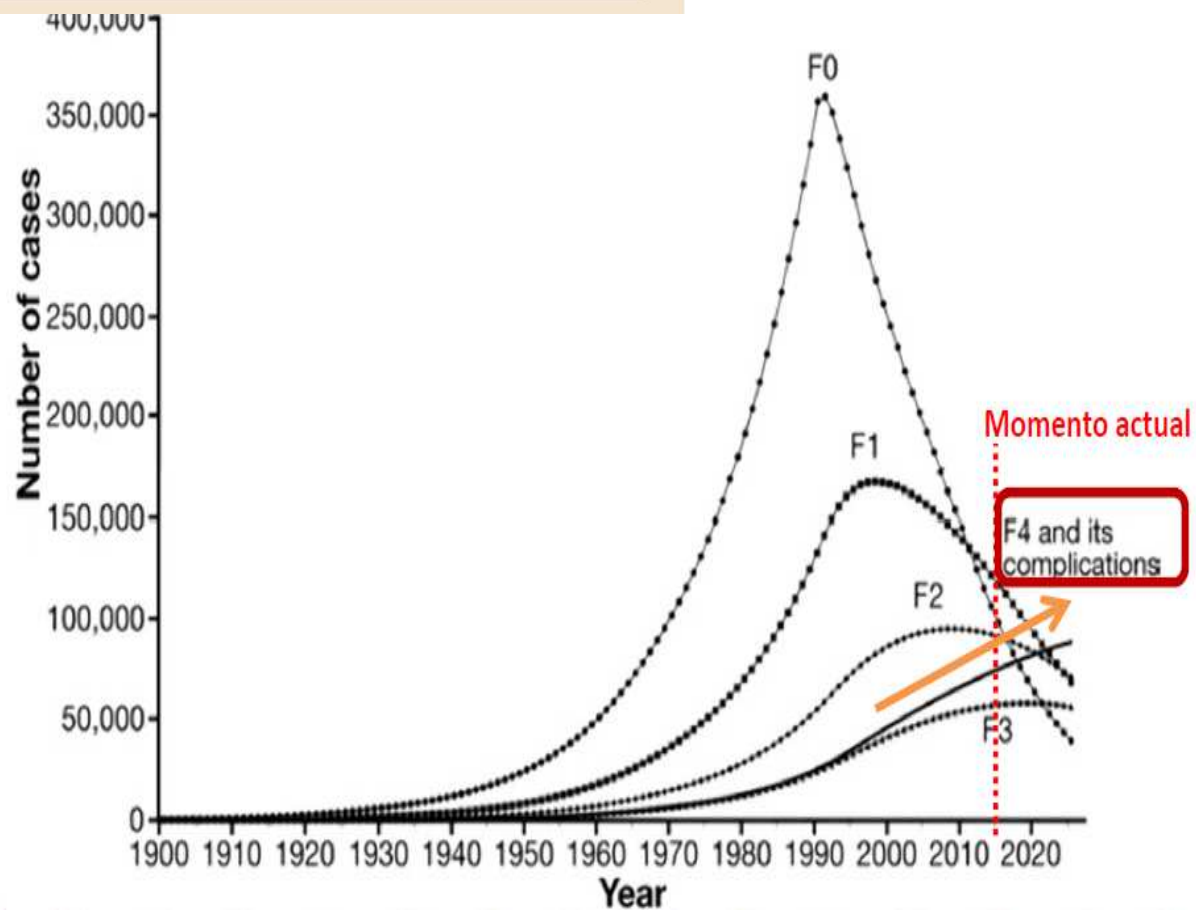
Source: Center for Disease Analysis

# Infección VHC. Historia natural



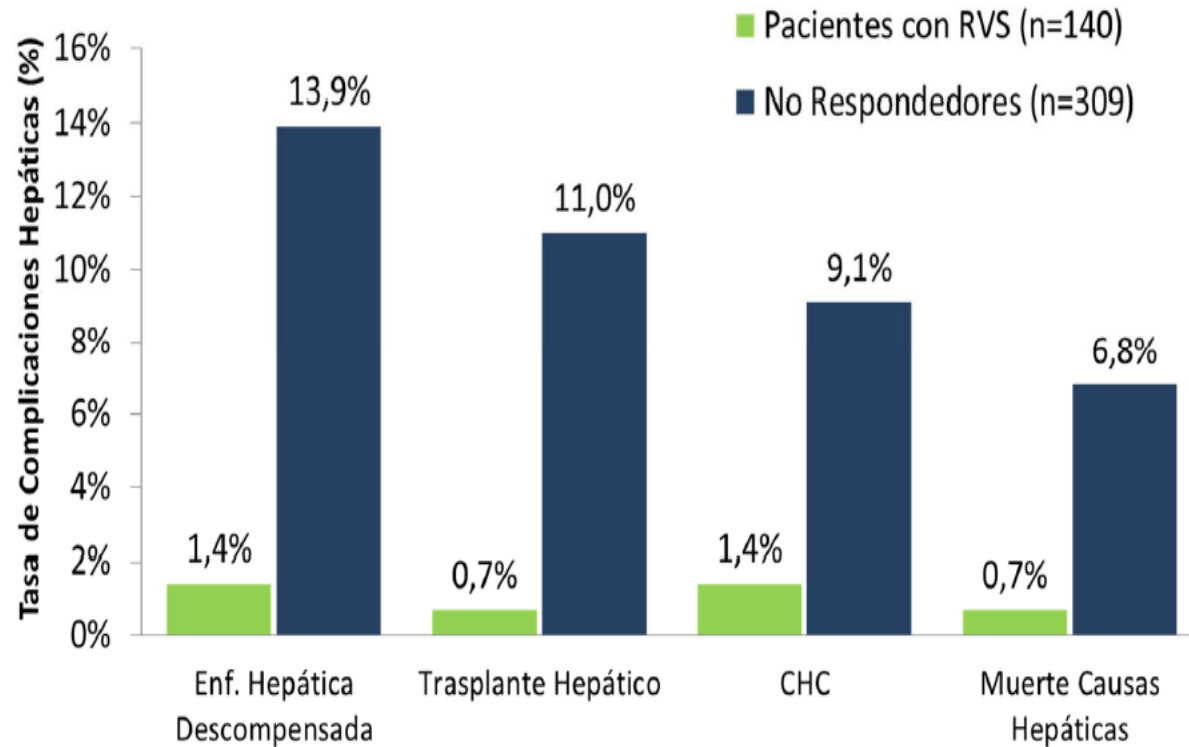
# Historia natural hepatitis C en España

En 10 años, el número de pacientes con cirrosis descompensada por VHC aumentará > 4 veces.



## La erradicación del VHC reduce las complicaciones y la mortalidad hepática

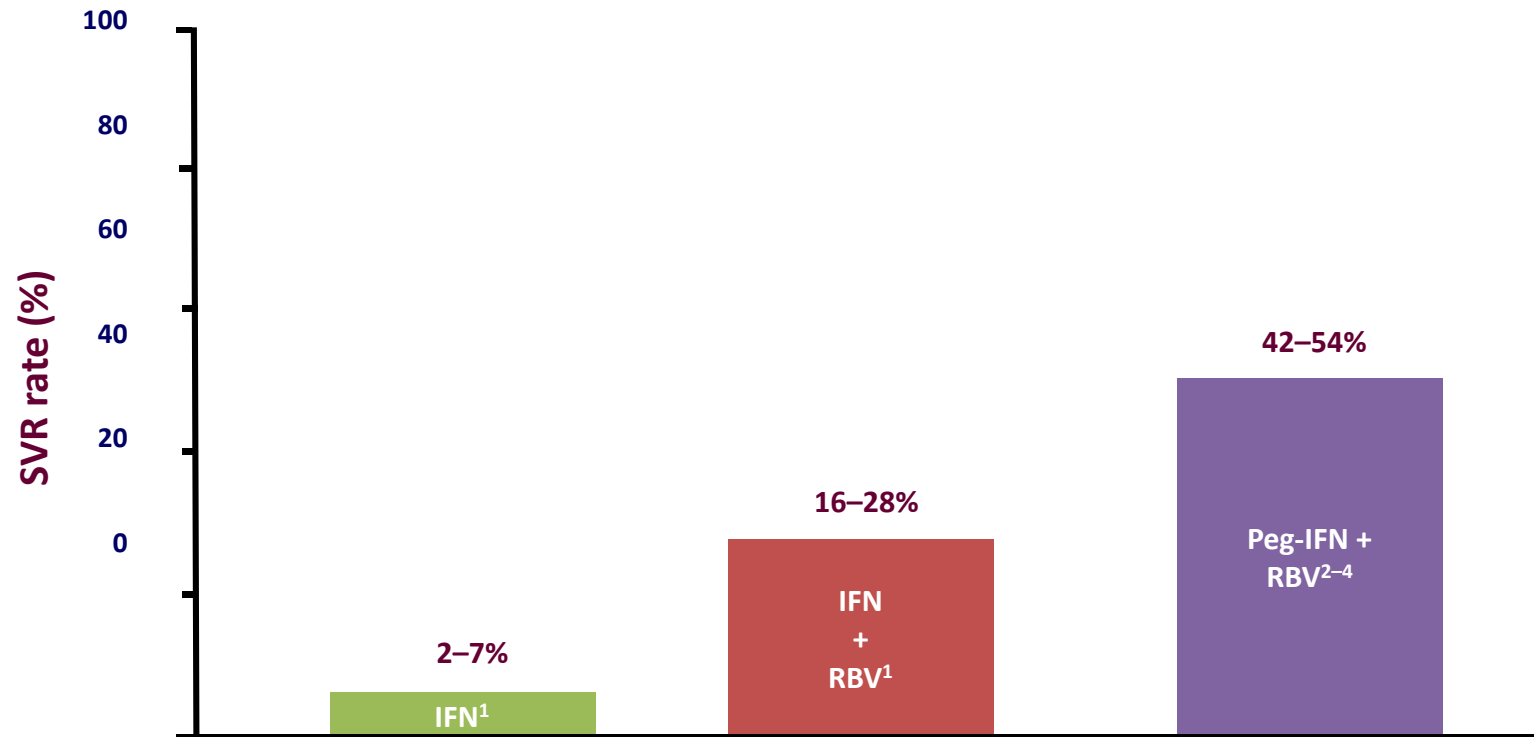
Cohorte HALT-C: 449 pacientes con fibrosis F3-F4  
Mediana de seguimiento: 85,8 meses si RVS y 78,4 meses si No-RVS





# Evolución del tratamiento en la hepatitis C (gen 1)

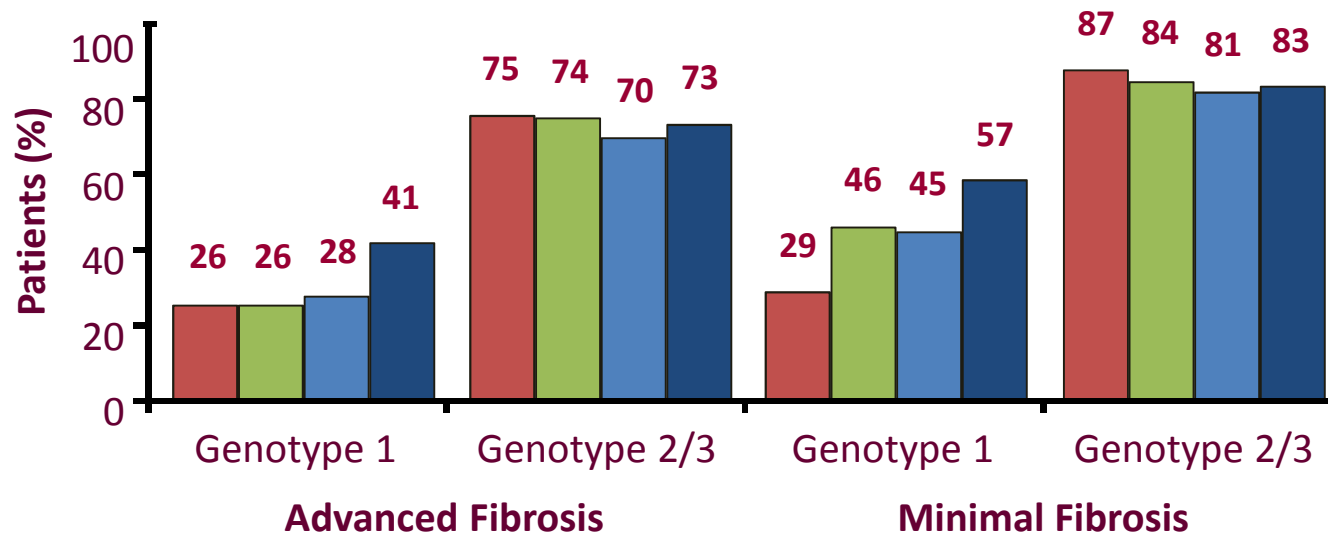
## Respuesta viral sostenida



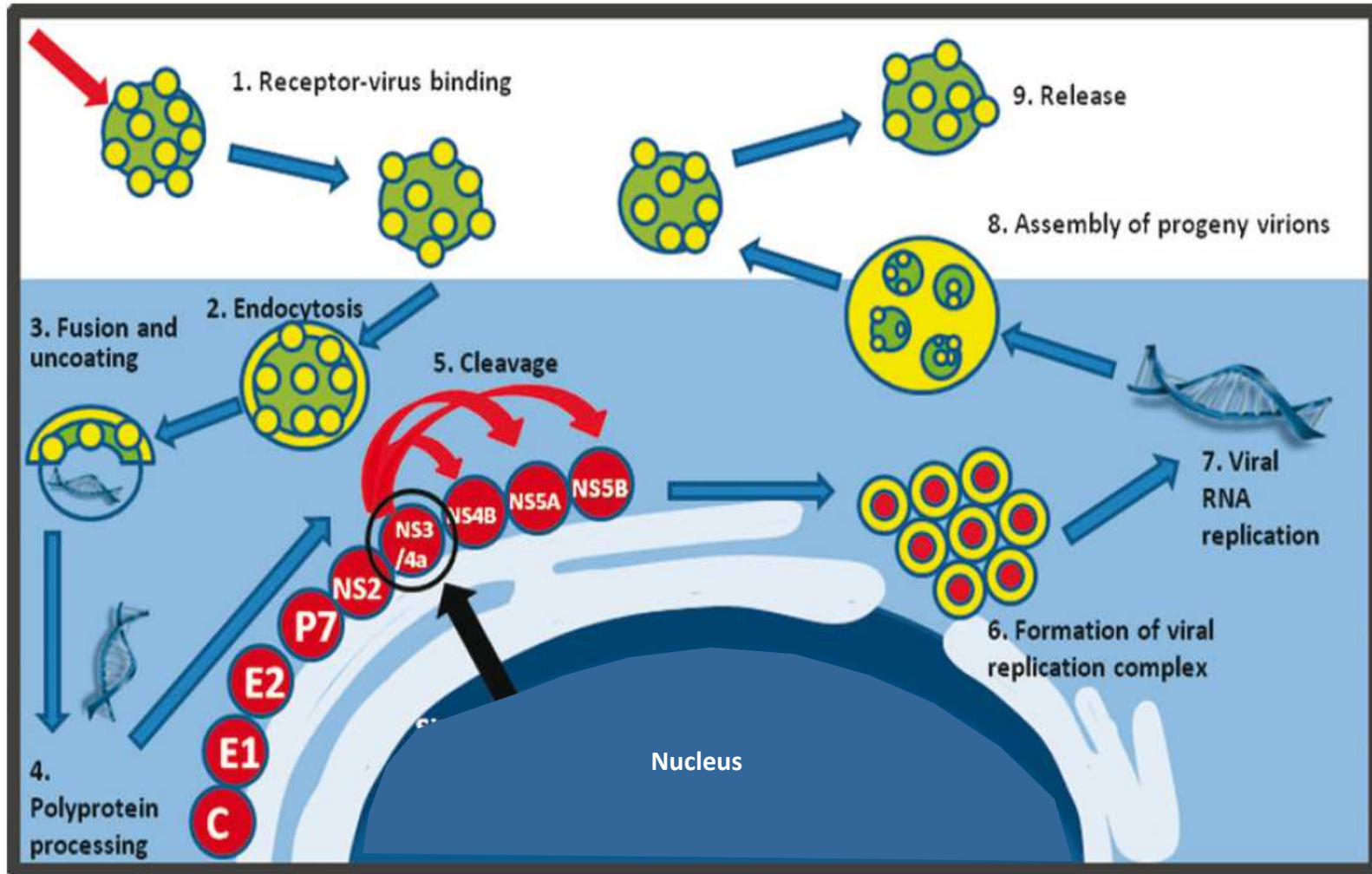
IFN: interferon; RBV: ribavirin  
Peg-IFN: peginterferon  
SVR: sustained virologic response  
HCV: hepatitis C virus

# VHC: RVS según genotipo y duración

- 24 wks of RBV 800 mg/day + pegIFN alfa-2a
- 24 wks of RBV 1000-1200 mg/day + pegIFN alfa-2a
- 48 wks of RBV 800 mg/day + pegIFN alfa-2a
- 48 wks of RBV 1000-1200 mg/day + pegIFN alfa-2a

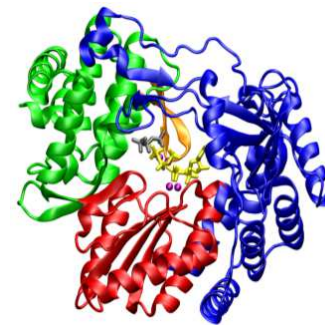
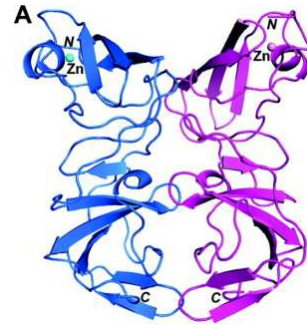
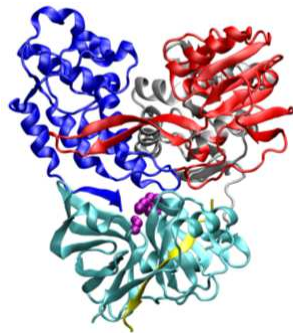


# Ciclo vital del VHC

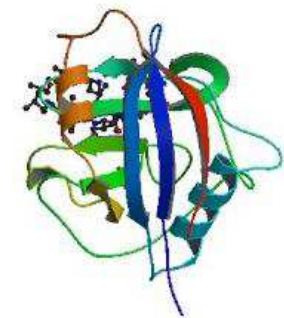


# AAD Aprobados por la EMA

## Dianas virales



## Dianas del huésped



NS3/4A		NS5A		NS5B		Ciclofilina A
Serina proteasa, esencial para el procesamiento proteolítico de la poliproteína del VHC <sup>1</sup>		Fosfoproteína asociada a la membrana, componente esencial del complejo de replicación del VHC <sup>2,3</sup>		ARN polimerasa dependiente de ARN <sup>1</sup>		Proteína del huésped implicada en la replicación del VHC <sup>4</sup>
				Análogos de nucleós(t)idos	No análogos de nucleós(t)idos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Telaprevir</li> <li>•Boceprevir</li> <li>•Asunaprevir</li> <li>•Simeprevir</li> <li>•Faldaprevir</li> <li>•Veruprevir/r</li> <li>•Vaniprevir (sólo Japón)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Danoprevir/r</li> <li>• Sovaprevir</li> <li>• Narlaprevir</li> <li>• MK-5172</li> <li>• GS-9451</li> <li>• GS-9256</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daclatasvir</li> <li>• Ombitasvir</li> <li>• Ledipasvir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GSK2336805</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir</li> <li>• Mericitabina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dasabuvir</li> <li>• BMS-791325</li> <li>• ABT-072</li> <li>• Setrobuvir</li> <li>• Tegobuvir</li> <li>• GS-9669</li> <li>• VX-222</li> <li>• Filibuvir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alisporivir</li> <li>• SCY-635</li> <li>• NIM-811</li> </ul>

1. Pawlotsky JM, et al. Gastroenterology 2007; 2. Tellinghuisen TL, et al. Nature 2005; 3. Gish R & Meanwell NA. Clin Liver Dis. 2011; 4. Coelmont L, et al. PLoS One 2010;5:e13678.

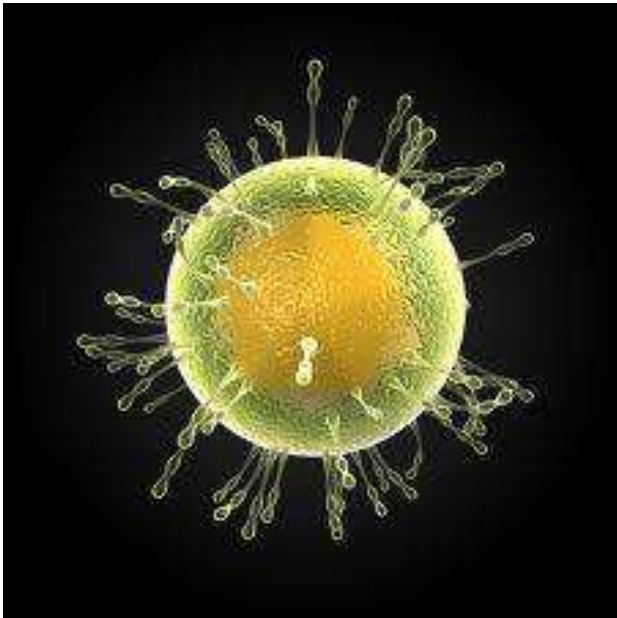
# Tratamiento según genotipo VHC<sup>1\*</sup>

## ¿Cómo deben ser tratados pacientes **GENOTIPO 1**?

*Hay 6 opciones*

Regimen	Comentarios
<b>1. SOF + P/R</b> (12 semanas) <b>A1</b>	<i>Opción preferente con interferón.</i>
<b>2. SIM + P/R</b> (SIM 12 semanas A/R 24 o 48 semanas) <b>A1</b>	<i>Excluir GT1a con mutación Q80K</i>
<b>3. DCV + P/R</b> (12 o 24 semanas) <b>B1</b>	<i>Excluir GT1a</i>
<b>4. SOF + R</b> (24 semanas) <b>B2</b>	<i>Si no hay otra opción de IFN-libre disponible</i>
<b>5. SOF + SIM [+R]</b> (12 semanas) <b>B1</b>	<i>La mayoría de combinaciones libres de interferon</i>
<b>6. SOF + DCV [+R]</b> (12 semanas, naïve; o 24 semanas, experienced) <b>B1</b>	

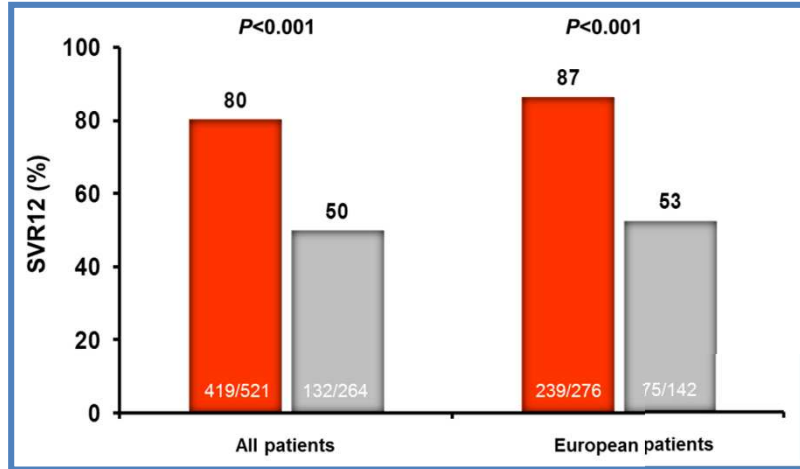
<sup>1</sup>EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014. Available at <http://www.easl.eu/>



- Genotipo 1



# Subanálisis pacientes Europeos: Eficacia global y según subtipo G1 y polimorfismo Q80K

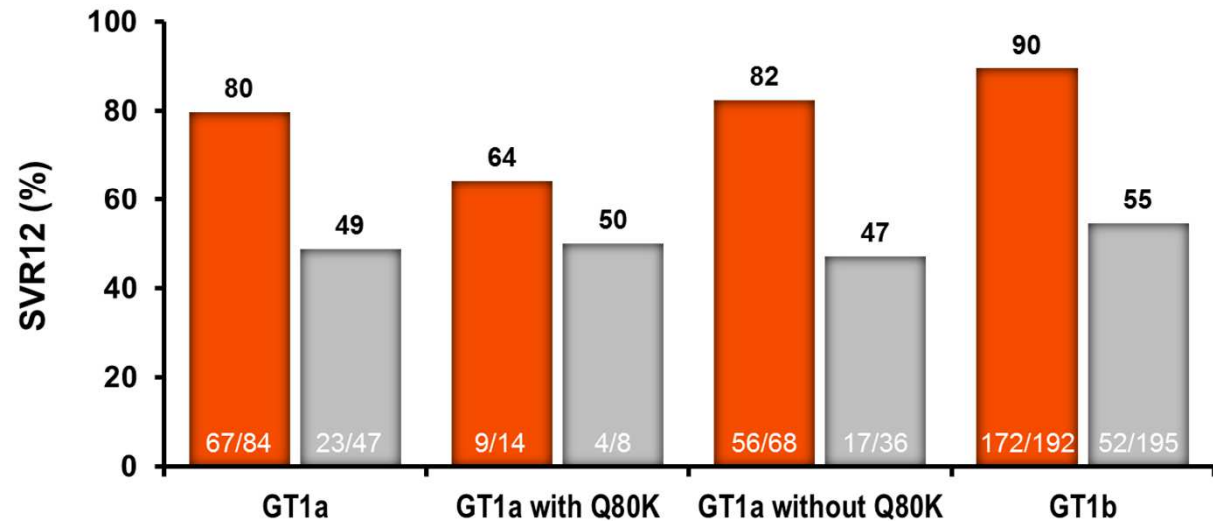


Adj diff = 43%  
95% CI = 25-62%

Adj diff = N/A

Adj diff = 49%  
95% CI = 29-69%

Adj diff = 39%  
95% CI = 26-51%

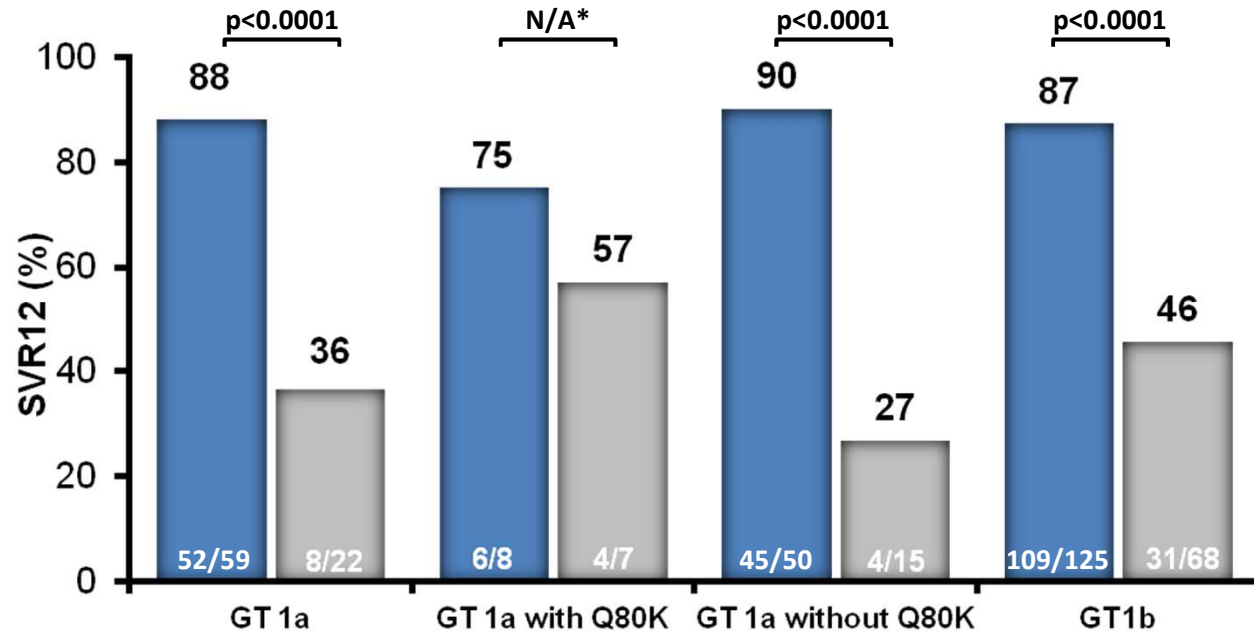
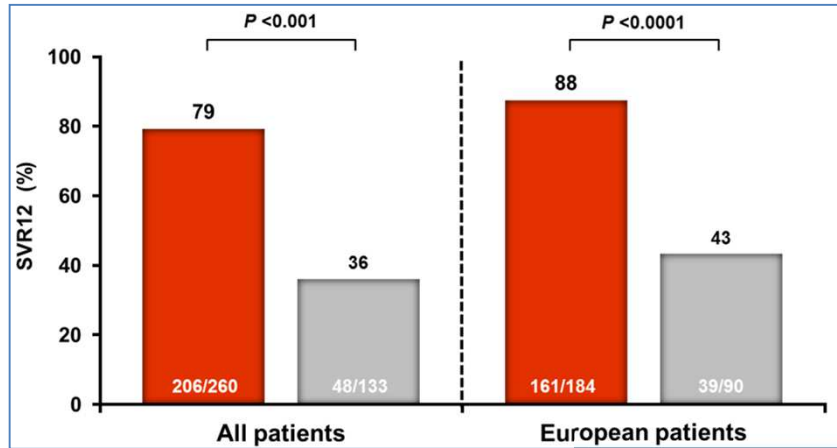


Pacientes “ Naives” SMVx12 s.  
IFN+RBV x 24s



# Subanálisis pacientes Europeos: Eficacia global y según subtipo G1 y polimorfismo Q80K

En recaedores a IFN+RBV

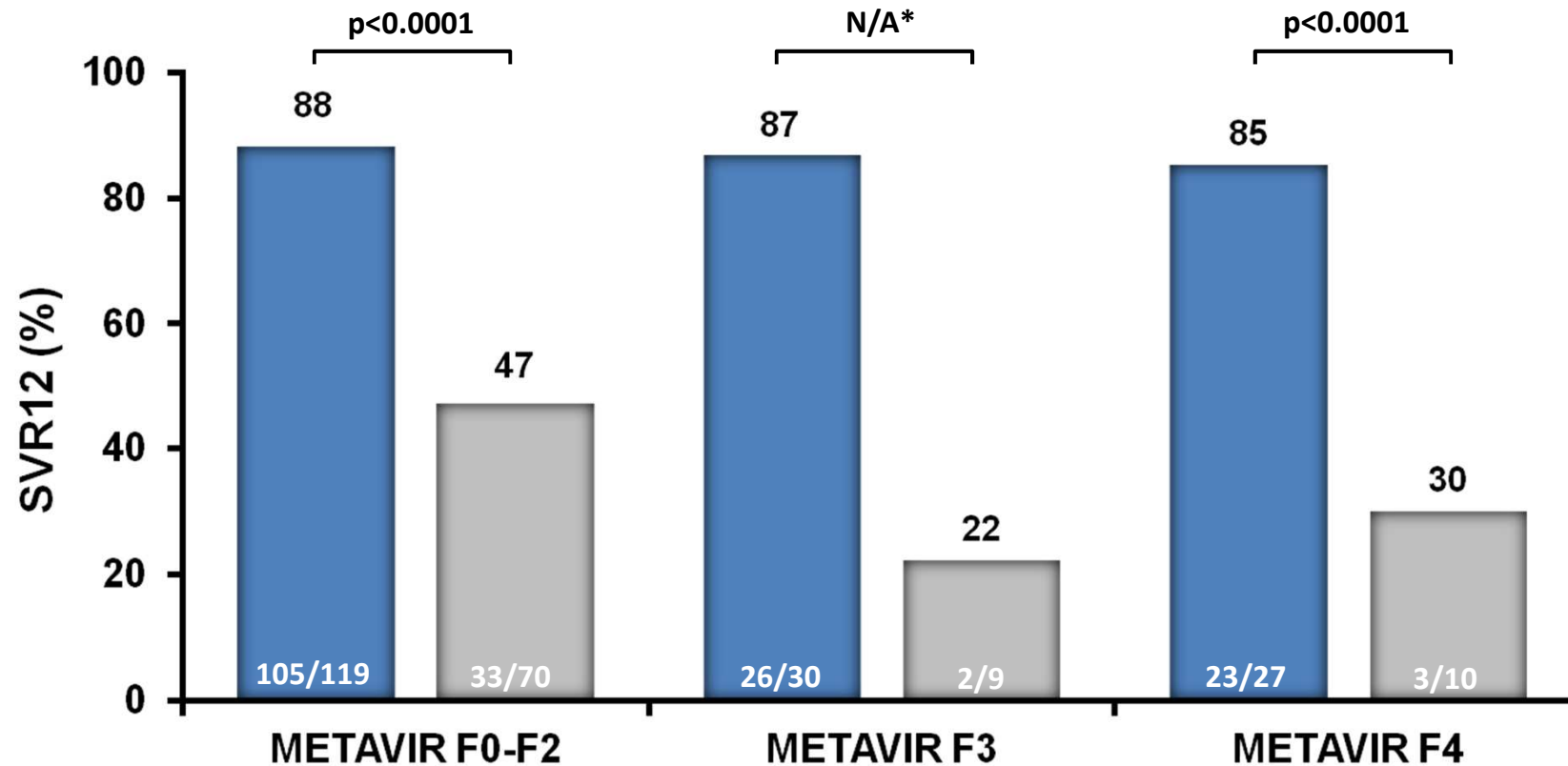






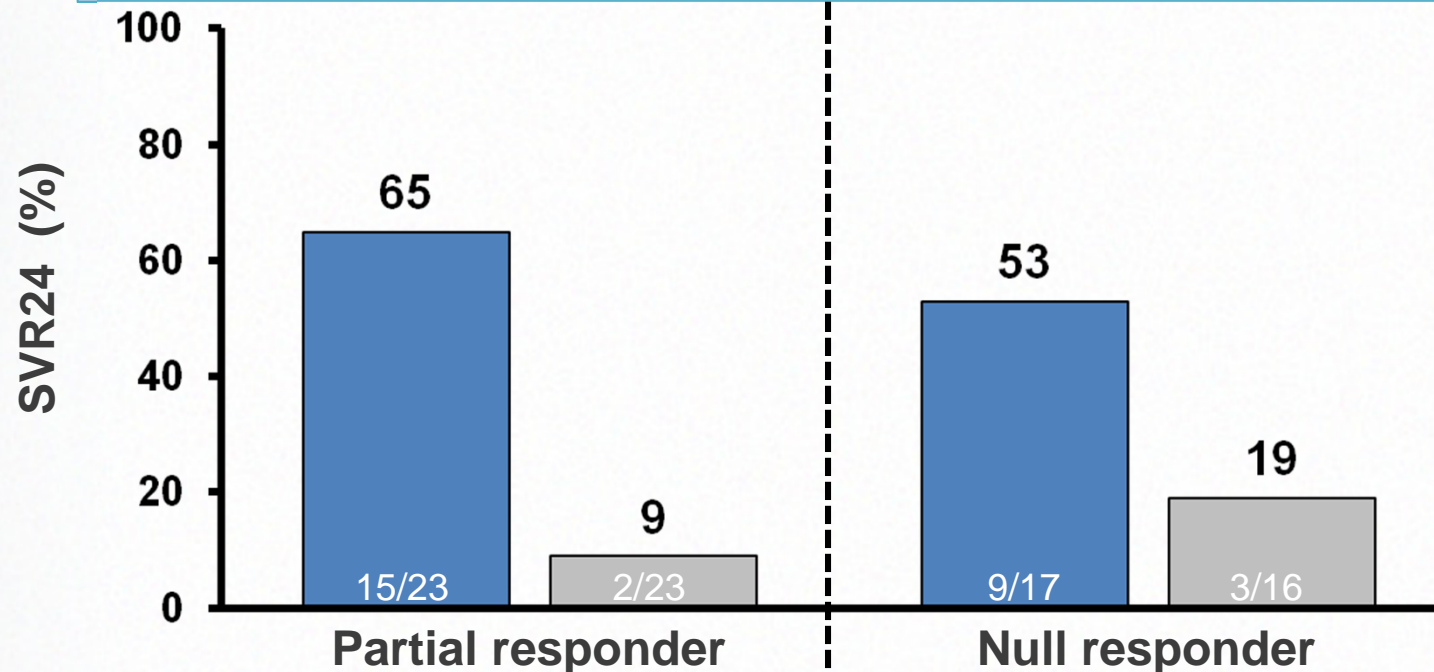
## Subanálisis pacientes Europeos: Eficacia según estadio de fibrosis

La eficacia fue mayor en el grupo de pacientes tratados con SMV, comparada con el grupo control, independientemente del estadio de fibrosis (F0–F2, F3, F4).



## Eficacia: Respuesta Viral Sostenida (RVS)\*

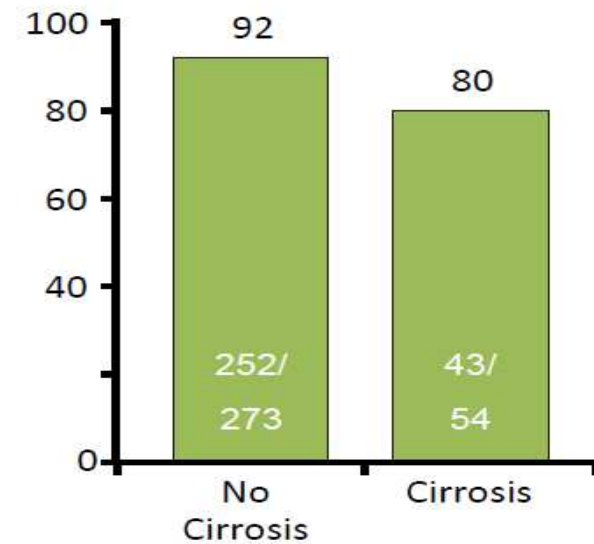
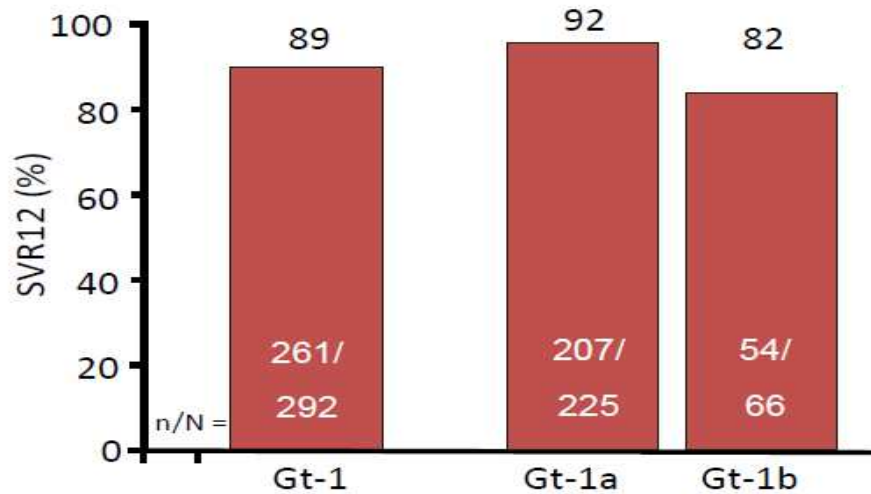
Las tasas de eficacia fueron más altas en los pacientes tratados con SMV + PR vs. los tratados con PR, con independencia del subtipo de VHC, el estadio de fibrosis y el genotipo de la IL28B<sup>1,2</sup>



Es eficaz incluso en pacientes difíciles de tratar como los pacientes con respuesta parcial o nula y fibrosis avanzada o cirrosis<sup>1</sup>

\*Análisis de los brazos de 150 mg de SMV QD durante 12 semanas con PR durante 48 semanas

# Estudio NEUTRINO (F-III) SOFOS + P/R x 12s Pacientes Naive Gt-1/4/5/6

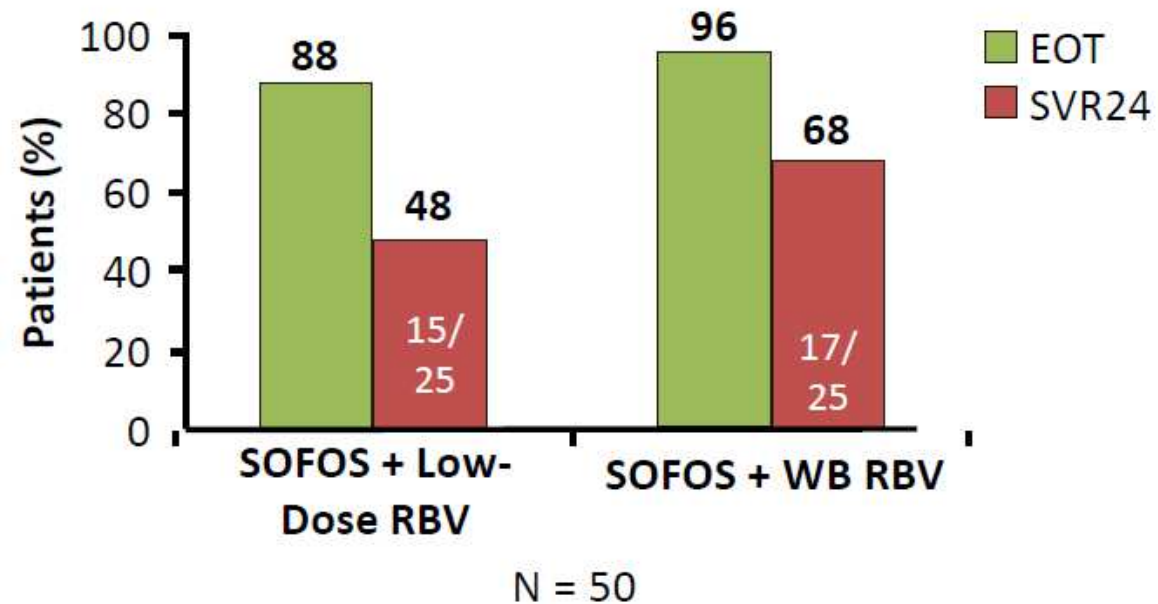


# Estudio SPARE (Fase-IIb)

## **SOFOS + RBV. HCV Naïve, Gt1**

- Gt 1a:70%
- Raza negra: 83%
- Cirrosis: 23%

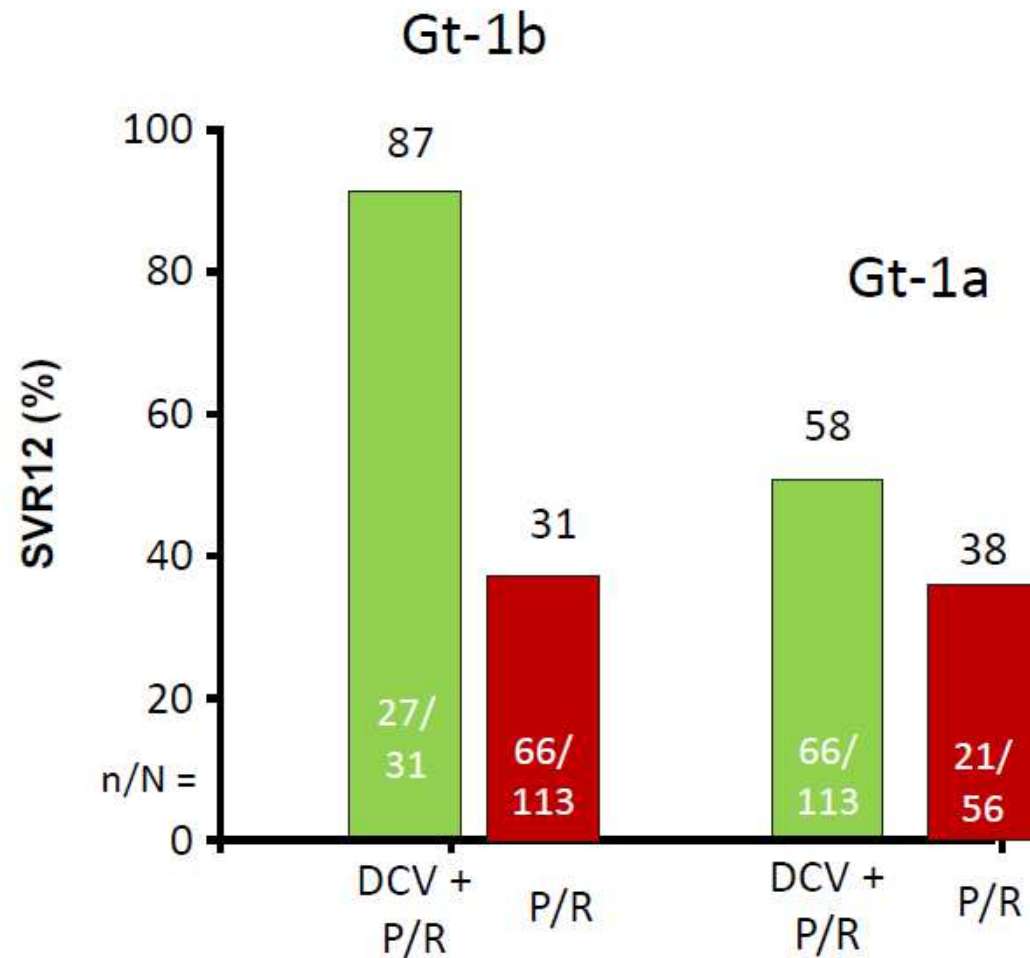
12 Semanas de tratamiento



# Estudio COMMAND-1 (Fase-II)

DCV 60mg (12-24s) + P/R x 24-48s (TGR)

HCV Gt-1, naive



# Tratamiento según genotipo VHC<sup>1\*</sup>

## ¿Cómo deben ser tratados pacientes **GENOTIPO 3**?

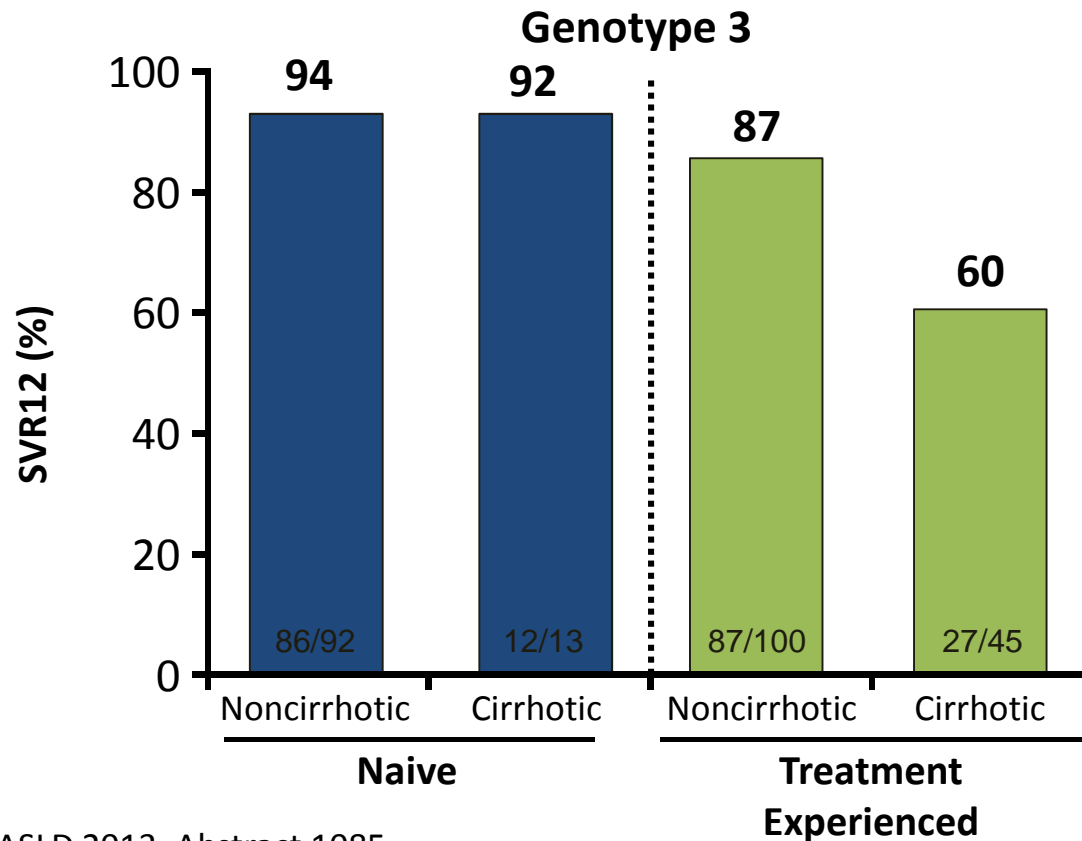
### *Hay 3 opciones*

Regimen	Comentarios
1. SOF + P/R (12 semanas) <b>A2</b>	<i>Más eficaz y corta duración</i>
2. SOF + R (24 semanas) <b>A2</b>	<i>Tratamiento suboptimo en pacientes cirroticos no respondedores a tratamientos previo.</i>
3. SOF + DCV [+R] (12 semanas, naïve; o 24 semanas, experiencia previa) <b>B1</b>	<i>Opción más atractiva sin interferón</i>

<sup>1</sup>EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014. Available at <http://www.easl.eu/>

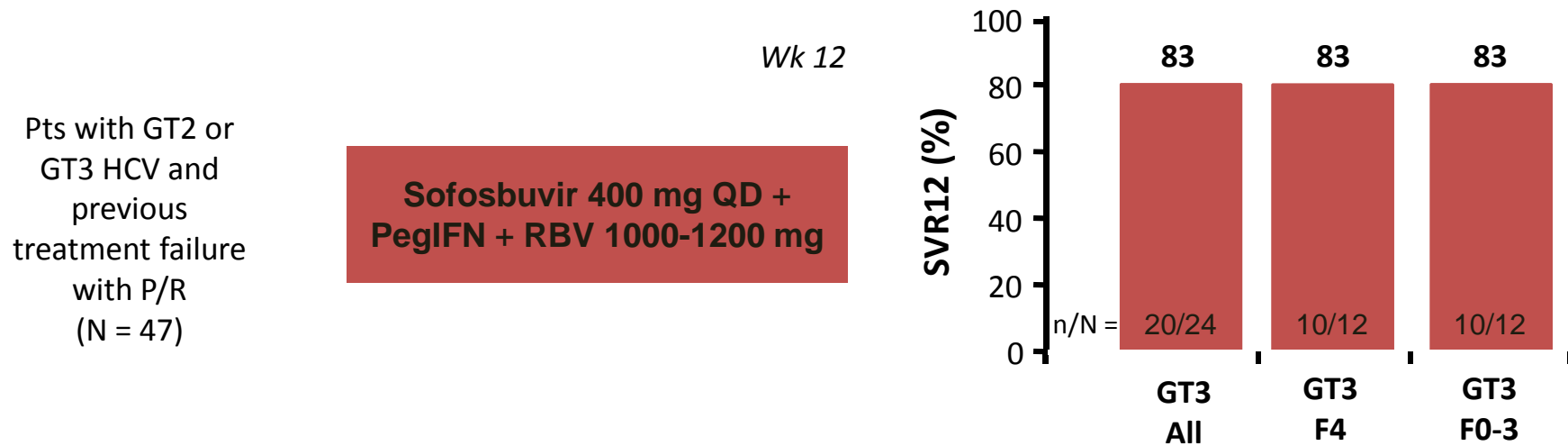
# VALENCE: Sofosbuvir + RBV 24 semanas en GT3 en Naives .Intolerantes al IFN /no respondedores

- Estudio Fase 3 en Europa
- Genotipo 2/3, naive/no respondedores



# LONESTAR-2: Sofosbuvir + P/R for 12 Wks in Treatment-Experienced GT3 HCV Pts

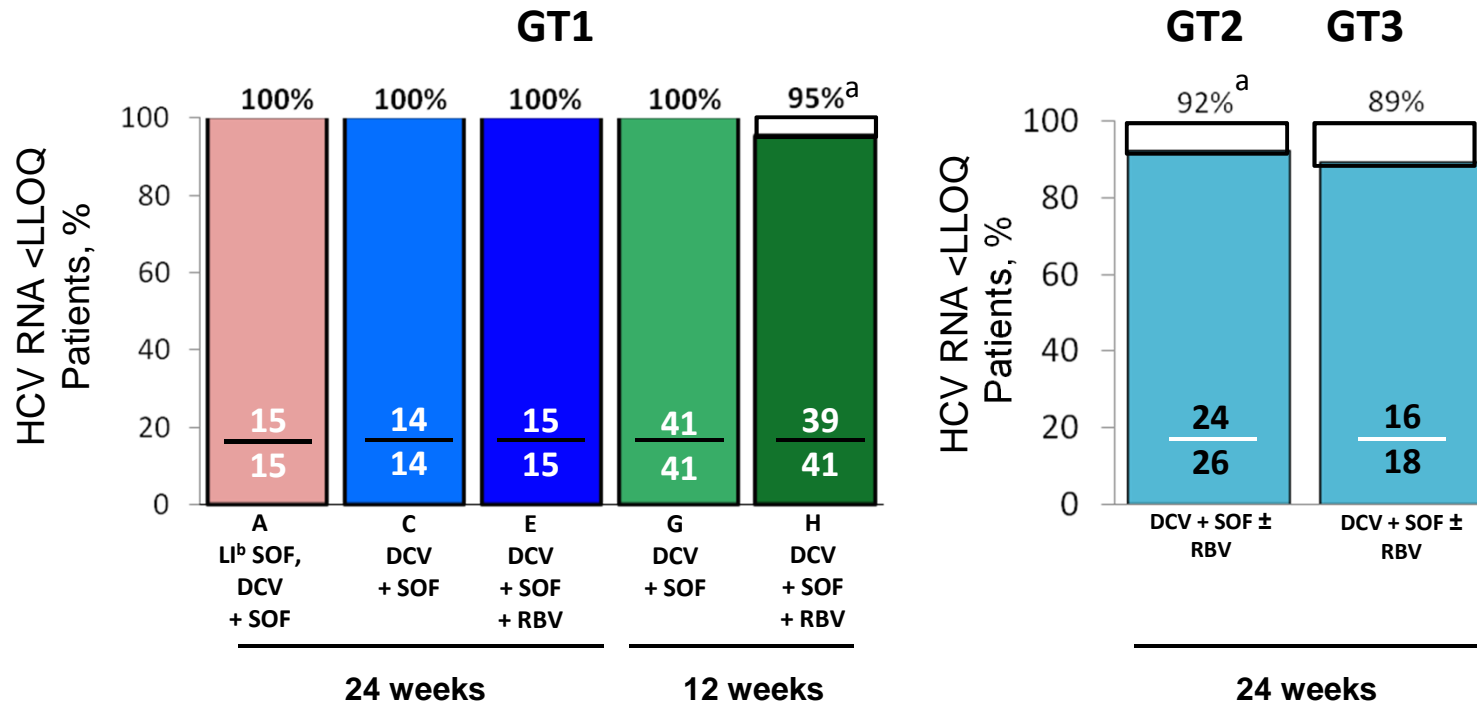
- Un solo brazo en pacientes no respondedores P/R
- Aproximadamente un 50% con cirrosis compensada



- Similar tasa de RVS en paciente con o sin cirrosis



# Daclatasvir +Sofobuvir con o sin Ribavirina AI444-040 – Pacientes naïve.RVS<sub>12</sub>



- SVR<sub>12</sub> rates were 98% in GT1a and 100% in GT1b
- SVR<sub>24</sub> rates ranged from 93–100% in GT1, and 88–100% in GT2/3<sup>c</sup>

LI, lead in; LLOQ = lower limit of quantitation (25 IU/mL), mITT, modified intent to treat

<sup>a</sup>One patient had missing data at post treatment week 12 but achieved SVR<sub>24</sub>, and one who was lost to follow-up after achieving SVR<sub>4</sub>

<sup>b</sup>LI (lead in) with SOF was not included in subsequent trials

<sup>c</sup>93% and 88% were the percentage for the lead in arm.

# Tratamiento según genotipo VHC<sup>1\*</sup>

## ¿Cómo deben ser tratados pacientes GENOTIPO 2?

### *Hay 2 opciones*

Regimen	comentarios
1. SOF + R (12 sem, 16-20 semanas cirróticos) <b>A1</b>	<i>Mejor opción</i>
2. SOF + P/R (12 semanas) <b>B1</b>	<i>Para cirróticos, especialmente pacientes con resistencia a tratamientos previos.</i>

<sup>1</sup>EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014. Available at <http://www.easl.eu/>

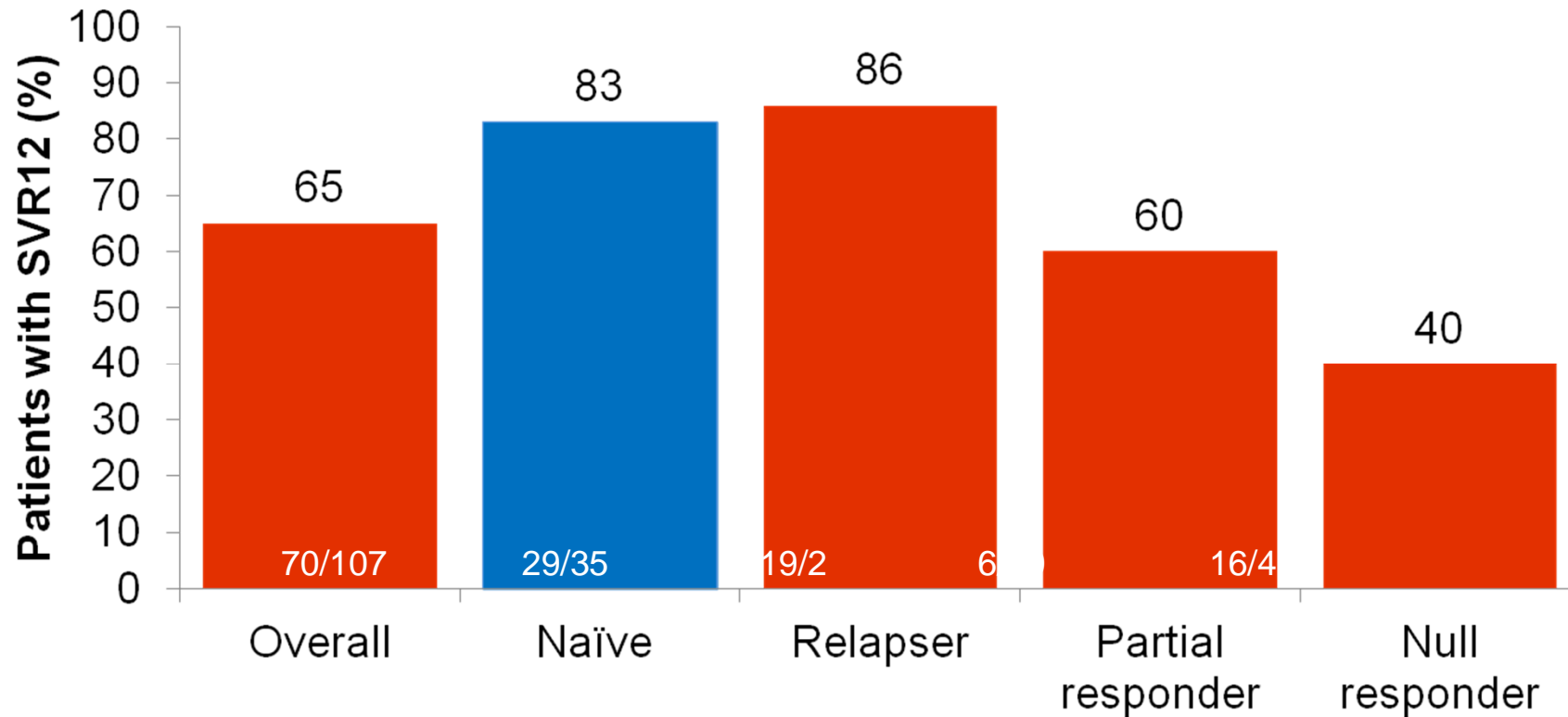
# Recomendaciones EASL y AASLD

## Recomendación de las guías Tratamiento VHC Gt-4

Pauta	EASL	AASLD
<b>SOFOS</b> 400 mg/d + <b>P/R</b> x 12s	<b>Naive y Pretratados:</b> Opción recomendada ( <b>B1</b> )	<b>Naive y pretratados:</b> recomendada
<b>SMV + P/R</b>	Opción terapéutica ( <b>B1</b> ) <b>Naive/Recidiva:</b> SMV + P/R (24s) <b>Fracaso previo:</b> SMV + P/R (48s)	Pauta alternativa
<b>DCV</b> 60 mg/d (12-24s) + <b>P/R</b> x 24s	Opción terapéutica ( <b>B1</b> )	
<b>SOFOS</b> 400 mg/d + <b>RBV</b> x 24s	Opción terapéutica en caso de intolerancia a IFN ( <b>C1</b> )	Recomendada en caso de intolerancia a IFN

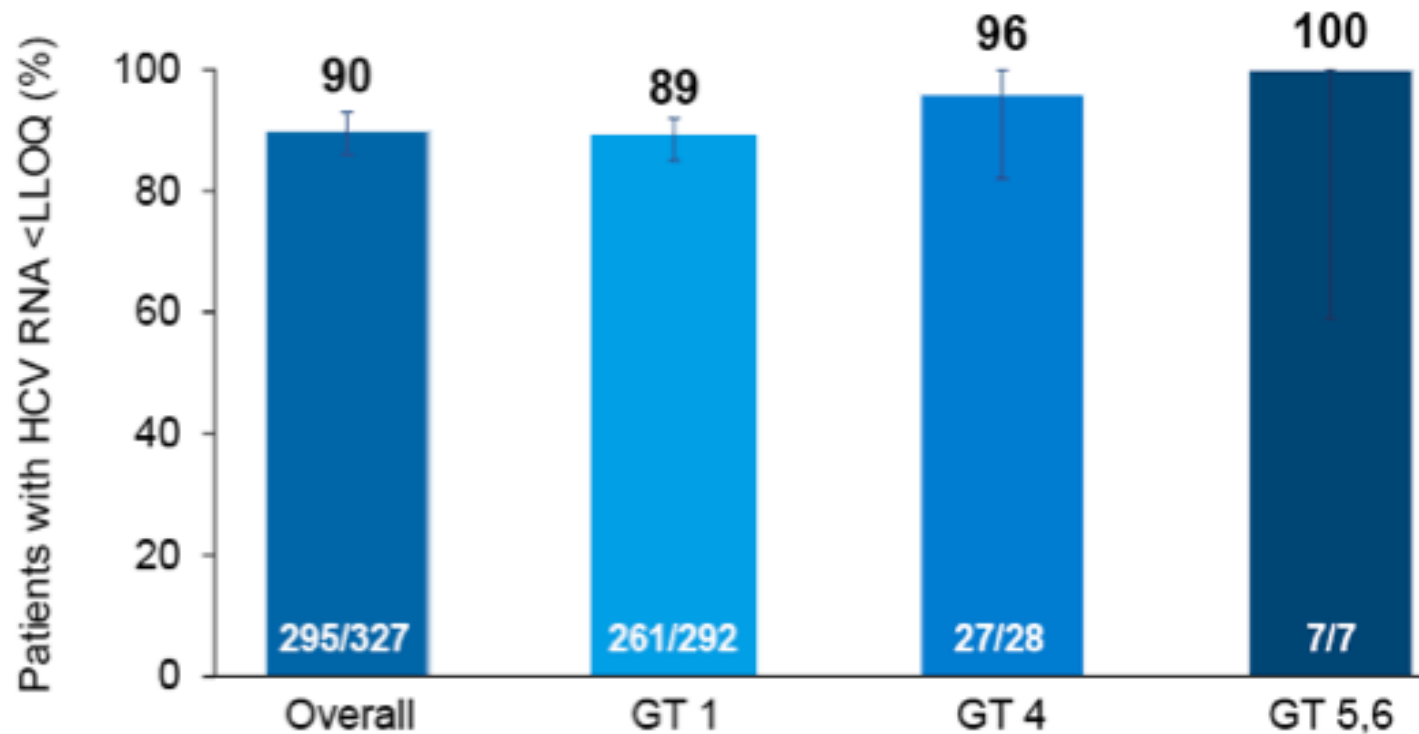
## Eficacia: Respuesta Viral Sostenida (RVS)

Los resultados de eficacia de Simeprevir® + PR en pacientes con VHC G4 son comparables a los presentados en VHC G1<sup>1</sup>



Intent-To-Treat (ITT) analysis

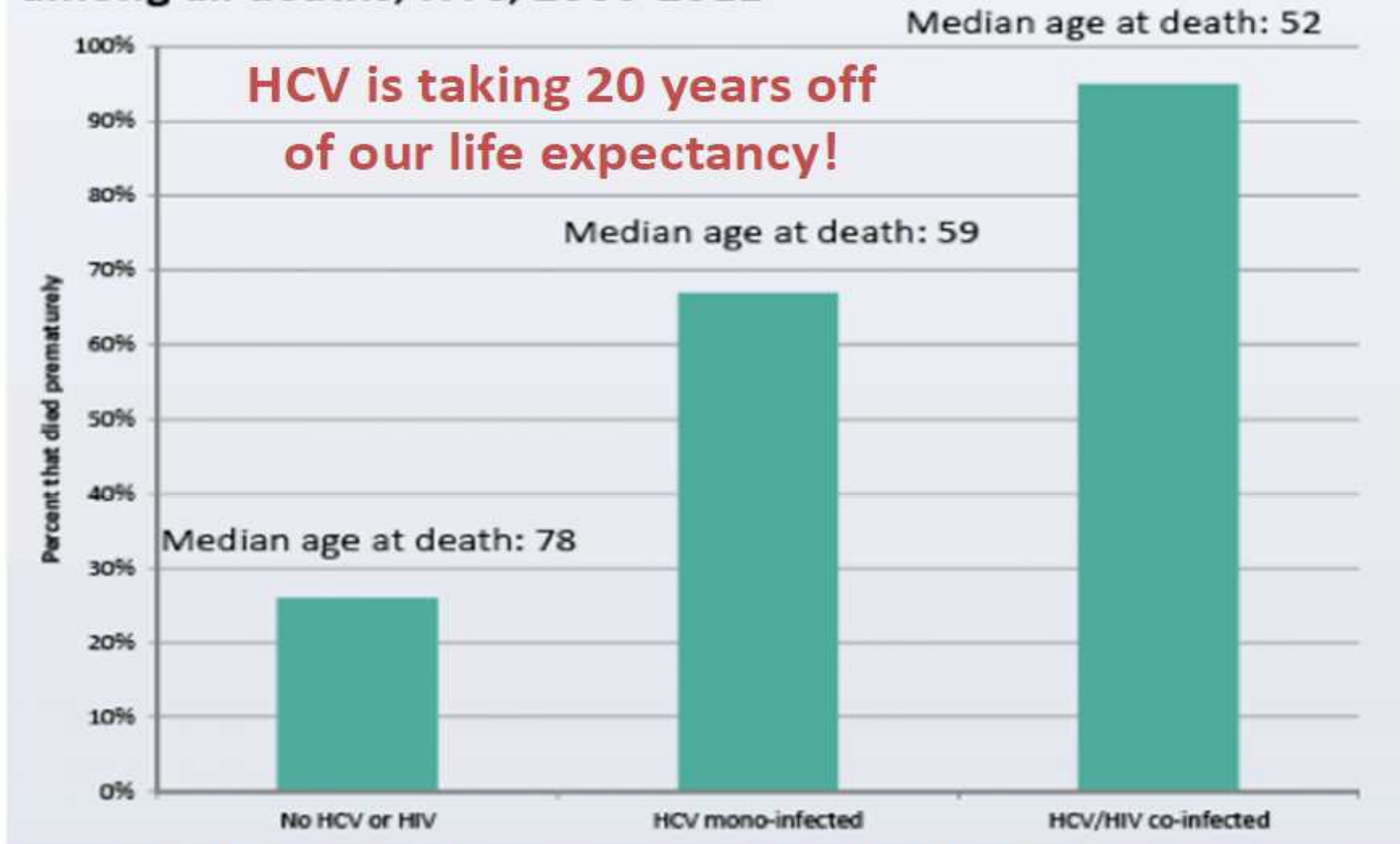
# Neutrino RVS por genotipo ( IFN+RBV+SFV)





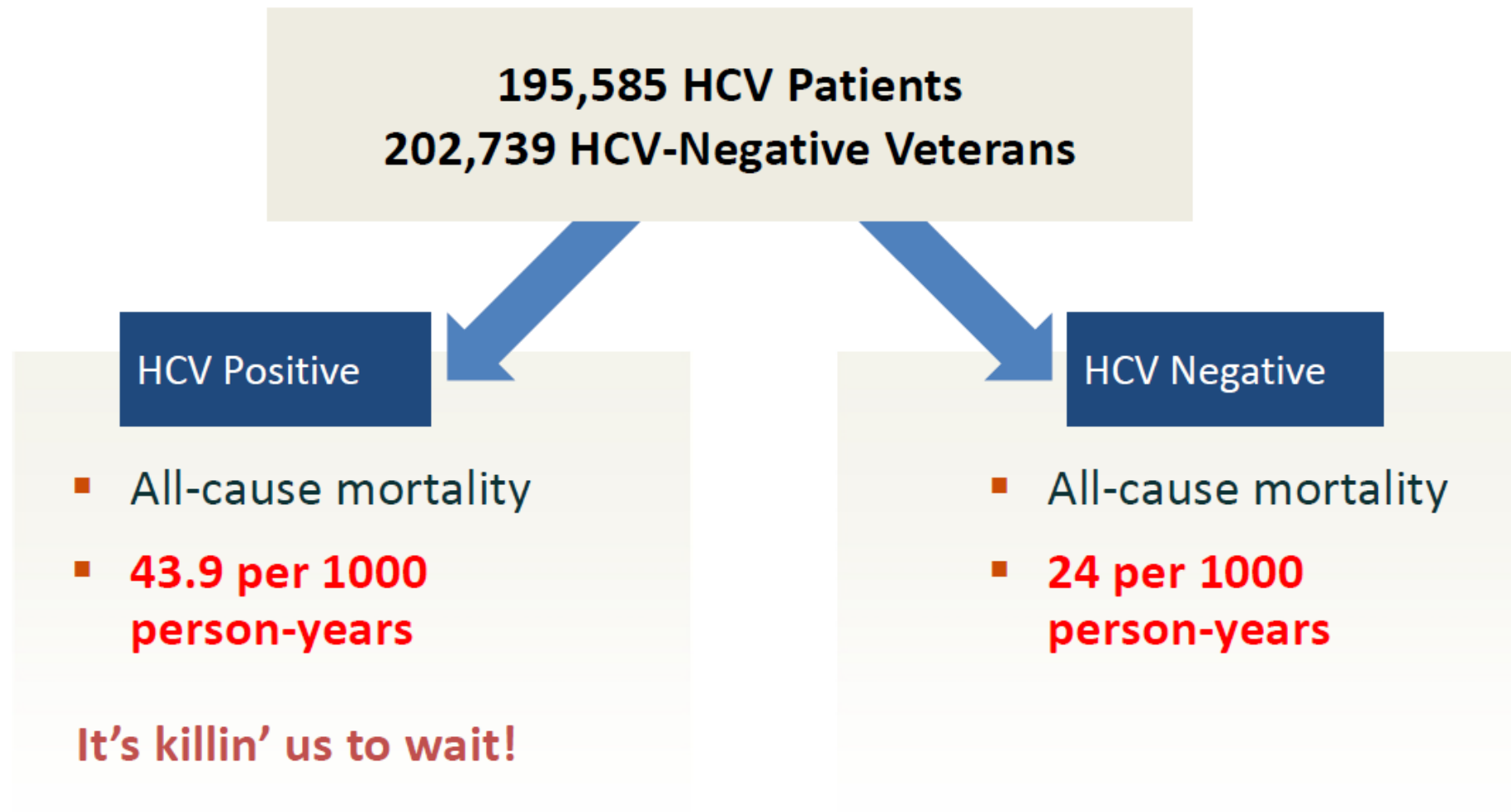
# Causes of Death Among People with Hepatitis C: New York City, 2000-2011

Figure 1: Premature death (<65 years) and median age at death among all deaths, NYC, 2000-2011



Pinchoff, Drobnik, Fuld, Bornschlegel, Braunstein, Varma, Division of Disease Control, New York City Department of Health and Mental Hygiene (NYC DOHMH) IDSA 2013

# Predictors of Mortality Among US HCV-Infected Veterans



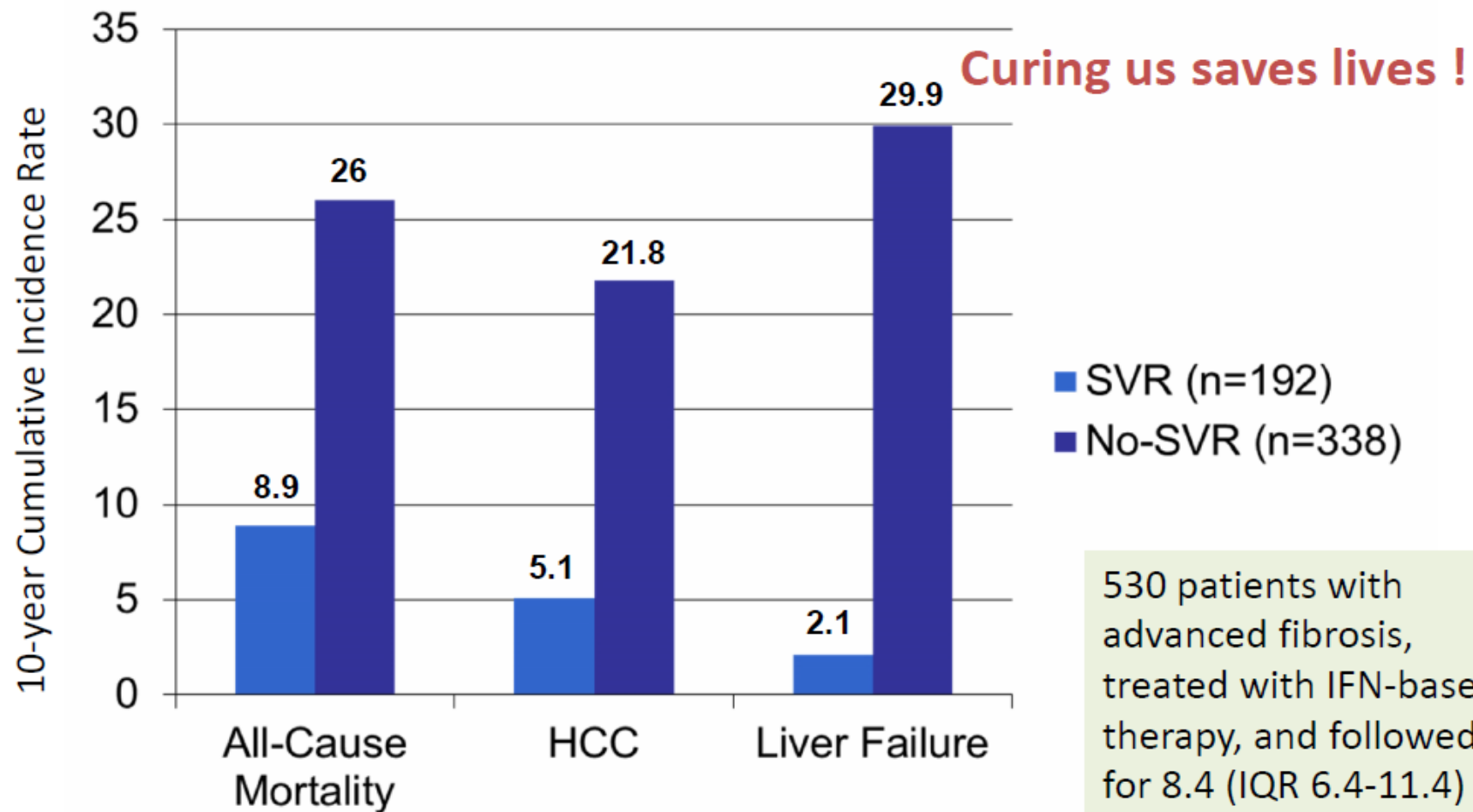


## Predictors of Mortality Among US HCV-Infected Veterans

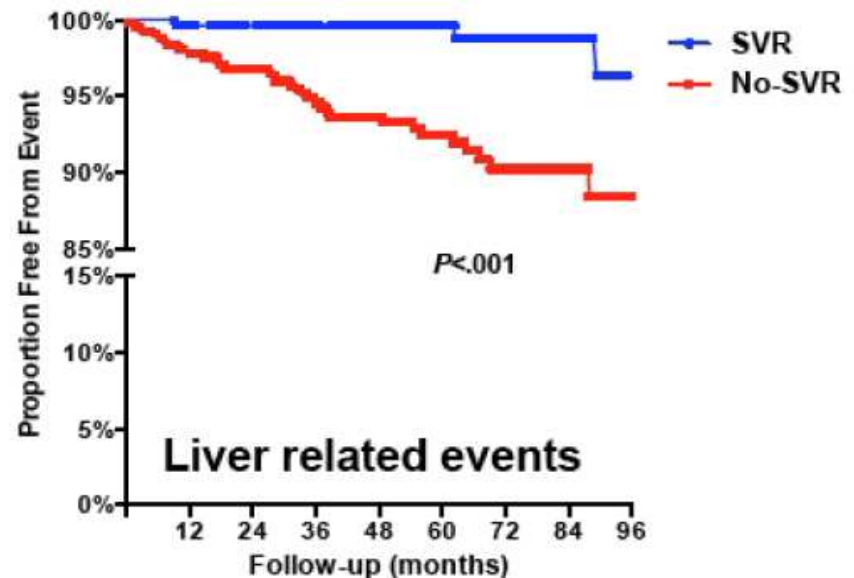
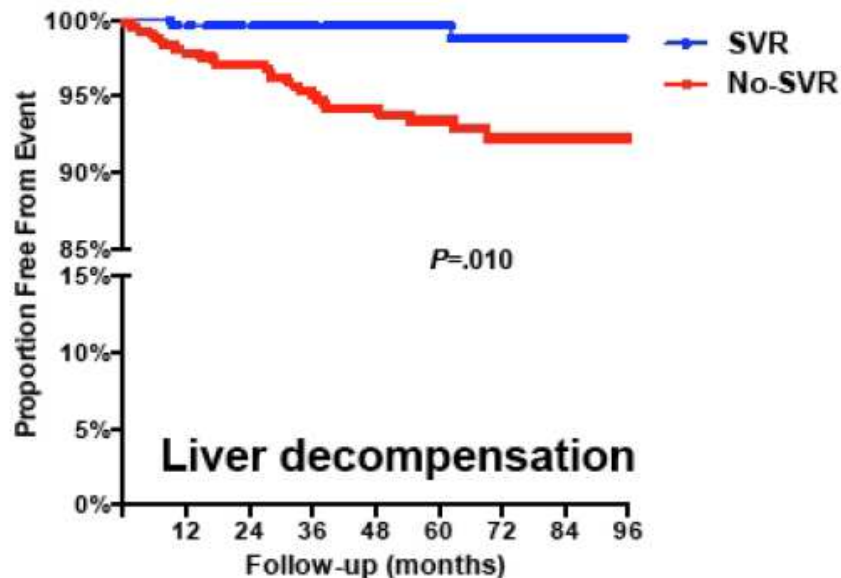
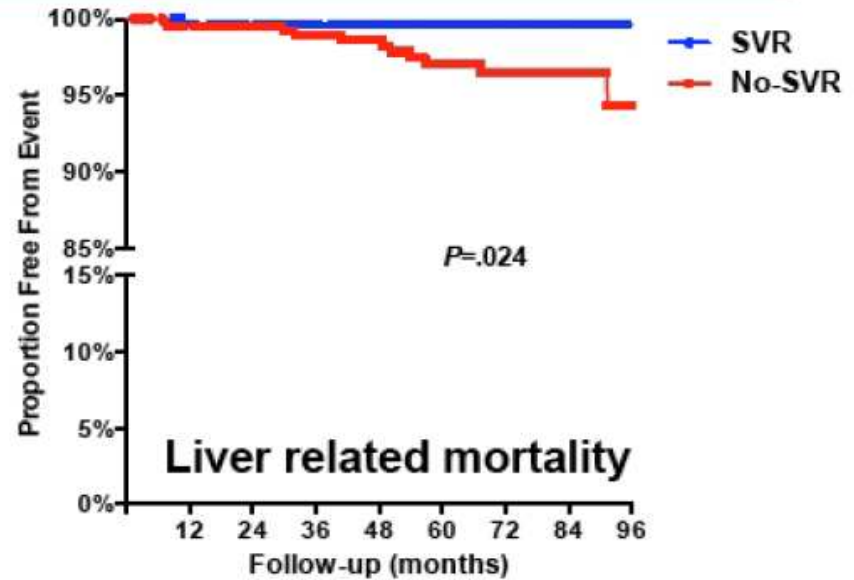
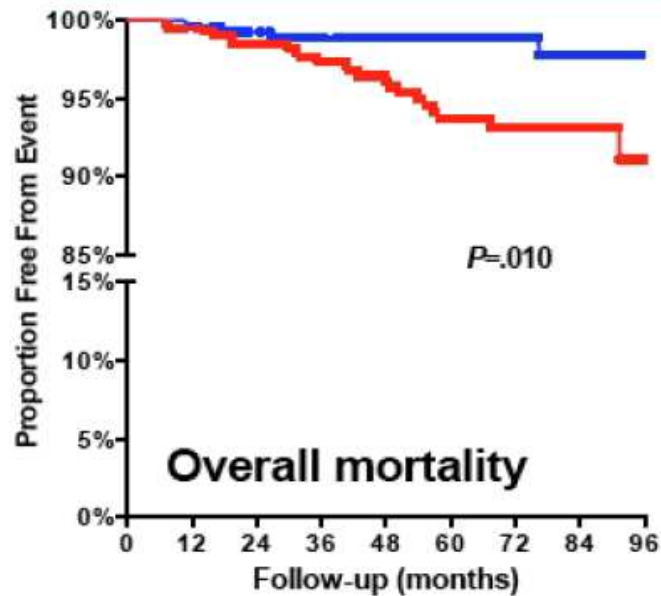
Predictor	Hazard ratio (95 % CI)
Decompensated Liver Disease	3.05 (2.97-3.14)
Anemia	2.03 (1.98-2.08)
Cancer	1.72 (1.67-1.77)
Chronic Kidney Disease	1.42 (1.38-1.46)
COPD	1.40 (1.35-1.44)
<b>HCV Treatment</b>	<b>0.43 (0.41-0.46)</b>

**Curing us saves lives !**

# SVR (Cure) Associated with Decreased All-Cause Mortality



# Kaplan Meier Estimates of Events: HIV+HCV



# La economia

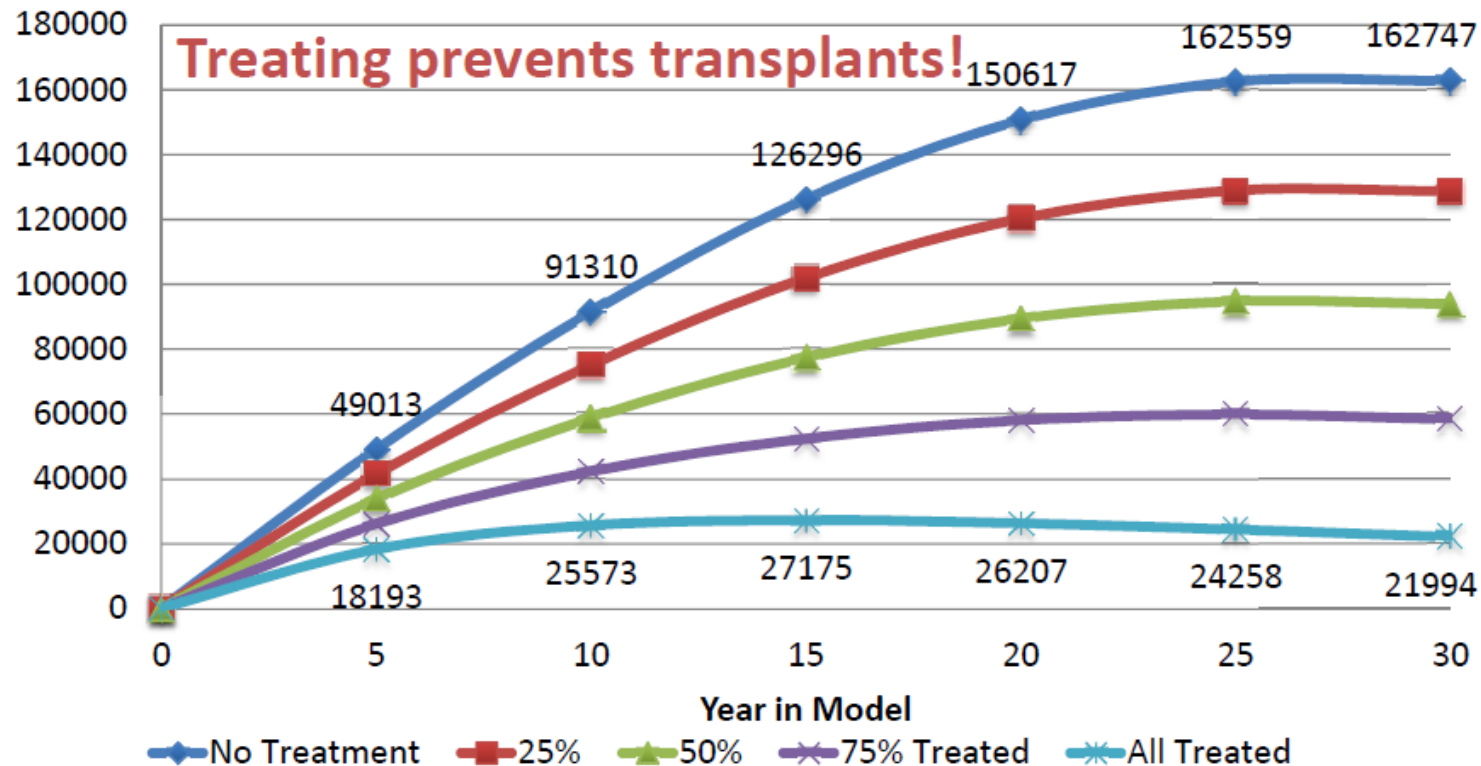


# Chronic HCV Disease Burden and Cost in the United States



Figure 3. Projected HCV sequelae cost - US 1950-2030  
136x73mm (300 x 300 DPI)

# Effect of Birth Cohort Screening and Linkage to Oral DAAs on HCV-Related Liver Transplantation in the United States: Markov Model



Ho S et al. Abstract 1978. Markov model for the effect in the VA of increased uptake (50-90% of all patients) of IFN-free DAA results in a **40-71% reduction in liver deaths**. These projections enable cost-effectiveness projections based on a range of possible medication costs.