

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS
VIRALES

Iria Rodríguez Osorio
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de A Coruña
iria.rodriguez.osorio@sergas.es

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

➤ VIERNES, 12 DE MAYO

17.00-17.05. Sesión de apertura. Dr. Luis E. Morano Amado. Unidad de Patología Infecciosa. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo. España.

17.05-18:45. Mesa I: Infección VIH.

Moderadores: Dr. Antonio Ocampo Hermida. Unidad de VIH. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo. España. Dr. Raúl Rodríguez. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. España.

17.05-17.25. Cribado oportunista de la infección VIH en los Servicios de Urgencia Hospitalarios. Dra. Raquel Rodríguez Calveiro. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo. España.

17.25-17.45. Cómo implementar un programa hospitalario de terapia antirretroviral long acting. Dra. María Eugenia Negro Puigmal. Unidad de VIH. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

17.45-18.05. El impacto de la robustez de la terapia antirretroviral en la práctica clínica. Dr. Josep M Llibre Codina. Unidad VIH. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

18.05-18.25. Discusión.



SEDE:
Auditorio de Afundación Vigo.
Policarpo Sanz, 24-26.
Vigo 36202

Inscripciones, enviando email a
jornadas.agidei@gmail.com

Pueden seguirnos en
Twitter: @AGIDEI_

**XVII CURSO EN AVANCES
EN INFECCIÓN VIH
Y HEPATITIS VIRALES**

Vigo, 12 y 13 de Mayo
de 2023

Coordinadores Científicos:

- Luis E. Morano Amado**
Unidad de Patología Infecciosa (UPI).
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo
- Aitana Morano Vázquez**
Servicio de Medicina Preventiva
Hospital Universitario
Gregorio Marañón. Madrid
- Henar Las Heras Miralles**
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo
- Cristina del Río Cubilledo**
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Solicitado: Interés Sanitario
Acreditación de Actividad
de Formación Continuada

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Cribado oportunista de la infección VIH en los Servicios de Urgencia Hospitalarios

¿Por qué es necesario el protocolo VIH silente?



EPIDEMIA VIGENTE



INFRADIAGNÓSTICO



DIAGNÓSTICO TARDÍO

¿Cuál es la prevalencia del VIH en los SUH*? 0,6-0,9% en Madrid (1,2)

ORIGINAL
Prevalencia y características de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticados de novo en un servicio de urgencias
Alberto Pizarro Portillo¹, Carmen del Arco Galán¹, Ignacio de los Santos Gil¹, Francisco Rodríguez Salvanés¹, Mónica Negro Rúa¹, Ana del Rey Ubago¹

DISPOSICIÓN
RESUMEN
OBJETIVOS
MÉTODOS
RESULTADOS
CONCLUSIONES

0,6% en los Servicios de Urgencias del Hospital La Princesa

Conclusión. Hubo una alta prevalencia (0,6%) de infección por VIH no diagnosticada entre los pacientes atendidos en urgencias, los cuales mostraron una alta aceptación para realizar una serología VIH de manera rutinaria y universal. Estos resultados aconsejan mejorar las estrategias de detección de infección oculta por VIH. (14)

0,9% en los SUH* de los Hospitales Gregorio Marañón y Ramón y Cajal vs. 0,2% en Atención Primaria (0,3% en población general)

Results (15)

The DRIVE program included 5,329 participants, of which 51.2% reported at least one positive answer in the questionnaire. The estimated HIV testing coverage was significantly higher in the DRIVE program than in the routine clinical practice (7.17% vs. 0.96%, $p < 0.001$), and was better in the primary care center than in the emergency department with the two strategies. Twenty-two HIV-positive people were identified, with a rate of **8.6% in the emergency department vs. 2.2% in the primary care center** ($p = 0.001$). A higher rate of new

*SUH: Servicios de Urgencia Hospitalaria

(1)Pizarro Portillo A, et al. Prevalencia y características de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticados de novo en un servicio de urgencias Emergencias 2016;28:313-319 (2)Gomez-Ayerbe C, Martinez-Sanz J, Murriel A, Perez Elias P, Moreno A, Barea R, et al. (2019) Impact of a structured HIV testing program in a hospital emergency department and a primary care center. PLoS ONE 14(8): e0220375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220375>

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Cribado oportunista de la infección VIH en los Servicios de Urgencia Hospitalarios

Oportunidades diagnósticas perdidas en infección por VIH 28% de las Oportunidades de diag. Perdidas en Urgencias (1)



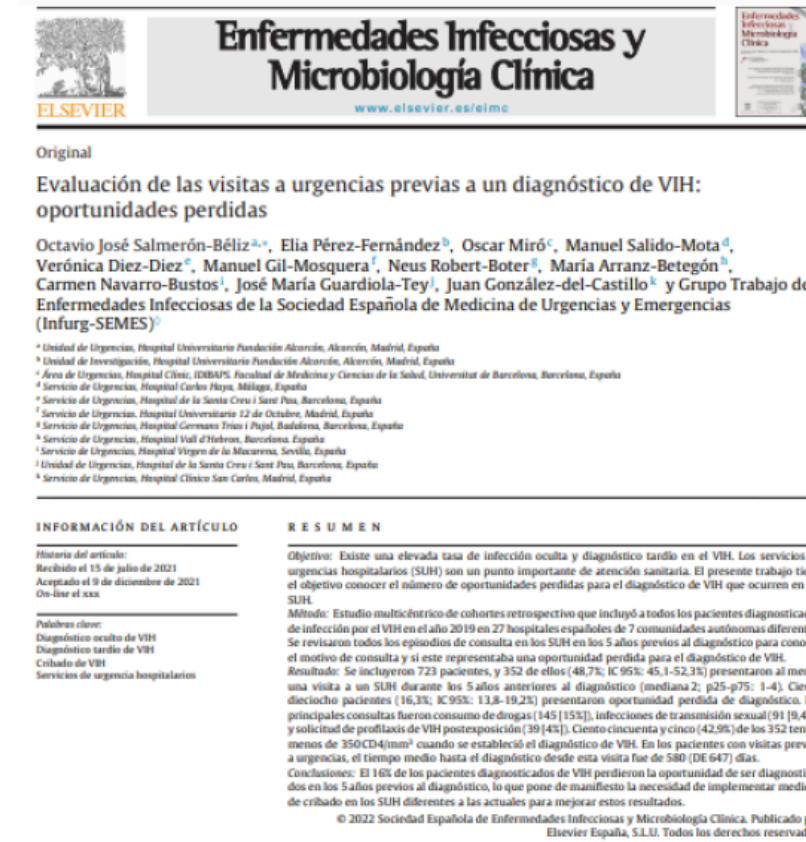
- 428 nuevos diagnósticos de infección por VIH/sida en Aragón en el periodo 2011-2015
 - Generaron un total de 7.475 consultas en los 3 años previos al diagnóstico
 - El **12,2%** (911) de esas consultas se realizaron en Urgencias
 - De media, **2 visitas en urgencias por cada paciente durante los 3 años previos al diagnóstico.**
- Factores de riesgo asociados a la presencia de Diagnóstico Tardío en la infección VIH/SIDA:
 - Existe 2 veces más riesgo de comenzar con DT si se realiza alguna visita a urgencias con respecto a no acudir ninguna vez.

La pérdida de oportunidades diagnósticas representa el punto clave para cambiar el curso de la epidemia y disminuir la expansión de la misma

*ODP: oportunidades de diagnóstico perdidas

(1) Gargallo-Bernada, et al. Oportunidades perdidas en el diagnóstico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en la Comunidad de Aragón. Importancia del diagnóstico tardío. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(2):100-108 DOI: 10.1016/j.eimc.2018.03.007

Evaluación de las visitas a Urgencias previas a un diagnóstico de VIH: Oportunidades perdidas



- 723 pacientes diagnosticados VIH en 2019, 27 hospitalares
- Episodios de consulta previa en SUH en 5 años previos.
- Motivo de consulta → ODP
- 352 asistencias, 118 ODP
- Tiempo medio desde visita a Diagnóstico, 580 días
- **16% de los pacientes diagnosticados, perdieron la oportunidad diagnóstica en los 5 años previos.**

TAKE HOME MESSAGES

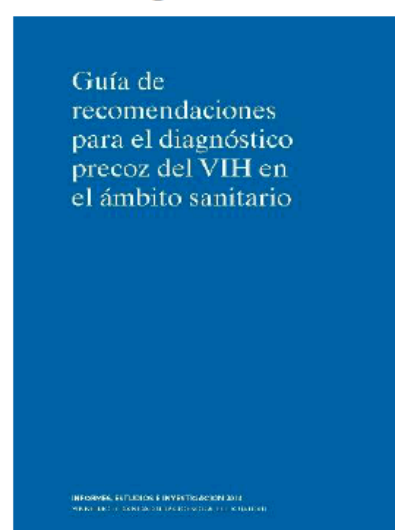
XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Cribado oportunista de la infección VIH en los Servicios de Urgencia Hospitalarios

Es urgente desarrollar estrategias que aumenten el número de diagnósticos ⁽¹⁾

2014

En los Servicios de Urgencias se realizará la prueba con criterios clínicos compatibles (>50 entidades clínicas) o cuando el paciente presente alguna exposición de riesgo ⁽²⁾



Recomendaciones para el diagnóstico precoz del Ministerio de Sanidad⁸

2020

Documento Consenso SEMES que recomienda solicitar serología en 6 entidades clínicas de alta prevalencia de VIH y alta frecuentación en urgencias ⁽³⁾



Recomendaciones dirigidas a los servicios de urgencias para el diagnóstico del VIH⁹

2021

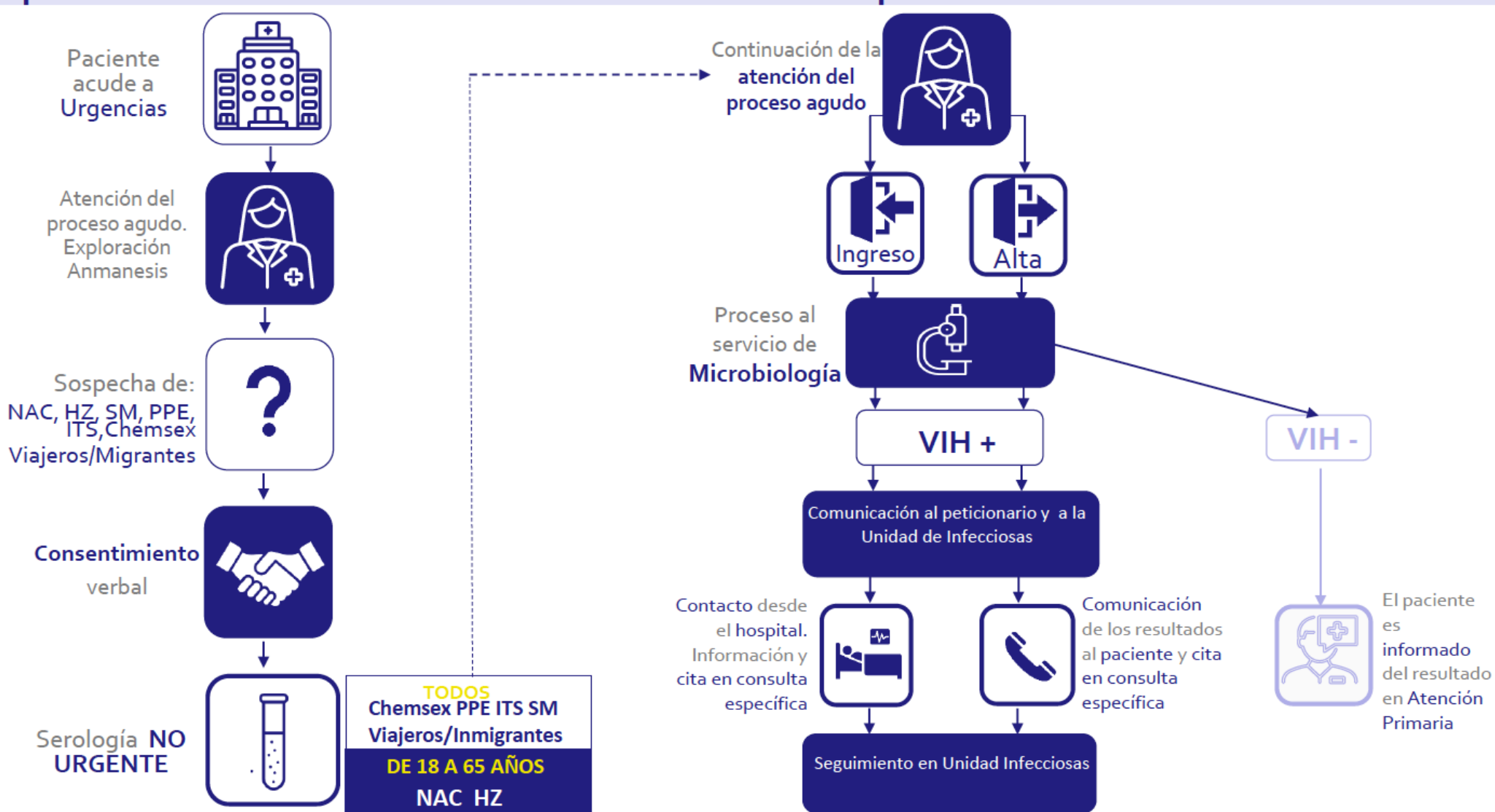
<https://dejatuhuella.semes.org>



>90 hospitales españoles participan del Proyecto DEJATUHUELLA de SEMES ⁽⁴⁾

[1] S. Moreno et al. Detección temprana Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018; 36(Supl 1):35-39 DOI: 10.1016/S0213-005X(18)30245-3. [2] Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario. INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2014. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. [3] González del Castillo J, Burillo G, Cabello A, Curran A, Jaloud Saavedra E, Malchair P, et al. Recomendaciones dirigidas a los servicios de urgencias para el diagnóstico precoz de pacientes con sospecha de infección por VIH y su derivación para su estudio y seguimiento. Emergencias. 2020;32:416-26. [4] dejatuhuella.semes.org

Propuesta de circuito de derivación de pacientes



TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Cribado oportunista de la infección VIH en los Servicios de Urgencia Hospitalarios

Revista Española de Quimioterapia
doi:10.37201/req/085.2022 - Advance Access published January 16, 2023

Official journal of the Spanish Society of Chemotherapy

Original

Óscar Miró^{1,2,4*}
Emilia Miró^{2,3,4*}
Míriam Carbó¹
Míreia Saura⁵
Alexis Rebollo⁶
Rocío de Paz⁷
Josep Maria Guardiola⁸
Alejandro Smithson⁹
Daniel Iturriza¹⁰
Cristina Ramió Lluch¹¹
Connie Leey¹²
José Ignacio Ferro¹³
Alberto Villamor^{2,4,14}
Emili Gené^{4,13}
en representación del grupo de trabajo "Urgències VIHgila"

Detección en urgencias de infección por VIH en pacientes que consultan por condiciones potencialmente relacionadas con infección oculta: Resultados iniciales del programa "Urgències VIHgila"

¹Área de Urgencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España
²Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, España
³Enfermería, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España
⁴Societat Catalana de Medicina d'Urgències i Emergències (SoCMUE), Barcelona, España
⁵Servicio de Urgencias, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, España
⁶Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
⁷Servicio de Urgencias, Hospital del Mar, Barcelona, España
⁸Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
⁹Servicio de Urgencias, Hospital Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

Según circunstancia de la solicitud

Según circunstancia de la solicitud	N	%
Incluida en el Documento de Consenso	2.841	32 (1,13)
Solicitud de profilaxis post-exposición	1.183	5 (0,42)
Sospecha de infección de transmisión sexual	660	6 (0,91)
Neumonía comunitaria (18-65 años)	610	13 (2,13)
Síndrome monoucleósico	230	5 (2,17)
Herpes zóster (18-65 años)	131	1 (0,76)
Práctica de chemsex	27	2 (7,41)
No incluida en el Documento de Consenso	2.266	16 (0,71)
Total	5.107	48 (0,94)

Tabla 3 Motivos de solicitud en los 48 casos diagnosticados de VIH en urgencias

Motivo de solicitud de serología VIH en urgencias	Diagnósticos realizados N	Seroprevalencia %
Neumonía comunitaria (18-65 años)	13	2,13
Sospecha de infección de transmisión sexual	6	0,91
Solicitud de profilaxis post-exposición	5	0,42
Síndrome monoucleósico	5	2,17
Fiebre de origen desconocido	5	2,50
Práctica de chemsex	2	7,41
Fiebre y poliartralgias o poliartritis	2	7,41
Alteración conductual/confusión/encefalopatía	2	3,45
Herpes zóster (18-65 años)	1	0,76
Estudio post-exposición laboral	1	0,38
Hepatitis aguda	1	0,72
Agresión sexual	1	1,45
Adenopatía	1	2,00
Consumo - Intoxicación por drogas de abuso	1	2,04
Plaquetopenia	1	2,13
Disfagia - Amigdalitis - Lesiones cavidad oral	1	2,94
Relaciones sexuales de riesgo (no incluye chemsex ni PPE)	1	3,57
Linfopenia	1	10,00
Total	48	0,94

18

OBJETIVOS ALCANZADOS POR LA RED A NIVEL NACIONAL

901 • Diagnósticos VIH

Reto 2023
Queremos alcanzar nuevamente otros 600 diagnósticos de VIH desde las urgencias de nuestros hospitales y, con tu ayuda, podremos conseguirlo.

Deja tu huella y, ante síntomas asociados, pide una serología de VIH.

"Desde el inicio del programa dejatu huella hemos diagnosticado a 757 personas con VIH y realizado más de 100.000 serologías. Se han evitado hasta 3.000 nuevas infecciones, el reto del 2022, con los datos disponibles de septiembre, estaba superado ¿nos ayudas a alcanzar el reto de este año?"

Servicios de Urgencias de Hospitales Españoles que participan en este proyecto

Indicador	2021	2022
Hospitales involucrados	121	
Serologías solicitadas	24.141	42.672
Nuevos diagnósticos	287	614
Tasa de positividad sobre serologías realizadas	1,19%	1,44%
Diagnósticos evitados	R ₀ -2 1.802	R ₀ -4 3.604

17

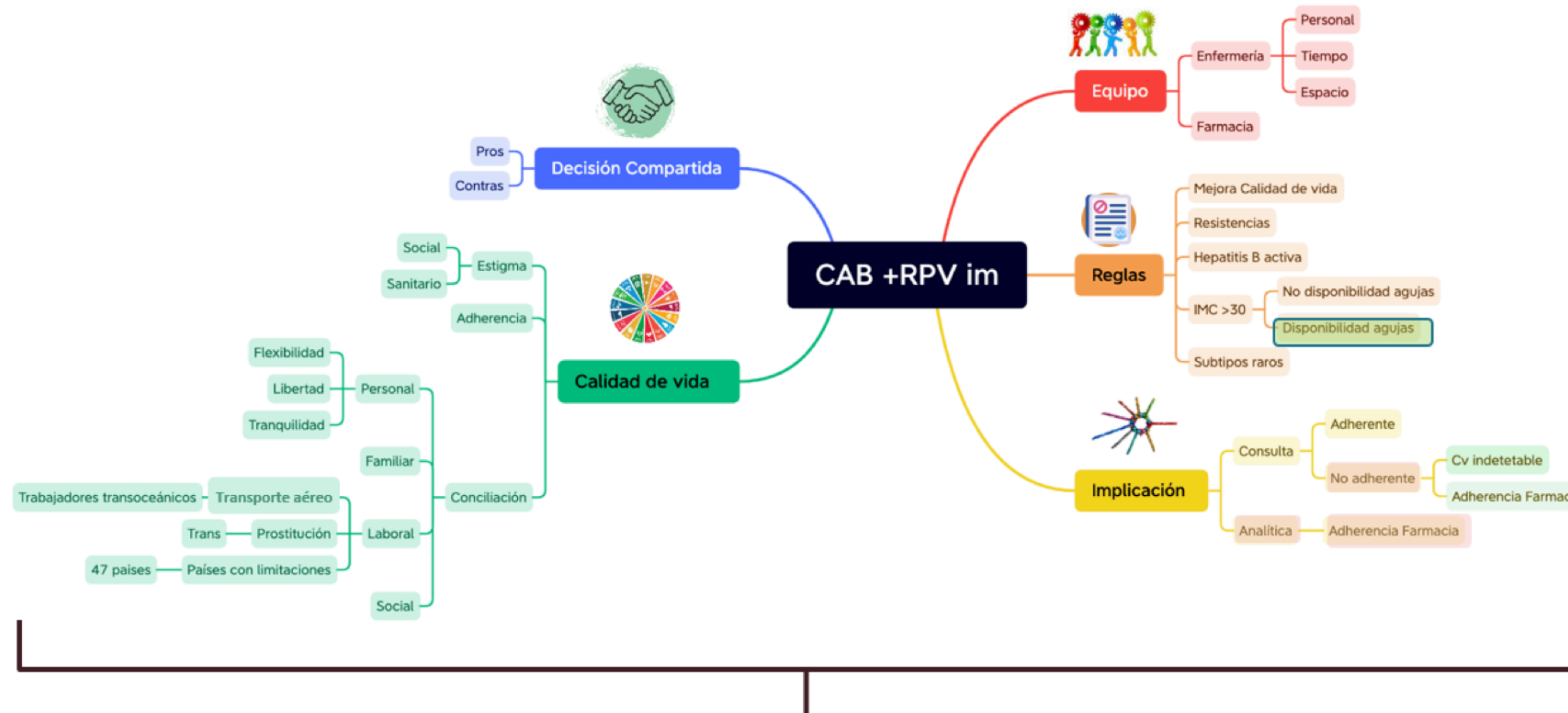
TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Cómo implementar un programa hospitalario de terapia antirretroviral long acting



¿Qué debemos plantearnos?

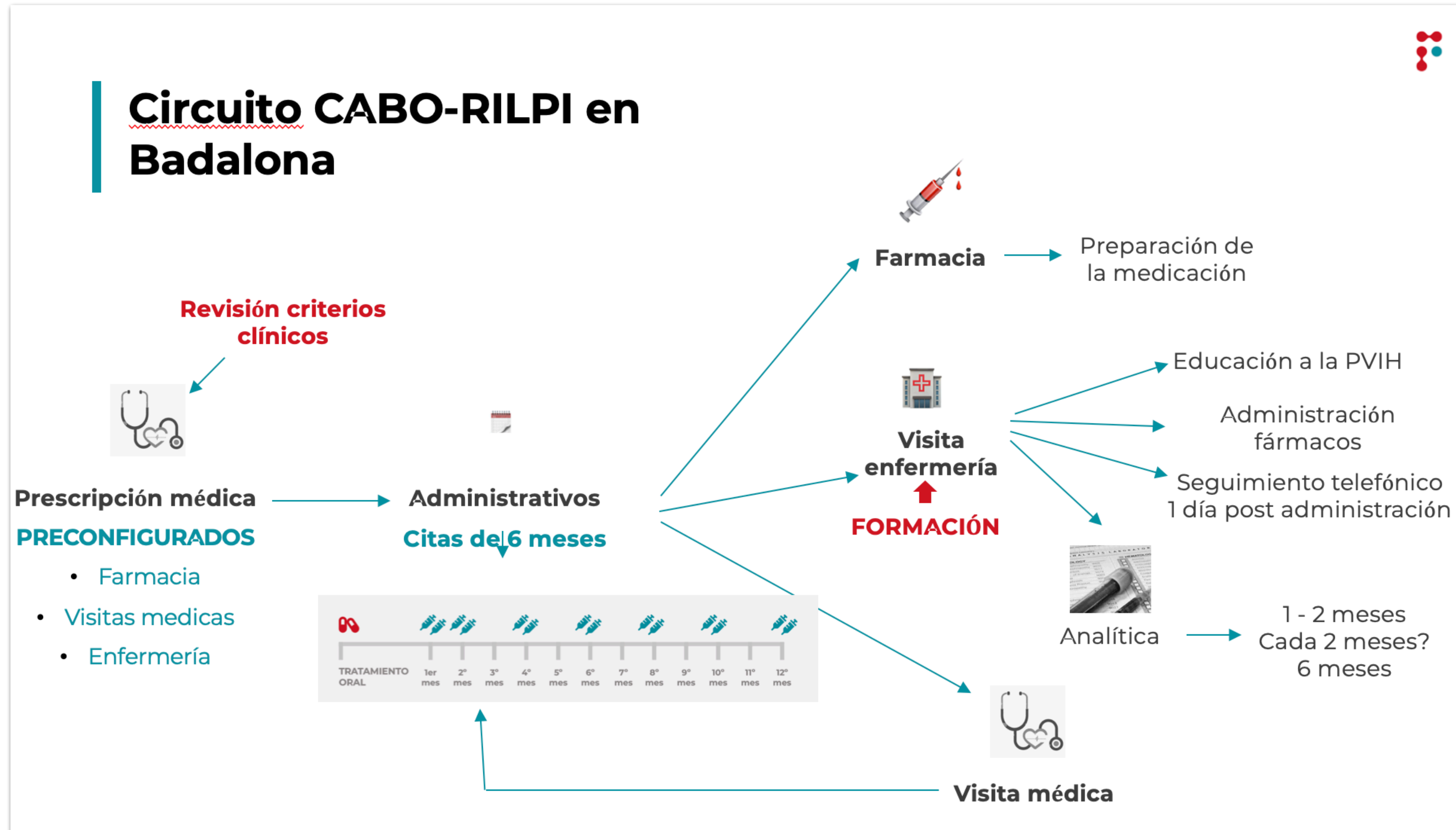


ATENCIÓN PERSONALIZADA

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Cómo implementar un programa hospitalario de terapia antirretroviral long acting



TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

El impacto de la robustez de la terapia antirretroviral en la práctica clínica

Barrera frente a la resistencia: una característica favorable de un régimen en cualquier situación.



“El desarrollo de resistencia a antiretrovirales del VIH es un **efecto adverso en gran parte irreversible**, que condiciona las opciones futuras de tratamiento.”

- Con una correcta **elección de la pauta de TAR** podemos minimizar o incluso evitar su aparición.
- **Su importancia a menudo está infravalorada** en guías de TAR y en los propios ensayos clínicos por escasa regulación de las agencias del medicamento en la definición de PDVF, qué muestras y de qué participantes se van a genotipar.

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

El impacto de la robustez de la terapia antirretroviral en la práctica clínica

ONCEMRK: Resistance Testing in PDVF

- 6.8% of subjects in each treatment group had PDVF (VL >40 c/mL X 2)
- Resistance testing required VL at least 500 c/mL.
 - RAL QD group: 14 subjects tested, 9 had no resistance or failed testing (...n=)
 - 5 (0.9%) had documented resistance (including RAL resistance in 4)
 - All with CD4 <200 cells, most with VL >100.000 c/mL.

	Failure Type/Time	RAL	FTC	TDF	Comments
1	NR / wk 24	V151I, N155H	M184V	-	
2	NR / wk 24	N155H	M184M/I/V	-	BL RNA >10 ⁶ , CD4 <20 Resistance test wk 48
3	NR / wk 24	L74M, E92Q	M184V	-	BL RNA >10 ⁶ , CD4 <20
4	RB / wk 16	N155H, I203M	M184V	-	Resistance test wk 36
5	RB / wk 24	-	V118I, M184M/I/V	-	Resuppressed

NR = non-response, RB = rebound.

- RAL BID group: 3 subjects tested – 2 had no resistance; 1 failed all testing

Resistance rates in other large RAL BID studies (STARTMRK, ACTG 5257): 2-3% for any resistance and 1.4-1.8% for Integrase resistance.

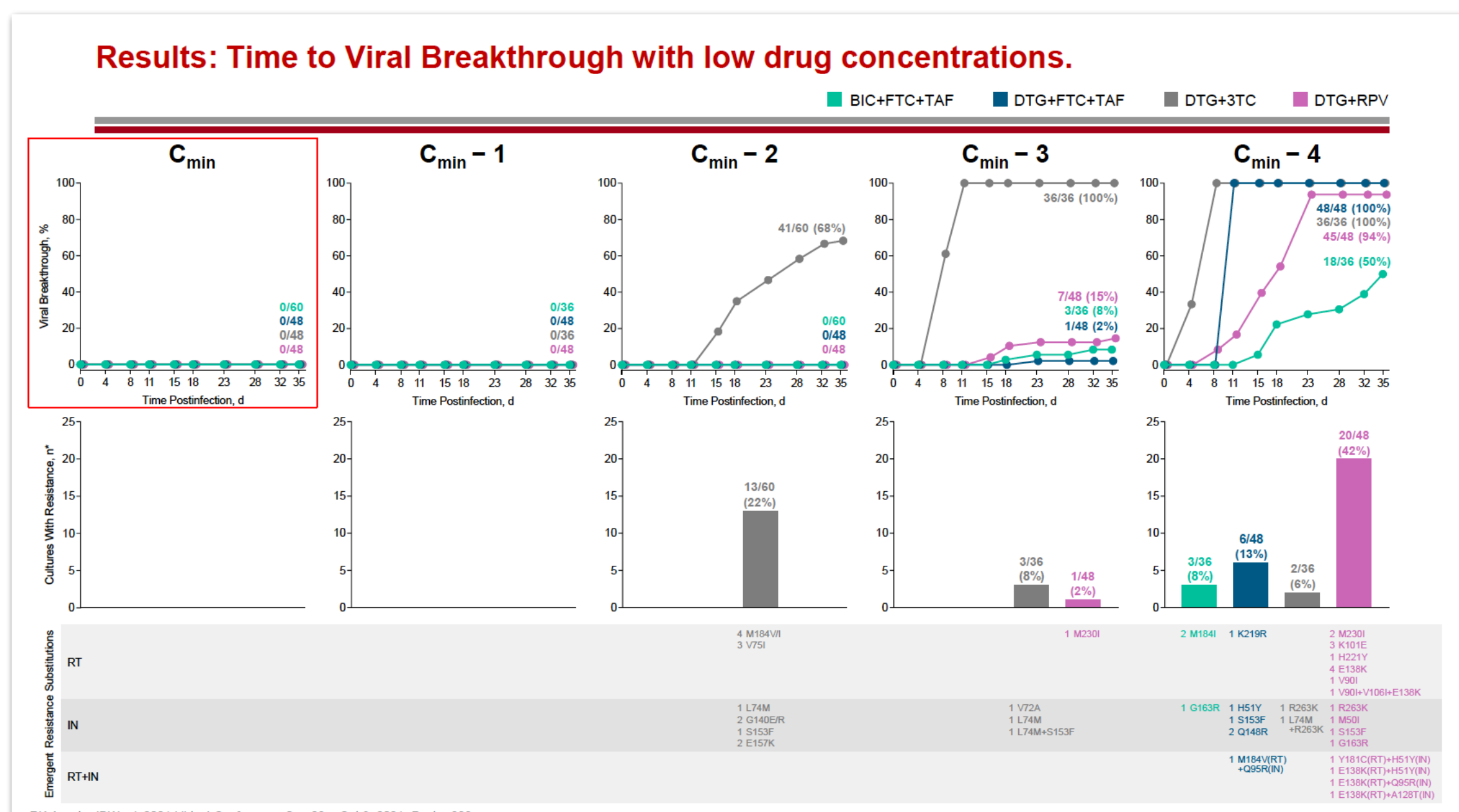
BIC/F/TAF, DTG + F/TAF or DRV/c/F/TAF positioning in ALL treatment guidelines

- Preferred regimen in ALL guidelines with no restrictions or caveats (BIC/F/TAF).
 1. Specifically recommended in **immediate ART initiation**.
 2. Specifically recommended in **low-level viremia**.
 3. Specifically recommended in **subjects infected on PrEP** with TDF/FTC.
 4. Specifically recommended in **switch in subjects with archived NRTI resistance**.

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

El impacto de la robustez de la terapia antirretroviral en la práctica clínica



Strategies aimed at reducing the risk/consequences of VF with CAB + RPV Q8W despite proper prescription

- Longer needle (5 cm) in people with obesity (BMI >30)
- Frequent VL monitoring: every 8 weeks (ATLAS 2M and SOLAR, BHIVA guidelines¹)
- VL monitoring in all unplanned missed visits and delayed dosing of LA CAB and RPV (DHHS²)
- Reducing the risk of archived NNRTI or IN mutations:
 - Baseline proviral DNA in PBMCs: IAS/USA Guidelines, MSC Español (AEMPS, IPT)
 - Excluding subjects exposed to NNRTIs: SOLAR
- Identifying subjects with low RPV/CAB through levels and switching them off Q8M

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

El impacto de la robustez de la terapia antirretroviral en la práctica clínica

B/F/TAF Studies 1844, 1878, 4030, 4449, and 1474 (Virologically Suppressed)

Prevalence and Risk Factors for Pre-existing M184V/I

Pooled analysis on prevalence and risk factors for pre-existing M184V/I among virologically suppressed clinical trial participants and the impact of pre-existing M184V/I on virologic outcomes after switching to B/F/TAF (n=1545)

- Of the 132 participants with M184V/I detected, 77% had other resistance mutations

M184V/I with Other Mutations (N=101)	
+ NNRTI-R	52%
+ Other NRTI-R	47%
+ TAMs	40%
+ PI-R	20%
+ Primary INSTI-R*	4%

Risk Factors for Pre-Existing M184V/I†	OR (95% CI)	p-value
History of Non-M184V/I NRTI resistance	4.6 (2.9, 7.3)	< 0.001
History of NNRTI resistance	2.8 (1.9, 4.2)	< 0.001
Black race (vs non-Black)	2.6 (1.7, 4.0)	< 0.001
History of PI resistance	1.9 (1.1, 3.3)	0.029
CD4 <500 cells/μL (vs ≥500)	1.6 (1.0, 2.4)	0.035
Hispanic ethnicity	1.8 (1.1, 3.0)	0.014
HIV status: symptomatic or AIDS (vs asymptomatic)	1.7 (1.1, 2.8)	0.024
Time since ART start (per year)	1.1 (1.1, 1.1)	< 0.001

M184V/I at baseline was associated with resistance (non-M184V/I NRTI, NNRTI, or PI), Black race, CD4 count <500 and a longer ART duration

Switch ART recommendation with archived NRTI resistance



Similar results have been seen with switches to BIC/FTC/TAF in people with resistant virus.^{43,44} Preexisting M184V/I mutations had no effect on efficacy in this setting.⁴⁵ In addition, prospective studies of people with treatment failure show high rates of viral suppression with dolutegravir plus 2 nRTIs,^{46,47} implying that this regimen would maintain suppression regardless of nRTI resistance. By contrast, switches to first-generation INSTIs (raltegravir

En los pacientes con MR a ITIAN previas se ha comprobado que los cambios a BIC/FTC/TAF, DTG+FTC/TAF o DTG/3TC/ABC pueden mantener la eficacia virológica, especialmente en PVV con CVP suprimida previa al cambio durante más de seis meses^{12,13}. Las combinaciones de TAF/FTC/DRV/c + DTG o TAF/FTC/BIC + DRV/c¹⁴, con

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

➤ VIERNES, 12 DE MAYO

18.55-19.55. Mesa II: Alteraciones metabólicas NAFLD/MALFD en el paciente con VIH

Moderadores: *Dra. Celia Miralles Alvarez. Unidad de Patología Infecciosa. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo. España. Dr. Javier de la Fuente. Servicio de Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo. España.*

18.55-19.15. Diagnóstico, prevención y manejo terapéutico del NAFLD/MALFD en las personas con infección VIH. Dr. Álvaro Mena de Cea. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de A Coruña (CHUAC). A Coruña. España.

19.15-19.35. Tolerabilidad y seguridad a largo plazo del tratamiento antirretroviral. Dr. José Luis Casado. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

19.35-19.55. Discusión.

19.55-20.20. Conferencia Inaugural.

Moderadores: *Dr. Miguel Santalices Vieira. Presidente del Parlamento de Galicia. Dr. Martín Rubianes. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo. España.*

La medicina en la obra literaria de Álvaro Cunqueiro. Dr. José María Eirós Bouza. Catedrático de Microbiología de la Universidad de Valladolid. Valladolid. España.



SEDE:
Auditorio de Afundación Vigo.
Policarpo Sanz, 24-26.
Vigo 36202

Inscripciones, enviando email a
jornadas.agidei@gmail.com

Pueden seguirnos en
Twitter: @AGIDEI_

**XVII CURSO EN AVANCES
EN INFECCIÓN VIH
Y HEPATITIS VIRALES**

Vigo, 12 y 13 de Mayo
de 2023

Coordinadores Científicos:

Luis E. Morano Amado
Unidad de Patología Infecciosa (UPI).
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Aitana Morano Vázquez
Servicio de Medicina Preventiva
Hospital Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

Menar Las Heras Miralles
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Cristina del Río Cubilledo
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

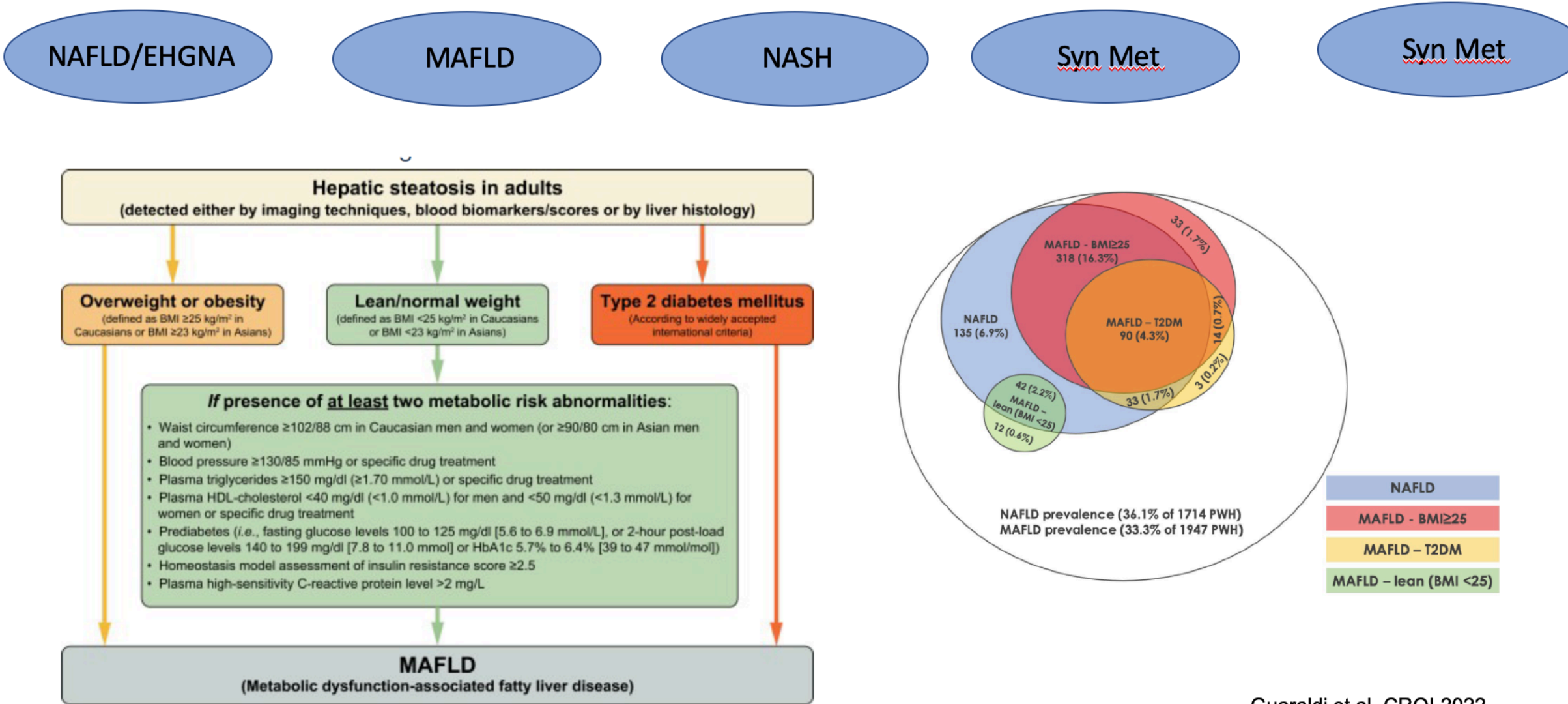
Solicitado: Interés Sanitario
Acreditación de Actividad
de Formación Continuada

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Diagnóstico, prevención y manejo terapéutico del NAFLD/MAFLD en las personas con infección VIH

¿De qué estamos hablando?



Magnitud del problema

Prevalence and characteristics of NAFLD and fibrosis in people living with HIV monoinfection: a systematic review and meta-analysis

Background
People living with HIV (PLWH) are at increased risk for NAFLD

Key Findings
43 studies 8230 patients

Potential NAFLD risk factors
HIV vs Traditional

Prevalence estimates:

On imaging:
NAFLD: 33.9% (CI: 29.6%-38.3%)
Fibrosis (≥ 7.1 kPa): 12% (CI: 10%-14.1%)

On Biopsy:
Fibrosis (\geq F2 on histology): 23.3% (CI: 14.9%-32.7%)
NASH: 48.7% (CI: 34.3%-63.3%)

Prevalence of NAFLD, NASH and fibrosis are unknown

Clinical Gastroenterology and Hepatology

Kalligeros M et al, 2023

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Diagnóstico, prevención y manejo terapéutico del NAFLD/MAFLD en las personas con infección VIH

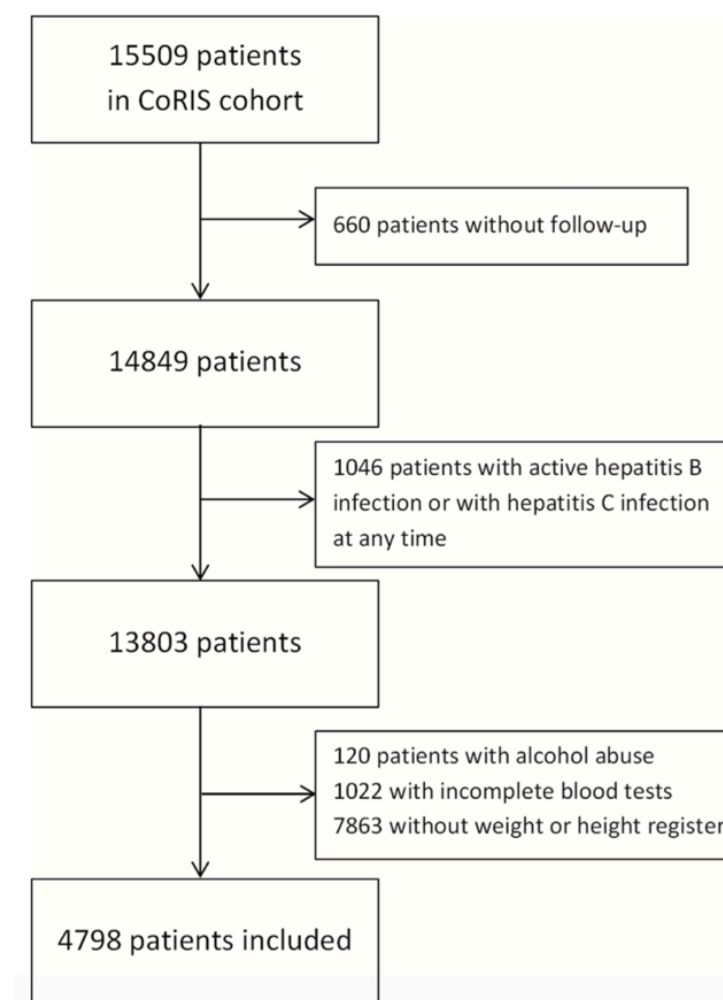
Magnitud del problema

Original article

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in a multicentre cohort of people living with HIV in Spain.

Jordi Navarro^{a,b,*}, Adrian Curran^{a,b,*}, Berta Raventós^{b,c}, Jorge García^{a,b}, Paula Suanzes^{a,b}, Vicente Descalzo^{a,b}, Patricia Álvarez^{a,b}, Nuria Espinosa^d, Marisa Luisa Montes^e, Inés Suárez-García^f, Concha Amador^g, Roberto Muga^g, Vicenç Falcó^{a,b}, Joaquín Burgos^{a,b}, on behalf of the Spanish HIV Research Network (CoRIS)

NAFLD (HSI >36) → 30,5%
Fibrosis significativa (NFS >0.675) → 1,1%

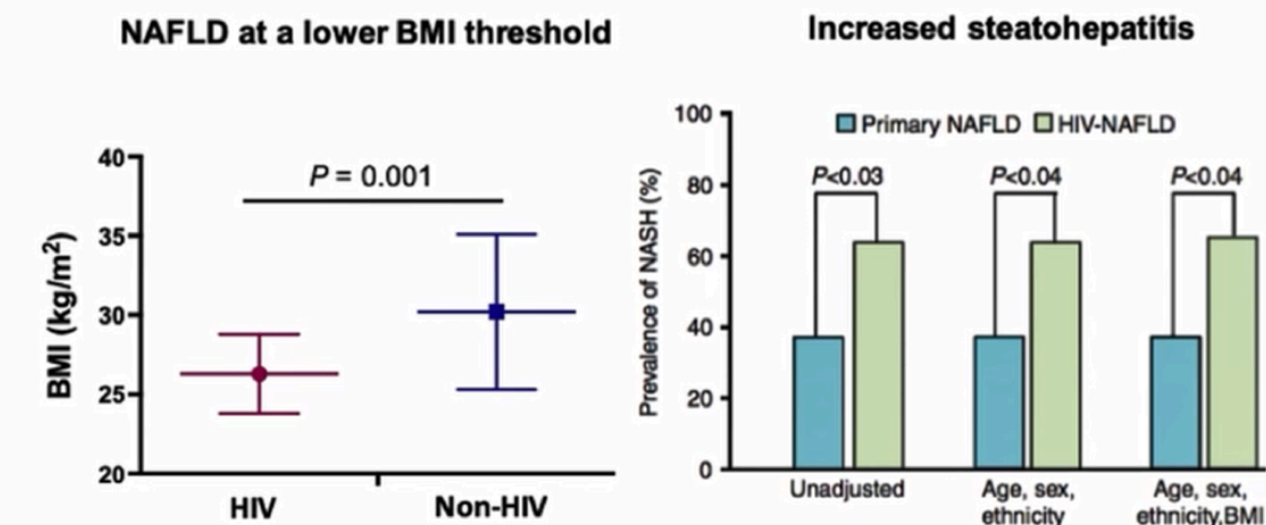


European Journal of Internal Medicine 110 (2023) 54–61

NAFLD en PLWH se presenta con un IMC menor

NAFLD is Exaggerated in HIV

HIV as a disease model of accelerated NAFLD progression



Vodkin, I., Valasek, M.A., Bettencourt, R., Cachay, E. and Loomba, R. (2015), Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 368-378. <https://doi.org/10.1111/apt.13052>

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

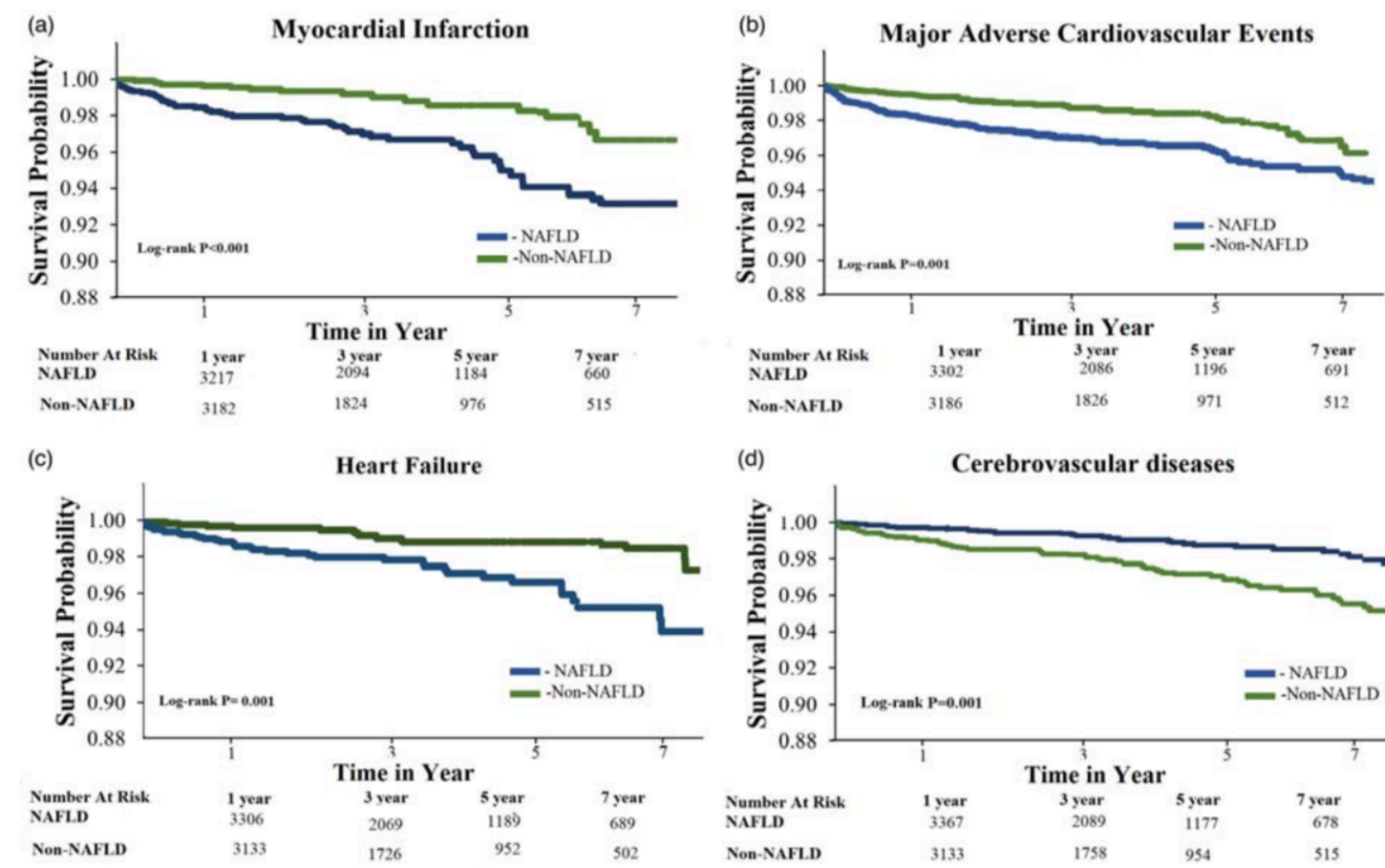
Diagnóstico, prevención y manejo terapéutico del NAFLD/MAFLD en las personas con infección VIH

Mortalidad EHGA

AIDS, Publish Ahead of Print

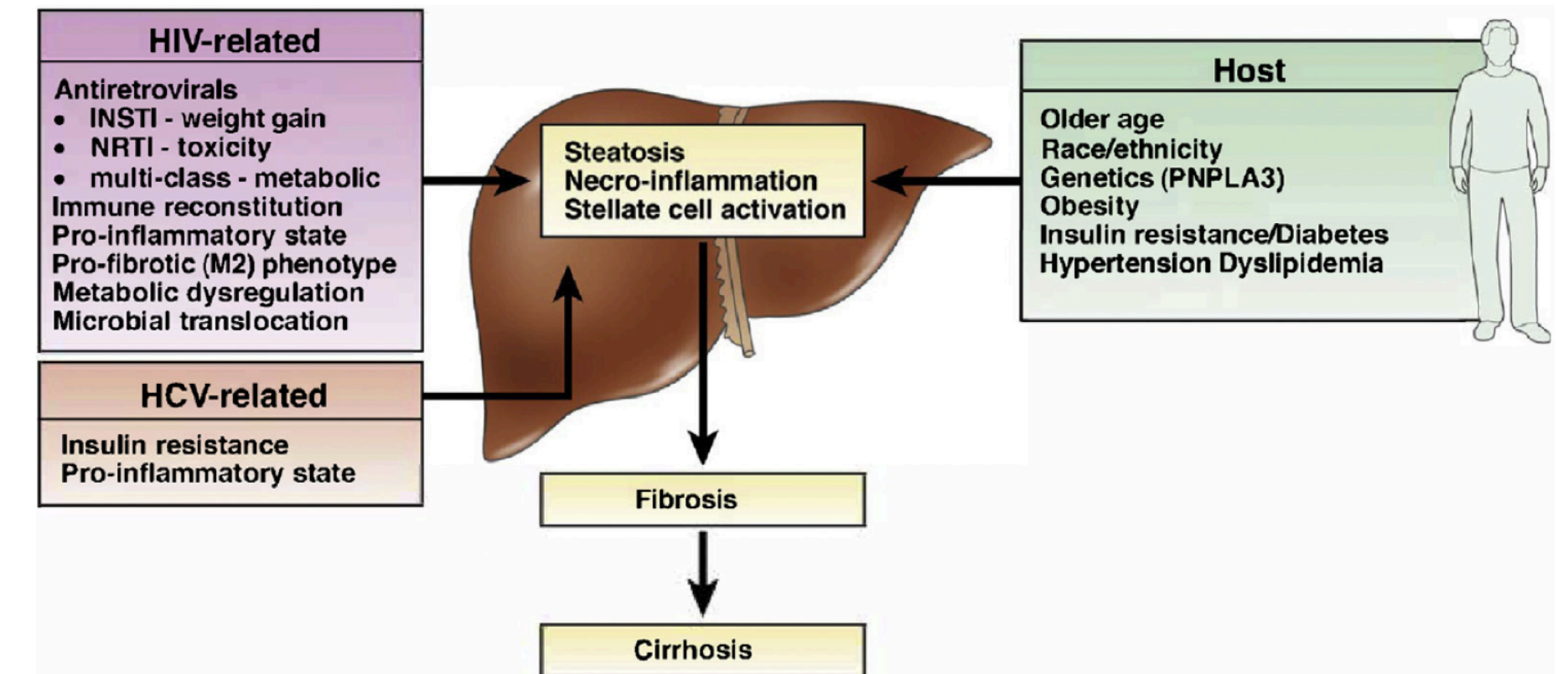
DOI: 10.1097/QAD.0000000000003537

Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes Among Persons living with HIV and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicenter Matched Cohort Study



Krishnan A et al

NAFLD en PVVIH



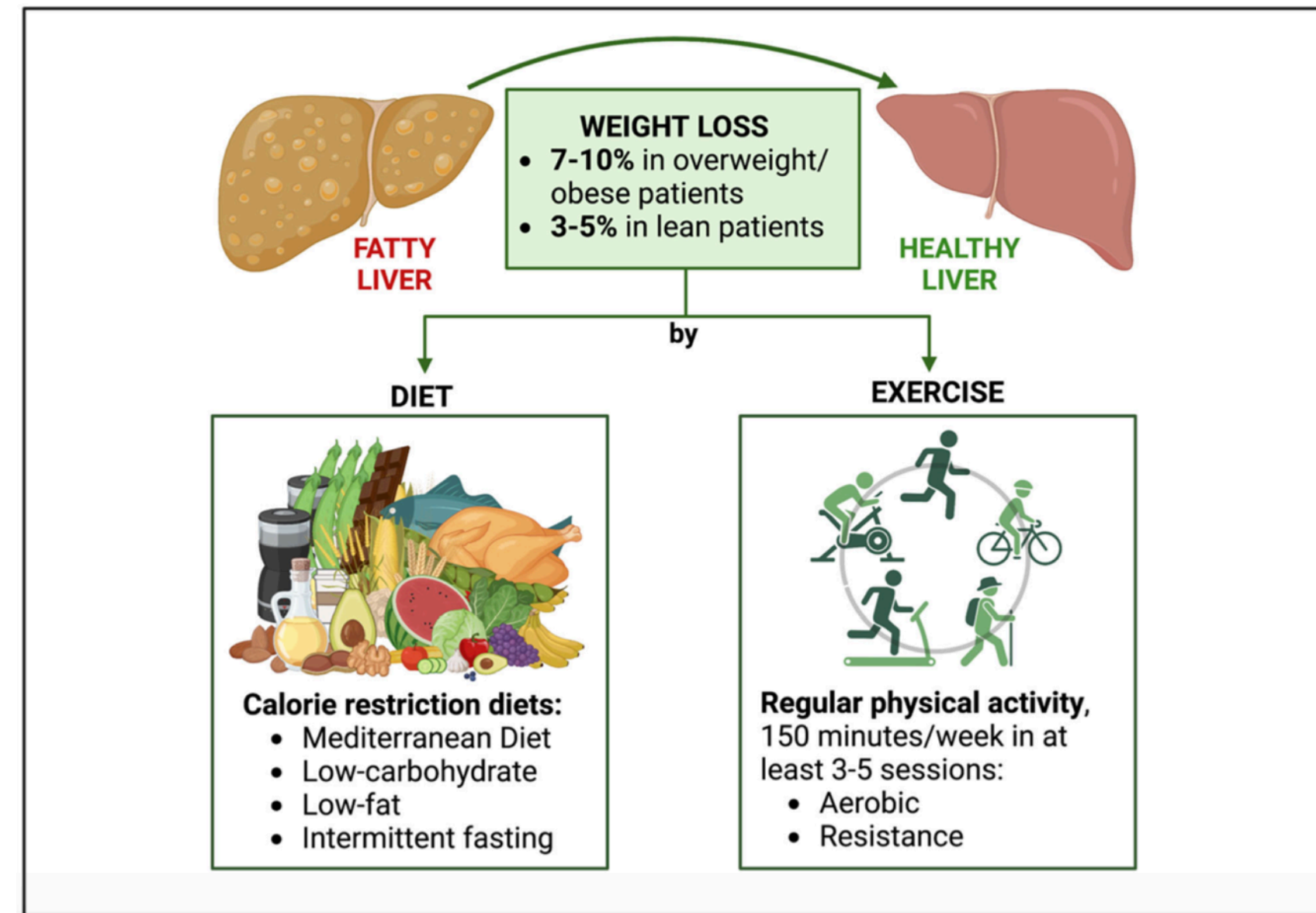
Lake et al, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20:256

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Diagnóstico, prevención y manejo terapéutico del NAFLD/MAFLD en las personas con infección VIH

Prevención y tratamiento



Nutrients 2023, 15, 1990. <https://doi.org/10.3390/nu15081990>

¿Papel del TAR?

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkab157

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Liver stiffness change with HCV cure in HIV-infected patients on non-nucleoside analogues

A. Gonzalez-Serna¹, A. Corma-Gomez¹, F. Tellez², S. Garcia-Martin³, A. Rivero-Juarez⁴, M. Frias⁴, F. J. Vera-Mendez⁵, I. De los Santos⁶, D. Merino⁷, L. Morano⁸, A. Imaz⁹, C. Galera¹⁰, M. Serrano¹¹, J. Macias¹² and J. A. Pineda^{13*}

CHANGES IN LIVER STEATOSIS AFTER SWITCHING FROM EFAVIRENZ TO RILPIVIRINE AMONG HIV-INFECTED PATIENTS: THE RIFLE STUDY

Sayago, C; Macias, J; Conde M; Merchante, N; Gómez-Mateos, J; Pineda, JA.
Unit of Infectious Diseases and Microbiology, Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain

RPV ACTIVATES STAT1 IN STELLATE CELLS TO REGULATE LIVER INJURY IN PLWHIV AND NAFLD

• Maria Luisa Montes¹, Carmen Busca¹, Angela B. Moragrega², Nadezda Apostolova², Antonio Oliveira¹, Luz Martin Carbonero¹, Eulalia Valencia¹, Victoria Moreno¹, Jose I. Bernardino¹, Ignacio Perez-Valero¹, Juan González-García¹, Juan V. Esplugues², Jose R. Arribas¹, Ana Blas-García²

¹ Hospital La Paz Institute for Health Research, Madrid, Spain.
² Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, VALENCIA, Spain |

Nothing to declare

Hepatology

ORIGINAL ARTICLE

Rilpivirine attenuates liver fibrosis through selective STAT1-mediated apoptosis in hepatic stellate cells

Alberto Martí-Rodrigo,¹ Fernando Alegre,^{1,2} Ángela B Moragrega,¹ Francisco García-García,³ Pablo Martí-Rodrigo,¹ Anabel Fernández-Iglesias,⁴ Jordi Gracia-Sancho,^{4,5} Nadezda Apostolova,¹ Juan V Esplugues,^{1,2} Ana Blas-García¹

Determinants of liver steatosis in people living with HIV on antiretroviral therapy

Riebensahm C^{1,2}, Berzigotti^{3,4}, Surial B¹, Günthard H^{5,6}, Tarr, P.E.⁷, Furrer H¹, Rauch A¹, Wandeler, G^{1,8}, Swiss HIV Cohort Study

CROI 2022 (poster)

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Tolerabilidad y seguridad a largo plazo del tratamiento antirretroviral

más diagnóstico, más tratamiento, y eficacia....
asociada a calidad de vida del paciente VIH



*Adapted from: UNAIDS. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at http://unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. Accessed on 25 April 2016

Toxicidad/Intolerancia en dos vías

Temprana o aguda

- Metabólica (lípidos)
- Gastrointestinal (diarrea)
- Alergia, efectos SNC



- **Tolerancia** inmediata mala
- Relación temporal
- Impacto en adherencia
- **Asociada a fármaco/familia específico**
- Más causa de cambio !!! O más claro

Largo plazo, acumulativa, inicio tardío

- Riesgo cardiovascular, DM
- Renal, Hueso, metabolismo



- En tratamientos bien tolerados
- Relaciones menos establecidas
- **Influencia de edad y otros factores (HTA, ..)**
- ¿Hay que valorar ventajas e inconvenientes del cambio?

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Tolerabilidad y seguridad a largo plazo del tratamiento antirretroviral



Daily statin reduces the risk of cardiovascular disease in people living with HIV, large NIH study finds

A planned interim analysis of data from the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE) study found that participants who took pitavastatin calcium, a daily statin, **lowered their risk of major adverse cardiovascular events by 35% compared with those receiving a placebo.**

REPRIEVE began in 2015 and enrolled 7,769 volunteers who were 40 to 75 years of age, of whom more than 30% were women. REPRIEVE volunteers were all taking antiretroviral therapy, with CD4+ cell counts greater than 100 cells/mm of blood at enrollment, and had low-to-moderate traditional cardiovascular disease risk that would not typically be considered for statin treatment.

THANK YOU!!!
REPRIEVE Site Teams!!!

TAF and (very rare) suspected Renal Injury or Fanconi Syndrome

- Development of acute kidney injury or suspected Fanconi Syndrome in five patients who were switched to or initiated on TAF either empirically or because of TDF-associated tubulopathy
 - One case report of HIV-1 with suspected Fanconi syndrome¹ (54 yrs, ≥ 2 yrs on TDF, RTV, statins)
 - Two case reports of HIV/HCV co-infected patients developing acute kidney injury^{2,3} Serota 70 yrs, HCV with cirrhosis, CKD, taking cobicistat, initiating SOF/LDV. SCr rise to 5.2 and PCR to 6.3 gr/gr; Novick 58 yrs, DM, HCV with cirrhosis, ascites, proteinuria ≥ 8 gr/gr, cryoglobulinemia and bx with immune-complex along with injured mitochondria),
 - One case report of HIV-1 with proximal tubule mitochondrial toxicity⁴ Ibrahim 64 yrs, receiving TDF, worsening after change to TAF, bx with tubular injury
 - One case report of HIV-1 with suspected renal tubular acidosis⁵
 - Heron 46 yrs, NHL, cobicistat, chemotherapy, gentamycine and development of partial Fanconi;
- Renal function of all five patients recovered to baseline after TAF discontinuation
- All cases had either underlying risk factors for kidney dysfunction or missing data

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

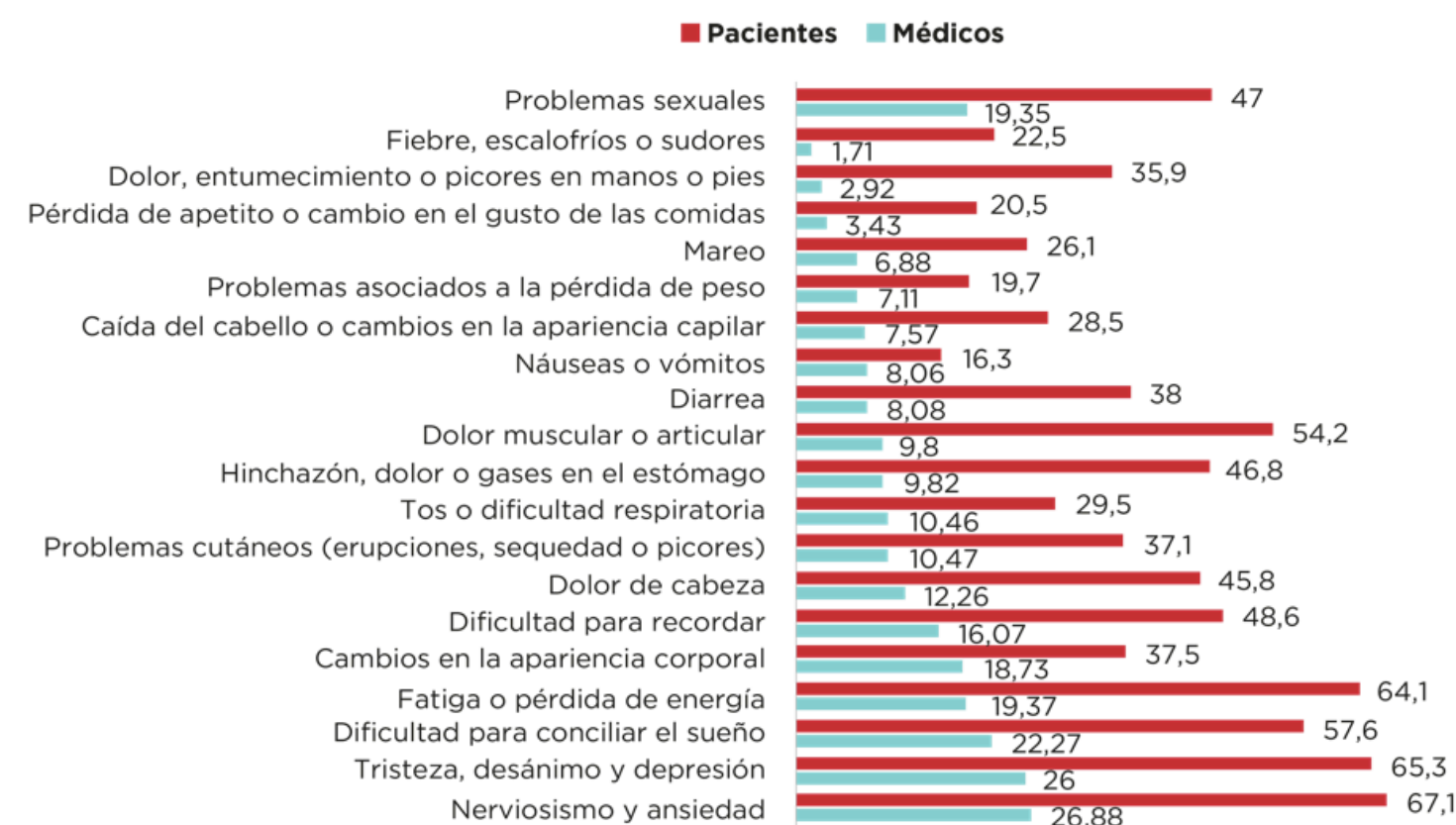
Tolerabilidad y seguridad a largo plazo del tratamiento antirretroviral

Mejoría ósea en distintos estudios de simplificación con retirada de TDF (TAF o biterapia)

Estudio	n	Factores de riesgo	Δ medio % lumbar 48 sem	Δ medio % femoral 48 sem
EMERALD (TAF/F/DRV/c)	763	Edad 46 a, TDF 100%, 18% mujeres	1.49	1.43
GS 109 (TAF/F/EVG/c)	959	Edad 41 a, TDF 100%, 11% mujeres	1.33	1.15
GS 112 (TAF/F/EVG/c)	242	Edad m 58 a, 100% TDF, 27% mujeres, ERC	2.22	2.83
GS 1216 (TAF/F/RPV)	316	Edad 46, TDF 100%, 13% mujeres	1.61	1.04
GS 1160 (TAF/F/RPV)	49	Edad 49 a, TDF 100%, 15% mujeres	1.65	1.28
SWORD (DTG+RPV)	46	Edad 44 a, TDF 73%, 16% mujeres	1.46	1.34
OLE (3TC+LPV/r)	26	Edad 37 a, TDF 100%, 30% mujeres	1.36	1.33

Los médicos subestimaron el porcentaje de pacientes con síntomas en comparación con lo informado por los pacientes¹

Presencia de síntomas (%): Comparación de resultados de PVIH y médicos¹



• La dificultad para conciliar el sueño fue reportado en un **22% por médicos** vs. el **58%** reportado por los **pacientes**¹

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Tolerabilidad y seguridad a largo plazo del tratamiento antirretroviral

En vida real, la tasa de interrupciones por AAs del SNC fue mayor con DTG vs. tratamientos sin DTG¹

- Cohorte SCOLTA observacional prospectiva. Se estimaron mediante el modelo de Cox los factores asociados con los AAs del SNC que condujeron a la interrupción del tratamiento. Las tasas de aparición de AAs del SNC y su resolución se compararon entre DTG y TAR no basado en DTG¹

- Otros factores que se asociaron con una mayor incidencia de AAs del SNC fueron:
 - Mayor edad
 - Naïve a TAR
 - Trastorno psiquiátrico basal

*Trastorno depresivo mayor, ansiedad, psicosis, trastorno bipolar.
AA: acontecimiento adverso; SNC: sistema nervioso central; DTG: dolutegravir; TAR: tratamiento antirretroviral; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; F: femenino; M: masculino; VHC: virus de la hepatitis C; Ac: anticuerpo; CDC: centro de control y prevención de enfermedades.

Bibliografía: 1. Taramasso L, et al. Reversibility of central nervous system adverse events in course of art. Póster 00399 presentado en el CROI 2022. 12-24 de febrero de 2022. Evento virtual.

Factores asociados a AAs del SNC que dan lugar a la interrupción del tratamiento¹

Variable	HR bruto	IC 95%	p	HR ajustado*	IC 95%	p
Sexo F (ref M)	1,30	0,77-2,22	0,33			
Edad (ref < 50 años)	2,02	1,22-3,34	0,006	1,60	0,93-2,65	0,09
Peso (por 5 kg)	1,01	0,92-1,10	0,89			
Etnia (ref caucásico)	1,34	0,58-3,11	0,49			
VHC Ac+	1,12	0,66-1,92	0,67			
Naïve (ref pretratado)	2,09	1,21-3,61	0,008	2,51	1,34-4,69	0,004
Escenario CDC (ref A)						
B	0,88	0,49-1,58	0,66			
C	0,74	0,40-1,37	0,33			
CD4 (ref <250)						
250-499	1,26	0,62-2,58	0,52	1,32	0,63-2,78	
500-749	1,34	0,61-2,94	0,46	1,20	0,52-2,77	0,06
≥750	2,39	1,18-4,84	0,015	2,11	0,95-4,69	
Trastorno psiquiátrico previo*	2,56	1,26-5,20	0,009	2,27	1,10-4,68	0,027
Cohorte (ref DTG)						
No-DTG	0,25	0,15-0,42	<0,0001	0,32	0,19-0,56	<0,0001

Tabla 2 de Taramasso L, et al.¹

COHORTE SCOLTA

Hay factores adicionales asociados a la ganancia de peso en PVVIH¹

Factores de riesgo para la ganancia significativa (≥10%) de peso en pacientes que inician TAR¹

Variable	OR	(IC 95%)	Valor de P
Recuento de células CD4 (<200 vs. ≥ 200 células/μL)	4,36	(3,6-5,27)	<,001
ARN del VIH (>100K vs. ≤ 100K c/mL)	1,98	(1,65-2,37)	<,001
IMC			
Normal vs. sobrepeso	1,54	(1,27-1,87)	<,001
Normal vs. obesidad	1,66	(1,29-2,15)	<,001
Sexo (mujer vs. hombre)	1,54	(1,21-1,96)	<,001
Raza (negro vs. no-negro)	1,32	(1,10-1,59)	,003
Tercer agente del TAR			
BIC/DTG vs. EFV	1,82	(1,24-2,66)	,002
EVG/c vs. EFV	1,36	(1,04-1,78)	,026
RPV vs. EFV	1,51	(1,03-2,20)	,035
ATV/r vs. EFV	0,92	(,59-1,45)	,73
ITIAN			
TAF vs. ZDV	1,75	(1,04-2,95)	,034
TDF vs. ZDV	1,19	(,76-1,87)	,44
ABC vs. ZDV	0,93	(,47-1,8)	,82
TAF vs. ABC	1,9	(1,25-2,88)	,003
TDF vs. ABC	1,29	(,79-2,1)	,31
TAF vs. TDF	1,47	(1,14-1,90)	,003

Tabla 5 de Sax P, et al.¹

- Estos hallazgos sugieren que los participantes saludables naïve que toman TAF o un INI probablemente experimenten un aumento de peso al igual que la población general, lo que contrasta con el efecto supresor de peso del TDF¹
- Análisis integrado de 8 estudios en fase 3 de personas con VIH naïve que inician TAR entre 2003-2015 (N=5.680), con un seguimiento de como mínimo 96 semanas¹

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La medicina en la obra literaria de Álvaro Cunqueiro

La Medicina Popular en la Obra de Alvaro Cunqueiro En síntesis (1/2)

La medicina a través del escritor

Álvaro Cunqueiro. La medicina popular en su obra (I)

José María Eiros Bouza
Facultad de Medicina y Hospital Clínico
Universitario, Valladolid, España.

En el desarrollo del tema seguiremos un esquema basado en 6 apartados. En primer término, situaremos la medicina popular en el contexto de su obra. En segunda instancia, sus fuentes de conocimiento y desarrollo. En los apartados tercero, cuarto y quinto nos referiremos a la tipología del curandero —*menciñeiro*— cunqueiriano. En concreto, en el tercero veremos el modo de aproximarse el paciente y el *menciñeiro*. En el cuarto comentaremos la capacidad de éste para comprender el hecho



Eiros Bouza JM. La medicina a través del escritor. Jano 2006; 1616: 80-81.

La Medicina Popular en la Obra de Alvaro Cunqueiro En síntesis (2/2)

Álvaro Cunqueiro. La medicina popular en su obra (y II)

José María Eiros Bouza
Facultad de Medicina y Hospital Clínico
Universitario, Valladolid, España.

Posiblemente, el exponente más atractivo que de la concepción de la enfermedad tiene Cunqueiro es el que cuenta de Lamas Vello, cuya tesis consistía en que las dolencias las adentramos en nosotros mismos: "Un sueño, por ejemplo, puede desembocar en una enfermedad, al igual que una pena, un mal pensamiento, un deseo insatisfecho, la envidia que le tenemos a uno u otro...". En sentido positivo añade: "Una persona humilde, callada, amistosa, limosnera... está inmunizada frente a muchas dolencias. Los soberbios, avaros, presunidos, airados, sobresaltan la sangre y predisponen el cuerpo para que les sobrevenga una enfermedad". Aprovecha este mismo relato Cunqueiro para destacar con nitidez el hecho de que todas las enfermedades tienen un nombre "humano" que los médicos desconocen. "Los médicos —apunta— aluden a las enfermedades por su nombre científico, y por eso precisan de una ciencia para curar con medicinas científicas." En contraposición el curandero tiene en cuenta la historia personal del hombre en sufrimiento, desde sus antepasados, su infancia, su juventud, matrimonio, trabajos y flaquezas. "El paciente —relata Cunqueiro— podrá tener en un momento da-

Esta segunda parte de "Álvaro Cunqueiro, la medicina popular en su obra", comienza con la continuación del apartado donde se habla de la aproximación entre el paciente y el *menciñeiro*, se nos habla de la concepción que de la enfermedad tenía el gran escritor gallego, se nos exponen los métodos de tratamiento y los poderes de ultramundo y, finalmente, se nos pone en antecedente de casos clínicos y otros saberes.



Eiros Bouza JM. La medicina a través del escritor. Jano 2006; 1617: 66-67.

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

➤ **SÁBADO, 13 DE MAYO**

9.30-11.00. Mesa III: Coloquio sobre Estado Actual de la Eliminación de la Hepatitis C en España.

Moderadores: *Dr. Antonio Rivero Román. Presidente SEIMC. Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España. Dr. Juan Turnes. Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra. España.*

Dra. Carmen Parrondo. Directora Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

Dr. Javier García Samaniego. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Alianza para la eliminación de las hepatitis víricas en España (AEHVE).

Dr. Juan Antonio Pineda Vergara. Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla. España.

Dr. Francisco Otero. Director de la Unidad de Conductas Adictivas CEDRO. Concello de Vigo. Vigo. España.

Dra. Maria Buti. Servicio de Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Barcelona. España.

Dr. Xurxo J. Cabrera. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo. España.



SEDE:
Auditorio de Afundación Vigo.
Policarpo Sanz, 24-26.
Vigo 36202

Inscripciones, enviando email a
jornadas.agidei@gmail.com

Pueden seguirnos en
Twitter: @AGIDEI_

**XVII CURSO EN AVANCES
EN INFECCIÓN VIH
Y HEPATITIS VIRALES**

Vigo, 12 y 13 de Mayo
de 2023

Coordinadores Científicos:

Luis E. Morano Amado
Unidad de Patología Infecciosa (UPI).
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Aitana Morano Vázquez
Servicio de Medicina Preventiva
Hospital Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

Henar Las Heras Miralles
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Cristina del Río Cubilledo
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Solicitado: Interés Sanitario
Acreditación de Actividad
de Formación Continuada

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

Coloquio sobre el estado actual de la eliminación de la Hepatitis C en España

Gastroenterol Hepatol. 2019;42(9):579-592



ELSEVIER

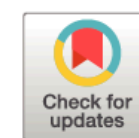
Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)☆



Javier Crespo^{a,*}, Agustín Albillos^b, María Buti^c, José Luis Calleja^d,
Javier García-Samaniego^e, Manuel Hernández-Guerra^f, Trinidad Serrano^g,
Juan Turnes^h, Enrique Acínⁱ, Juan Berenguer^j, Marina Berenguer^k,
Joan Colom^l, Inmaculada Fernández^m, Conrado Fernández Rodríguezⁿ,
Xavier Fornes^o, Federico García^p, Rafael Granados^q, Jeffrey V. Lazarus^r,
Jose María Molero^s, Esther Molina^t, Fernando Pérez Escanilla^u, Juan A. Pineda^v,
Manuel Rodríguez^w, Manuel Romero^x, Carlos Roncero^y, Pablo Saiz de la Hoya^z
y Gloria Sánchez Antolín^{aa}

CRIBADO DE LA HEPATITIS C

cribado basado en factores de riesgo



búsqueda de pacientes diagnosticados



micro-eliminación en poblaciones vulnerables



la edad como factor de riesgo



cribado pacientes > 40 años

SIMPLIFICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

{ programas educativos }
promoción del cribado + prevención + información

diagnóstico integrado centralizado

ambulatorios
centros de atención primaria
consultorios urbanos

pequeños laboratorios



diagnóstico descentralizado

pruebas de diagnóstico rápido en puntos de atención al paciente

- unidades móviles
- prisiones
- centros penitenciarios
- centros de adicciones
- centros de reducción de daños
- albergues
- centros de atención primaria
- consultorios rurales

diagnóstico integrado descentralizado

Historia Clínica Electrónica
Sistema de Alertas Tempranas

cascada de atención
diagnóstico en un paso único
evaluación de la enfermedad en un sólo paso
prescripción del tratamiento



TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

➤ SÁBADO, 13 DE MAYO

11.30-12.30. Mesa IV: Debates en Hepatitis B y D.

Moderadores: Dr. Rui Sarmento e Castro. *Servicio de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar de Porto. Porto. Portugal.* **Dr. Julio Diz Arén.** *Sección de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra. España.*

11.30-11.50. La curación de la hepatitis B y D un sueño inalcanzable. **Dr. Rafael Esteban.** *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Departamento de Medicina de la UAB (Universidad Autònoma de Barcelona). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.*

11.50-12.10. La cura de las hepatitis B y D una meta alcanzable en los próximos años. **Dra. Maria Buti.** *Servicio de Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Barcelona. España.*

12.10-12.30H. Discusión.



SEDE:
Auditorio de Afundación Vigo.
Policarpo Sanz, 24-26.
Vigo 36202

Inscripciones, enviando email a
jornadas.agidei@gmail.com

Pueden seguirnos en
Twitter: @AGIDEI_

**XVII CURSO EN AVANCES
EN INFECCIÓN VIH
Y HEPATITIS VIRALES**

Vigo, 12 y 13 de Mayo
de 2023

Coordinadores Científicos:

Luis E. Morano Amado
Unidad de Patología Infecciosa (UPI).
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Aitana Morano Vázquez
Servicio de Medicina Preventiva
Hospital Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

Henar Las Heras Miralles
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

Cristina del Río Cubilledo
Instituto de Investigación Galicia Sur
Hospital Universitario
Álvaro Cunqueiro. Vigo

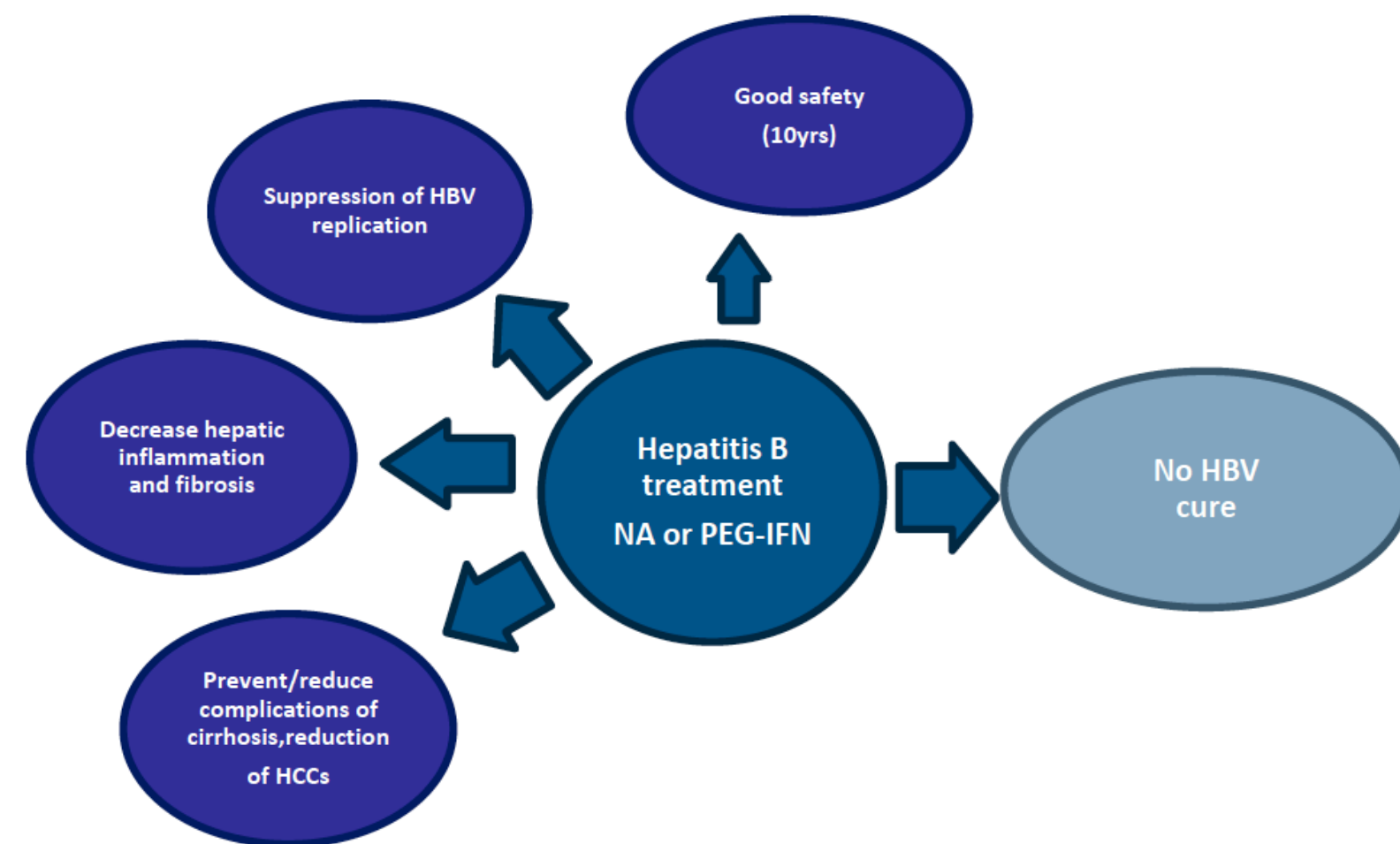
Solicitado: Interés Sanitario
Acreditación de Actividad
de Formación Continuada

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

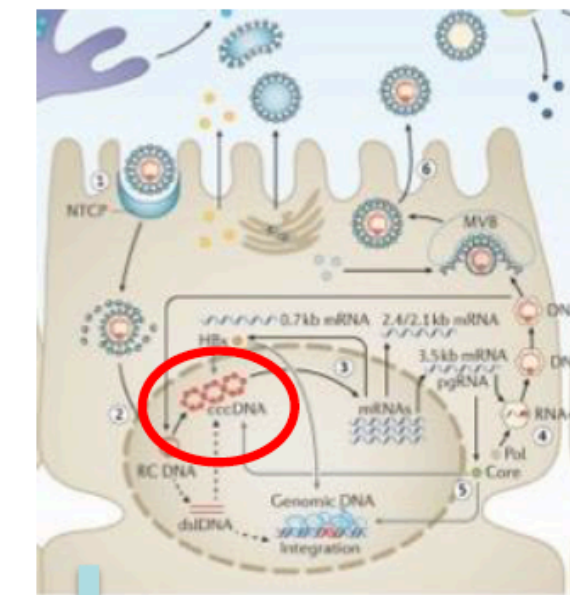
La curación de la Hepatitis B y D, un sueño inalcanzable

Achievements of the current strategies for therapy of Chronic Hepatitis B



Liaw YF, et al. N Engl J Med 2004;351:1521-31;
Marcellin P, et al. Lancet 2013;381:468-75
Dandri M, Petersen J. Clin Infect Dis 2016;62:281-8

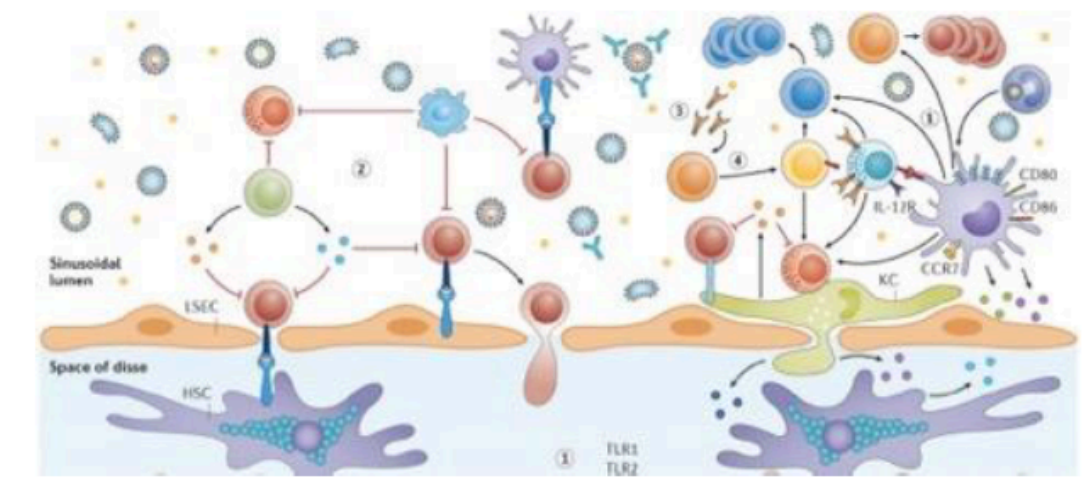
Barriers to eradicating HBV



cccDNA reservoir
Long t1/2
Continuous replenishment
Not affected by NAs and IFN

Integrated forms

HBV persistence



Defective CD8+ responses

Defective B cell responses

Inefficient innate response

Defective immune responses

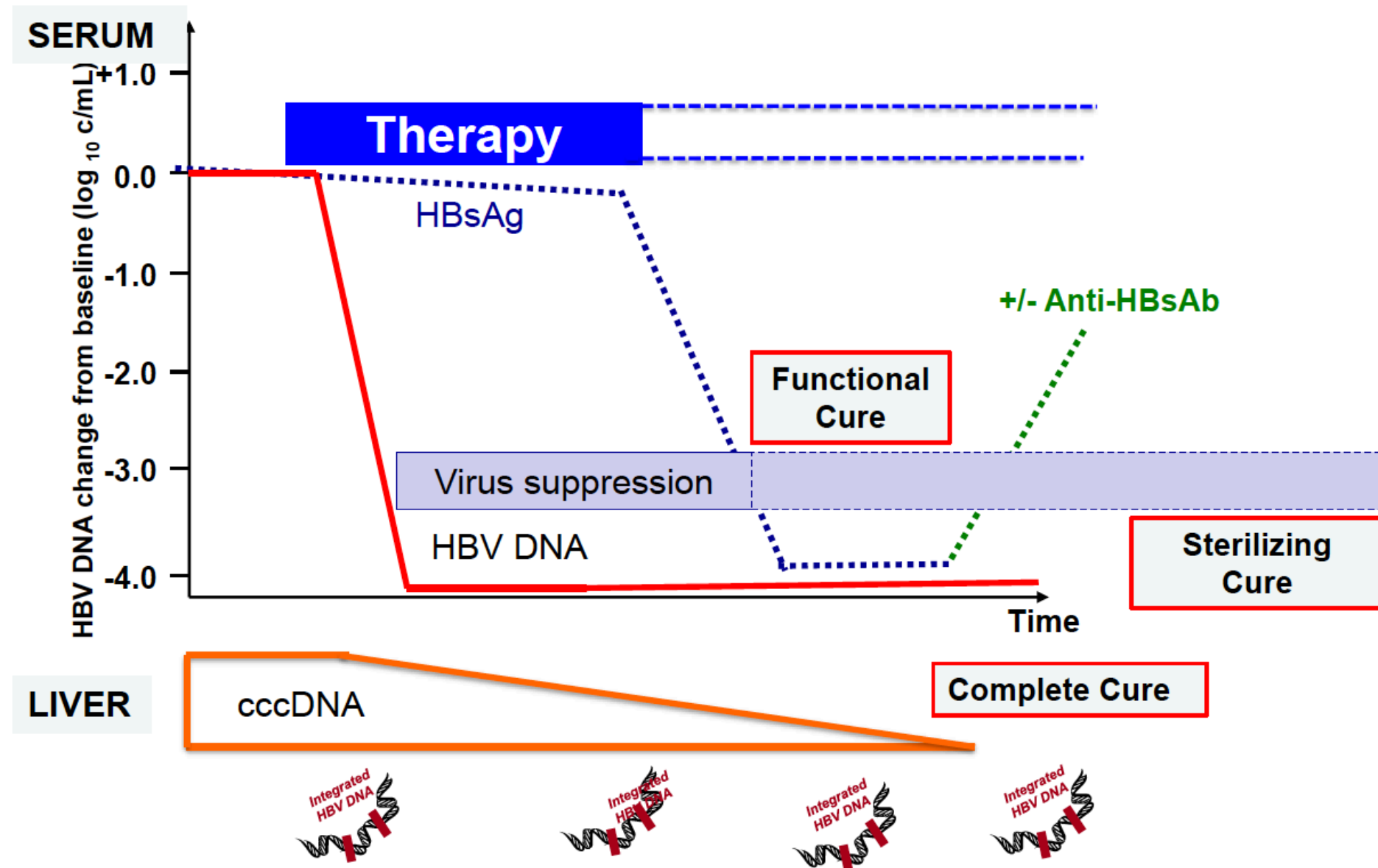
Revill, Testoni, Locarnini, S. & Zoulim, F. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2016
Revill et al, Lancet Gastroenterol and Hepatol, 2019

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La curación de la Hepatitis B y D, un sueño inalcanzable

Goals of future therapies to cure HBV infections



Lok et al, Hepatology / J Hepatol joint publication, 2017; Testoni et al, Sem Liver Dis, 2017.

Transcriptionally active HBV integration contribute to residual intrahepatic HBsAg in patients with functional cure

Objective

Explore the potential of HBV integration in patients with functional cure.

Methods

HBV capture sequencing and transcriptome sequencing were performed for HBV integration analysis and immunohistochemistry of intrahepatic HBsAg was performed in patients with functional cure.

Main Findings

The positive HBsAg hepatocytes existed in 21.1% of patients with functional cure and we found that intrahepatic residual HBsAg was mainly derived from transcriptionally active HBV integration in five patients with functional cure (Figure 1).

Conclusions

Transcriptionally active HBV integration contribute to the residual intrahepatic HBsAg in patients with functional cure.

Gao N, et al., Abstract 37.

Slides are the property of the author and AASLD. Permission is required from both AASLD and the author for reuse.

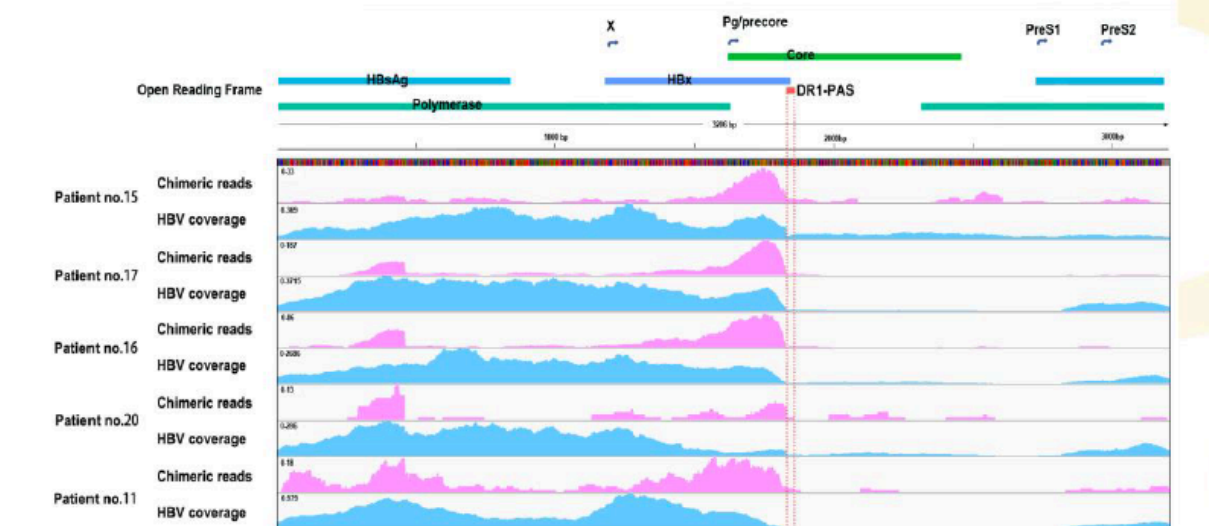


Figure 1. Five profiles of functionally-cured patients with immunohistochemical HBsAg positivity mapped to the HBV reference genome.

The profiles in pink show the coverage of chimeric reads, which represent the HBV integration events. The profiles in blue show the HBV RNA reads coverage. The location of the direct repeats 1 (DR1) to polyadenylation signal (PAS) (orange dashed line) is indicated.



TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La curación de la Hepatitis B y D, un sueño inalcanzable

HBsAg/Anti-HBs complex levels persists up to 13 years after HBsAg loss

Objective

To examine the immune complex (IC) kinetics prior to and after spontaneous and treatment-induced HBsAg loss using a novel assay.

Methods

Retrospective study: 31 HBeAg (-) CHB subjects (13 Alaska natives, 18 US tertiary center patients) with spontaneous or nucleos(t)ide analog (NA)-induced HBsAg loss.

Main Findings

 (see Figure for representative patients)

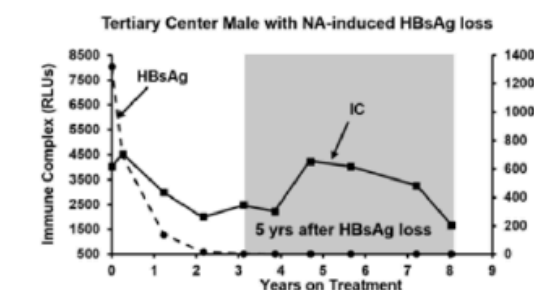
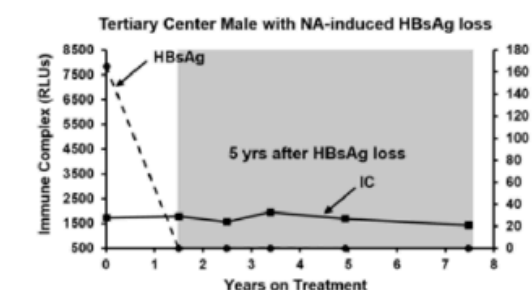
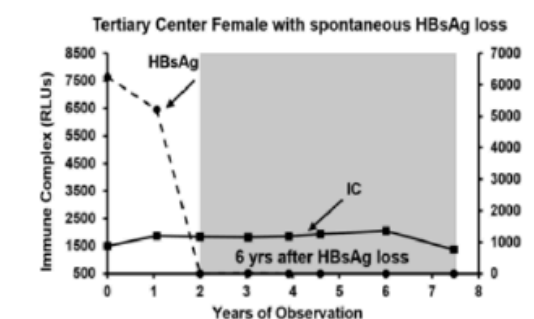
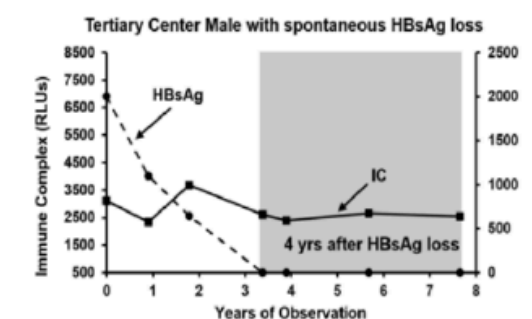
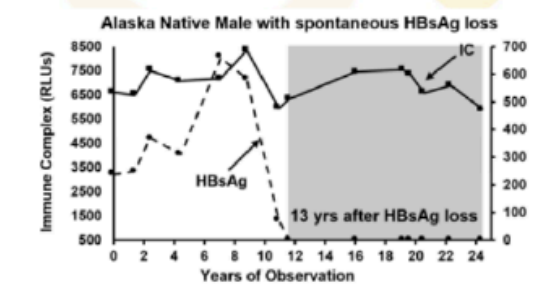
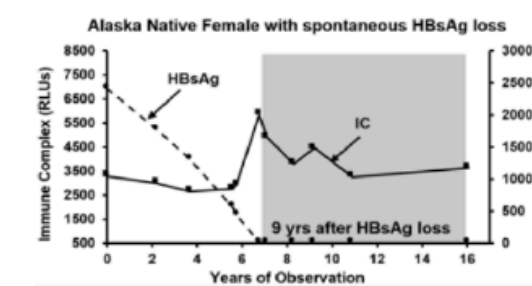
17 (55%) achieved HBsAg seroconversion with anti-HBs (+). Regardless of the anti-HBs status, IC continued to be detectable after HBsAg loss.

Conclusions

- Immune complexes are present for prolonged periods after both spontaneous and NA-induced functional cure.
- It is possible that HBsAg continues to be generated from integrated HBV DNA to extend HBsAg/anti-HBs immune complex production over time.

Ali MJ, et al., Abstract 38.

Slides are the property of the author and AASLD. Permission is required from both AASLD and the author for reuse.

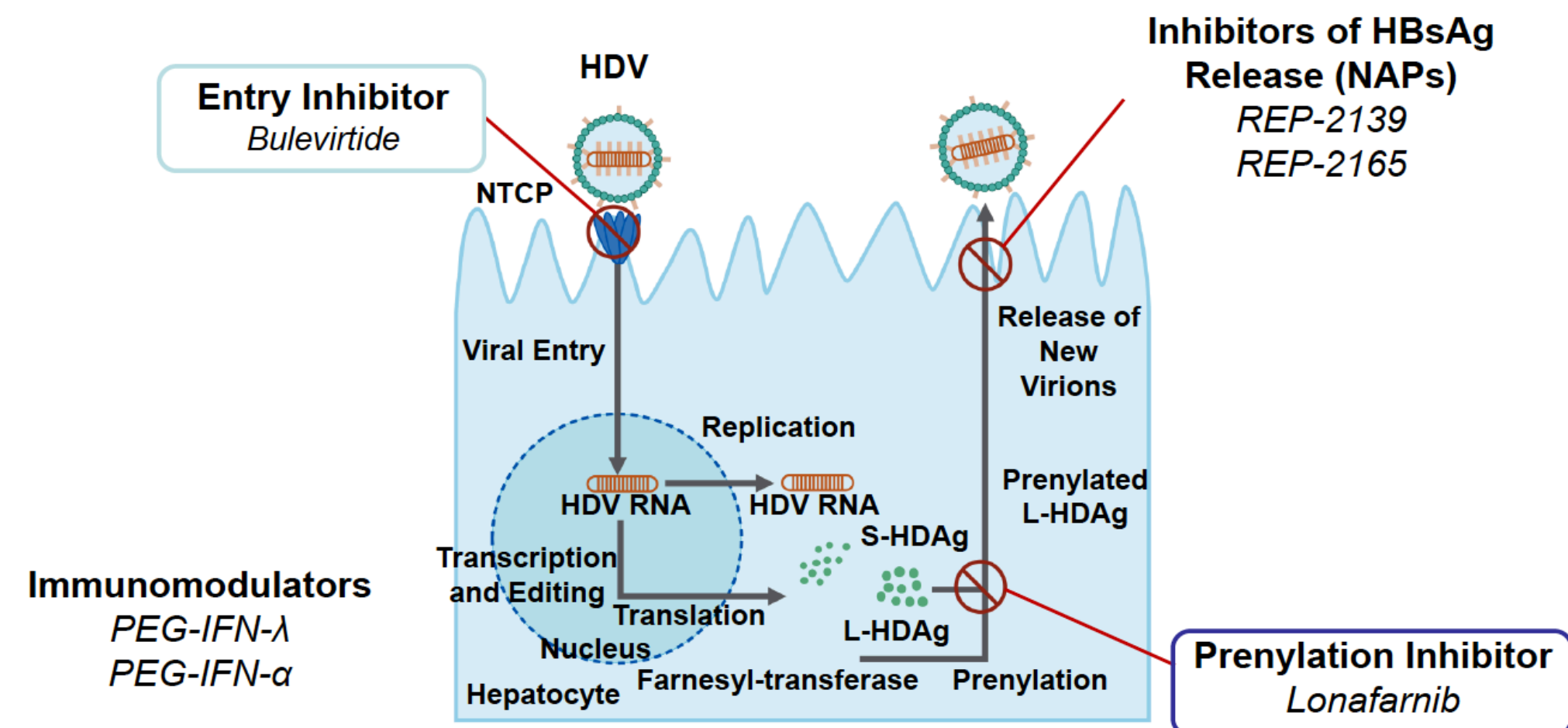


TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La curación de la Hepatitis B y D, un sueño inalcanzable

Therapeutic Targets for HDV Infection



PEG-IFN-λ: pegylated interferon lambda; L-HDAg: large form HDV antibody; NAP: nucleic acid Polymer.
Loureiro D et al. *Liver Int.* 2021;41:30-37.

Novel treatment options for HDV – Summary

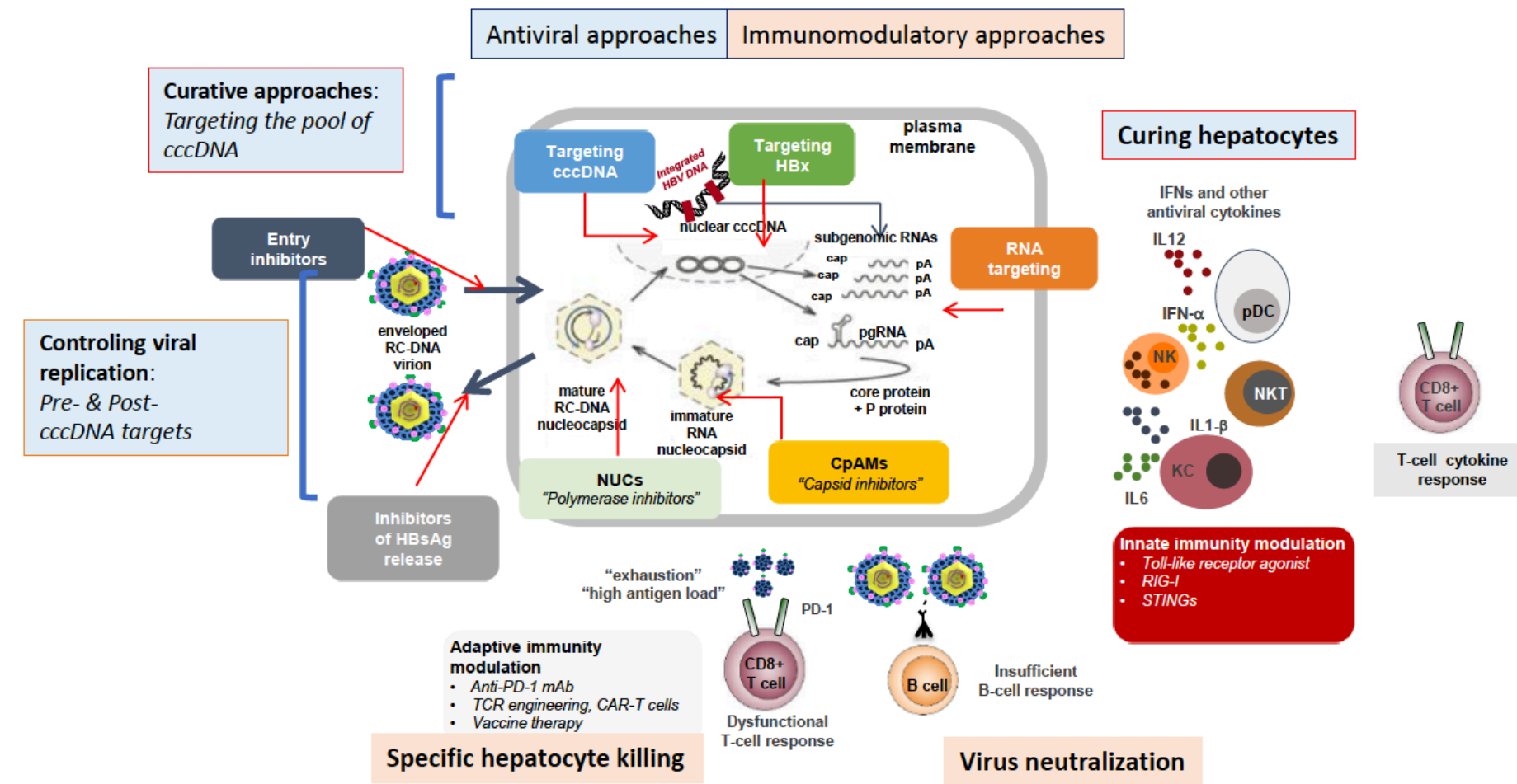
- Novel treatment options are available for HDV
- Bulevirtide (BLV, Hepcludex) has been approved by EMA in 2020 at the dose of 2 mg/day sc for the treatment of adult patients with compensated CHD
- Phase III studies demonstrate the efficacy and safety of BLV with or without PegIFNα.
- RWD confirm efficacy and safety even in advanced compensated cirrhosis.
- Combination therapies likely to be required to cure HDV patients

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La cura de las Hepatitis B y D, una meta alcanzable en los próximos años

Novel targets and drug pipeline



2023 Pipeline >50 drugs in preclinical, phase 1-2 clinical study

Revill & Zoulim, et al, Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; Fanning & Zoulim, et al, Nat Rev Drug Discov. 2019

Targets for Combination of New Therapies

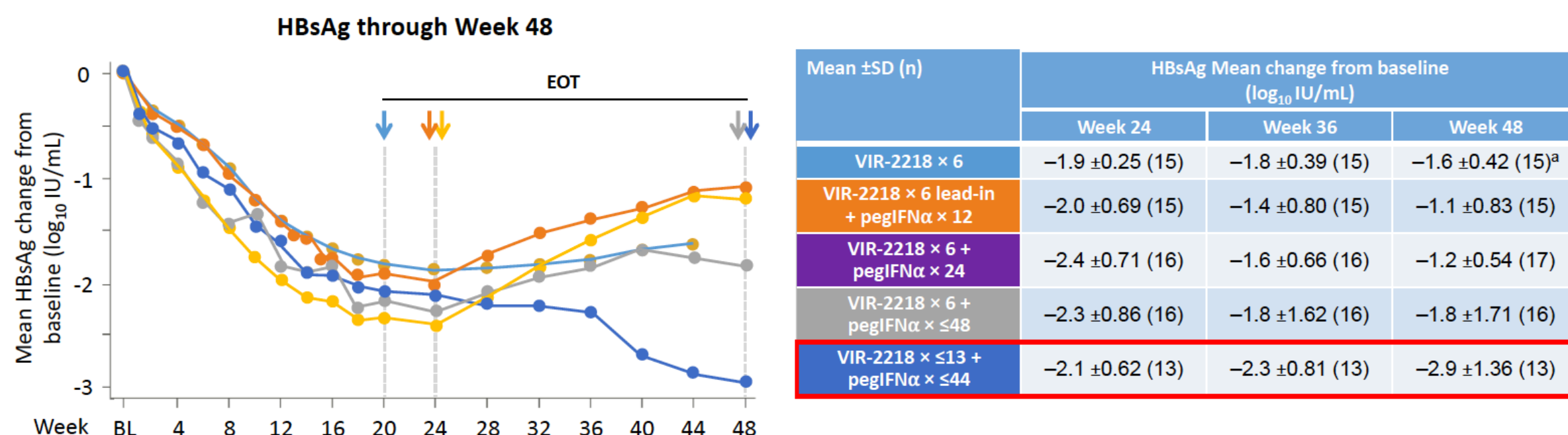
Replication inhibition	Antigen reduction	Immune stimulation	
Capsid Assembly Modulators (CAMs)	Small interference RNA (siRNA)	TLR-8 agonist	Therapeutic Vaccines
Nucleos(t)ide Analogues	Antisense Oligonucleotide (ASO)	TLR-7 agonist	Check Point inhibitors
	Nucleic Acid Polymers (NAPs) S-antigen transport – inhibiting oligonucleotide polymers (STOPs)	PDL1 inhibitors	

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La cura de las Hepatitis B y D, una meta alcanzable en los próximos años

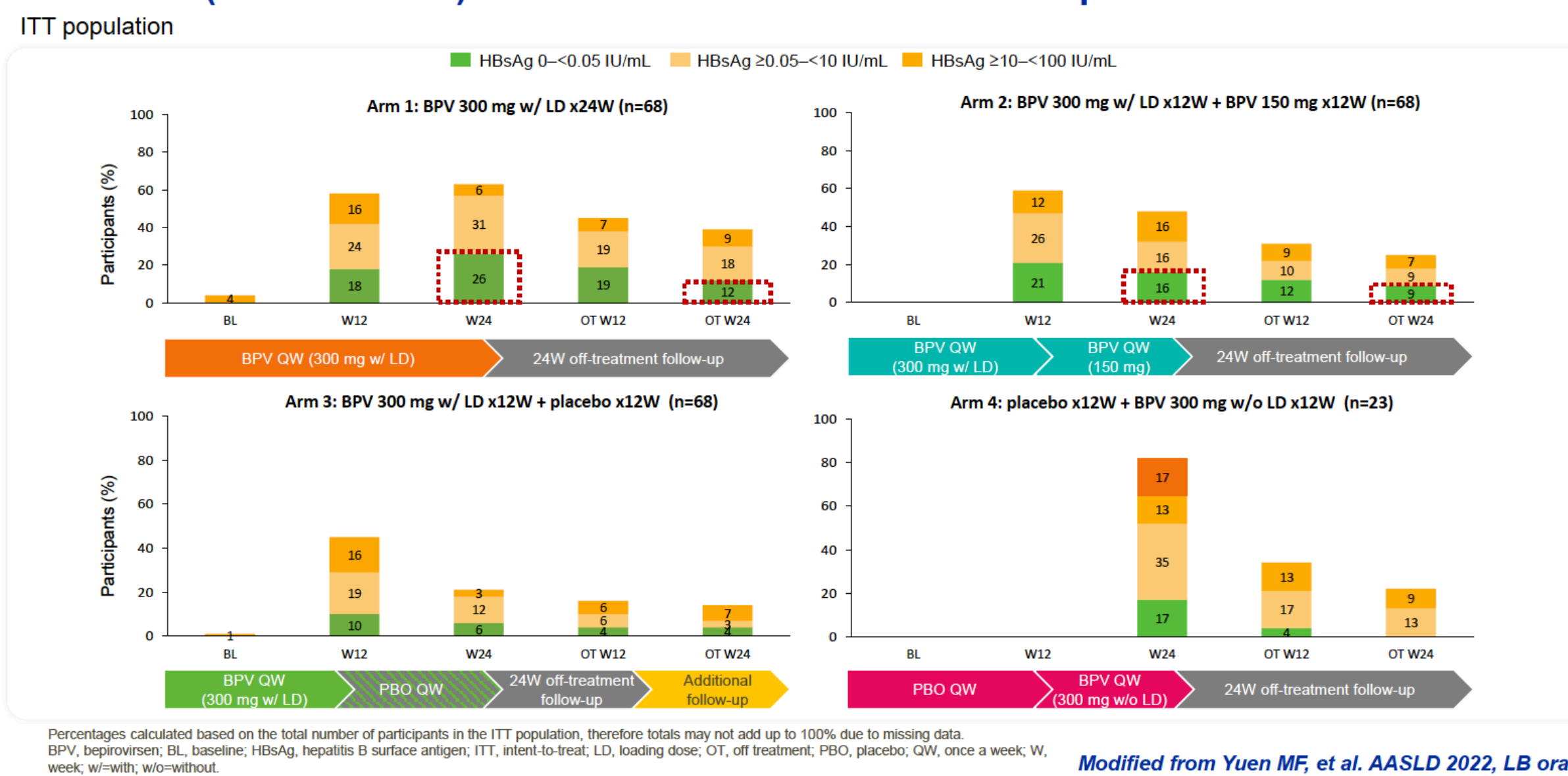
Phase 2 trial: Preliminary 48-week safety and efficacy data of siRNA VIR-2218 alone and in combination with pegIFN α in patients with chronic HBV



HBsAg seroclearance	VIR-2218 x 6 (n=15)	VIR-2218 x 6 lead-in + pegIFN α x 12 (n=15)	VIR-2218 x 6 + pegIFN α x 24 (n=5)	VIR-2218 x 6 + pegIFN α x \leq 48 (n=18)	VIR-2218 x \leq 13 + pegIFN α x \leq 44 (n=13)
n (%)					
At any time up to Week 48	0	1 (7)	1 (6)	4 (22)	4 (31)
At Week 48	0	1 (7)	0	3 (17)	4 (31)
With anti-HBs (>10 mIU/mL) at Week 48	0	1 (7)	0	3 (17)	4 (31)

^aWeek 44 for cohort A as Week 48 visit was not required
Yuen M-F, et al. AASLD 2022. Oral #19. Sponsored by Vir Biotechnology, Inc.

B-Clear study – NUC suppressed
Approximately half of participants who achieved HBsAg loss after 24 weeks of treatment (Arms 1 and 2) maintained this loss at 24 weeks post end of treatment

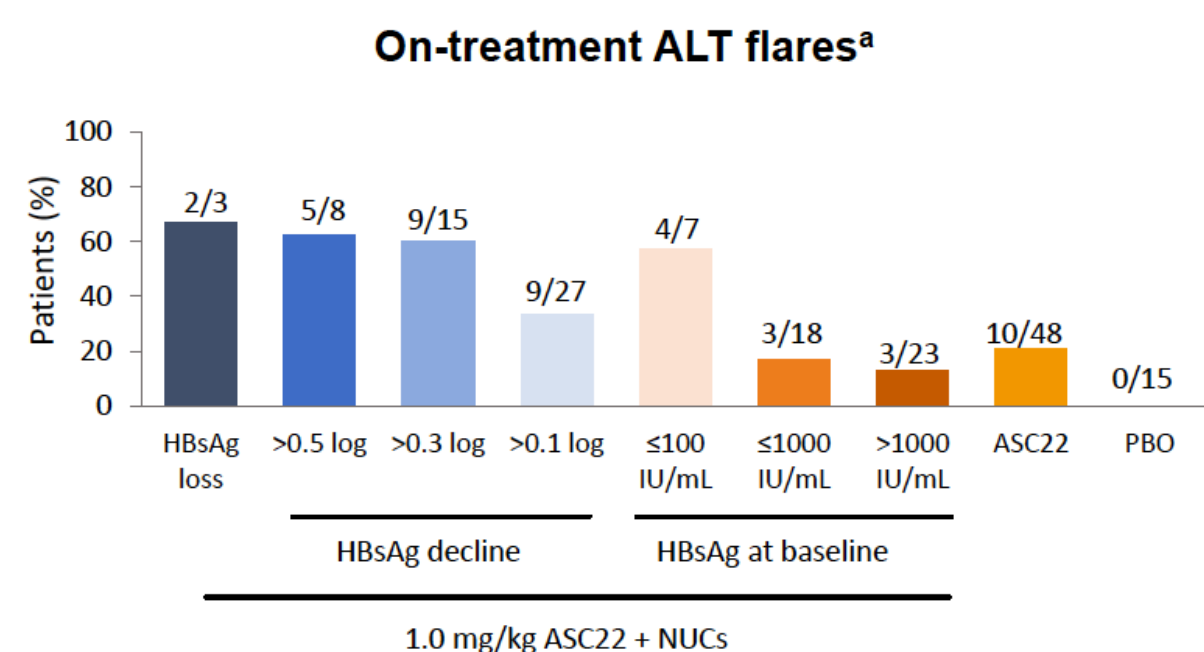


TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La cura de las Hepatitis B y D, una meta alcanzable en los próximos años

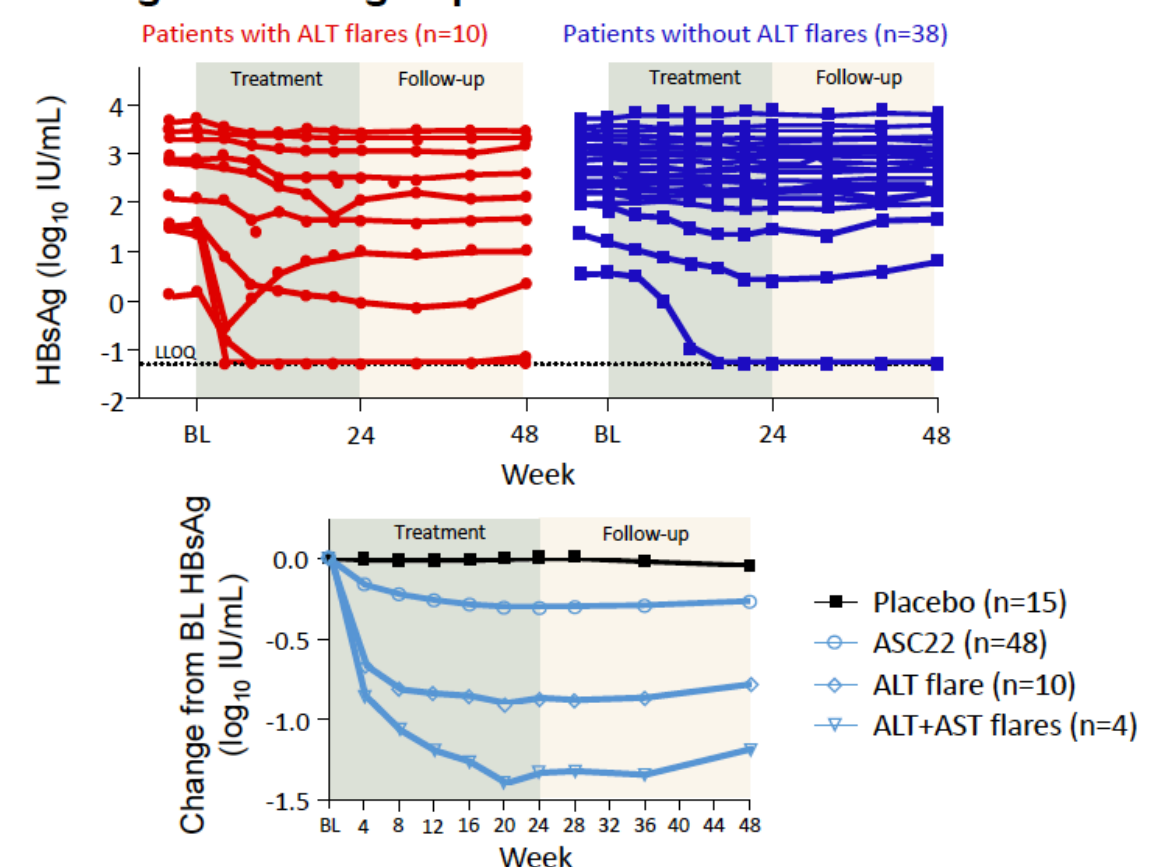
Phase 2b: On-treatment ALT flares and HBsAg reductions among patients with CHB treated with ASC22 (envafolimab) plus NUCs for 24 weeks



^aAn ALT and/or AST flare is defined as ALT or AST greater than 3-fold baseline level and more than 2xULN

- ALT flares were observed in 10/48 (21%) patients in the ASC22 group compared to none in the PBO group
- ALT flares were more frequent in patients with more HBsAg reduction or with lower baseline HBsAg

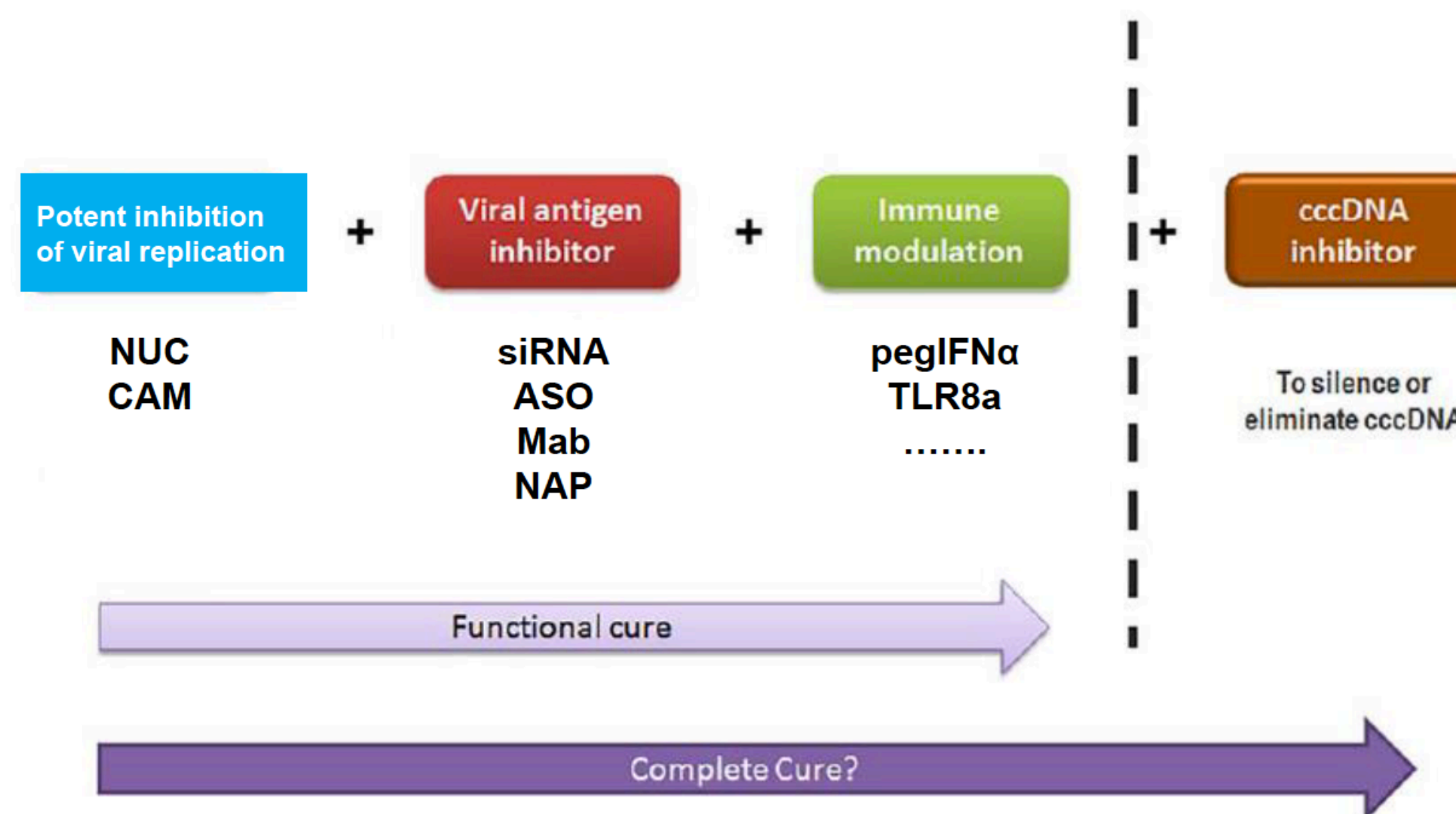
Change in HBsAg in patients with or without ALT flares



- 9/10 patients with ALT flares showed an obvious downward trend of serum HBsAg
- Patients with ALT/AST flares had more HBsAg reduction
- 2/3 patients with sustained HBsAg loss experienced ALT flares

Wang G, et al. EASL 2022. #OS091.

The possible future curative regimen for hepatitis B



modified from Seto WK And Yuen MF. *Clinical Liver Disease* 2016;8,4, 83-88

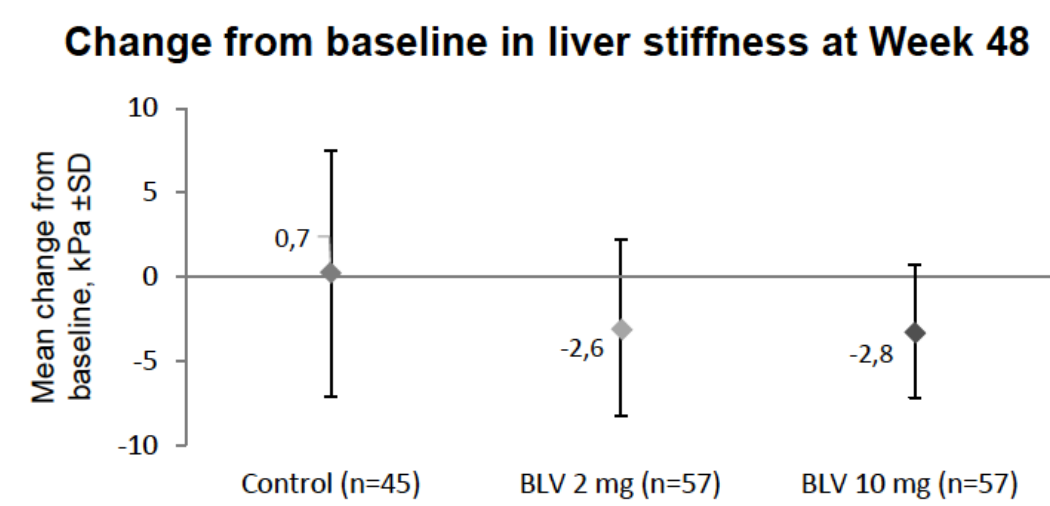
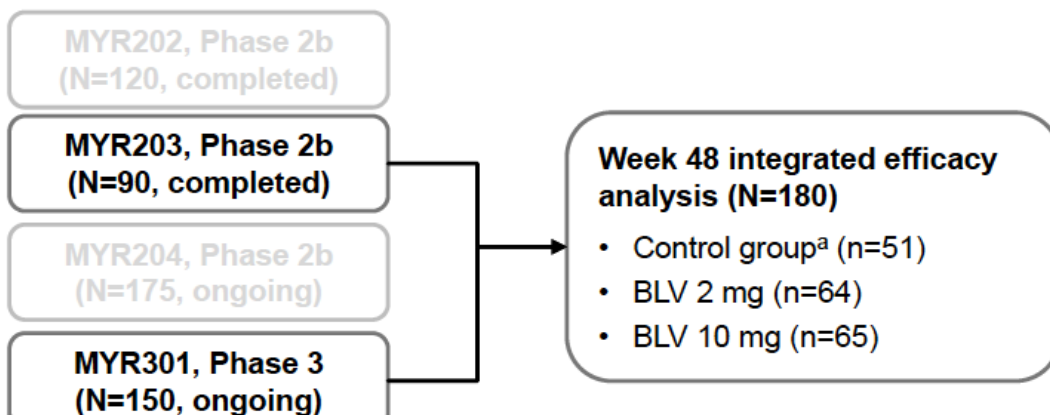
TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La cura de las Hepatitis B y D, una meta alcanzable en los próximos años

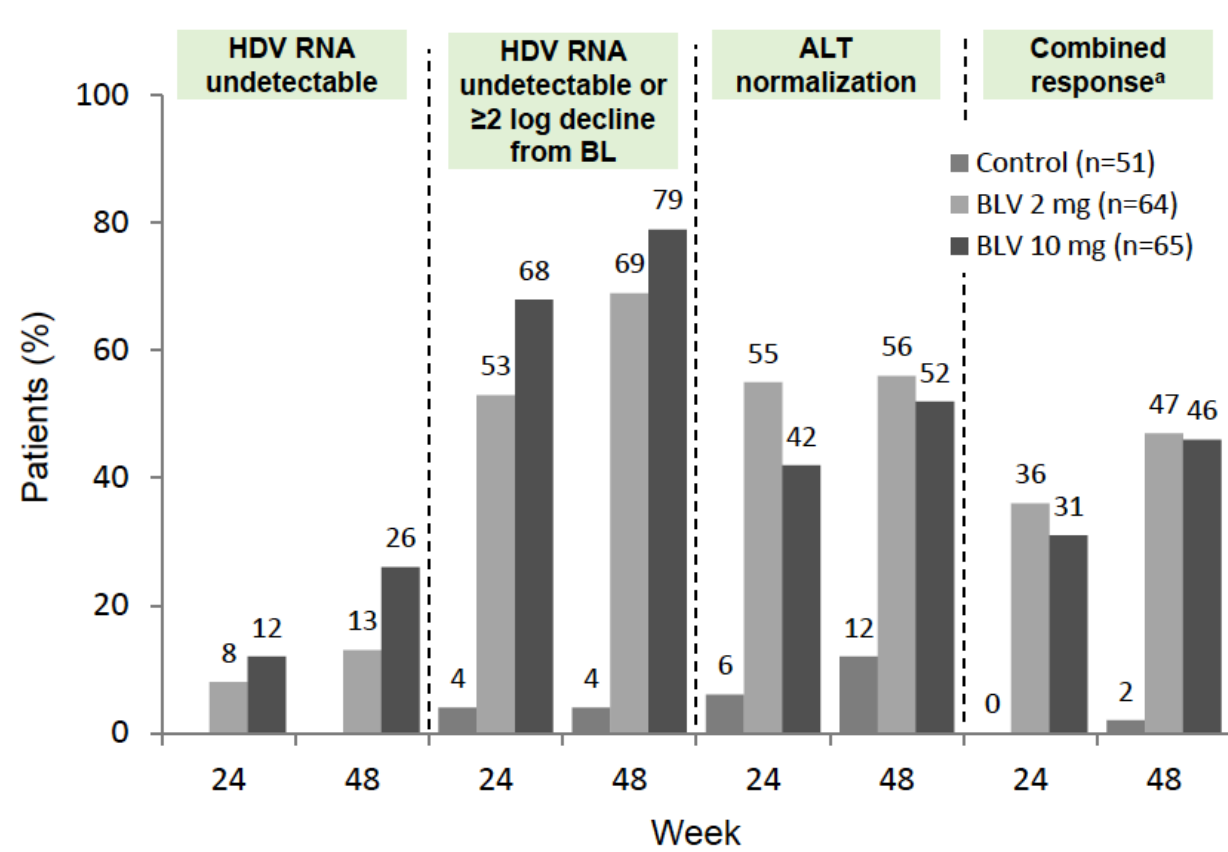
CHRONIC HEPATITIS D

48-week integrated efficacy of bulevirtide monotherapy in Phase 2 and 3 trials for CHD



^aUndetectable HDV RNA or 2 log decline from baseline and ALT normalization
Lampertico P, et al. AASLD 2022. Poster #1024. Sponsored by Gilead Sciences, Inc.

Virological and biochemical responses through Week 48



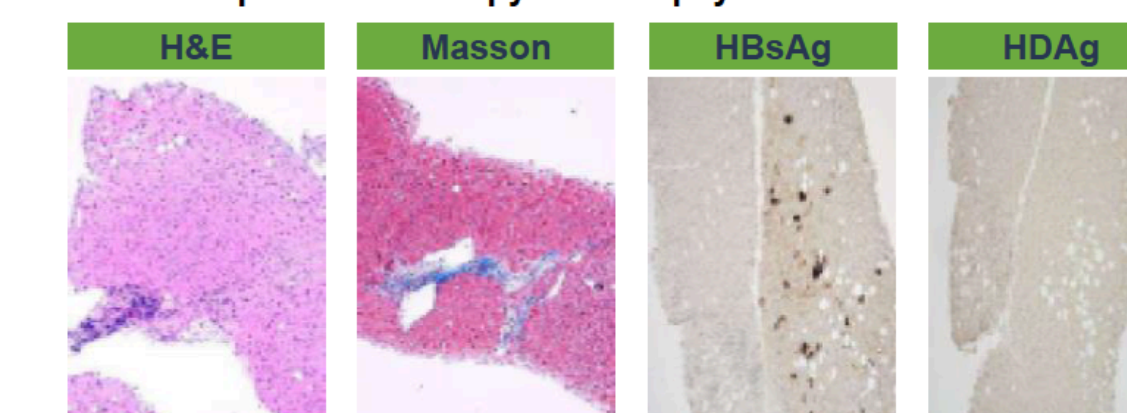
Curative effect of 3 years' bulevirtide monotherapy in a patient with compensated advanced cirrhosis

- 54-year-old Caucasian male with HDV-related compensated cirrhosis
- 3 years' bulevirtide monotherapy followed by 48 weeks' post-treatment monitoring
- TDF was continued also in the off-BLV period

	BL	EOT BLV (Wk 144)	Off-BLV therapy weeks			
			12	24	36	48
ALT/AST, U/L	232/179	28/36	23/30	44/50	31/36	30/33
ALP/gGT, U/L	185/231	82/110	82/77	88/226	110/72	56/68
pCHE, U/L	4479	7805	7200	8440	8313	8923
Albumin/yglobulin, g/dL	3.6/2.9	4.6/1.0	4.5/1.0	4.5/1.1	4.3/1.0	4.6/1.1
IgG, mg/dL	3077	1285	1240	1160	1185	1221
Platelets x10 ⁹ /L	74	110	137	115	144	144
LSM, kPa	17.6	10.9	8.5	11.5	-	10.6
HBsAg, IU/mL	9091	5045	2873	3238	2347	2316
HBcrAg, log U/mL	4.5	3.5	3.5	3.4	3.4	3.4
HBV RNA, cp/mL	<160	<10	<10	<10	-	<10
HDV RNA, IU/mL	392,000	<6	<6	<6	<6	<6
Bile acids, μmol/L	35	55	8	15	-	11

- 48-week off-therapy liver biopsy showed minimal features of inflammation – significant improvement of liver fibrosis (Ishak Grading 1 Staging 4) and resolution of autoimmunity features

48-weeks post-BLV therapy liver biopsy



HBsAg stained positive in 0.4% of biopsy – HBcAg and cccDNA negative
HDAg stained negative and HDV RNA undetectable

- Unique case: HDV cure (serum and liver) 48 weeks after BLV discontinuation in a patient with compensated cirrhosis and esophageal varices despite HBsAg remaining positive
- How can you cure HDV with an entry inhibitor if HBsAg remains positive? Doesn't occur often, but does appear possible
- Any role for long-term TDF therapy?
- Excellent clinical response

TAKE HOME MESSAGES

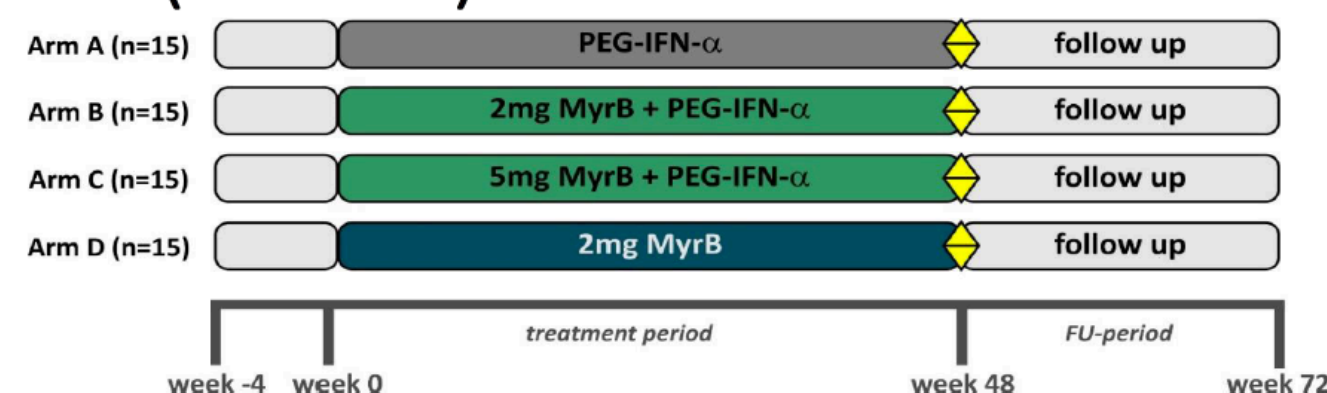
XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS VIRALES

La cura de las Hepatitis B y D, una meta alcanzable en los próximos años

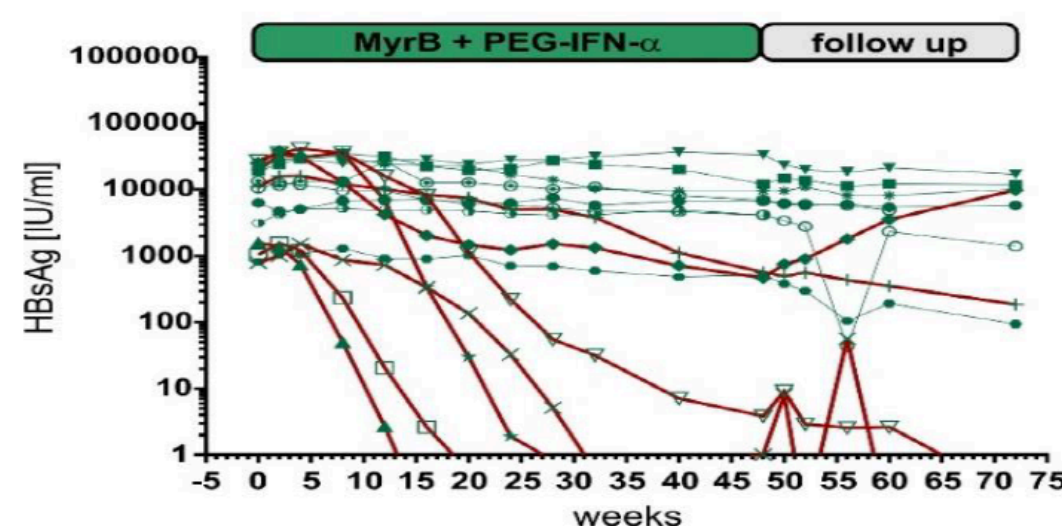
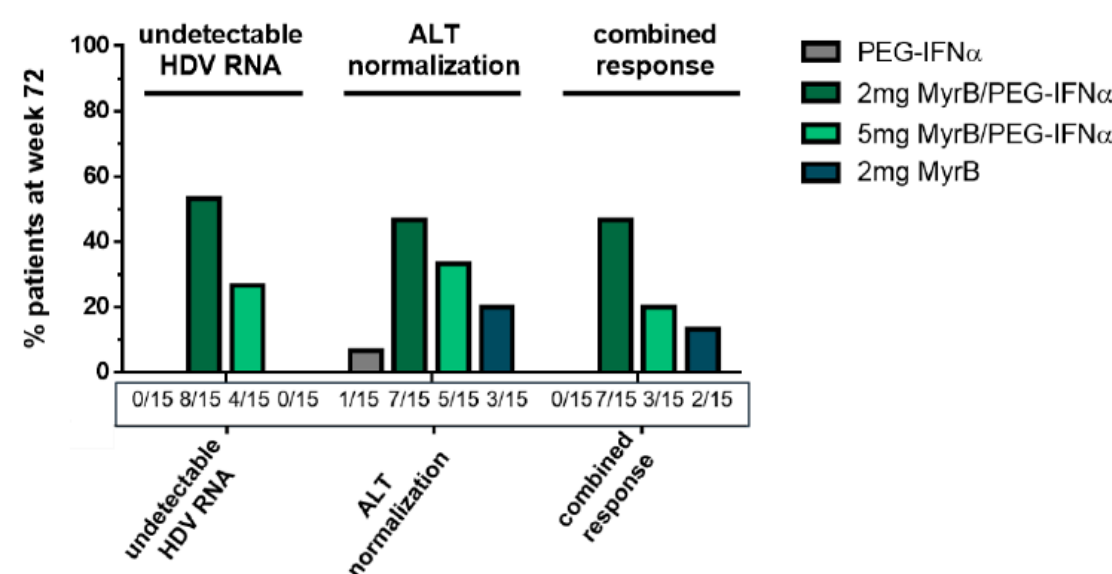
Safety and efficacy of Bulevirtid+ PEG-interferon α 2a for 48 wks in CHD patients :a phase 2 trial (MYR203)

60 patients CHD randomized

Primary endpoint: HDV RNA undetectable at Week 24 of follow up

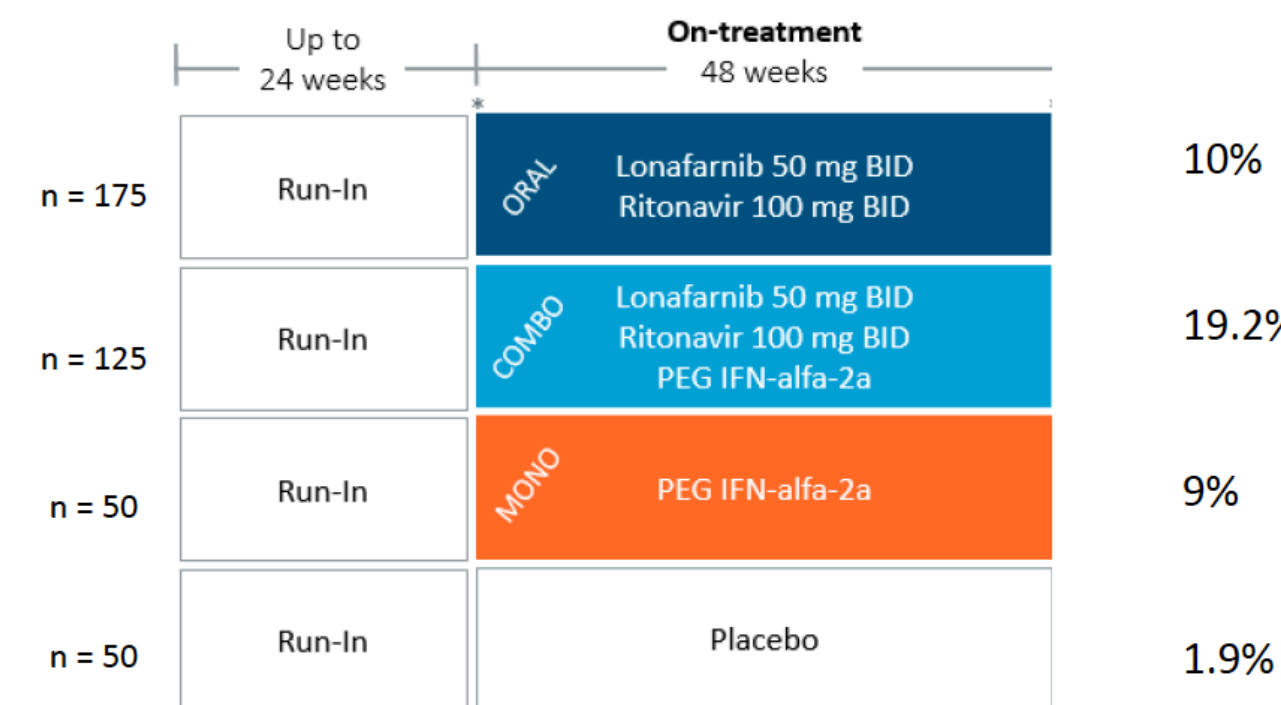


2 mg MyrB plus PEG-IFN α achieved HDV RNA undetectable and HBsAg loss in 40%



Wedemeyer H, et al. ILC 2019; GS-13

Lonafarnib phase 3 Global Study in CHD: **D-LIVR**



Primary Endpoint at Week 48
 ≥ 2 log decline in HDV RNA + Normalization of ALT

Secondary Endpoint at Week 48
 Histologic improvement
 Improvement of fibrosis

* biopsy; All patients will be maintained on background HBV nucleoside therapy. Superiority over PEG IFN- α -2a not required.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03719313>
 Keskin et al, Clin Gastro Hep 2015

Eiger Announces Both Lonafarnib-based Treatments in Pivotal Phase 3 D-LIVR Trial in HDV Achieved Statistical Significance Against Placebo in Composite Primary Endpoint
 December 2022

TAKE HOME MESSAGES

XVII CURSO EN AVANCES EN INFECCIÓN VIH Y HEPATITIS
VIRALES

Iria Rodríguez Osorio
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de A Coruña
iria.rodriguez.osorio@sergas.es