

Curso de Biología Molecular para Clínicos

---

# Controversias en VHC

Julio Diz Arén

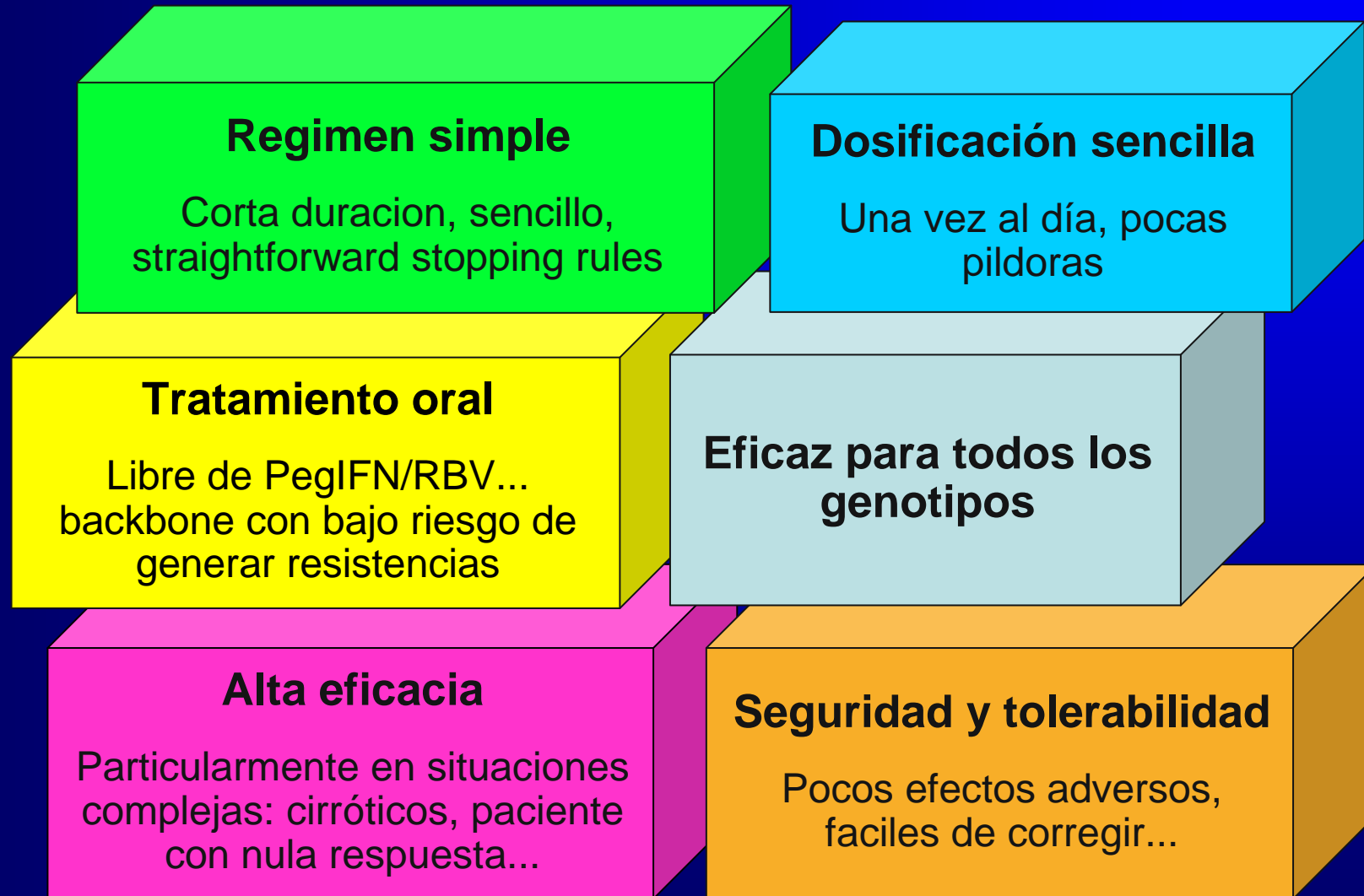
Febrero 2012



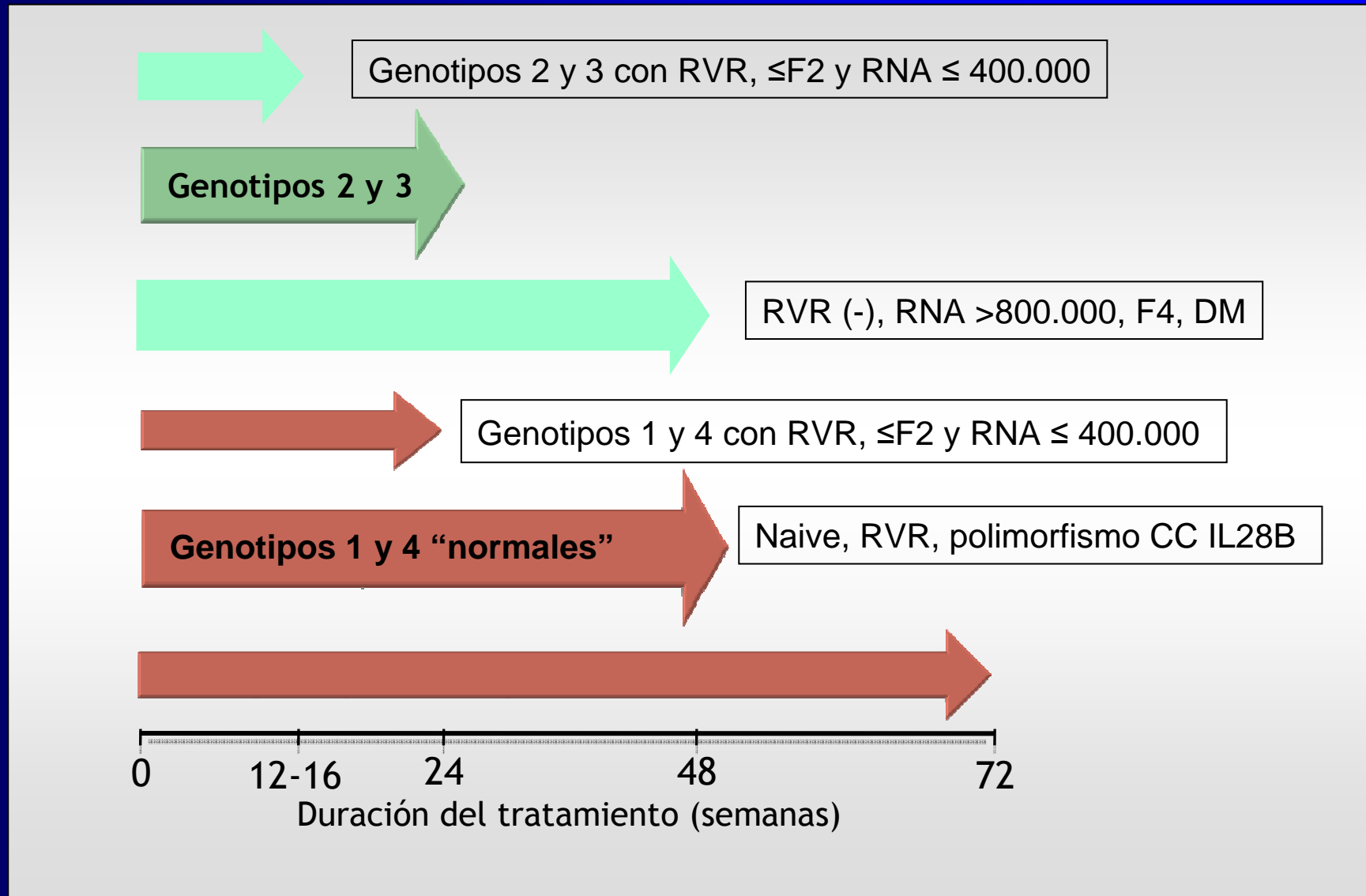
COMPLEXO HOSPITALARIO de PONTEVEDRA

# Bases para el tratamiento ideal del VHC

---

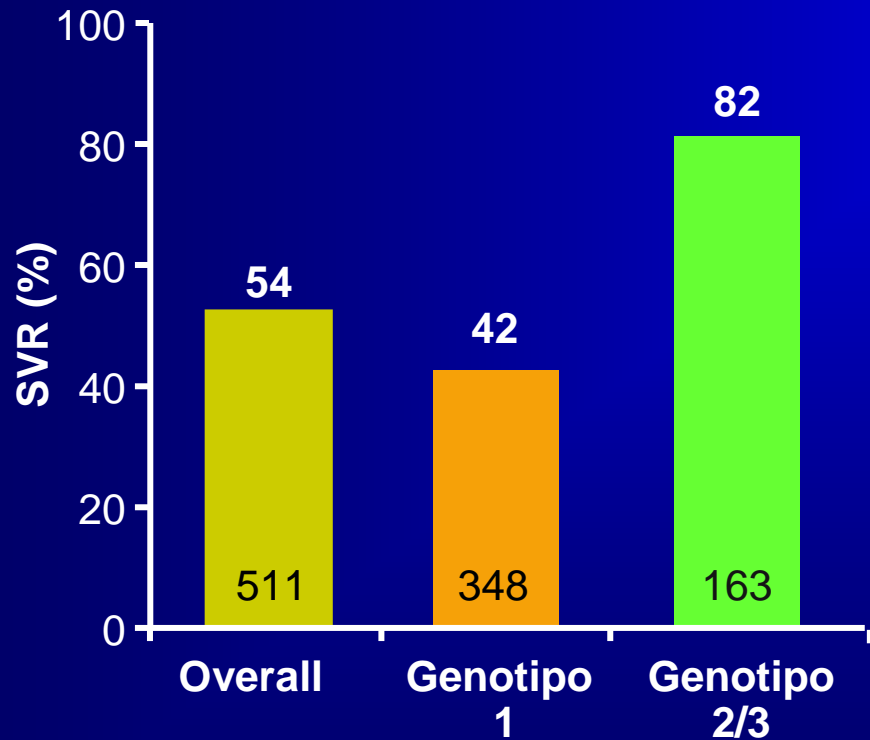


# Tratamiento a “la carta” con Peg-IFN + RBV

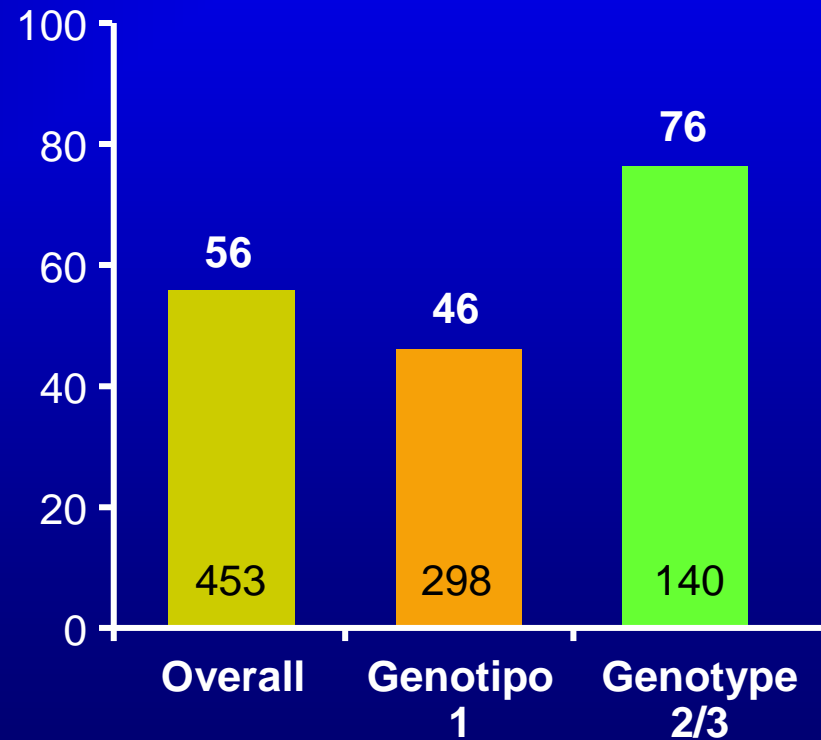


# Genotipo del VHC y RVS con PegIFN/RBV

PegIFN alfa-2b 1.5 µg/kg/wk +  
RBV 800 mg/day for 48 Wks<sup>[1]</sup>



PegIFN alfa-2a 180 µg/wk +  
Weight-Based RBV (1000 or  
1200 mg/day) for 48 Wks<sup>[2]</sup>

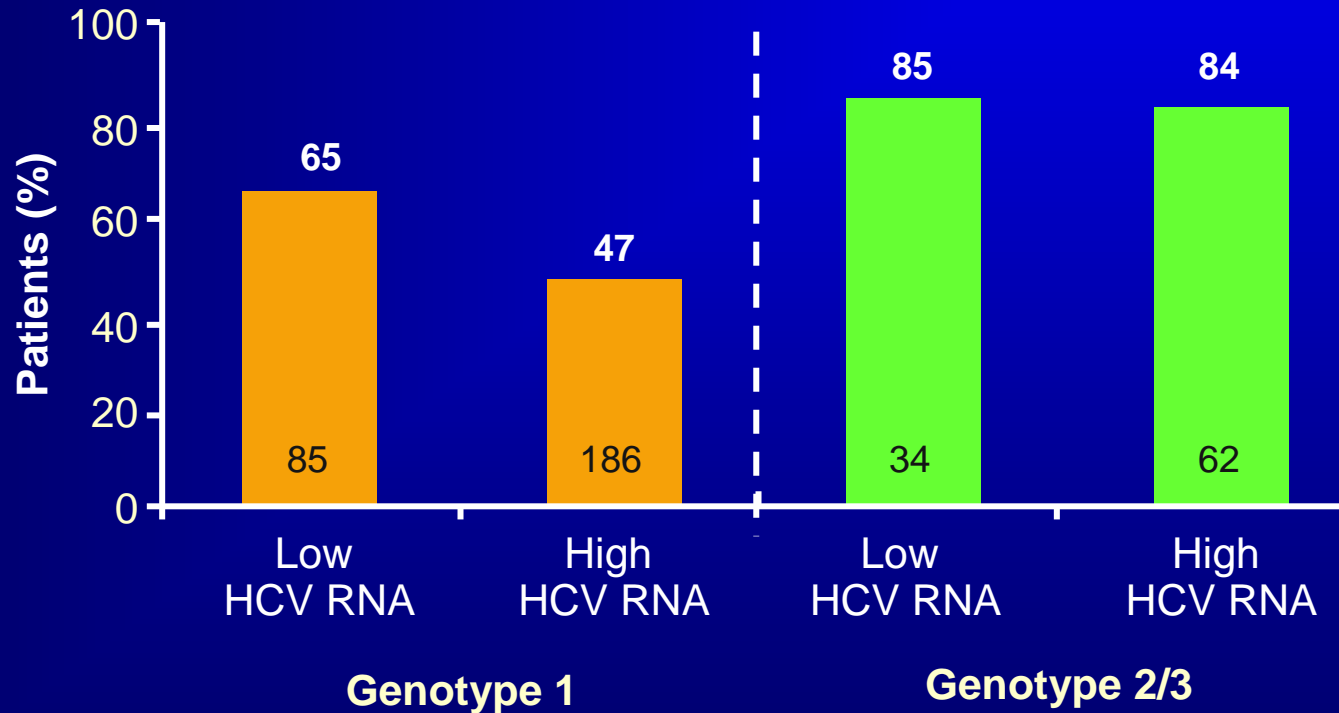


1. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965

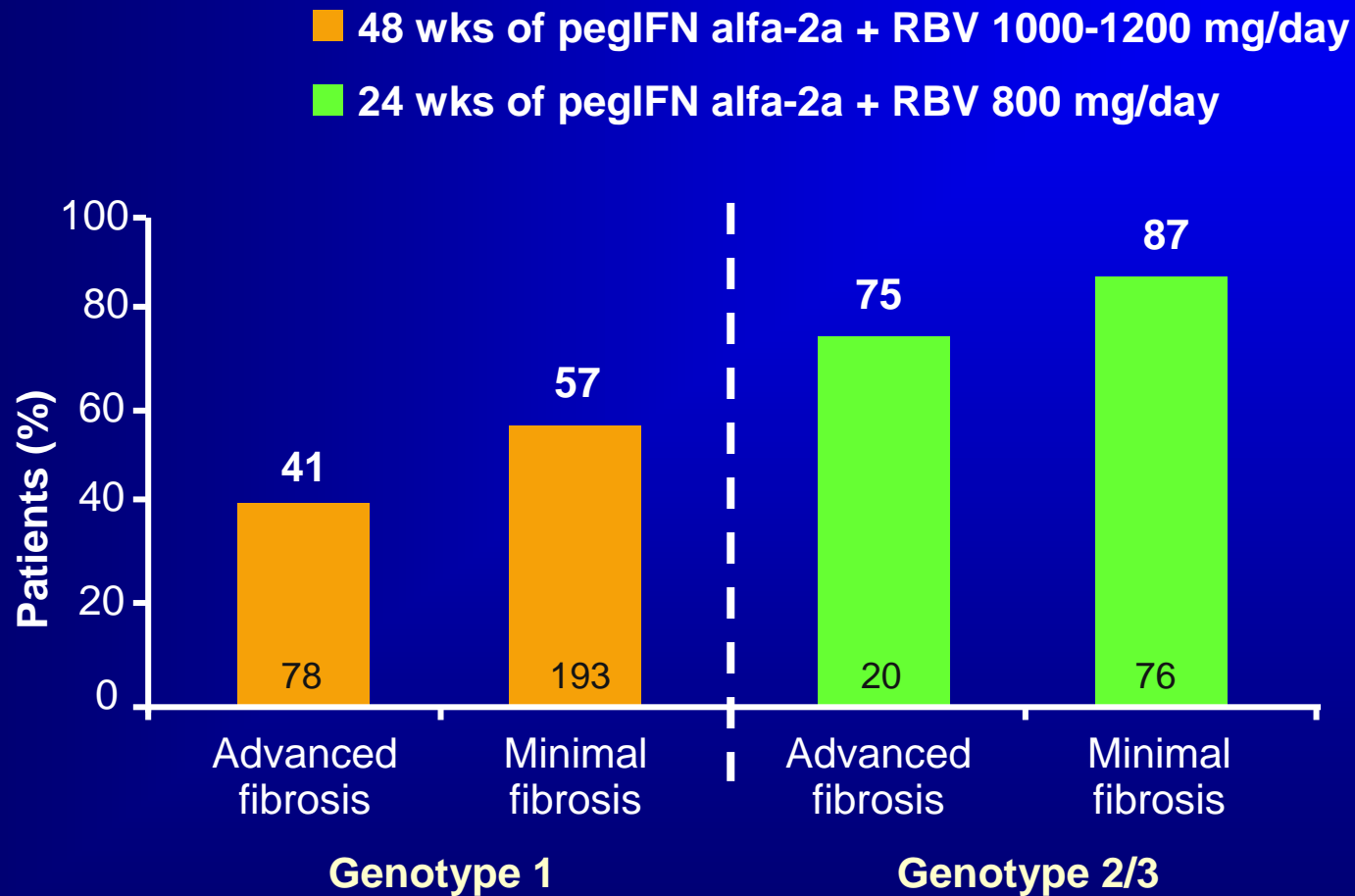
2. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982

# RNA-VHC basal y RVS con PegIFN/RBV

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



# Grado de fibrosis y RVS con PegIFN/RBV



# IL28B polimorfismos y genotipos 2-3 del VHC

- Impact of *IL28B* subtype on SVR appears attenuated when compared with genotype 1 HCV
- Differences in SVR rates between patients with favorable vs unfavorable subtypes more relevant to those who did not achieve RVR
- ***IL28B* en genotipos 2-3 del VHC puede ayudar a individualizar el tratamiento en aquellos pacientes infectados que no alcanzan una RVR**

<i>IL28B</i> Subtype	SVR in Patients Without RVR, %*
CC	87
CT	67
TT	29

\* $P = .0002$  for trend.

Mangia A, et al. Gastroenterology. 2010;139:821-827.

# Terapia guiada por la respuesta virológica

- Análisis retrospectivo de 3 estudios (N = 1383)
- PegIFN alfa-2a/b + RBV
  - RBV 800 mg/day for 24 wks in GT 2/3
  - RBV 1000-1200 mg/day for 48 wks in GT 1/4

Response, %	GT 1 y 4 (n = 569)	GT 2 (n = 395)	GT 3 (n = 426)
RVR	16	71	60
cEVR	42	24	29
pEVR	20	1	3
SVR	49	77	68

RVR: HCV RNA negative (< 50 IU/mL) at Wk 4

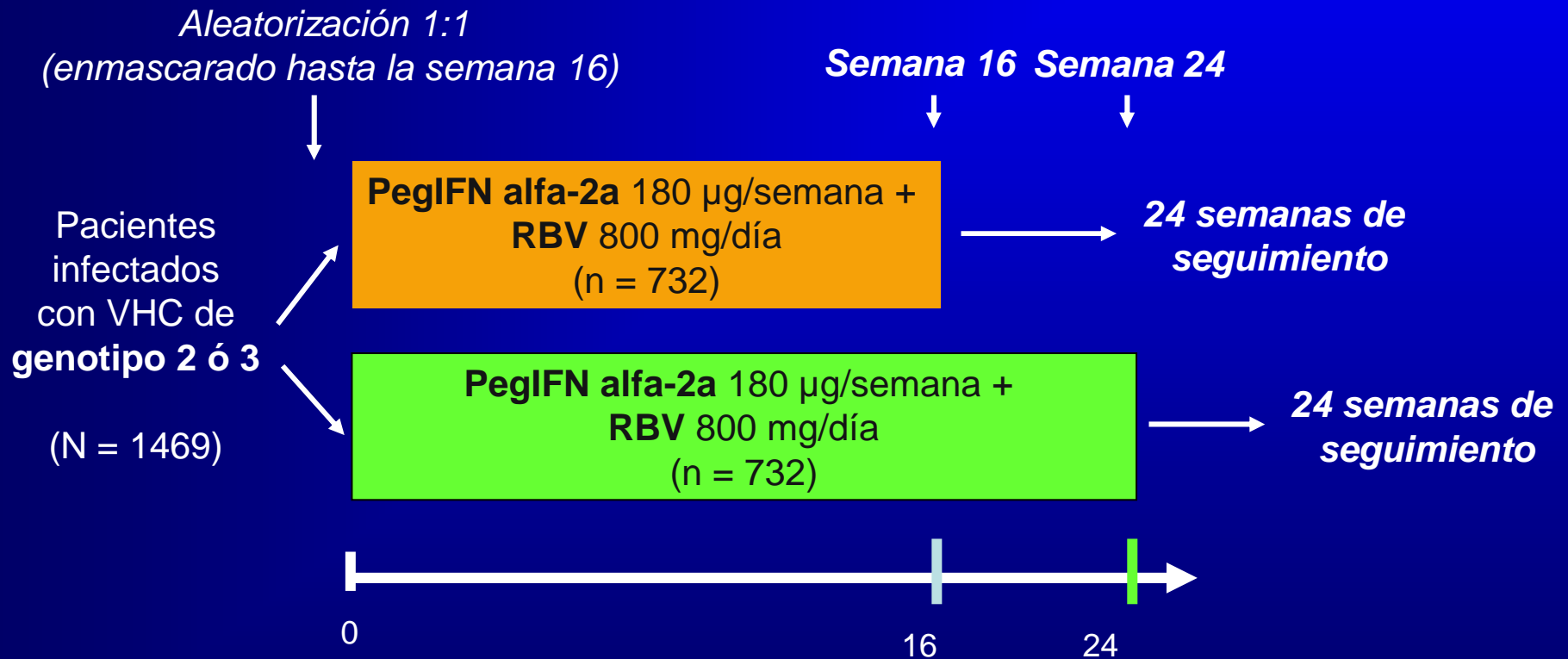
cEVR: HCV RNA positive at Wk 4 but negative at Wk 12

pEVR: HCV RNA positive at Wk 4 and 12 but  $\geq 2 \log_{10}$  drop from baseline at Wk 12



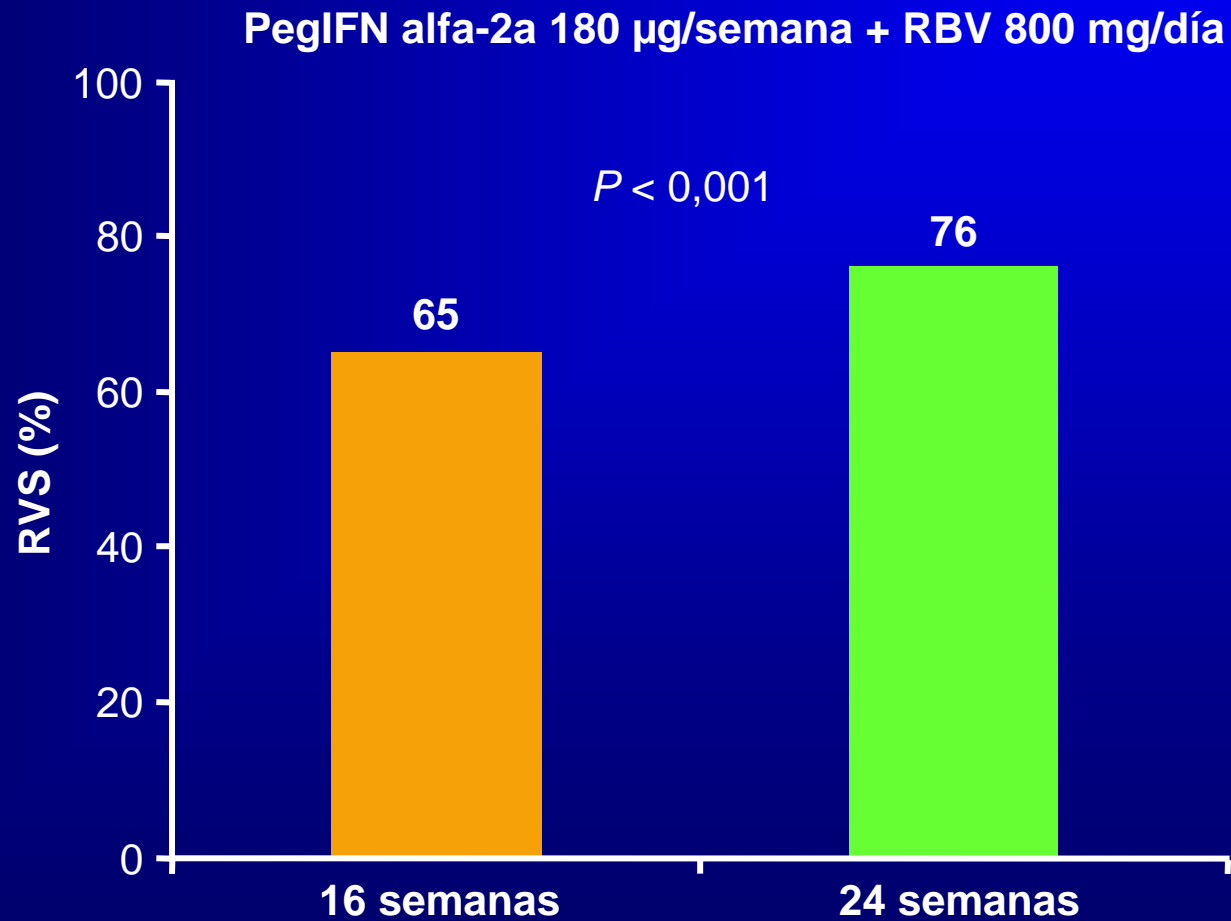
# Estudio ACCELERATE

Tratamiento más corto en pacientes con genotipo 2 y 3



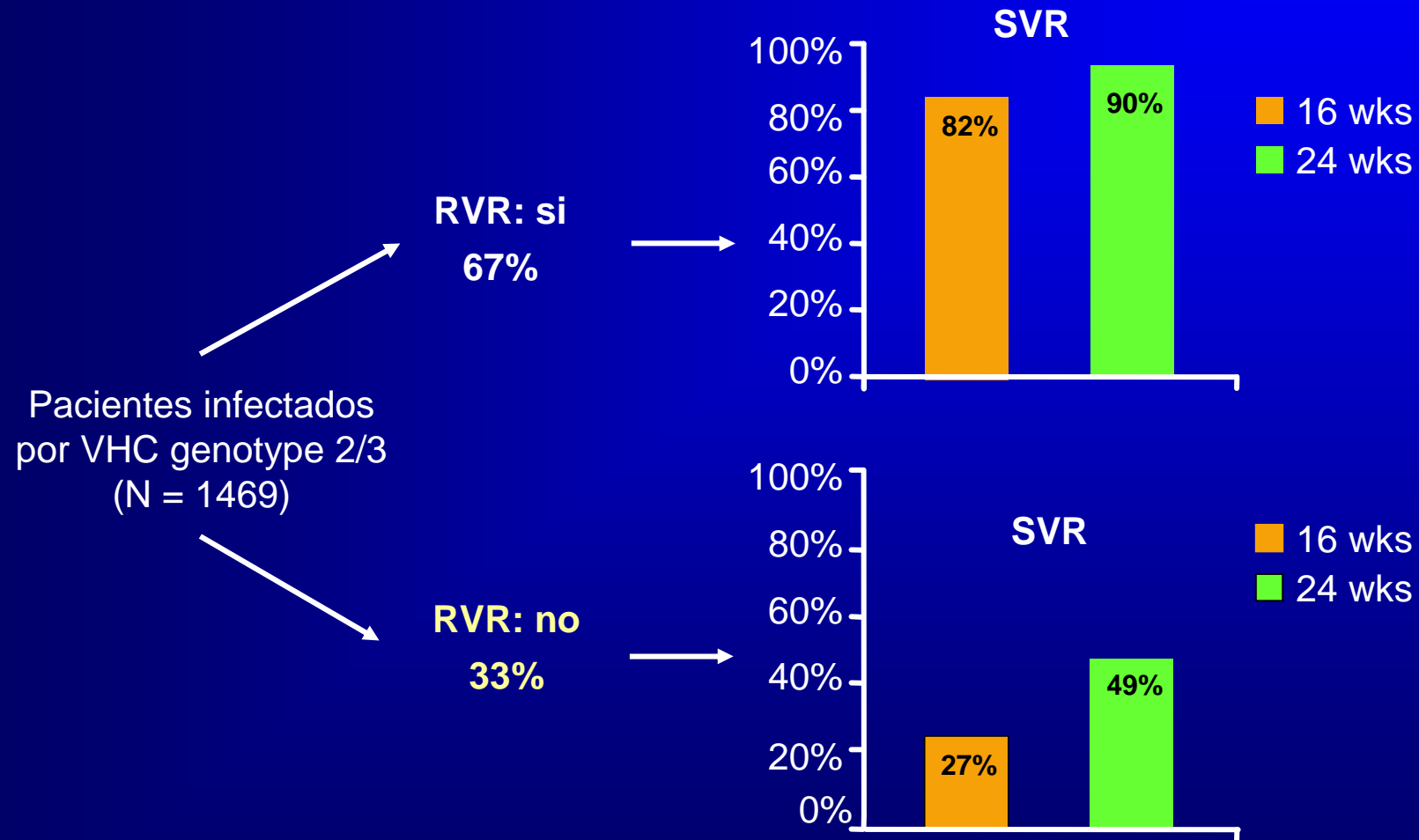
# Estudio ACCELERATE

Mayores tasas de RVS con 24 semanas frente a 16 semanas



Shiffman M, et ál. N Engl J Med. 2007;357:124 -134.

# Estudio ACCELERATE: RVS con y sin RVR



Altas tasas de RVS con una menor duración del tratamiento en pacientes con GT 3/2 que lograron la RVR con RBV ajustada al peso

Ahora es una opción en las guías de la EASL [5]

Estudio	RVS en pacientes que logran RVR (%)	
	Menor duración (semanas)	24 semanas
Von Wagner <sup>[1]</sup>	82 (16)	80
Mangia <sup>[2]</sup>	85 (12)	91
Yu <sup>[3]</sup>	100 (16)	98
Manns <sup>[4]</sup>	75 (16)	72

1. Von Wagner M, et ál. Gastroenterology. 2005;129:522-527.
2. Mangia A et ál. N Engl J Med. 2005;352: 2609-2617.
3. Yu ML, et ál. Gut. 2007;56:553-559.
4. Manns MP, et ál. J Hepatol. 2011.
5. Craxi A, et ál. J Hepatol. 2011.

# Guías EASL del tratamiento del VHC, 2011

**Para los genotipos 2 y 3 del VHC, terapia con pegIFN/RBV**

Genotipo 2 y 3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Dosis de PegIFN (semanal)	180 µg	1,5 µg/kg
Dosis de RBV (diaria)	800 mg	800 mg
• Si se anticipa respuesta baja*	15 mg/kg	15 mg/kg
Duración prevista†	24 semanas	24 semanas

\* PCR > 400.000 UI/mL, RVR (-), F3-F4

† Se pueden considerar 12-16 semanas en los pacientes que logran una RVR

# Caso clínico 1

---

- Mujer, 34 años. Pareja de ex-advp (supuesto contagio sexual)
- **Serología VHC positiva**
  - Genotipo 3b
  - PCR 380.000 UI/mL
- VHB y VIH negativas
- Hemograma normal
- Coagulación normal
- Albúmina normal
- **AST/ALT elevadas (basalx3)**
- Ecografía hepática normal
- **Biopsia hepática: F0**

# EASL 2011: recomendaciones de tratamiento

---

- Cualquier paciente naive con hepatitis C crónica por VHC puede ser candidato para inicio de tratamiento (A2)
- El tratamiento debe ser iniciado sin dilación en pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR score F3-F4) y en aquellos con fibrosis moderada (METAVIR score F2) será una decisión a considerar precozmente (B2)
- En pacientes con enfermedad leve, la indicación de iniciar tratamiento será individualizada (C2)

# Caso clínico 1

---

- Se decide iniciar terapia estándar:
    - PegIFN alfa-2a 180  $\mu$ g/semana + RBV (1000-1200 mg/día)
  - **Se verifica RVR a las 4 semanas**
  - **Mantiene RVS tras completar 24 semanas de terapia**
    - PCR-VHC < 400.000 UI/mL
    - RVR
    - F-0
- } 16 semanas ?



# Caso clínico 1

Genotipo 3

PCR < 400.00 UI/mL

RVR

F0

Disponemos de evidencias que garantizan una RVS con un tratamiento más corto en aquellos pacientes que alcanzan una RVR: 12-16 wks (62% to 94%) vs 24 wks (56% to 95%)

- Los ratios globales de recidiva superan en casi el doble: del 10 al 30% con tratamientos cortos (12-16 semanas) vs del 3-10% con la terapia a 24 semanas
- Los predictores de RVS (además de la RVR) fueron: el genotipo 2, una baja carga viral (<800.000 UI/mL) y la ausencia de fibrosis

1. Dalgard O, et al. Hepatology. 2004;40:1260-1265.
2. Mangia A, et al. N Engl J Med. 2005;352: 2609-2617.
3. Von Wagner M, et al. Gastroenterology. 2005;129:522-527.
4. Yu ML, et al. Gut. 2007;56:553-559.
5. Craxi A, et al. J Hepatol. 2011

## Caso clínico 2

---

- Varón, 50 años, ex-advp
- **Serología VHC positiva**
  - Genotipo 3b
  - PCR 900.000 UI/mL
- VHB y VIH negativas
- Hemograma normal
- Coagulación normal
- Albúmina normal
- **AST/ALT elevadas (basalx3)**
- Ecografía hepática normal
- **Biopsia hepática: Cirrosis (F4)**

## Caso clínico 2

---

- Se inicia terapia estándar:
  - PegIFN alfa-2a 180 µg/semana + RBV (1000-1200 mg/día)
- **NO SE VERIFICA RVR a las 4 semanas**
- **La PCR-ARN se negativiza a las 12 semanas**
- **Mantiene RVS tras completar 48 semanas de terapia**
  - PCR-VHC > 800.000 UI/mL
  - No se logra RVR (en la semana 4)
  - Cirrosis (F4)

24 semanas ?

# Factores que influyen en la respuesta en pacientes con genotipo 3

---

- Análisis retrospectivo de 604 pacientes infectados con VHC con genotipo 3 tratados con pegIFN/RBV
  - El 24% de los pacientes tenían cirrosis
  - El 10,6% de los pacientes tenían diabetes mellitus
- Factores asociados con una probabilidad reducida de alcanzar la RVS en el modelo multivariado de regresión
  - Cirrosis
    - O: 0,49 (IC al 95%: 0,29-0,83);  $P = 0,008$
  - Diabetes mellitus
    - O: 0,31 (IC al 95%: 0,16-0,61);  $P = 0,0006$

# EASL: Terapia guiada por la respuesta en pacientes con infección por genotipo 2/3

