

Tratamiento de la Hepatitis C en la Insuficiencia Renal Crónica

Maria Carlota Londoño, MD.

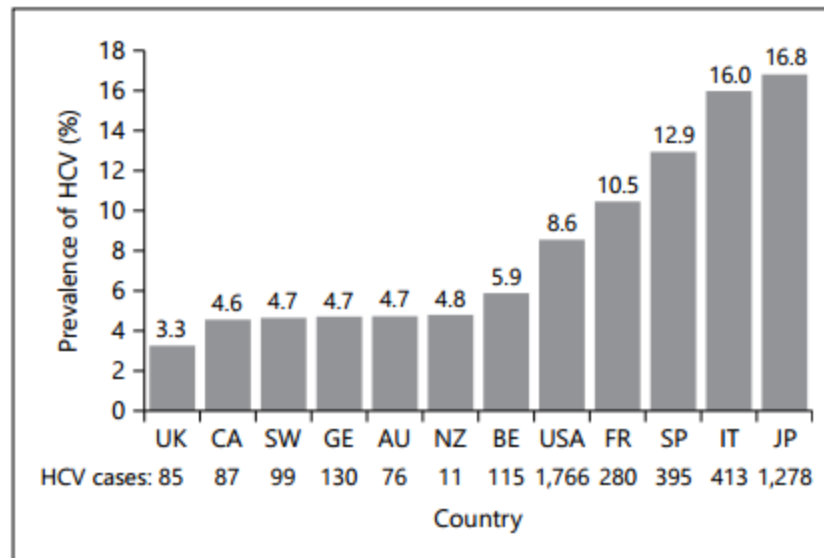


Epidemiología

- 170 millones de personas en el mundo están infectadas por el VHC.
- La prevalencia de la infección por VHC en pacientes en diálisis es superior a la de la población general.

Prevalencia
de 9.5%

España →
Estudio
SHECTS 5%



Epidemiología

- Los pacientes con infección por VHC en diálisis tienen mayor mortalidad que los pacientes no VHC.

Estudio	n	Anti-VHC (+)	País
Pereira	496	1,41	EU
Stephman-Breen	200	1,97	EU
Nakayama	1.470	1,57	Japón
Espinosa	175	1,62	España
Di Napoli	6.412	1,29	Italia
Kalantar-Zadeh	13.664	1,28	EU
Wang	538	2,19	Taiwan
Johnson	7.621	1,37	Australia
Scott	23.046	1,25	Australia
Ohsawa	1.077	1,48	Japón

“All-cause” → 1.35 (1.25-1.47)

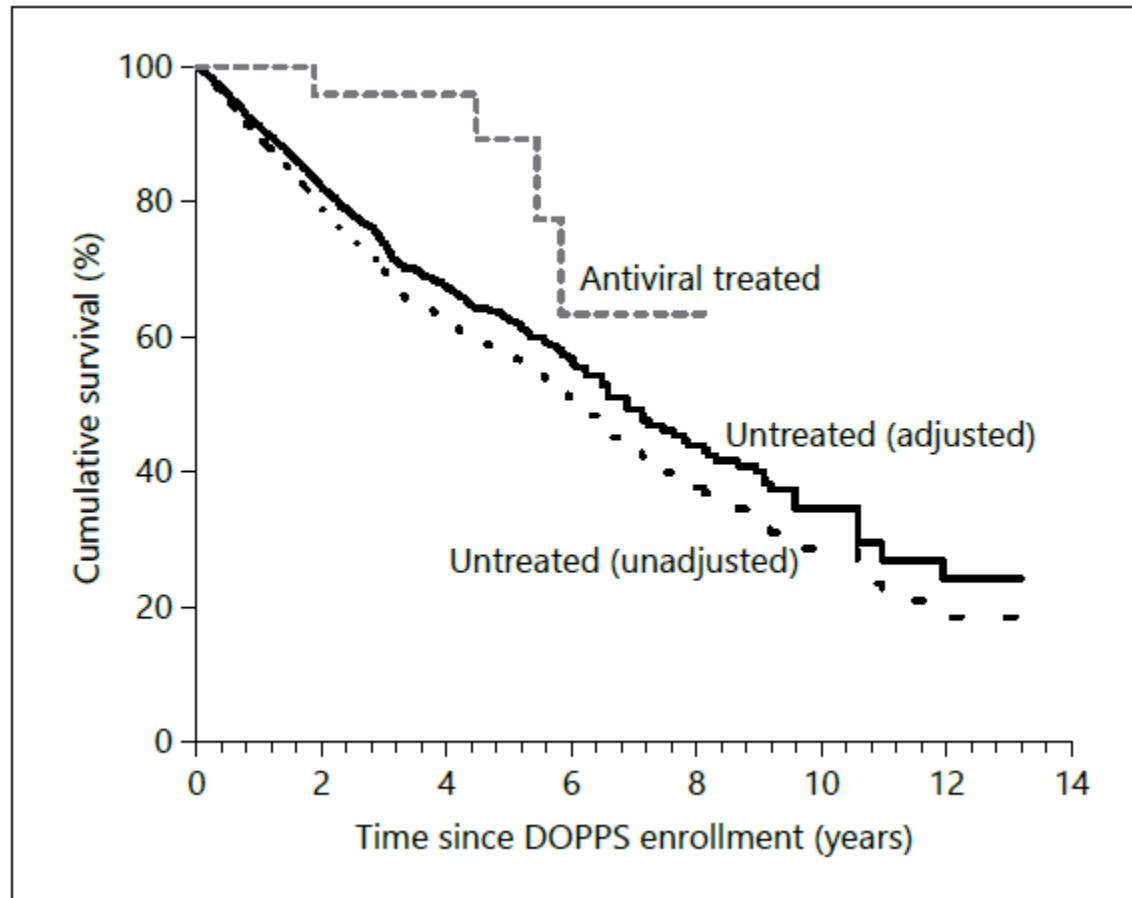
“Liver-related” → 3.82 (1.2-7.6)

CV → 1.26 (1.1-1.45) (persiste a pesar de ajustar para otros FR)

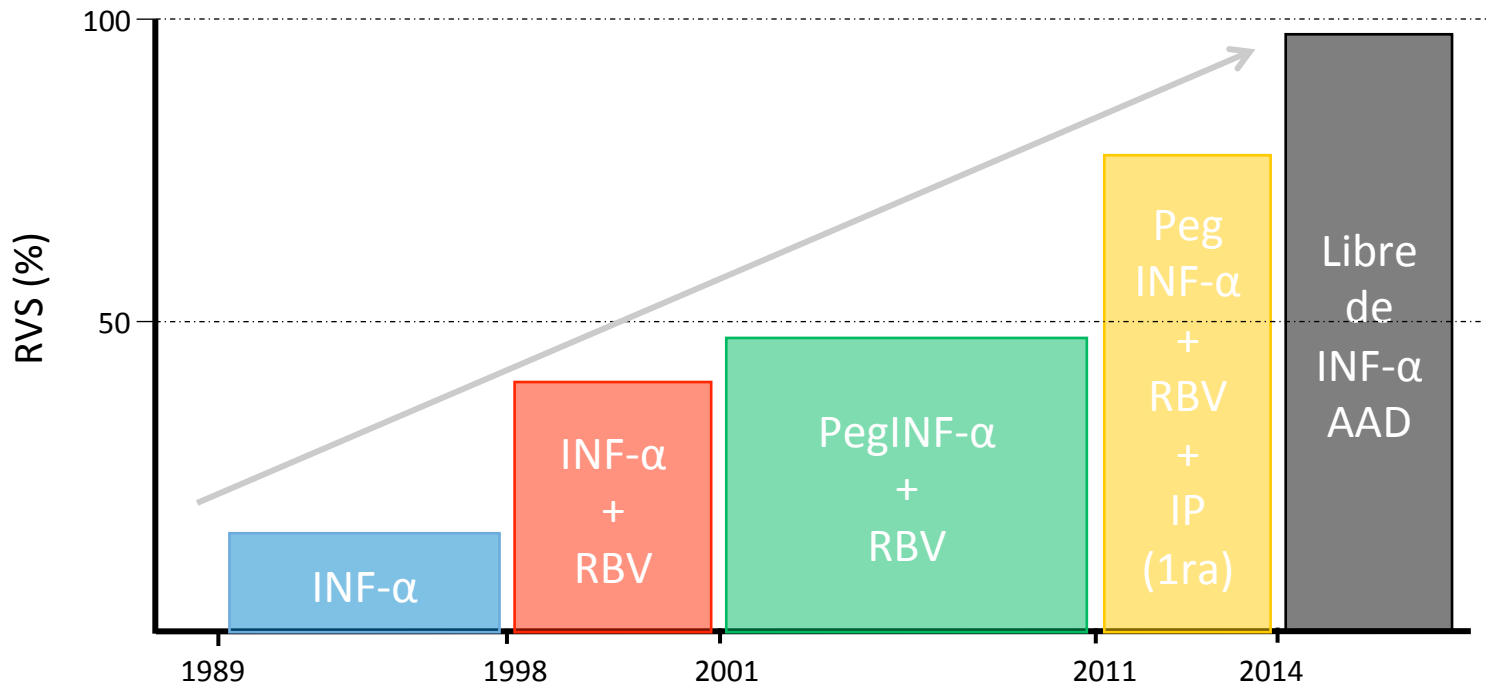
Epidemiología

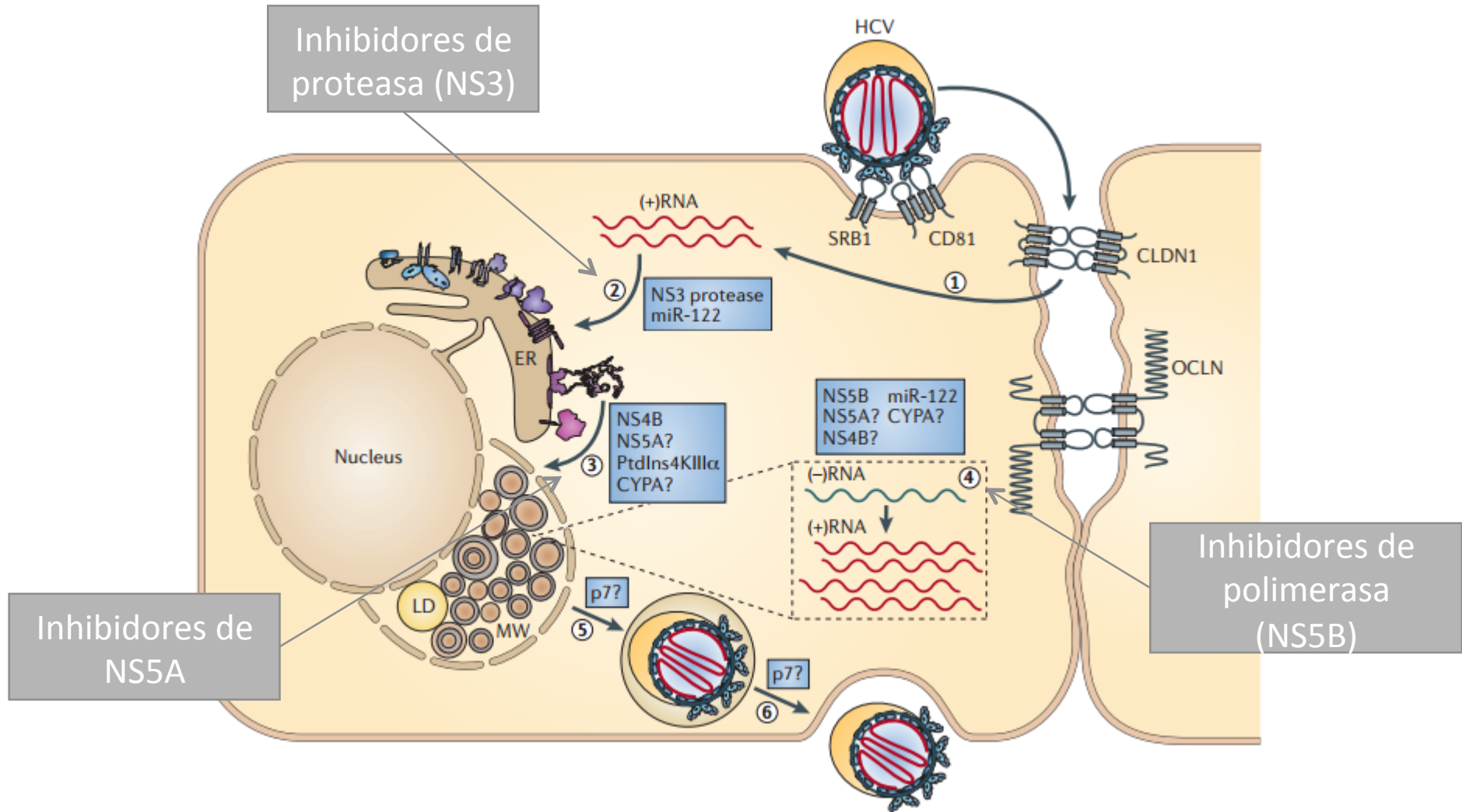
1% tratados

3% en lista
de espera



Evolución del Tratamiento Antiviral VHC





Peg-INF
±
RIBAVIRINA

INHIBIDORES DE
PROTEASA

SimePREVIR
ParitaPREVIR/r
GrazoPREVIR
AsunaPREVIR

INHIBIDORES DE
POLIMERASA

SofosBUVIR
DasaBUVIR
BeclaBUVIR

INHIBIDORES DE
NS5A

DaclatASVIR
OmbitASVIR
LedipASVIR
ElbASVIR

INHIBIDORES DE
PROTEASA

Simeprevir

Simeprevir

Asunaprevir

Paritaprevir/r

Grazoprevir

INHIBIDORES DE
POLIMERASA

Sofosbuvir

Sofosbuvir

Sofosbuvir

Dasabuvir

INHIBIDORES DE
NS5A

Daclatasvir

Daclatasvir

Ledipasvir

Daclatasvir

Ombitasvir

Elbasvir

Sofosbuvir

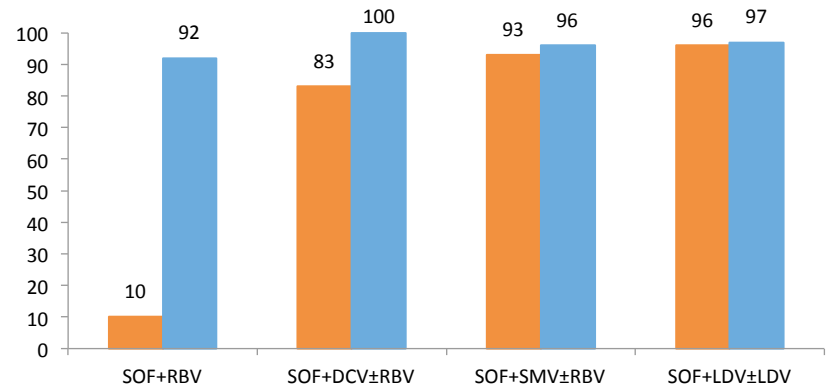
Características

- Actúa frente a todos los genotipos (1-6)
- Potente
- Alta barrera de resistencia
- SOF+RBV (G2-3)
- SOF+SMV (G1 y 4)
- SOF+DCV (G1-4)
- SOF+LDV (G1-4)

Efectos adversos

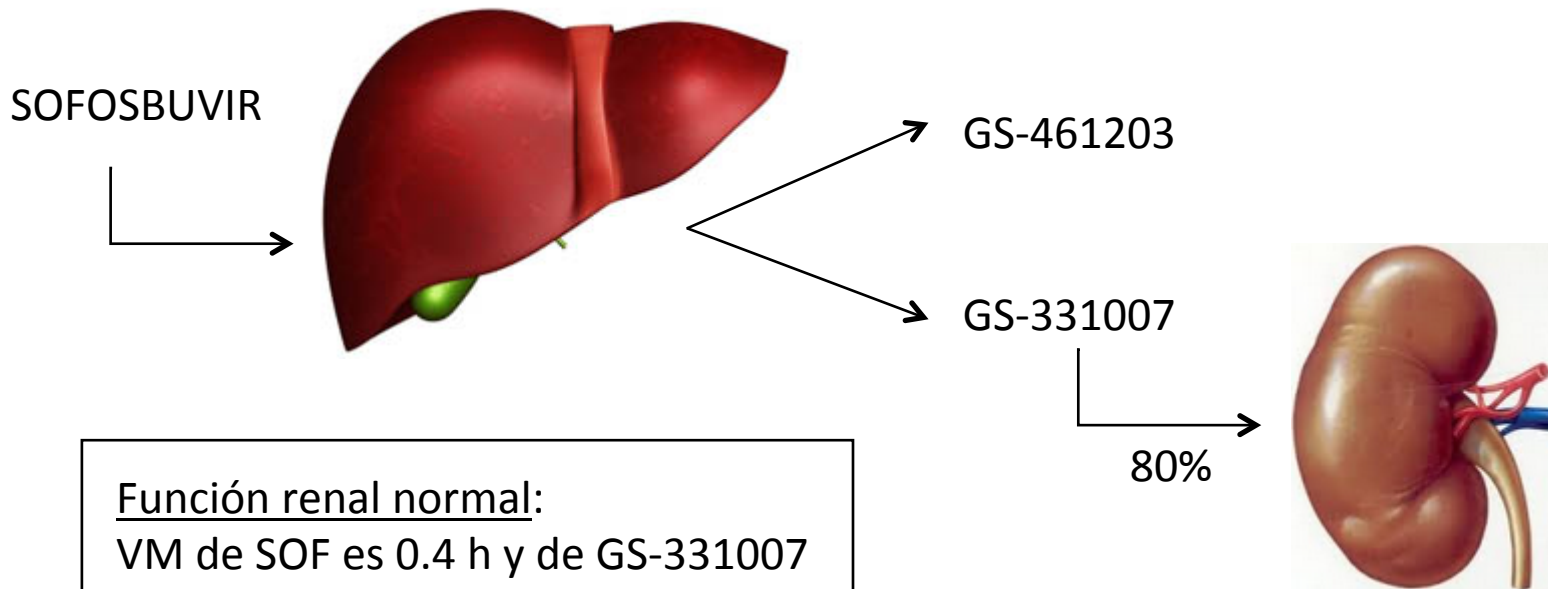
Náuseas
Epigastralgia
Cefalea

EFICACIA



Lawitz et al, NEJM 2013. Lalazari et al, EASL 2013
Gane et al, NEJM 2013. Osinusi et al, JAMA 2013
Sukolwiski et al, NEJM 2013. Lawitz et al, The Lancet 2014

Sofosbuvir



Función renal normal:

VM de SOF es 0.4 h y de GS-331007 de 27 h

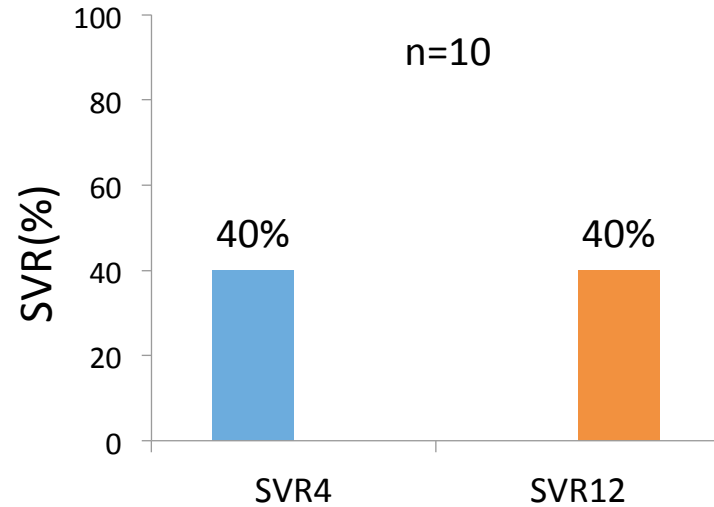
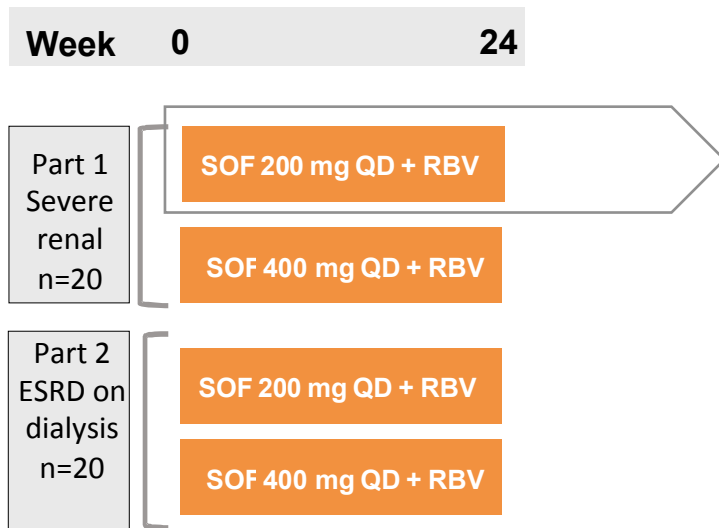
IRCT-HD:

AUC_{inf} SOF \uparrow 28%-60%

AUC_{inf} GS-331007 \uparrow 1280%-2070%

NO SE RECOMIENDA LA ADMINISTRACIÓN DE SOFOSBUVIR EN PACIENTES CON $FG < 30$ ml/min

Sofosbuvir en HD



Adverse Events	SOF 200 mg + RBV N=10
Anemia	5
Headache	4
Pruritus	3
Rash	3
Muscle spasms	2
Hypoesthesia	2
Insomnia	2
Irritability	2

Simeprevir

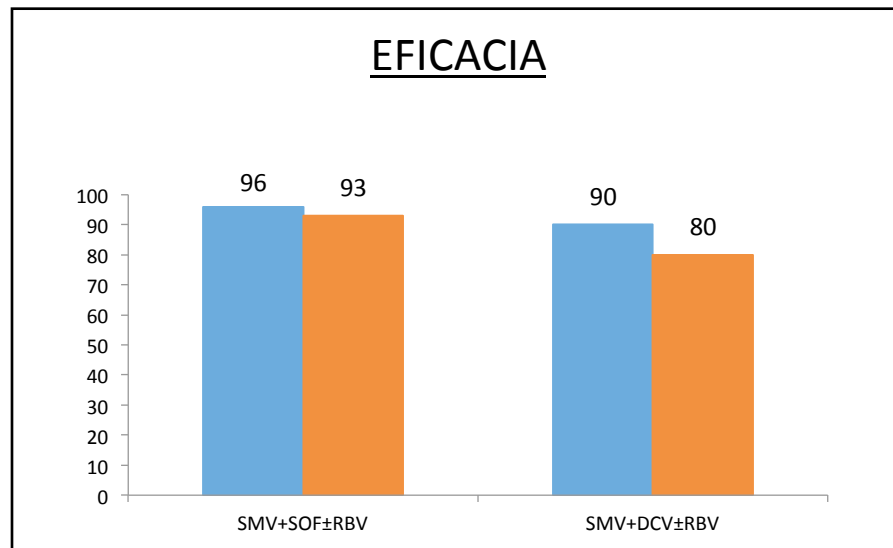
Características

- Actúa frente genotipo 1 y 4
- Potente
- Baja barrera a la resistencia
- SMV+ SOF (G1 y 4)
- SMV+DCV (G1b y 4)

Efectos adversos

Fatiga
Rash
Fotosensibilidad
Hiperbilirrubinemia

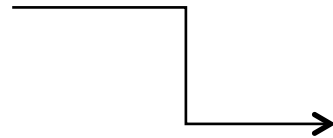
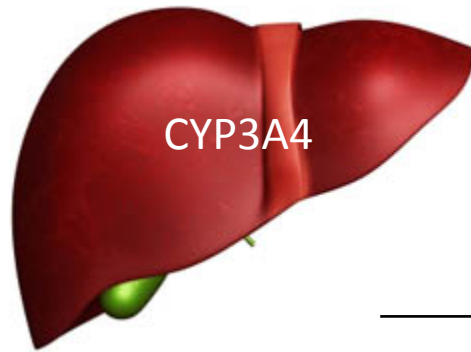
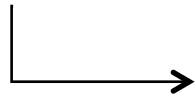
EFICACIA



Jacobson, The Lancet 2014. Manns, The Lancet 2014.
Forns, Gastroenterology 2014. Sulkowski, NEJM 2014
Lawitz et al, The Lancet 2014

Simeprevir

SIMEPREVIR



SE ELIMINA EN
LA HECES



Daclatasvir

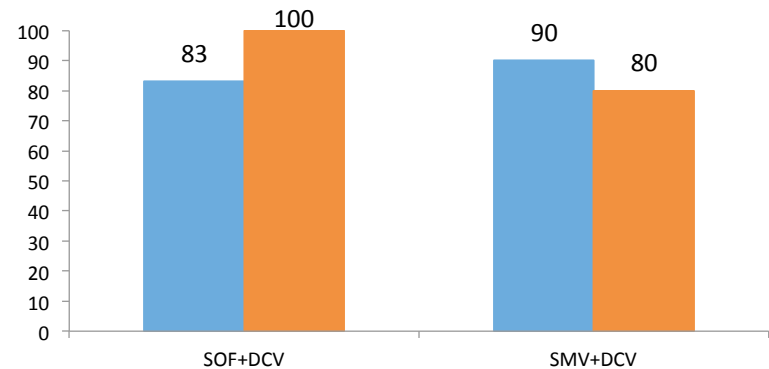
Características

- Actúa frente a todos los genotipos
- Potencia intermedia
- Baja barrera a la resistencia

Efectos adversos

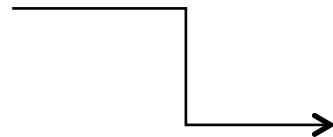
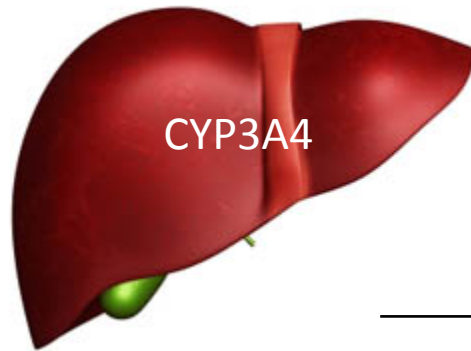
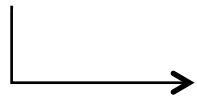
Fatiga
Náuseas

EFICACIA



Daclatasvir

Daclatasvir



SE ELIMINA EN
LA HECES



Simeprevir + Daclatasvir en IRC

- No hay datos en pacientes con IRC (\pm HD)
- Eficacia parece un poco menor \rightarrow Estudios en marcha
- En nuestro centro se ha tratado 3 pacientes con IRC (en curso)

Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir

Combo

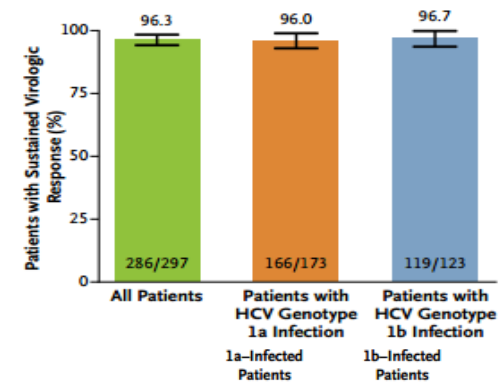
- Inhibe las 3 proteínas
- Genotipo 1 y 4
- Potente

Eficacia

96%

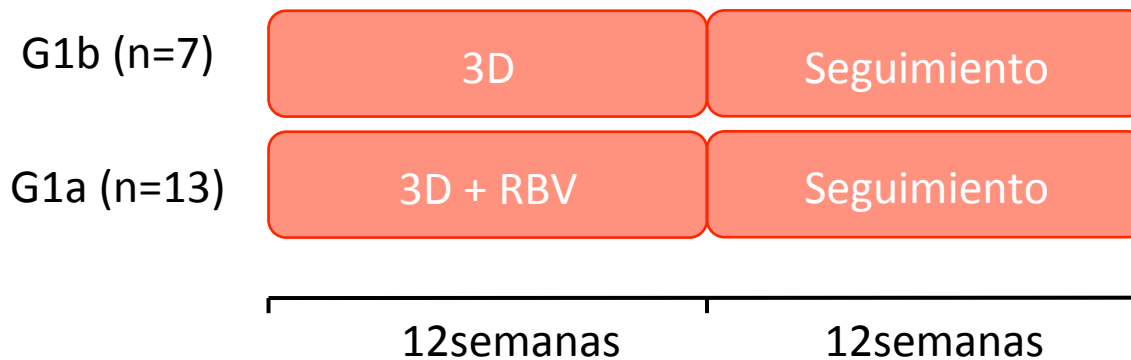
Efectos adversos

- Fatiga
- Nauseas
- Otros síntomas GI



Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir

Estudio RUBY-1: 20 pacientes, G1, no tratados previamente, TFG < 30



Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir

Variable	n=20
Sexo masculino n,(%)	17 (85%)
Edad (años)	60 (49-69)
Fibrosis n, (%)	
F0-1	10 (50%)
F2	6 (30%)
F3	4 (20%)
Carga viral, log ₁₀ media	6,6 (5,5-7,6)
G1a n, (%)	13 (65%)
Hemoglobina (g/dL)	12,6 (± 1,8)
IRC n, (%)	
Estadio 4	7 (35%)
Estadio 5	13 (65%)
Hemodiálisis n, (%)	13 (65%)

Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir

Eficacia

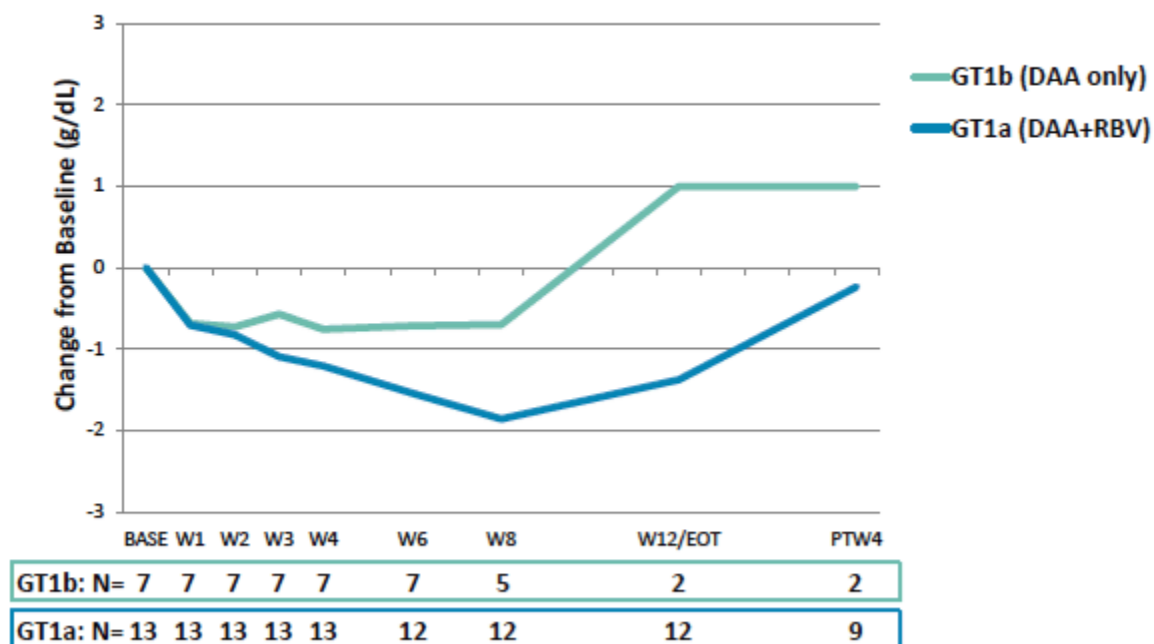
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
GT*	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1b	1b	1b	1b	1b	1a
Renal Stage	4	4	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	4	4	5	4	5	5	5	5
BASE (x1000)	746	25300	17100	3520	2980	429	1730	43300	12600	6670	9820	292	6980	2570	3680	383	1230	6500	1850	4210
W1	Yellow	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
W2	Green	Red	Yellow	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green	Red
W4	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green
W8	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
W12EOT	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
PTW4	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
PTW12	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
PTW24	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

*3D: GT1b; 3D+RBV: GT1a

HCV RNA: ■ ≥ 25 IU/mL ■ < 25 IU/mL ■ Undetectable

Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir

Cambio en la Hemoglobina durante el tratamiento



Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir

Efectos Adversos

	GT1b 3D N=7	GT1a 3D+RBV N=13
Event ^a (experienced by 2 or more patients)	n	
Anemia	0	8
Fatigue	2	4
Diarrhea	1	4
Nausea	0	5
Dizziness	1	2
Headache	0	3
Decreased appetite	0	2
Irritability	0	2
Edema peripheral	1	1
Weight decreased	0	2

^aAdverse event as reported by investigator.

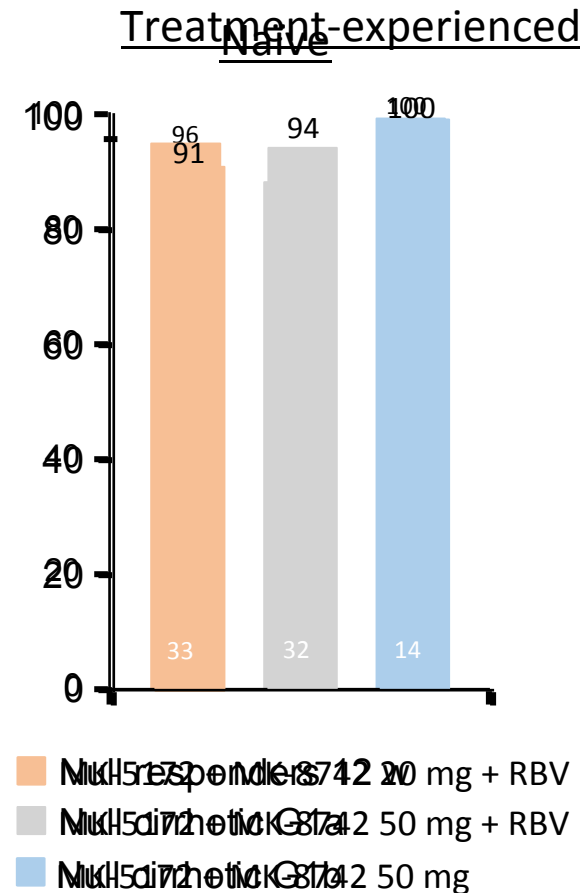
Grazoprevir + Elbasvir

Características

- Segunda generación
- Potente
- Todos los genotipos
- Alta barrera a la resistencia

Efectos adversos

- Fatiga
- Nauseas
- Epigastralgia
- Cefalea



Grazoprevir + Elbasvir

- No son de eliminación renal
- No se dializan

Genotipo 1
Naive o Relapser
FS menor de 12

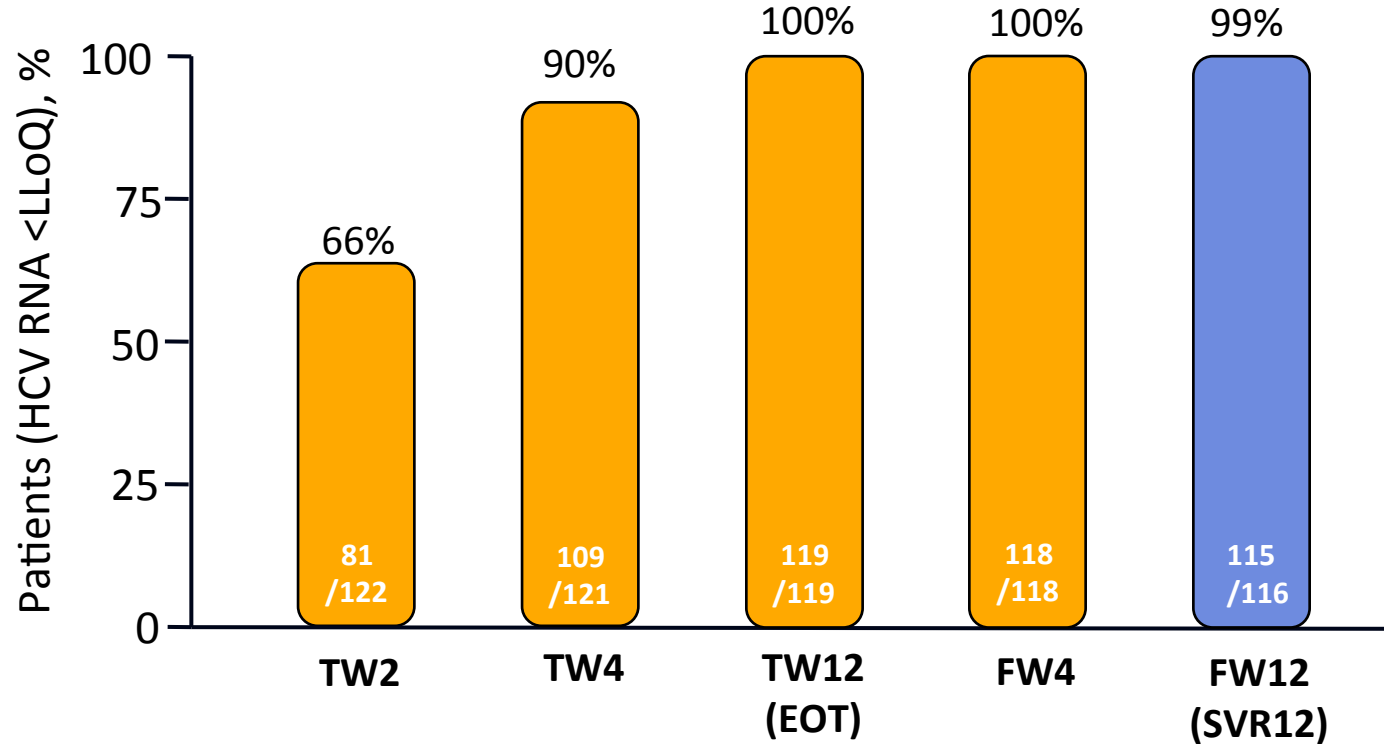


Grazoprevir + Elbasvir

	GZR + EBR (ITG) 12 weeks (n = 122)	Placebo (DTG) 12 weeks (n = 113)
Gender, n (%)		
Male	92 (75)	80 (71)
Female	30 (25)	33(29)
Race, n (%)		
White	61 (50)	48(43)
African-American	55(45)	53(47)
Asian	5 (4)	9 (8)
Other	1 (<1)	3 (3)
HCV genotype, n (%)		
G1a	63 (52)	59 (52)
G1b	58(48)	53 (47)
G1 other	1 (<1)	1 (<1)
Prior treatment history, n (%)		
Naive	101 (83)	88 (78)
Experienced	21 (17)	25 (22)
Cirrhosis, n (%)	7 (6)	7 (6)
Diabetes, n (%)	44 (36)	36 (32)
Dialysis, n (%)	92 (75)	87 (77)
CKD stage, n(%)		
stage 4	22 (18)	22 (20)
stage 5	100 (82)	91(81)

Grazoprevir + Elbasvir

1 GT1b, non-cirrhotic,
interferon-intolerant patient
relapsed at FW12



Grazoprevir + Elbasvir

	GZR / EBR (ITG) 12 weeks (n=111)	Placebo (DTG) 12 weeks (n=113)
Adverse events*, n (%)	84 (75.7)	95 (84.1)
Headache	19 (17.1)	19 (16.8)
Nausea	17 (15.3)	18 (15.9)
Fatigue	11 (9.9)	17 (15.0)
Insomnia	7 (6.3)	12 (10.6)
Dizziness	6 (5.4)	18 (15.9)
Diarrhea	6 (5.4)	15 (13.3)
Serious AEs, n (%)	16 [†] (14)	18 (15.9)
Discontinued due to an AE, n (%)	0 (0)	5 (4.4)
Deaths [‡] , n (%)	1 (0.9)	2 (1.8)

Elección del Tratamiento

- Genotipo 1 o 4

Paritap. + Ombit. (\pm Dasab)

Simeprevir + Daclatasvir (solo G1b y 4)??

- Genotipo 2 - 3

Peg-INF + RBV

Futuro: Grazoprevir+Elbasvir (G1-6)

Mensajes

- Los nuevos tratamientos libres de interferón se pueden administrar a pacientes en HD con las siguientes consideraciones:
 - Genotipo
 - Severidad de la enfermedad
 - PK del fármaco
 - Interacciones
- El tratamiento libre de ribavirina sería ideal.
- Es fundamental hacer un control estrecho del paciente.