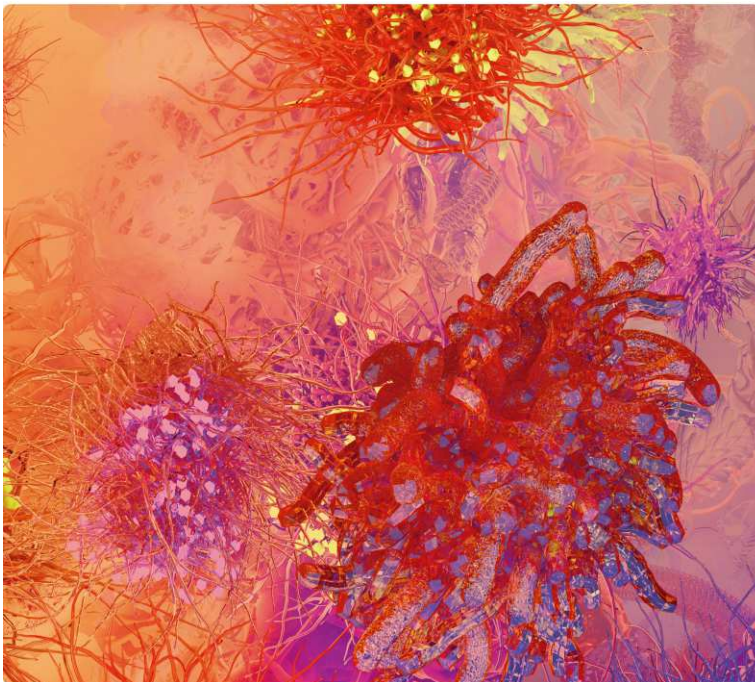


JORNADAS 2018

Más allá de la respuesta viral
sostenida

¿Me he curado doctor?



Dr. Miguel A. Simón
Hospital Clínico. Zaragoza

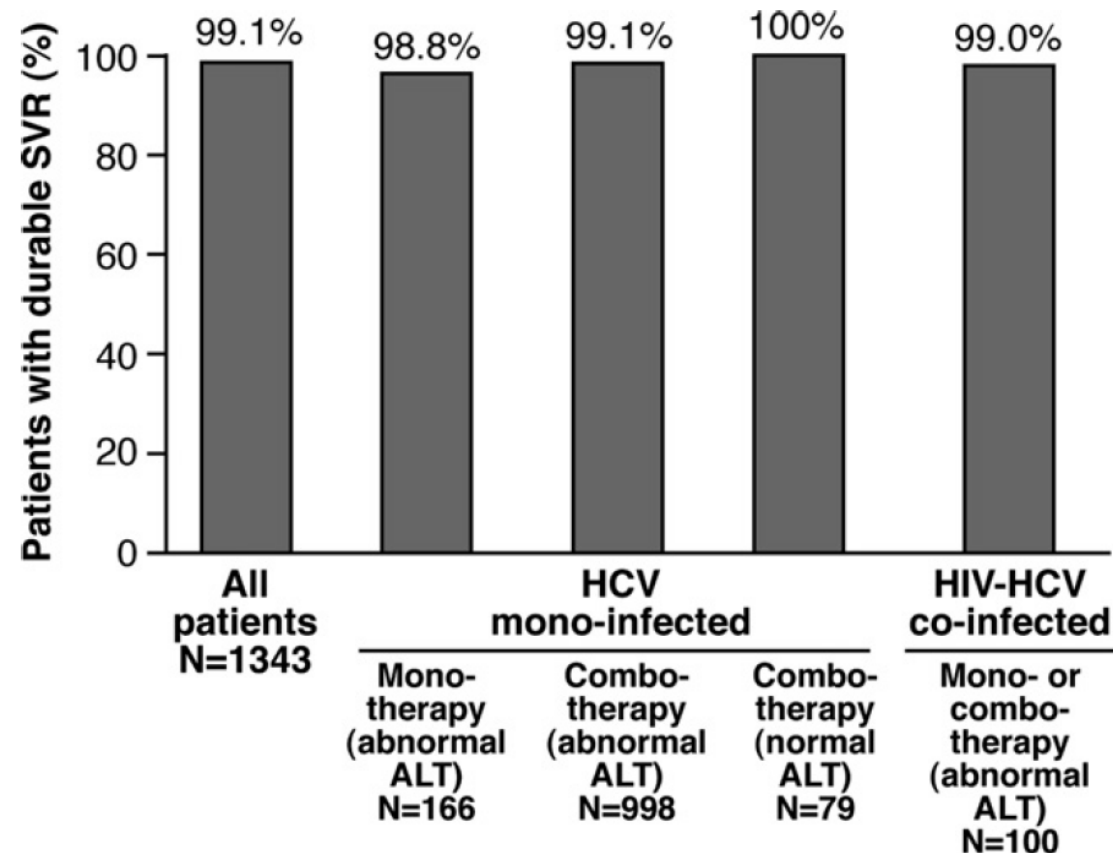


Agenda

- **¿La RVS supone la curación de la infección VHC?**
 - La reinfección una piedra en el camino
 - Beneficios en términos de supervivencia
- **¿La RVS supone una curación de la enfermedad hepática?**
 - ¿Es posible la regresión de la cirrosis?
 - ¿Mejora la función hepática?
 - Riesgo de carcinoma hepatocelular
- **La enfermedad extra hepática asociada al VHC**
 - ¿Existe?
 - ¿También se cura?

La hepatitis C se puede Curar Mono y Coinfectados

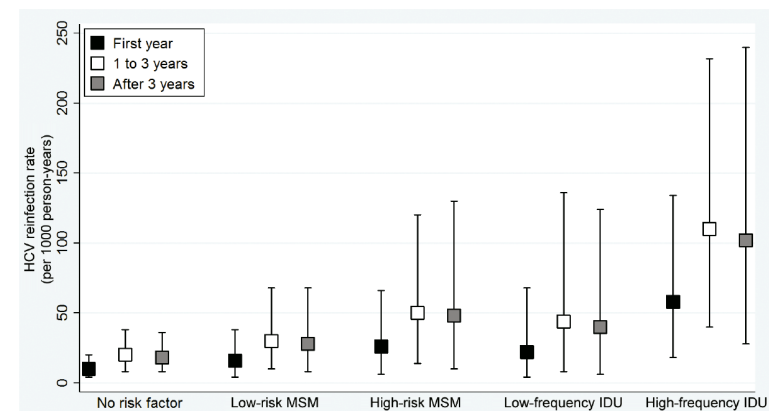
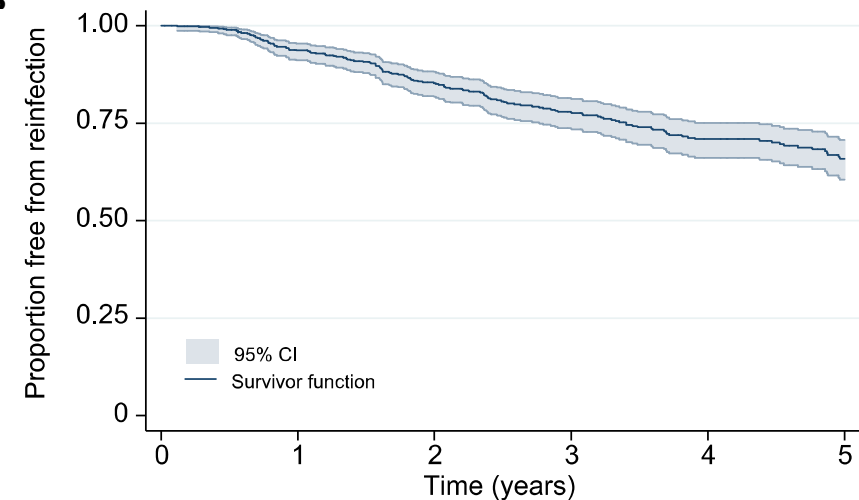
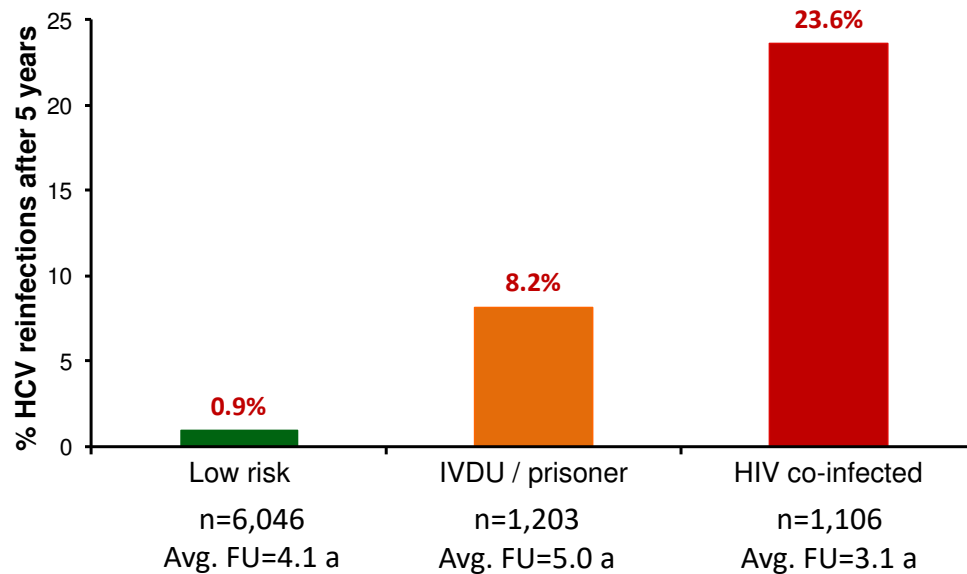
- Hepatitis crónica VHC: **Ausencia de recidiva tardía en pacientes con RVS**
 - 1.343 pacientes IFN±Ribavirina
 - Seguimiento 3,9 años (0,8-7,1 años)



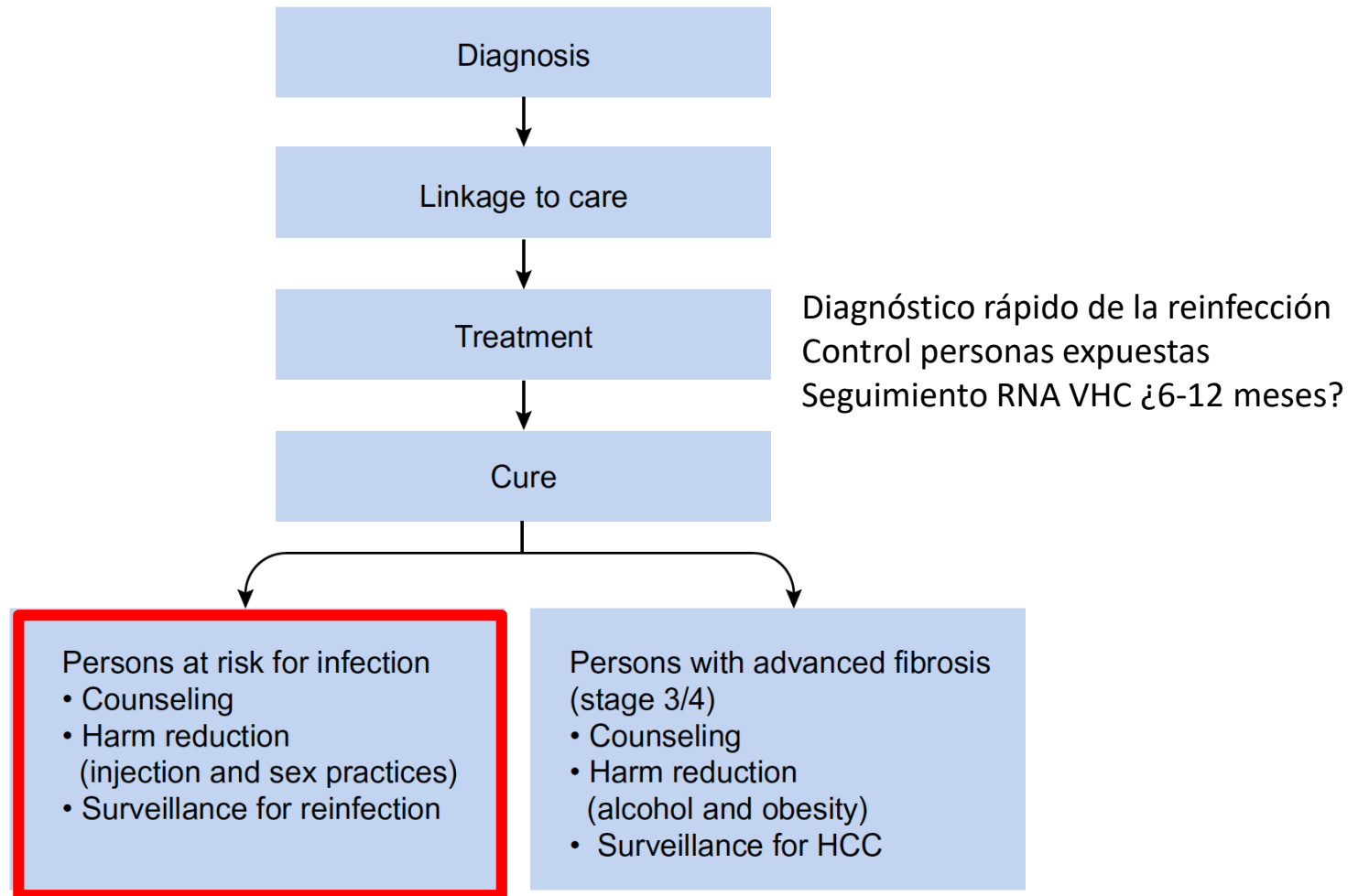
Riesgo de Reinfeción a los 5 años

- En el contexto de gran eficacia de los tratamientos antivirales, la reinfeción supone un retroceso en el control de la infección.
- **La reinfeción es más frecuente que los casos nuevos**
- Estudios de registro AAD 3.004 pacientes
 - 12 fracasos: 7 Reinfecciones

- 606 pacientes HIV HSH con RVS
149 casos. 24.6% reinfeción.
30/70 (43%) 2ª reinfeción
- 7.3 100 personas /año (6.2-8.6)



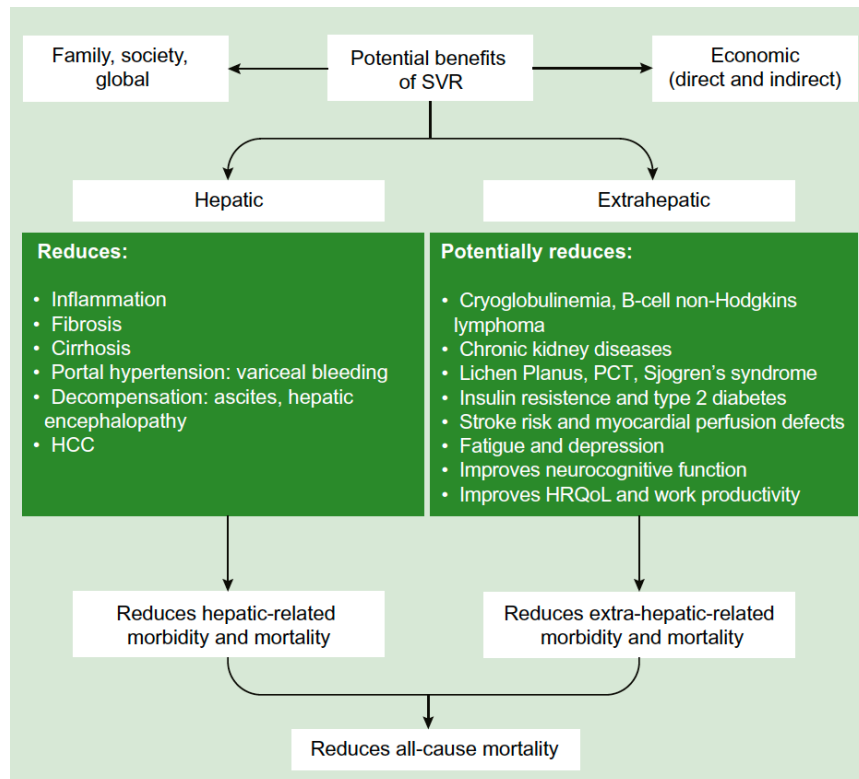
Los controles y cuidados tras curar la infección VHC, deben continuar



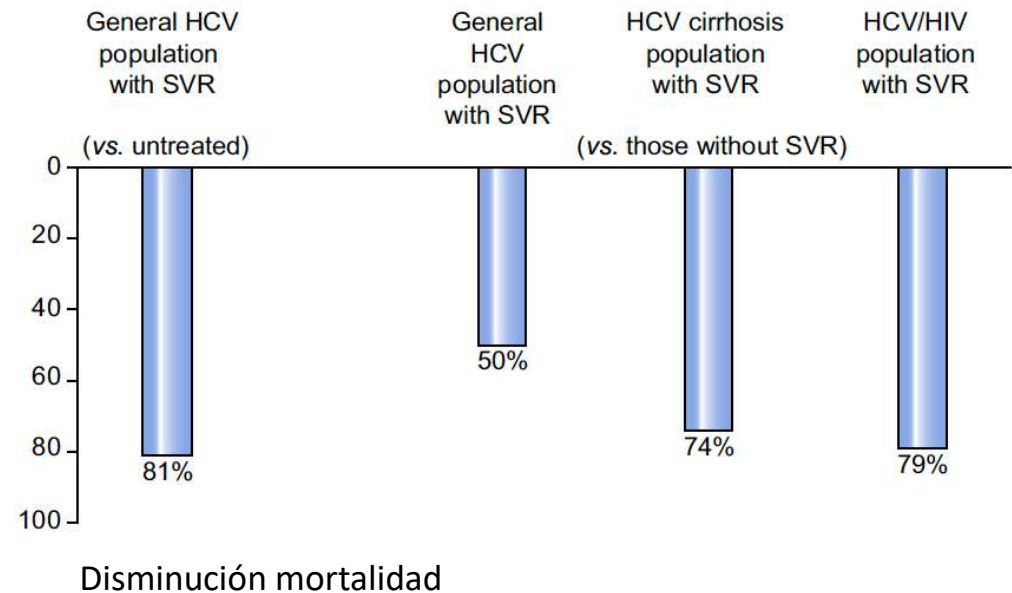
Evolución tras RVS:

Mortalidad, CHC, Insuficiencia hepática

RVS: RNA VHC negativo 12 sem post tratamiento

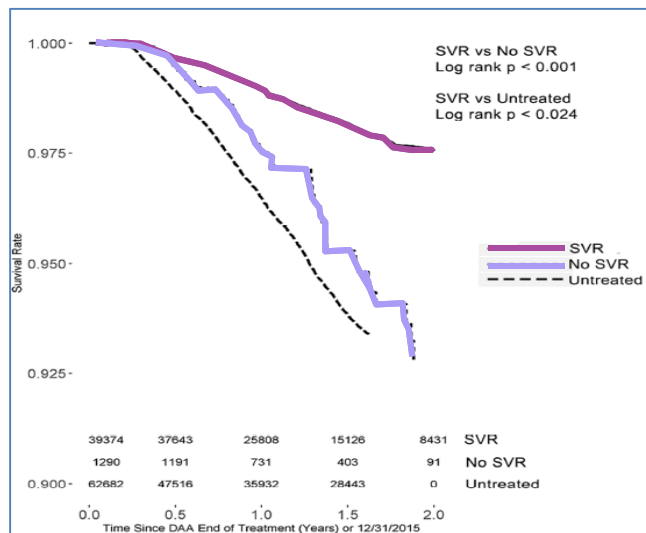


31 estudios: 33.360 pacientes, (2.604 Ci, 2.358 VHC/VIH)
Mediana seguimiento 5.4 años (4.9-7.5)



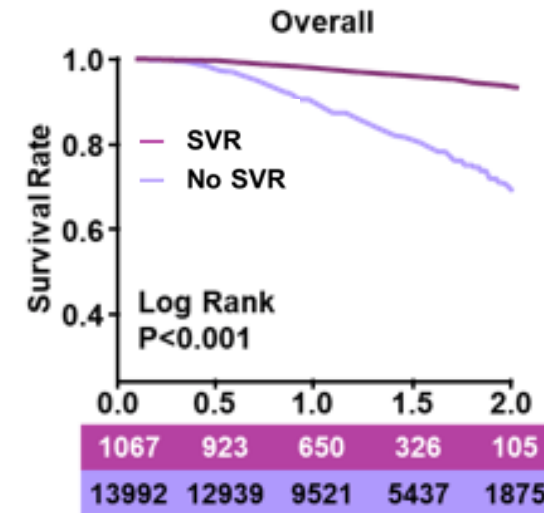
Mortalidad tras RVS con AAD

- Pacientes sin Fibrosis avanzada FIB-4 <3.25
- F0-2 40.644 tratados : RVS 39.374 (96.8%)
 - Seguimiento 1.6 años. 682 Fallecieron



MORTALIDAD	Eventos /100 Pac Año	Reducción
- RVS	1.18	59%
- Sin RVS)	2.84	
aHR 0.44 (IC 95%: 0.32-0.59); p<0.001		

- Pacientes Fibrosis avanzada. FIB-4 >3.25.
- F3-4 15.059: RVS 13.992 (92.9%)
 - Seguimiento 1.6 años. 793 Fallecieron



MORTALIDAD	Eventos/100 Pac Año	Reducción
- RVS	2.6	78.9%
- Sin RVS	12.3	
aHR 0.26 (IC 95%: 0.22-0.31); p<0.001		

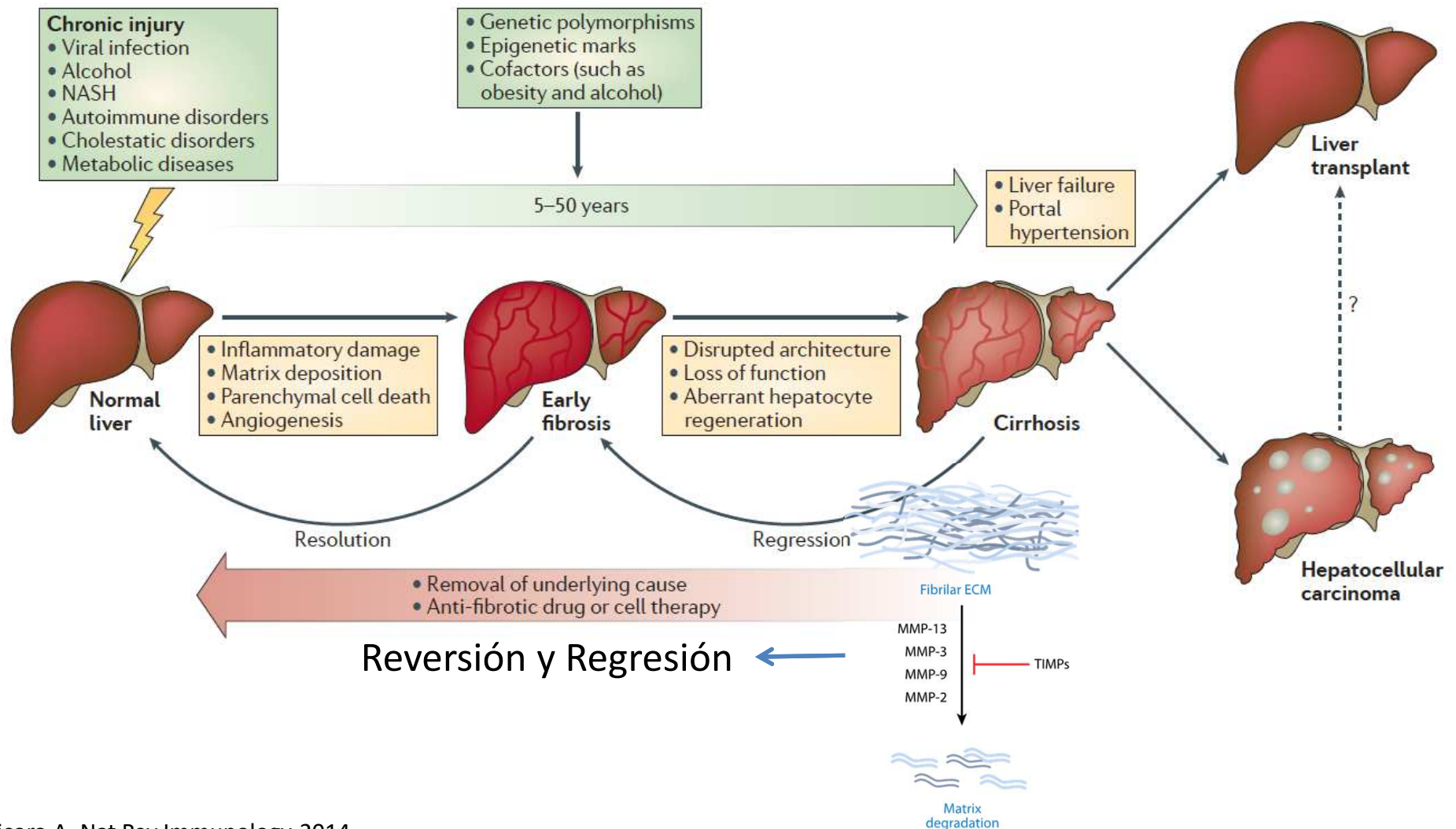
Hª Descompensación	HR 1.57 (95% IC 1.34-1.83)
Descenso albúmina	HR 2.70 (95% IC 2.38-3.12)

Agenda

- ¿La RVS supone la curación de la infección VHC?
 - La reinfección una piedra en el camino
 - Beneficios en términos de supervivencia
- **¿La RVS supone una curación de la enfermedad hepática?**
 - **¿Es posible la regresión de la cirrosis?**
 - **¿Mejora la función hepática?**
 - **Riesgo de carcinoma hepatocelular**
- La enfermedad extra hepática asociada al VHC
 - ¿Existe?
 - ¿También se cura?

Enfermedad Hepática Crónica

Historia Natural

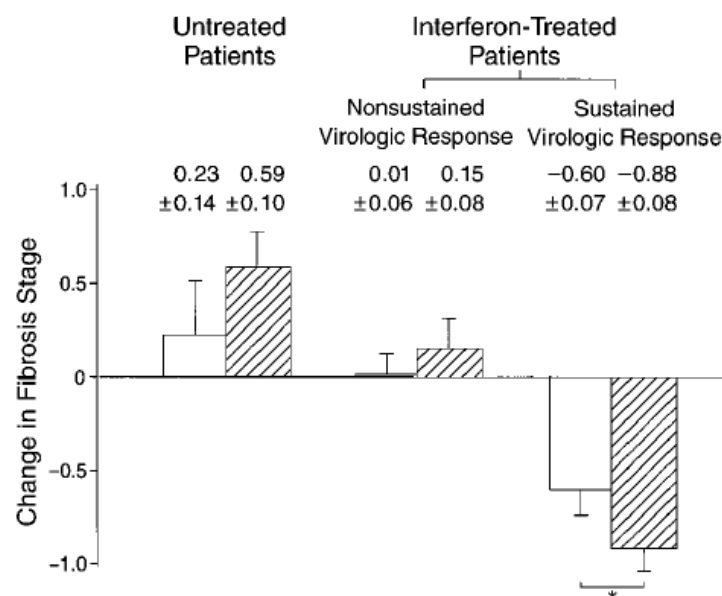


Regresión de la fibrosis tras alcanzar RVS con IFN

593 pacientes con biopsias pareadas

487 tratados (183 con RVS) y 106 No tratados

No progresa en ausencia de otros factores de daño hepático

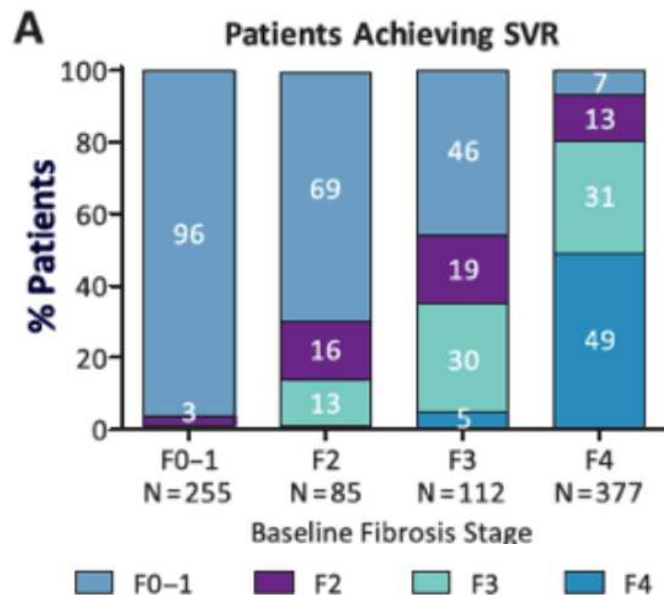


Interferon-Treated Patients with Sustained Virologic Response								
Grade at Initial Biopsy	Grade at Second Biopsy					Disease Activity		
	F0	F1	F2	F3	F4	Regressed	Unchanged	Progressed
	← n →					← n/n (%) →		
F0	3	0	0	0	0	0/3 (0)	3/3 (100)	0/3 (0)
F1	18	24	0	0	0	18/42 (43)	24/42 (57)	0/42 (0)
F2	5	40	22	2	0	45/69 (65)	22/69 (32)	2/69 (3)
F3	1	11	22	11	0	34/45 (76)	11/45 (24)	0/45 (0)
F4	0	0	7	4	13	11/24 (46)	13/24 (54)	0/24 (0)
Total						108/183	73/183	2/183
[95% CI]						(59 [52–66])	(40 [33–47])	(1 [0.1–4])

	OR (95% CI)	p
Edad < 40 años	0.51 (0.40-0.64)	<0.001
IMC < 27 kg/m ²	0.65 (0.53-0.79)	<0.001

Regresión de la fibrosis tras RVS con AAD

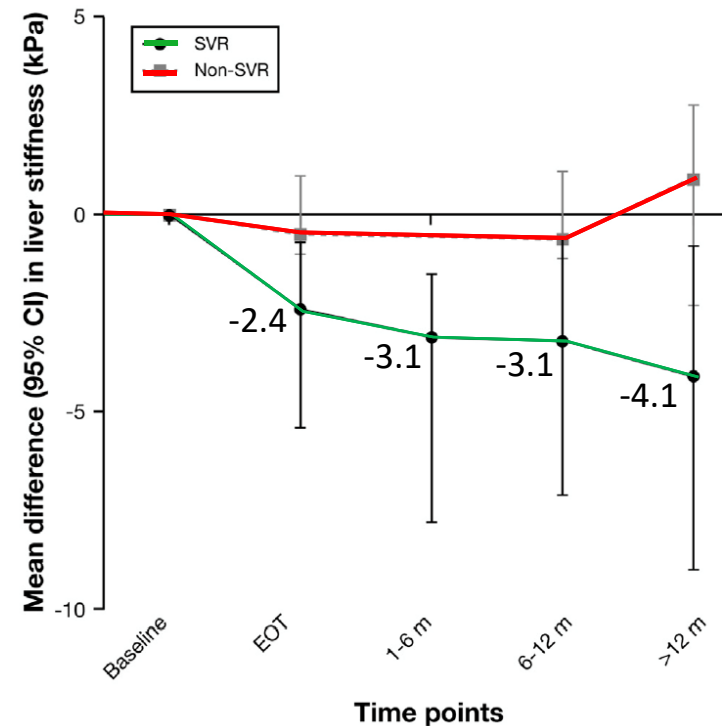
882 pacientes VHC estudios Turquoise-II y Topaz II. Fibrosis valorada por Fibrotest®



	OR (95% CI)	p
Grado Fibrosis	0.19 (0.12-0.29)	<0.001
RVS ₁₂	3.23 (1.31-7.99)	0.01

Análisis de 24 estudios observacionales. Fibroscan®

2.934 pacientes: 2.214 RVS IFN/AAD



- El descenso medio fue del 28.2%
- 47% de F3-4 tuvieron FS <9.5 kPa
- La magnitud del descenso inicial fue mayor en AAD
-2.63 (1.91-3.36) IFN vs -4.46 (3.32-5.59) AAD

¿Qué evidencias tenemos de la evolución en pacientes con F0-1 y F2 que han conseguido la RVS?

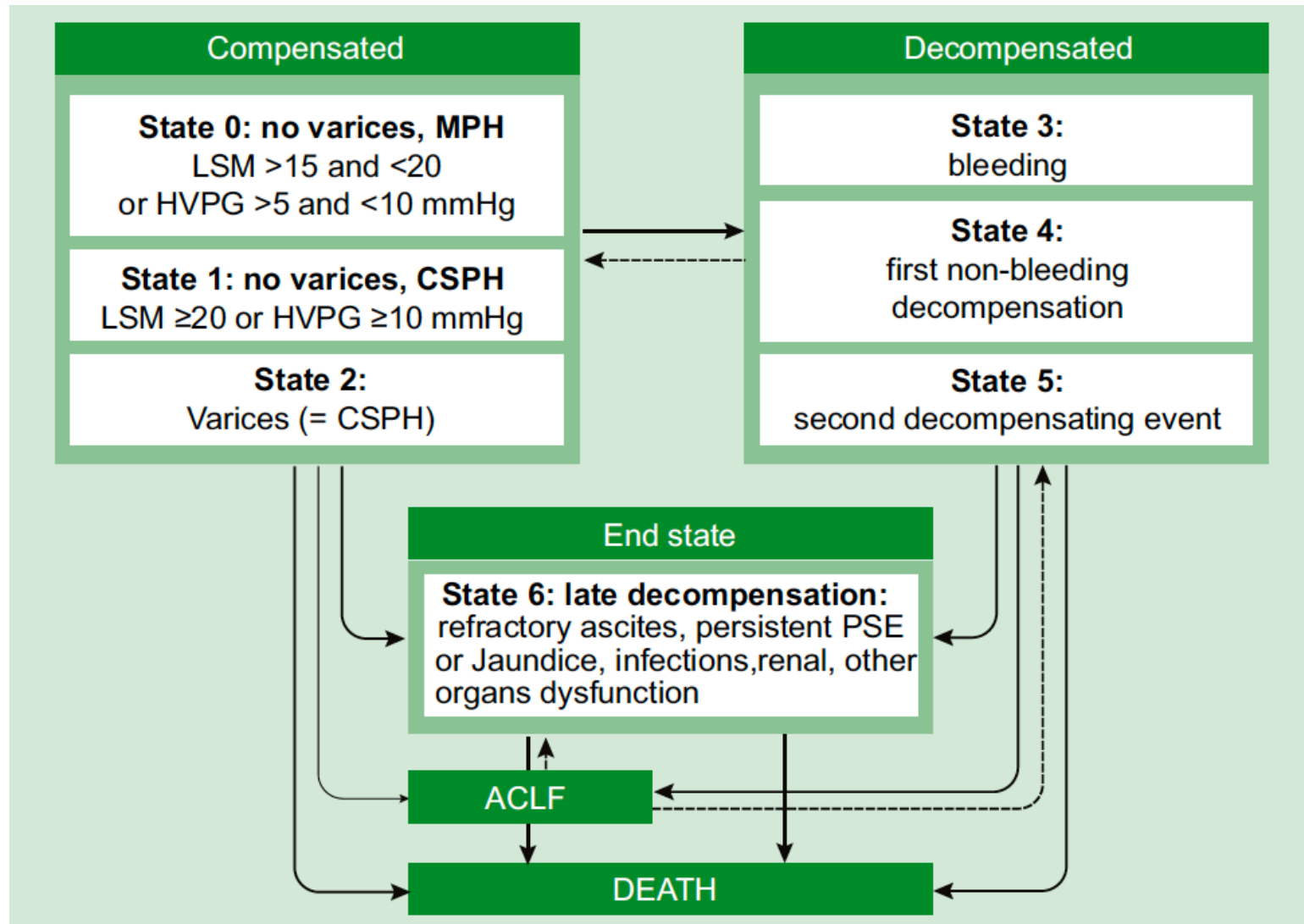
- Objetivos: Describir la incidencia de morbimortalidad en pacientes con F0-1 y F2-3 que han alcanzado la RVS con AAD.
- Inclusión: todos los pacientes de registro de GILEAD con RVS₁₂. Seguimiento hasta 144 semanas

	BL* n=1444	Week 24 n=1286	Week 48 n=1013	Week 72 n=913	Week 96 n=780	Week 120 n=660	Week 144 n=596
Jaundice	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Ascites	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic encephalopathy	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Varices	0	0	0	0	0	0	0
HCC	0	0	0	0	0	0	0

Event, n (%)	Baseline		Week 24		Week 48		Week 72		Week 96		Week 120		Week 144	
	F2 n=1456	F3 n=838	F2 n=1328	F3 n=773	F2 n=1223	F3 n=696	F2 n=1015	F3 n=567	F2 n=920	F3 n=495	F2 n=814	F3 n=423	F2 n=693	F3 n=382
Jaundice	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Ascites	1 (<0.1)	4 (0.5)	1 (<0.1)	5 (0.6)	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
HE	0	1 (0.1)	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	3 (0.5)	0	0	0	0	0	0
Varices	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)	1 (<0.1)	3 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0

- Tras 144 se de seguimiento en los pacientes con fibrosis F0-1 que han conseguido la RVS con AAD, son excepcionales los eventos hepáticos y las recidivas.
- Hubo 7 eventos clínicos en pacientes F2 y 21 en pacientes F3

Estadios clínicos de la cirrosis

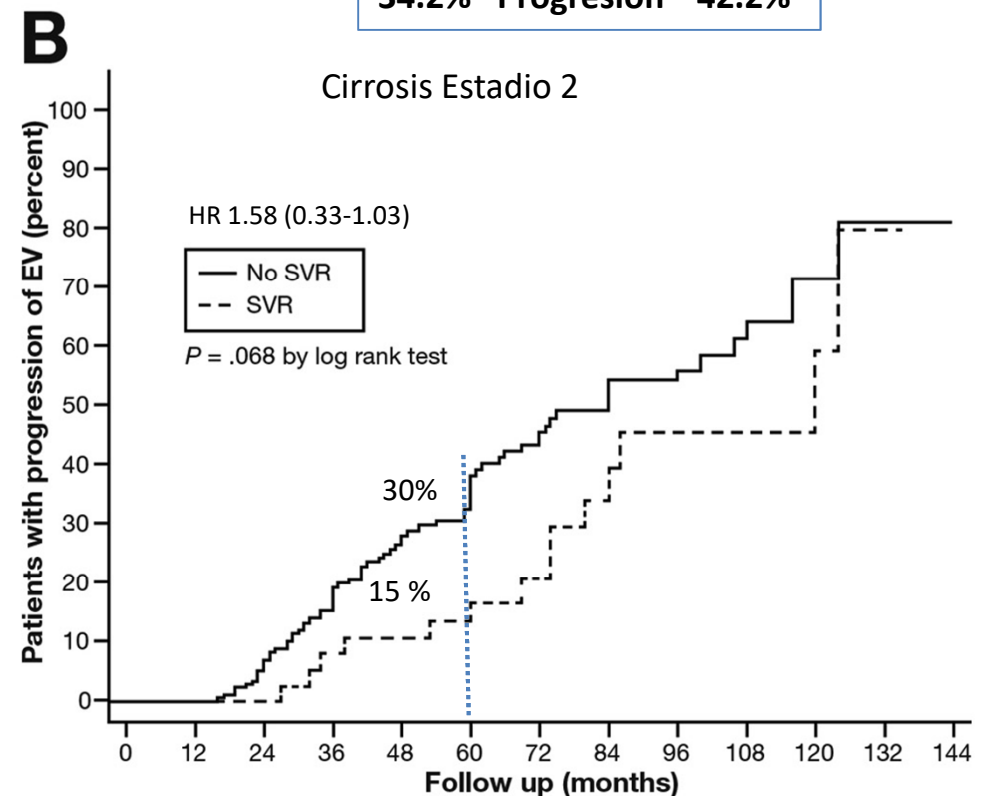
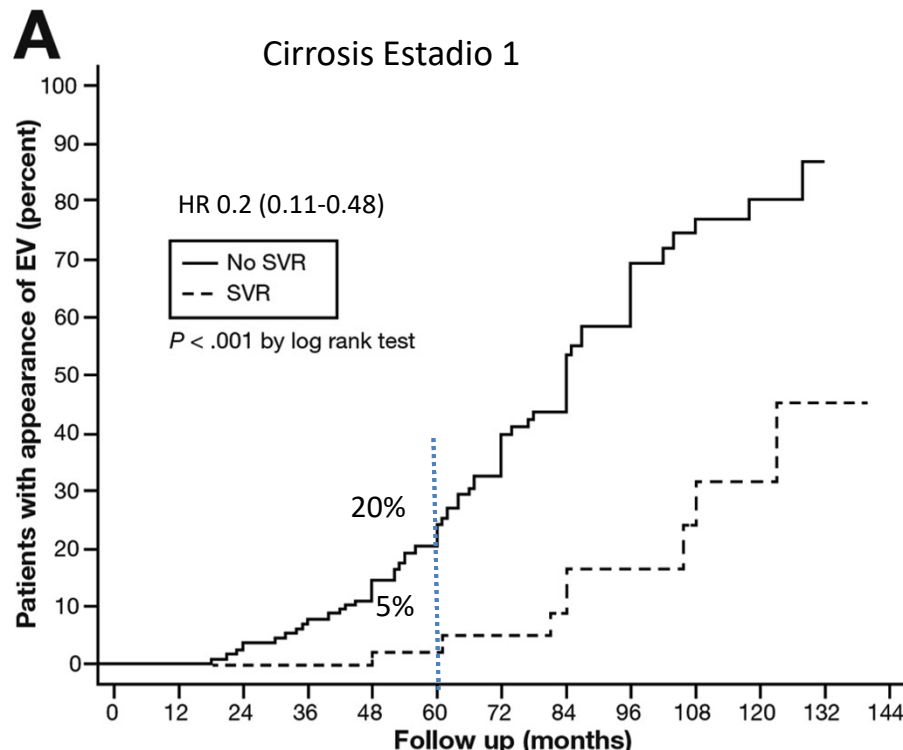


La RVS previene el desarrollo de varices esofágicas en pacientes con cirrosis compensada

444 pacientes Cirrosis VHC: 218 sin VEG y 226 con VEG
Seguimiento mediana 7.6 años. RVS 67 sin VEG y 41 con VEG

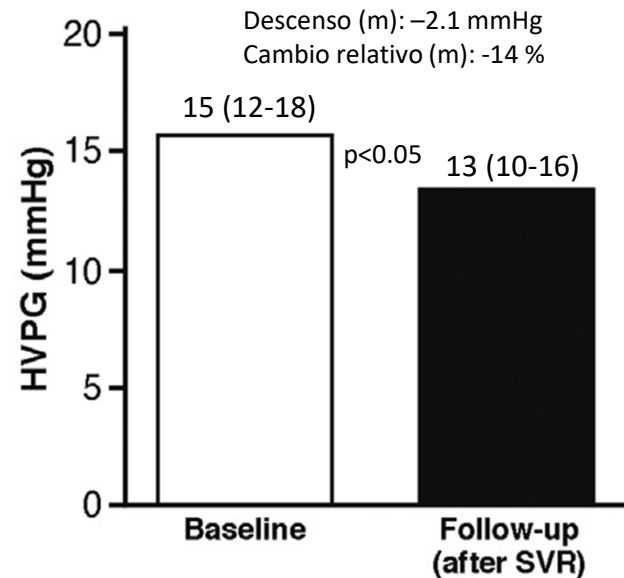


RVS		No RVS
21,9%	Regresión	--
43.9%	Igual	57.8%
34.2%	Progresión	42.2%



Impacto del tratamiento ADD en la hemodinámica portal y sistémica en pacientes con Cirrosis VHC

- Estudio prospectivo Pacientes $GPVH \geq 10$ mmHg con RVS_{12} tras AAD
- 226 Pacientes con cirrosis y RVS_{12} . VEG 75%. 21% CP-B; 29% Descompensación
- Evaluación Hemodinámica sistémica y portal: Basal, 24 y 96 sem post

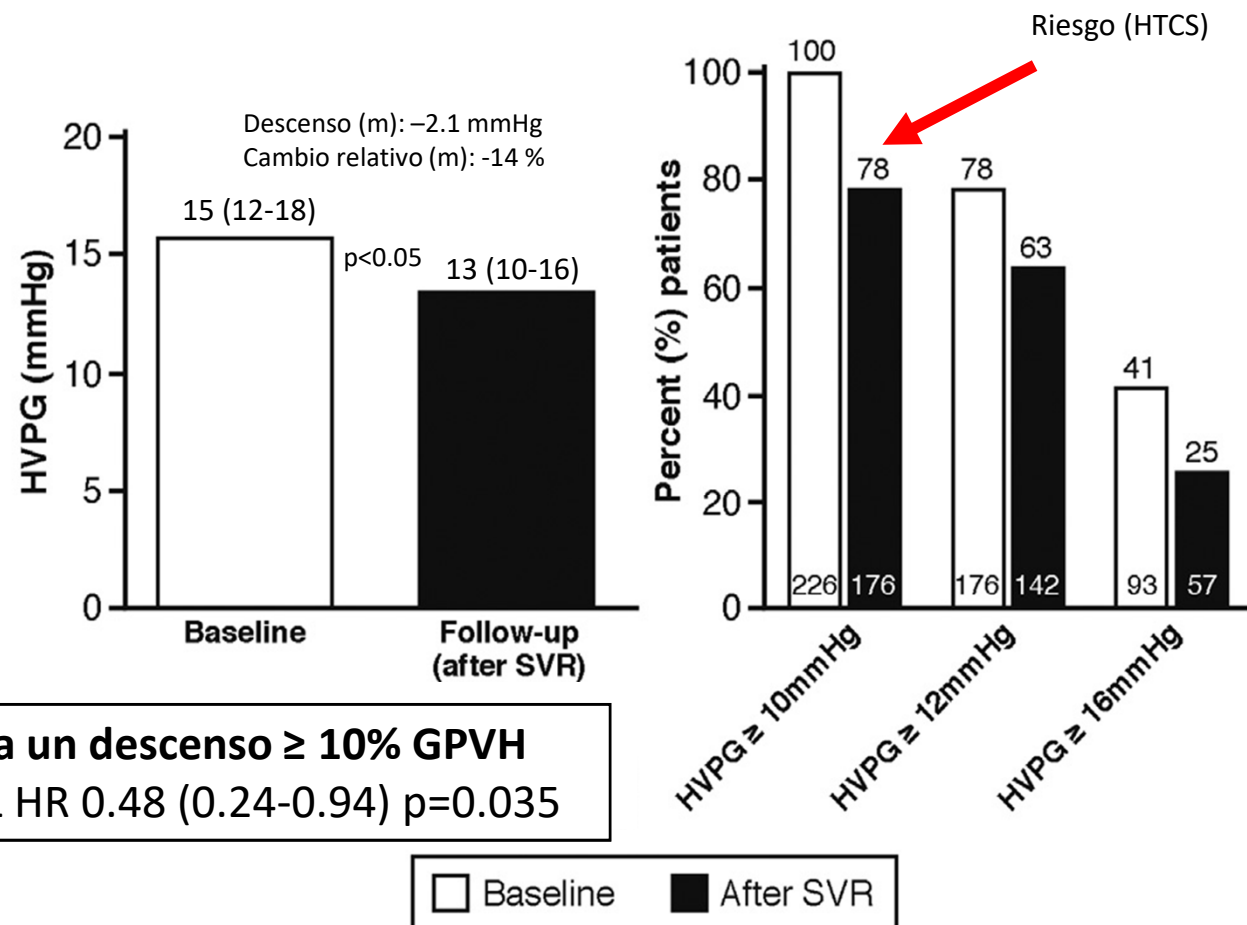


Factores asociados a un descenso $\geq 10\%$ GPVH
Albúmina ≥ 3.5 g/dL HR 0.48 (0.24-0.94) p=0.035

□ Baseline ■ After SVR

Impacto del tratamiento ADD en la hemodinámica portal y sistémica en pacientes con Cirrosis VHC

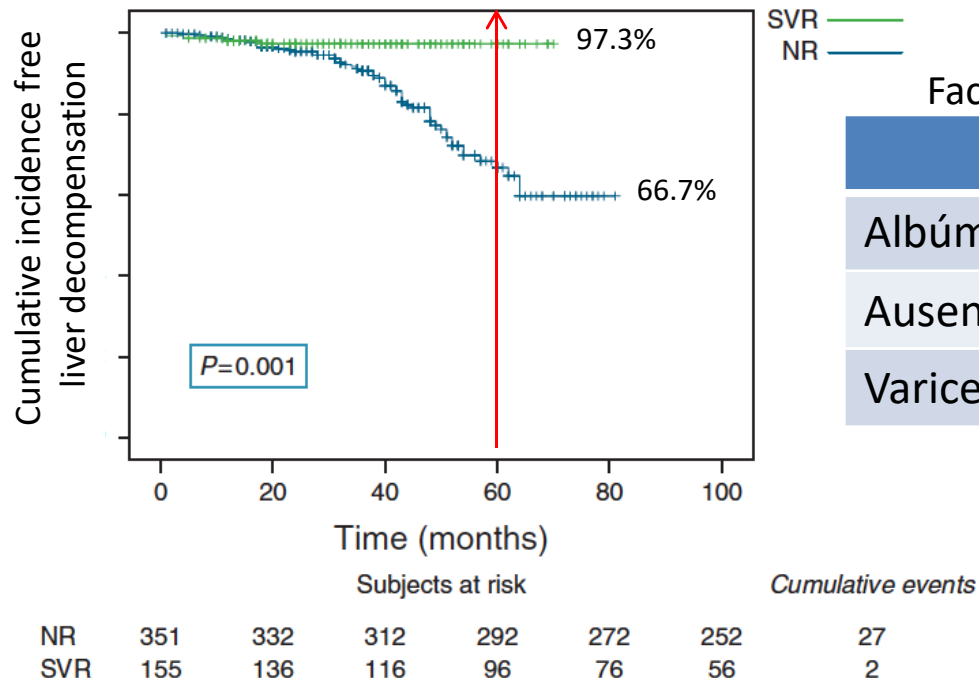
- Estudio prospectivo Pacientes $GPVH \geq 10$ mmHg con RVS_{12} tras AAD
- 226 Pacientes con cirrosis y RVS_{12} . VEG 75%. 21% CP-B; 29% Descompensación
- Evaluación Hemodinámica sistémica y portal: Basal, 24 y 96 sem post



Factores asociados a un descenso $\geq 10\%$ GPVH
 Albúmina ≥ 3.5 g/dL HR 0.48 (0.24-0.94) $p=0.035$

Riesgo de descompensación hepática en pacientes con RVS

- 568 pacientes Cirrosis hepática (75.5% B Hepática) tto PegIFN + RBV.
 - RVS 30,7%
- Seguimiento 35 meses (1-81)

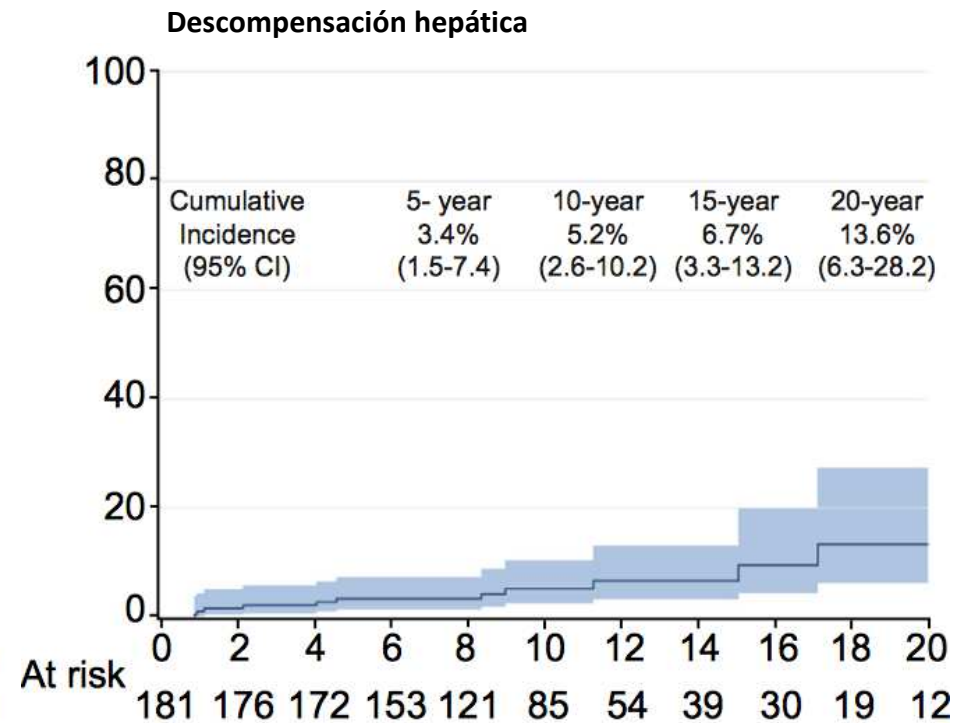
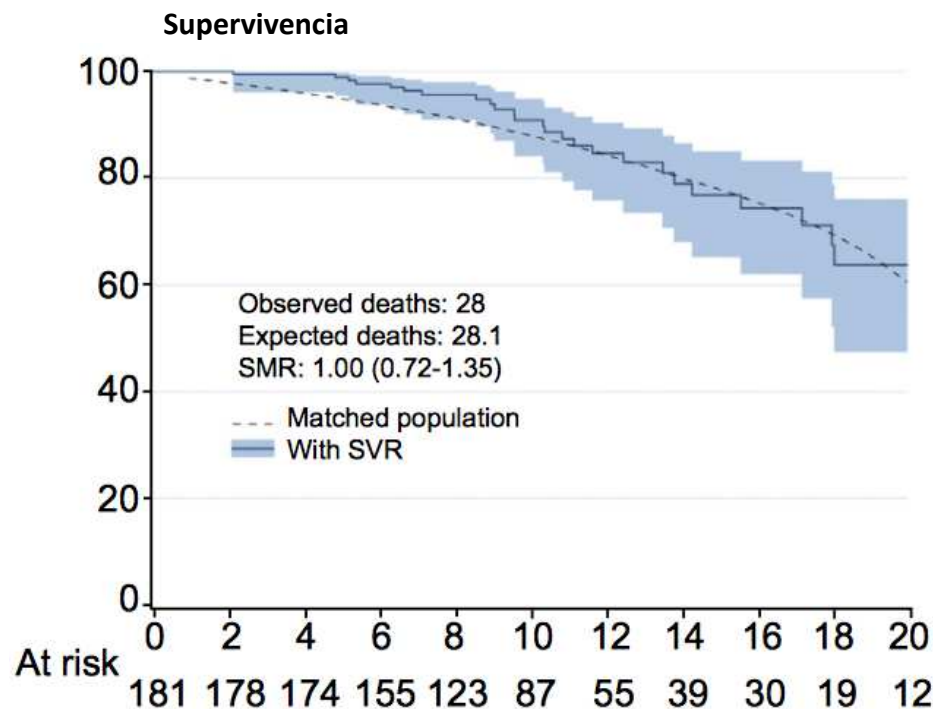


Factores asociados a descompensación hepática

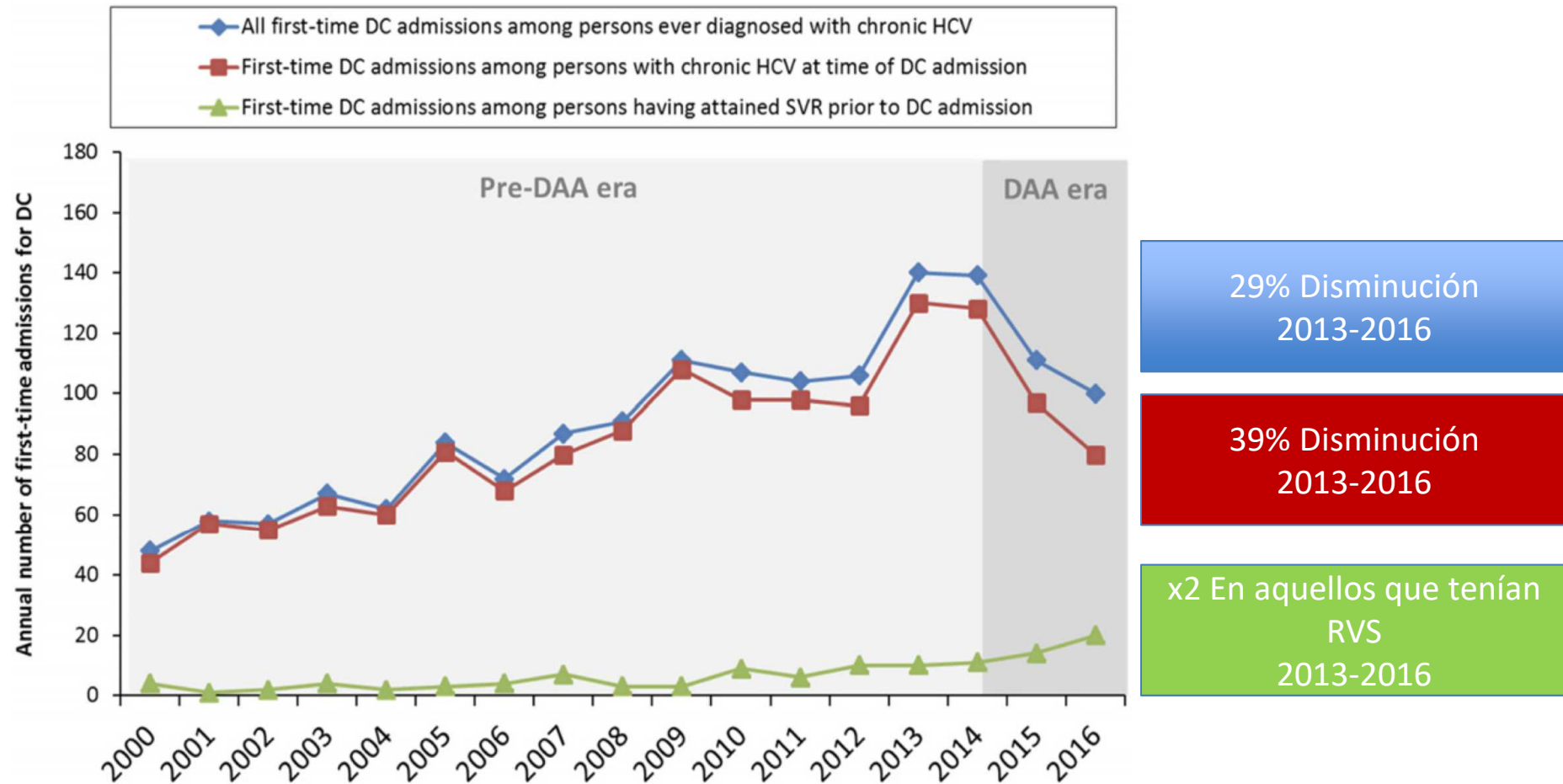
	HR (95% CI)	p
Albúmina <3.9 g/l	3.06 (1.81-5.15)	0.006
Ausencia de RVS	2.66 (1.32-5.54)	<0.0001
Varices esofágicas	2.49 (1.54-4)	0.006

Influencia de la RVS en la supervivencia y complicaciones

796 Pacientes con cirrosis hepática tratados
181 RVS. Seguimiento medio 9.6 años



Impacto del tratamiento en incidencia de ingresos por cirrosis descompensada en Escocia



RVS en pacientes en lista de TH

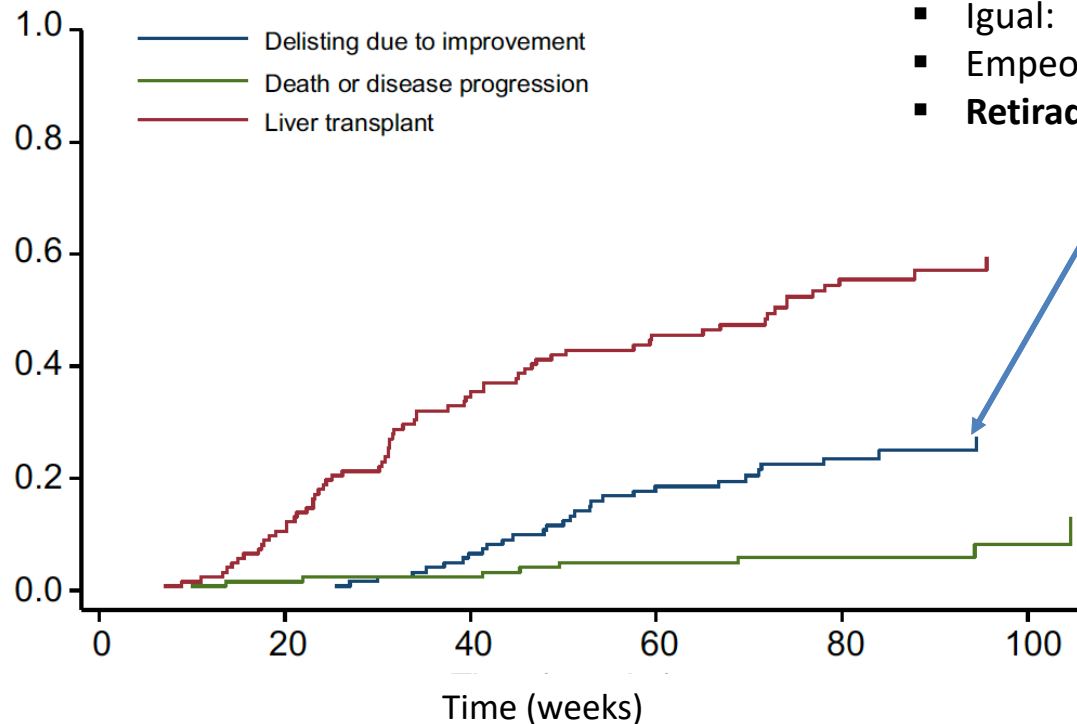
Cohorte española

238 pacientes de 18 hospitales: **122 cirrosis descomp.** y **116 CHC**

- 171 con Cirrosis descompensada (49 con CHC), 67 HCC con cirrosis compensada
- MELD mediana (IQR): 13 (10-16). Child-Pugh mediana (IQR): 8 (6-9)
- RVS 83% Descomp vs 92% Ci Comp

Cambios en MELD (Ci Descomp sin CHC) 122 pacientes

- Mejoría: 60%. Mediana (IQR): 3 puntos (1-5)
- Igual: 9%
- Empeoramiento: 31%
- **Retirada lista 24% (29 pacientes)**



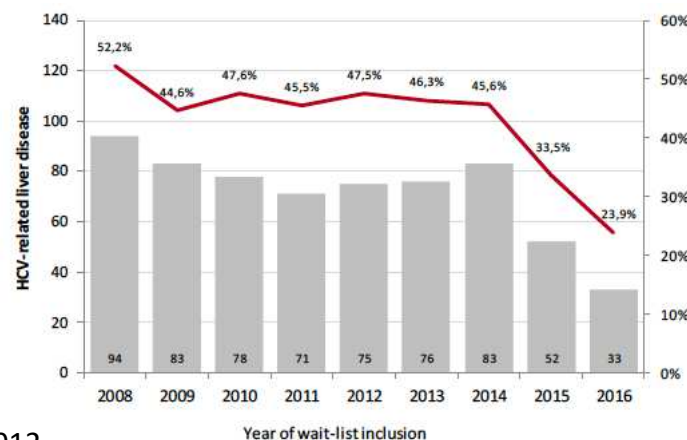
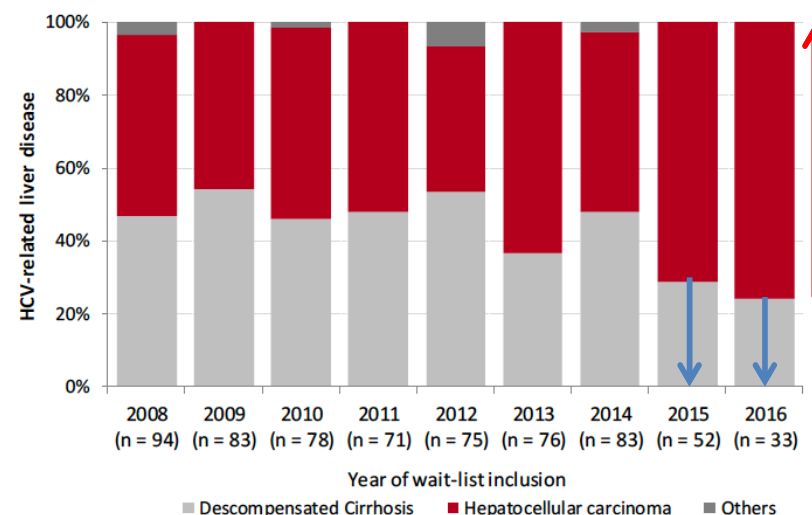
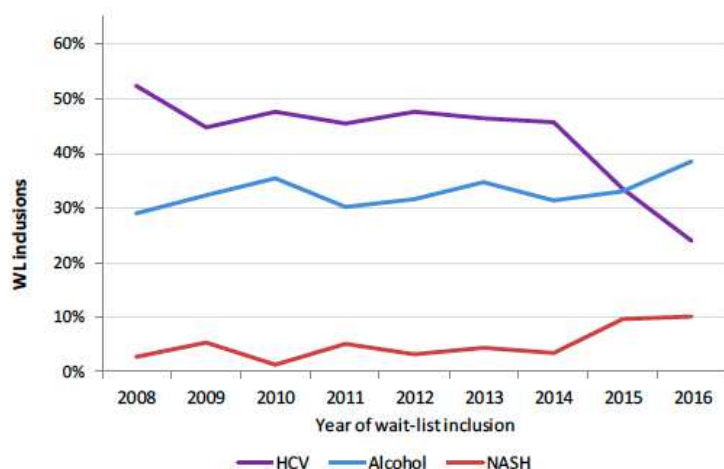
- Ninguna salida en los 6 pacientes con MELD basal > 20. (3/6 RVS)
- **Seguimiento tras salida de lista:**
 - 3 casos de HCC tras salir de la lista de espera. 2 en lista TH
 - 6/29 (21%): eventos clínicos: 3 CHC, 1 HDA, 2 Ascitis
 - 2/29 (7%) De nuevo en Lista TH

El tratamiento con AAD reduce el número de pacientes VHC en las listas de trasplante hepático

1.483 pacientes incluidos en LE en Cataluña, 2008-2016.

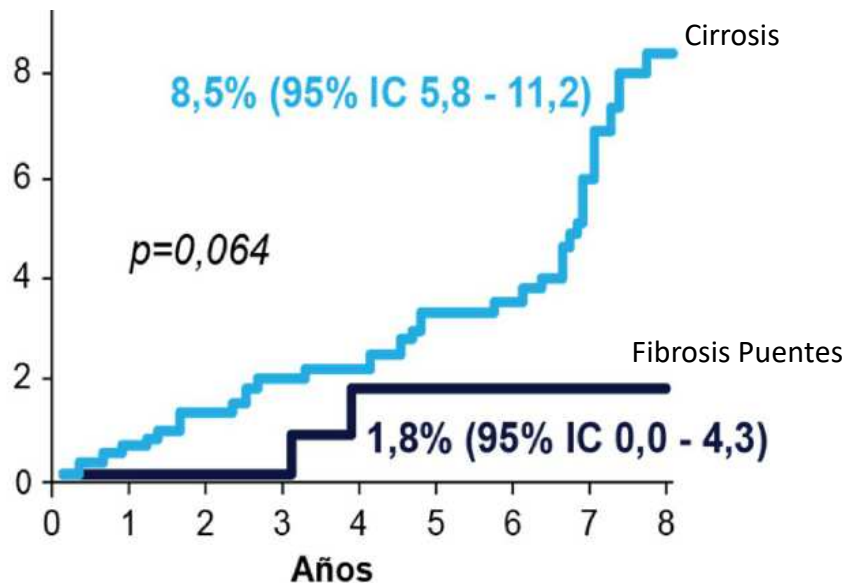
Dos periodos 2008-2013; 2014-2016

Supervivencia VHC 76% vs 91% $p < 0.001$



Riesgo de CHC en pacientes con enfermedad avanzada tras RVS

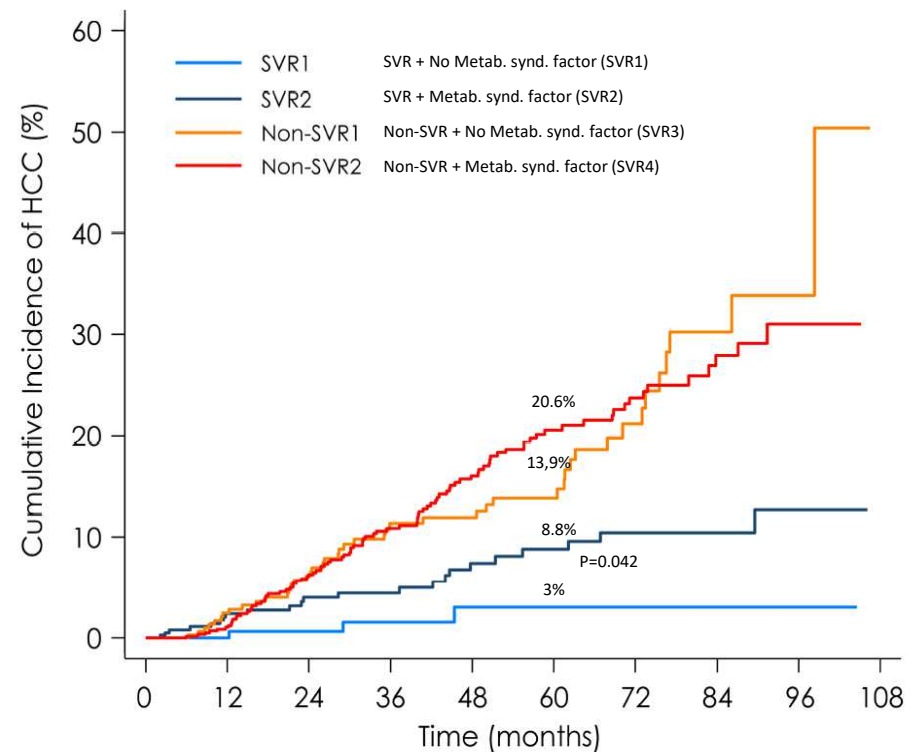
- 1000 pacientes F3 o F4 y RVS
- 51 HCC,
- Seguimiento 5.7 años



CHC	RR (95% IC)	p
45-60 años	8.54 (1.13-64.65)	0.038
>60 años	8.91 (1.12-70.77)	0.039
Plaquetas per $10^9/L$	0.94 (0.87-1.00)	0.048
Diabetes	2.36 (1.02-5.42)	0.044

Van der Meer JJ J Hepatol 2017.

- Cohorte CiVir. 1.323 Cirrosis VHC (biopsia).
- 192 CHC. Incidencia 5 años 14.4%
- Seguimiento 58.2 meses



HR CHC RVS vs No RVS 0.29 (0.19-0.43)

Nahon P. Gastroenterology 2017

El tratamiento con AAD disminuye el riesgo de CHC independientemente del grado de fibrosis

- Análisis retrospectivo de la incidencia de CHC en pacientes con HC VHC tratados con o sin interferon en la BBDD VA Health Care 1999-2015. N=62.354
 - 58% Recibieron tratamientos basados en IFN, 7% IFN+AAD y 35% Tratamientos AAD
 - Seguimiento >180 días o hasta Dx CHC. Mediana seguimiento 6.1 años
 - 3.271 desarrollaron CHC

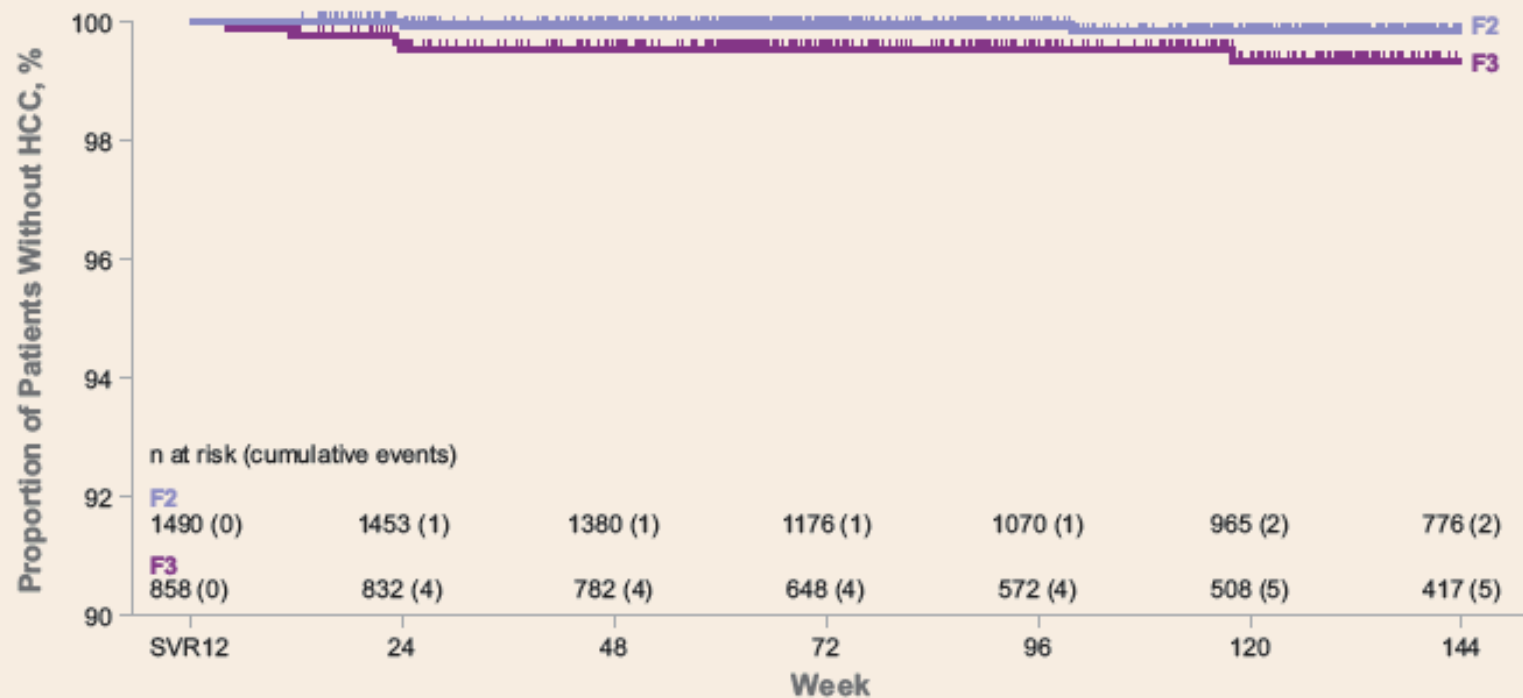
	CHC/100 PY	aHR
Cirrosis		
▪ RVS	1.97	0.50
▪ No RVS	3.25	
No Cirrosis		
▪ RVS	0.24	0.32
▪ No RVS	0.87	

Reducción CHC
IFN 68%; AAD 71%

Regimen	CHC/100 PY	aHR
IFN		
▪ RVS	0.28	0.32
▪ No RVS	1.07	
AAD + IFN		
▪ RVS	0.6	0.48
▪ No RVS	1.73	
AAD		
▪ RVS	0.92	0.29
▪ No RVS	5.2	

Incidencia de CHC en pacientes F2-3

Kaplan-Meier Plot of Patients Without HCC Since Achieving SVR12

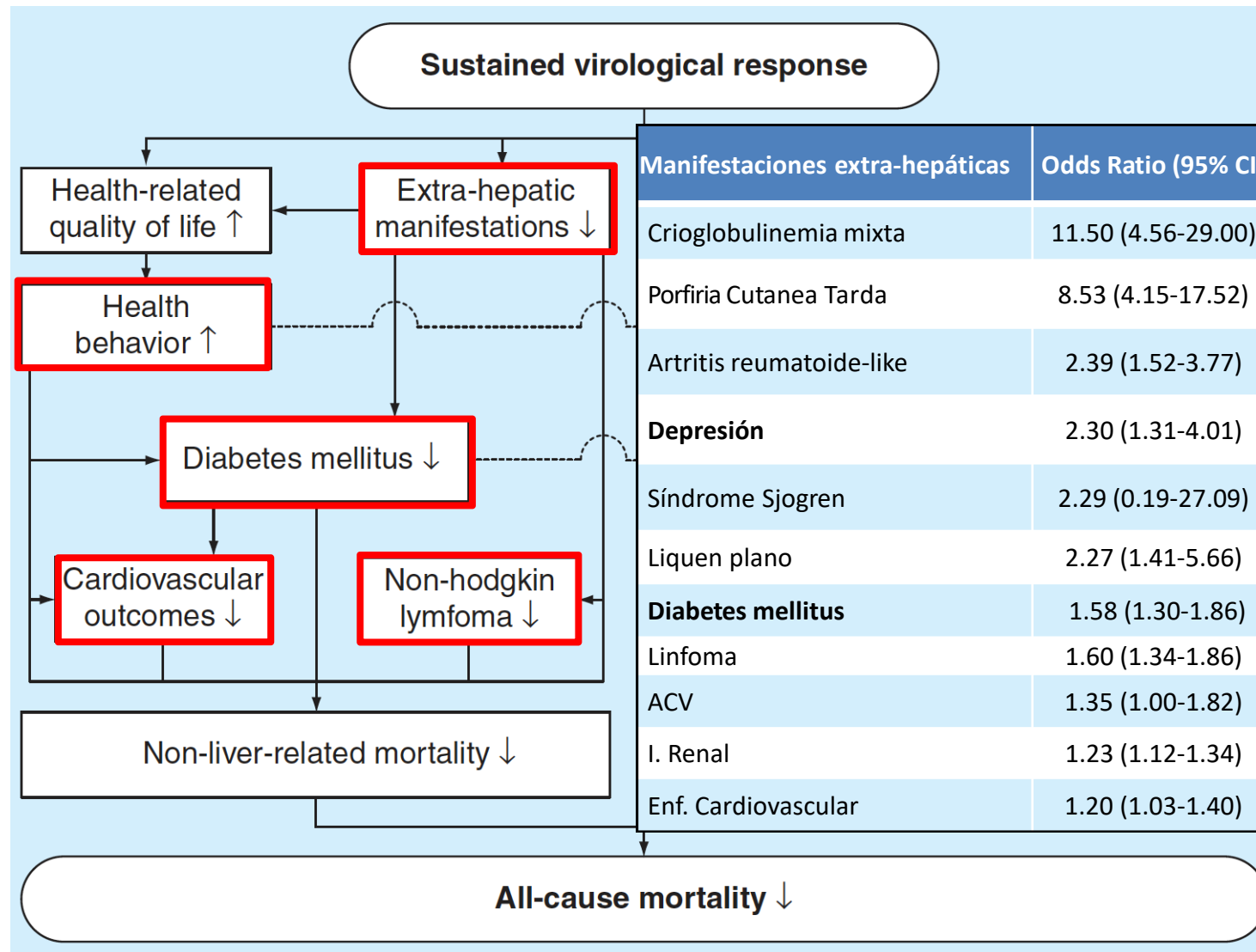


	F2 Fibrosis n=1490	F3 Fibrosis n=858
Follow-up, person-y	3634	2012
Events, n	2	5
Exposure-adjusted incidence rate/100 person-y	0.06	0.25

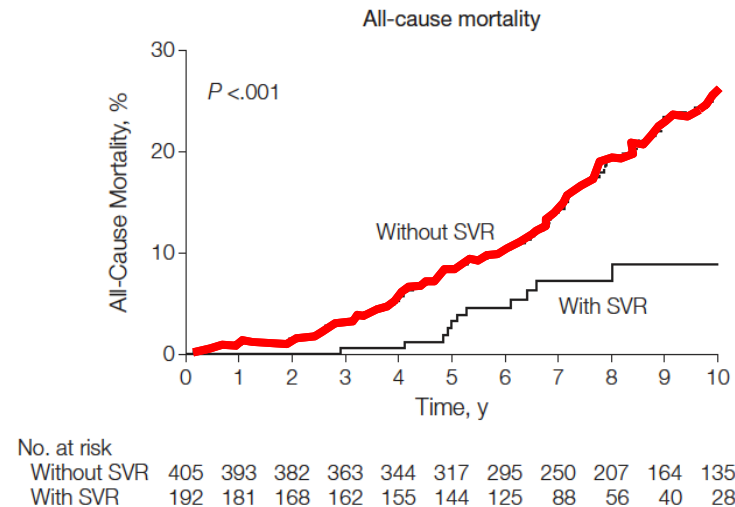
Agenda

- ¿La RVS supone la curación de la infección VHC?
 - La reinfección una piedra en el camino
 - Beneficios en Supervivencia
- ¿La RVS supone una curación de la enfermedad hepática?
 - ¿Es posible la regresión de la cirrosis?
 - Mejora la función hepática
 - Riesgo de Carcinoma hepatocelular
- **La enfermedad extra hepática asociada al VHC**
 - **¿Existe?**
 - **¿También se cura cura?**

Los beneficios de la RVS en VHC



VHC y enfermedad extrahepática



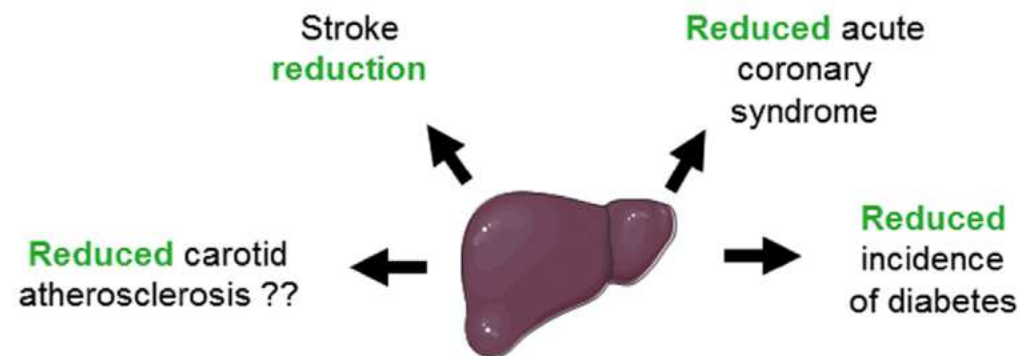
Meta análisis de 48 estudios. Beneficio de la RVS

Evento	OR (95% CI)	p
Mortalidad extrahepática	0.44 (0.28-0.67)	$P = < 0.001$
Respuesta Crioglobulinemia	20.76 (6.73-64.05)	$P = 0.01$
Respuesta Enf Linfoproliferativos	6.49 (2.02-20.85)	$P = 0.0017$
Resistencia Insulina	0.42 (0.33-0.53)	$P < 0.001$
Diabetes	0.34 (0.21-0.56)	$P < 0.001$

VHC y enfermedad cardiovascular

22 estudios analizando riesgo cardiovascular en infección crónica VHC

Evento	OR	p
Mortalidad cardiovascular	1.65 (95% CI 1.07-2.56)	P=0.02
Placas en carótida	2.27 (95% CI 1.76-2.93)	P<0.001
Eventos cerebrovasculares	1.30 (95% CI 1.10-1.55)	P=0.002
Eventos cerebrovasculares si Diabetes o HTA	1.71 (95% CI 1.32-2.23)	P<0.001

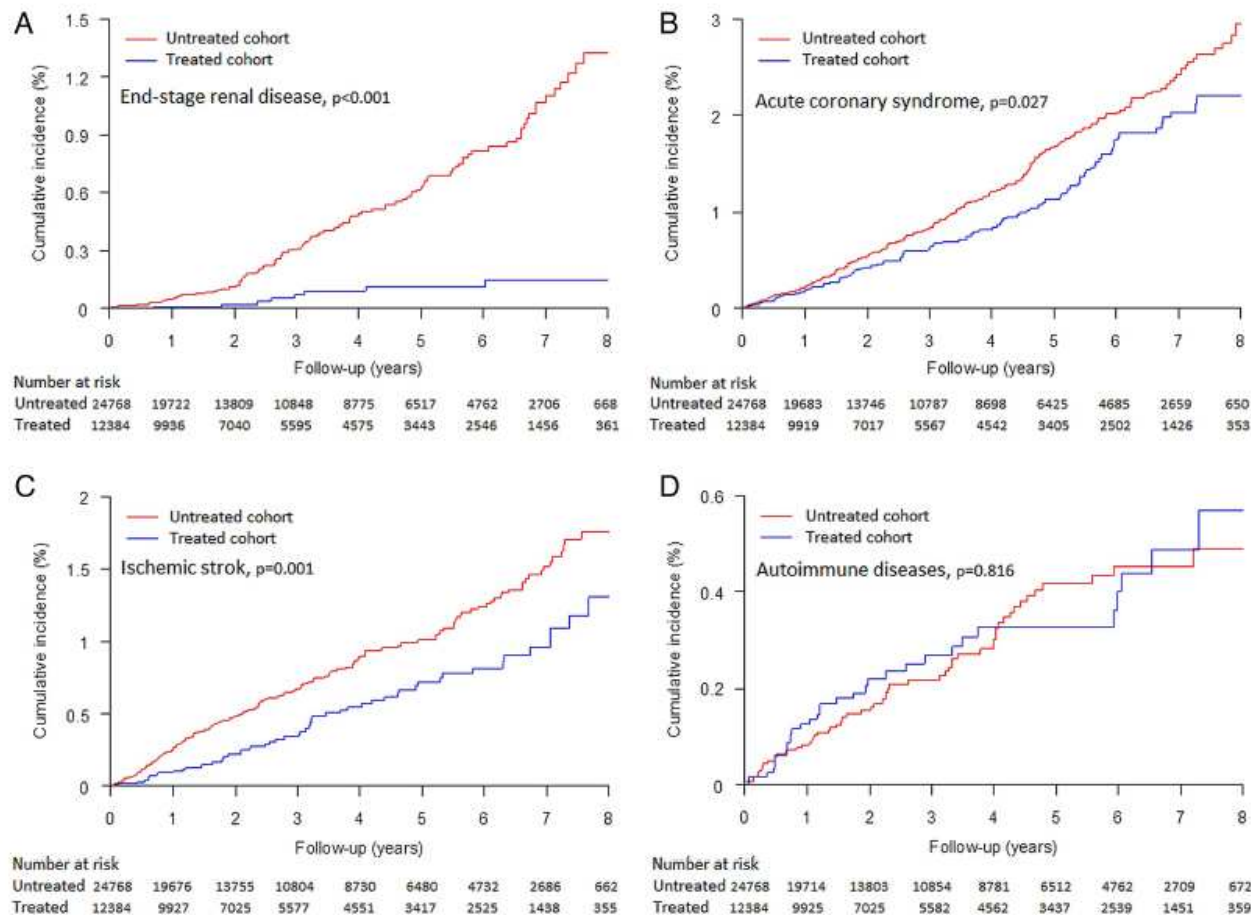


Post SVR: Improved cardiovascular outcomes

¿La RVS se asocia a una disminución del riesgo de enfermedades extrahepáticas?

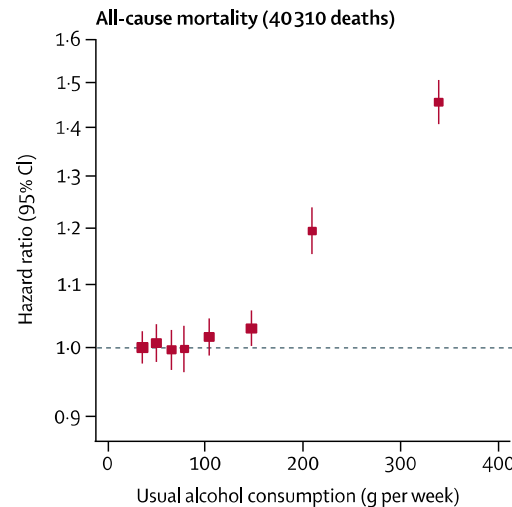
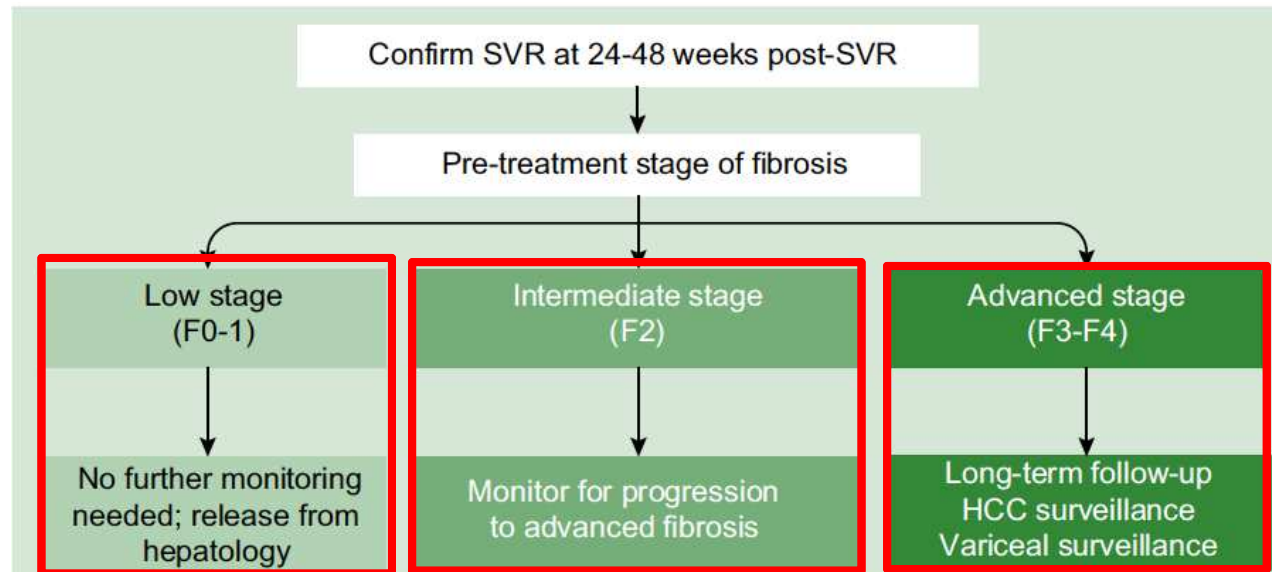
Taiwan. 12.384 Pacientes tratados con PegIfn Rbv vs 24.768 no tratados

Seguimiento 3.3 años



Manejo del paciente con hepatitis C tras la RVS

Influencia de la fibrosis hepática basal pre-tratamiento



Resumen

- El tratamiento antiviral efectivo (RVS) supone la eliminación de la infección VHC y es duradera en el tiempo.
- Produce regresión de la lesión a nivel histológico incluso en cirrosis hepática.
 - Cirrosis “reciente”
 - Requiere modificar estilo de vida
- La regresión de la cirrosis tras RVS tiene un beneficio clínico evidente:
 - Mejor supervivencia
 - Disminuye el desarrollo de varices esofágicas y la aparición de complicaciones
 - Disminuye (No elimina) el riesgo de CHC. Seguir haciendo CRIBADO
- La enfermedad extra hepática mejora.



Si, Me he curado iiii



Muchas gracias