



Novedades en coinfecciones

Pere Soler-Palacín

UPIIP-HUVH

Infección en el menor inmunodeprimido-VHIR

UAB

XVII JORNADA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PEDIATRÍA
VI CURSO DE FORMACIÓN BÁSICA EN INFECCIÓN HIV PEDIÁTRICA

CoRISpe Datos generales (diciembre 2013)

Nº total niños: 1089

Transferidos	369 (33,91%)
Fallecidos	98 (9%)
Perdidos/desconocido	140 (12,8%)
Seguidos pediatría	482 (44,31%)

Mediana Edad: 12,1 años (RIC: 8,4 –15)

Coinfecciones por TV

TOTAL	26 (6,5%)
VHC	18 (4,5%)
VHB	6 (1,5%)
Toxoplasmosis	1 (0,3%)
Sífilis	1 (0,3%)

Vía de transmisión

Vertical	399 (94,8%)
Transfusional	6 (1,4%)
Otros/Desconocido	16 (3,8%)

Proporción por sexos (TV)

Niñas	222 (55,6%)
Niños	177 (44,4%)

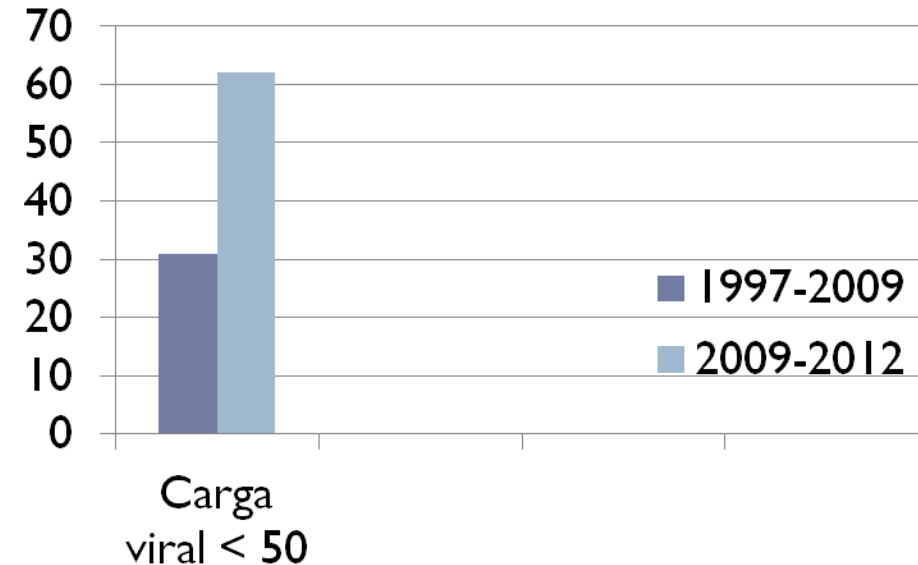
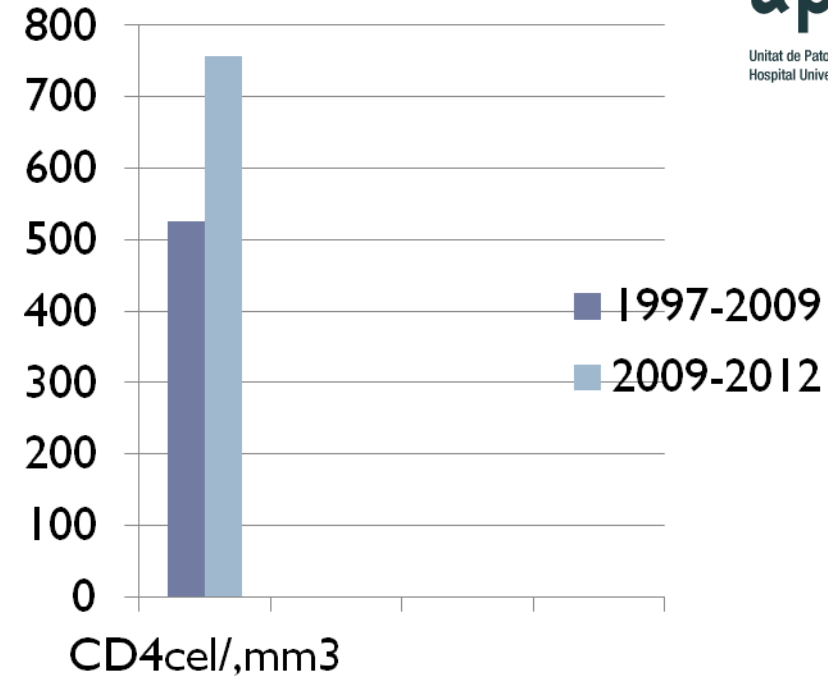
Estadio clínico CDC (TV)

N-A	206 (51,6%)
B	99 (24,8%)
C	89 (22,3%)
Desconocido	5 (1,3%)



CoRISpeS : Pacientes transferidos a adultos

- Análisis transversal 182 pacientes transferidos
- Periodo 1997-2012 (55% 2009-2012)
- Mediana edad momento transición 17,9 años (16,6-19,1 años)
- 58,2% mujeres
- 98% nacidos en España.
- 13,9% coinfectados VHC



Progressive liver disease in patients with vertically-acquired HIV/HCV co-infection in Spain

C. Abad¹, C. Fortuny², P. Almendros¹, P. Soler-Palacín³, M. Navarro⁴, A. Noguera-Julian², M. González-Tomé¹, M. Espiau³, J. Tomás Ramos⁵, P. Rojo¹.

¹Hospital 12 de Octubre, Department of Pediatrics, Madrid, Spain.

²Hospital Sant Joan de Déu, Department of Pediatrics, Barcelona, Spain.

³Hospital Vall d'Hebron, Department of Pediatrics, Barcelona, Spain.

⁴Hospital Gregorio Marañón, Department of Pediatrics, Madrid, Spain.

⁵Hospital de Getafe, Department of Pediatrics, Madrid, Spain.



Background and aims

- In HIV/HCV horizontally-coinfected adults:
 - HCV does not increase the rate of AIDS-defining events.
 - But...
 - Accelerated hepatic fibrosis progression and cirrhosis, higher rates of liver failure compared with HCV monoinfected patients.

Background and aims:

- Little data exist regarding the clinical course of patients with vertically-acquired HIV/HCV co-infection.
- We aim to describe the clinical evolution and the diagnostic and therapeutic management of these patients in Spain.

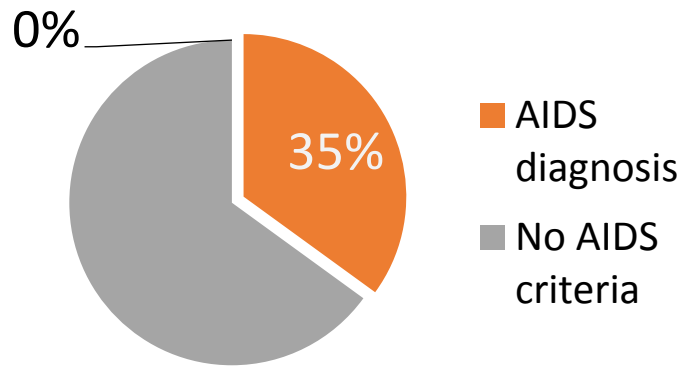
Methods:

- A cross-sectional study was performed to describe vertically-acquired HIV/HCV co-infected children, included in the Spanish Paediatric HIV Cohort (CoRISpe).
- Data collected included the clinical evolution, diagnostic procedures and treatment.

Results:

- Forty-six patients were included, of whom 52% are currently being followed-up in Pediatric Units.
- The median age at the last visit was 18.2 years (IQR 16.2-20); 54% were female.
- All were born in Spain, and 96% were Caucasian.

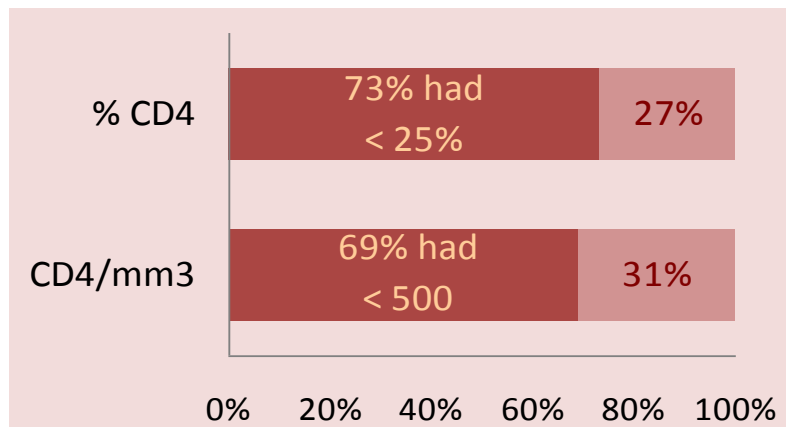
HIV, long history



NADIR CD4 count and %

MEDIAN:

- 16% CD4 (IQR 9-26)
- 360 cells/mm3 (IQR 164-617)



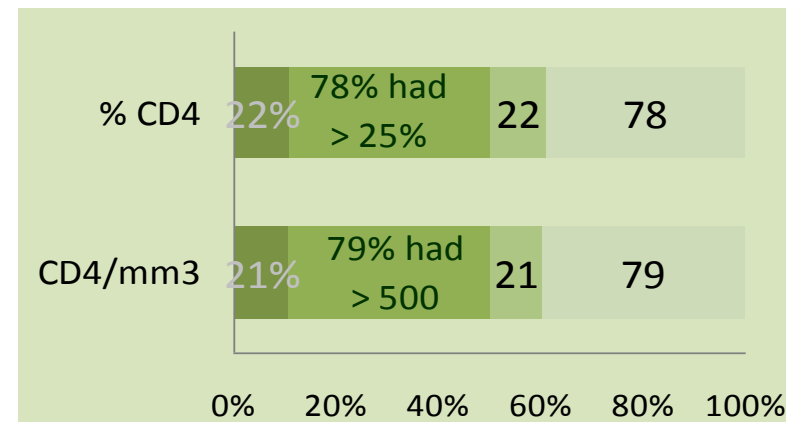
HIV, now acceptable control

LAST CD4 count and %

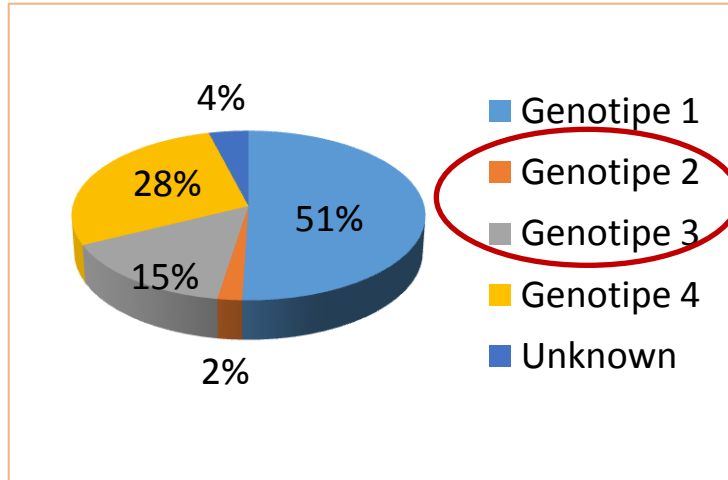
- 93% were receiving HAART.
- 63% had undetectable viral load (< 50 cop/ml).

MEDIAN:

- 32% CD4 (IQR 26-38).
- 716 cells/mm3 (IQR 440-912)



Hepatitis C infection



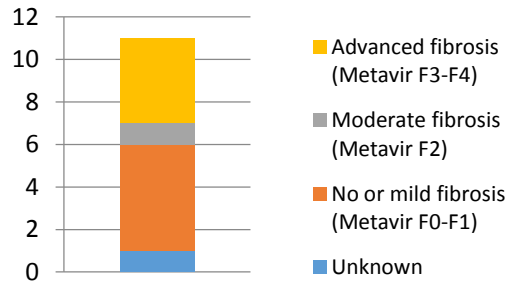
Only 17% Genotypes 2 or 3.

- 13% of the patients were **seronegative**:
 - HCV Ab negative, HCV PCR positive.
- 43% of the patients persistent ALT > 40 U/L.

Hepatitis C infection

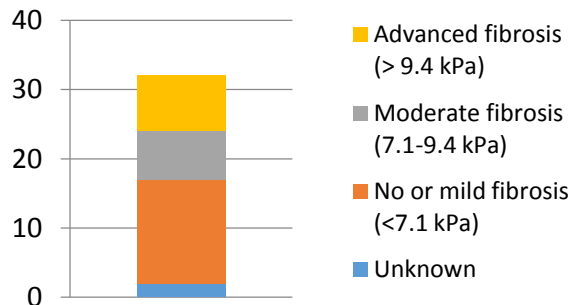
LIVER BIOPSY

11 patients (24%), 14.8 y (IQR 3.4-18.5)



FIBROSCAN

32 patients (70%), 16 y (IQR 14.5-18)



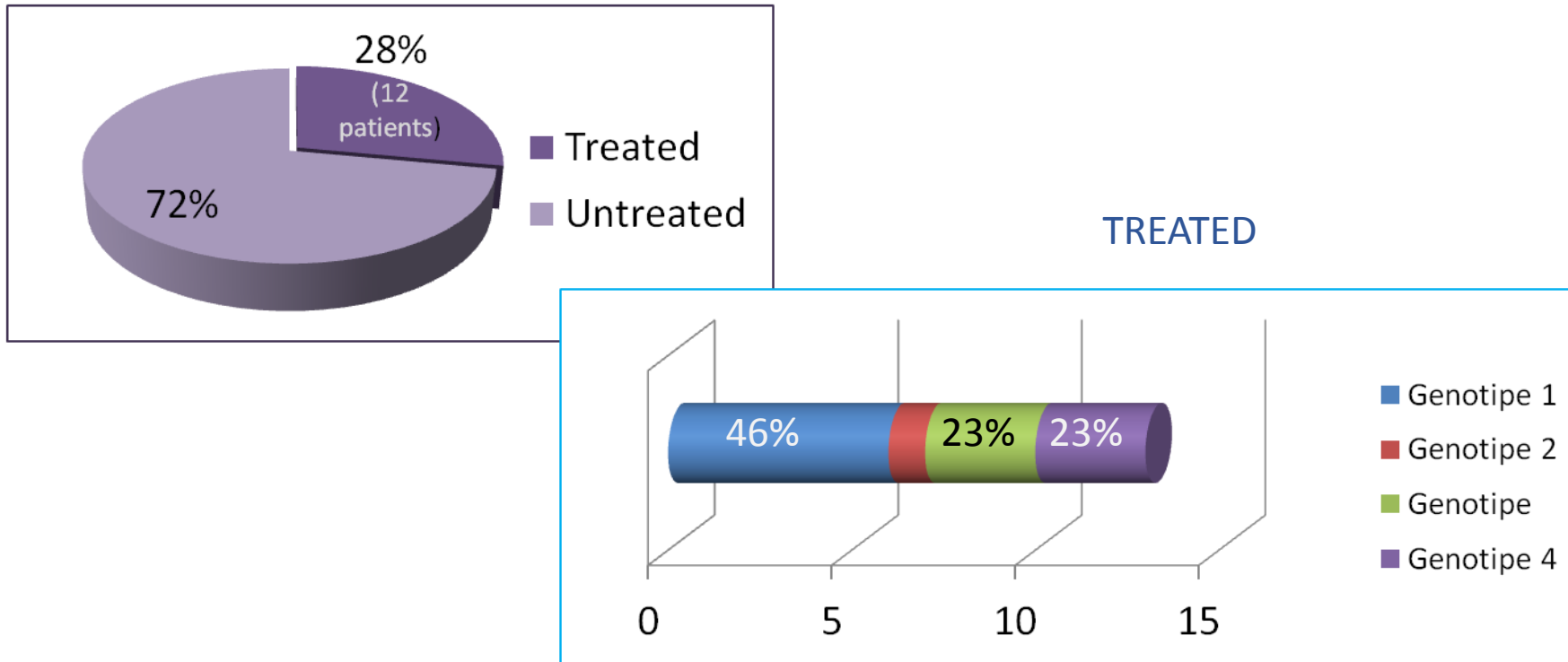
30% had advanced fibrosis in the last liver test (biopsy/fibroscan):

- Liver biopsy 4/11 patients.
- Fibroscan 8/32 patients.

No association was found between clinical or analytical factors and advanced fibrosis.

HCV treatment

- 13 patients were treated (28%)



- Virological response: only 3 patients (23%)
 - Genotype 1, 2 and 3.

- CONCLUSIONS:

- One third of vertically HIC/HCV co-infected patients in Spain suffer from progressive liver disease at adolescence or young adulthood.
- A significant proportion of patients are HCV seronegative.
- The response to standard treatment for HCV infection is poor.

- LIMITATIONS OF THE STUDY:

- Observational retrospective study.

Factors Associated with Seronegative Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV Infection

Gabriel Chamie,¹ Maurizio Bonacini,² David R. Bangsberg,^{1,3} Jack T. Stapleton,⁷ Christopher Hall,⁶ E. Turner Overton,⁸ Rebecca Scherzer,⁴ and Phyllis C. Tien^{1,5}

JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes
31:154–162 © 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

Hepatitis C Virus Viremia in HIV-Infected Individuals With Negative HCV Antibody Tests

Sarah L. George, Jenny Gebhardt, Donna Klinzman, Mathew B. Foster, Kevin D. Patrick, Warren N. Schmidt, Beth Alden, Michael A. Pfaller, and Jack T. Stapleton

Risk of All-cause Mortality Associated with Non-fatal AIDS and Serious Non-AIDS Events among Adults Infected with HIV

Curr Hepatology Rep (2014) 13:235–244
DOI 10.1007/s11901-014-0238-2

HEPATITIS B (P MARTIN AND P LAMPERTICO, SECTION EDITORS)

Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B

Anil Seetharam • Robert Perrillo • Robert Gish

Occult hepatitis B

Review

Occult hepatitis B

Michael Torbenson and David L Thomas

THE LANCET Infectious Diseases Vol 2 August 2002



Implementation of Occult Hepatitis screening in the Spanish Cohort of HIV-infected pediatric patients (CoRISPe)



HIV REPORTS

Implementation of Occult Hepatitis Screening in the Spanish Cohort of HIV-infected Pediatric Patients

Marta Dapena, MD, Concepción Figueras, MD, PhD,* Antoni Noguera-Julian, MD, PhD,† Clàudia Fortuny, MD, PhD,† María Isabel de José, MD, PhD,‡ María José Mellado, MD, PhD,§ César Gavilán, MD,¶ María Dolores Falcón-Neyra, MD,|| María Luisa Navarro, MD, PhD,** Santiago Jiménez de Ory, MSc,†† Carmen López, MD,‡‡ Lluís Mayol, MD, PhD,§§ María Méndez, MD,¶¶ Luis Miguel Ciria, MD,||| María Teresa Coll, MD,*** Lourdes García, MD,††† Esmeralda Nuñez, MD,‡‡‡ María Espiau, MD,* and Pere Soler-Palacín, MD, PhD**

Antecedentes

- Al compartir las vías de transmisión, la **coinfección por VHB y VHC** es más frecuente en los pacientes VIH.
- Supone un **factor de mal pronóstico**, peor evolución de la hepatopatía por la acción directa del VIH y efectos secundarios tratamiento ARV.
- En el paciente pediátrico, **la principal vía de transmisión = vertical**.
- **Adquisición perinatal** = mayor riesgo de cronicidad y complicaciones (fibrosis, cirrosis , hepatocarcinoma).

Antecedentes

- La **inmunodepresión** puede condicionar la infección por virus hepatotropos que pueden pasar desapercibidas con los métodos habituales de cribado.
- Estas entidades son la **VHB oculta** y la **infección seronegativa por VHC**.
- En el paciente VIH, suponen un riesgo de reactivación y daño hepático agudo, así como progresión de la enfermedad de base como la evolución a daño hepático crónico (cirrosis y hepatocarcinoma).

Hepatitis B Oculta

- Este término define a aquellos pacientes que presentan **ADN para el VHB** en suero o tejido hepático con **ausencia de HBsAg**.
- Se puede asociar con la presencia de anti-Hbc y/o anti-HBs.
- Patrón “**Anti-HBc alone**”.
- Los pacientes con infección oculta por VHB son **capaces de transmitir el virus, también de madre a hijo**.

Hepatitis C Seronegativa

- Término que define aquel paciente que presenta replicación en plasma con **ARN-VHC sin respuesta serológica**.
- Puede acompañarse o no de inflamación hepática que se traduce en **hipertrasaminasemia**.
- Madres con infección VHC seronegativa también son capaces de **transmitir verticalmente** el virus a sus descendientes.

Objetivos

1. Principales:

- Conocer la **prevalencia de infección por VHB y VHC** en la población pediátrica infectada por VIH en nuestro país.
- Averiguar la **utilidad de la inclusión de los marcadores** de hepatitis B oculta, y de VHC seronegativa, para aumentar la capacidad de diagnóstico de estas entidades en nuestros pacientes.

2. Secundarios:

- Conocer la **tasa de vacunación frente a VHB** en la población pediátrica española.
- Conocer la **tasa de respuesta vacunal** en estos pacientes.
- Conocer el **estado de coinfección de las madres** e identificar las que puedan presentar una hepatitis oculta.

Relevancia del proyecto

- Detección de aquellos pacientes coinfectados en riesgo de descompensación hepática en caso de inmunosupresión adicional.
- Diagnóstico precoz, tratamiento y/o prevención de reactivación del VHB en situación de inmunosupresión de pacientes con VHB oculta.
- Reevaluación respuesta vacunal y actualización inmunizaciones en caso necesario.
- Identificación de las madres con infecciones ocultas.

Metodología

- ▶ Estudio prospectivo transversal en los pacientes pediátricos infectados por el VIH de CoRISpe.
- ▶ Análisis de datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y tratamiento antirretroviral contenidos en la base de datos.
- ▶ **Determinación de:**
 - ▶ CV
 - ▶ CD4
 - ▶ AST/ALT
 - ▶ HBsAg
 - ▶ anti-HBs
 - ▶ anti-HBc
 - ▶ PCR –ADN VHB
 - ▶ ELISA VHC
 - ▶ PCR-ARN VHC

Recogida de datos

- Se han recogido datos de **254 pacientes** (30%):

126 del Nodo 1

128 del Nodo 2

- Correspondientes a **14 centros participantes** (18%):

8 centros del Nodo 1

6 centros del Nodo 2



Centros Participantes



HOSPITAL	Nº PACIENTES	HOSPITAL	Nº PACIENTES
La Paz	37	S. Juan Alicante	20
G. Marañón	16	HSJD	79
Carlos III	20	HUVH	35
Miguel Servet	5	Trias i Pujol	5
Virgen del Rocío	20	Josep Trueta	5
Carlos Haya	1	Mataró	2
Castellón	7	Granollers	2

Características de la Cohorte

- 254 pacientes incluidos, 55.51% niñas, 14 años de mediana de edad
- 69.3% caucásicos, 19.3% africanos, 7% latinos.
- 94.8% infectados por TV
- 37.4% cumplía criterios SIDA
- 64% presentaba CV indetectable, 840/mm³ mediana de linfocitos CD4+
- 88% tenía pauta vacunación completa VHB
- 3.9% de las madres presentaba coinfección por VHB, 24.4% por VHC

Resultados

- Hepatitis B crónica: 3 casos (1.3%)
- Hepatitis C crónica: 15 casos (6%)
- “**Possible Hep B oculta**” **0.8%** (2) **vs 2.4%** (6). En todos los casos la detección de AND viral fue negativa. (2 antiHBc alone) (4 casos antiBHc+ y antiHBs+). *Todos en tratamiento con ARV activo frente al VHB.*
- **Hepatitis C seronegativa: 0.8%** (2) (sólo 1 presentaba hipertransaminasemia)
- Respuesta vacunal protectora*: **50% de los vacunados** *(niveles de anti-HBs mayores de 10UI/L)
- No detección madres con coinfección oculta.

Resultados Adicionales

- Se realizó una **evaluación no invasiva del grado de fibrosis hepática** en los pacientes con coinfección crónica y en los casos de “probable OBI” e infección HCV serosilente.
- Utilizando **AST to platelet ratio index (APRI)** y el **FIB-4**.
- Infección crónica: normalidad en coinfección VIH-VHB vs elevación de elevación en 7 pacientes con coinfección VIH-VHC.
- Probable OBI: 2 de los 6 casos presentaron scores elevados que podrían corresponder a cierto grado de fibrosis (Ambos AntiHbs+/AntiHbc+).
- Hepatitis C seronegativa: los dos casos presentaron scores elevados.

Conclusiones

- Es necesario la replanteamiento de los métodos clásicos de cribado y valorar la implementación de técnicas de detección molecular para aumentar la capacidad diagnóstica de entidades como las descritas.
- El paciente VIH que presenta serología de infección pasada/resuelta de hepatitis debe incluirse en el punto anterior ya que la detección de material genético del virus puede ser fluctuante, y estar en riesgo de daño hepático en caso de inmunosupresión adicional.

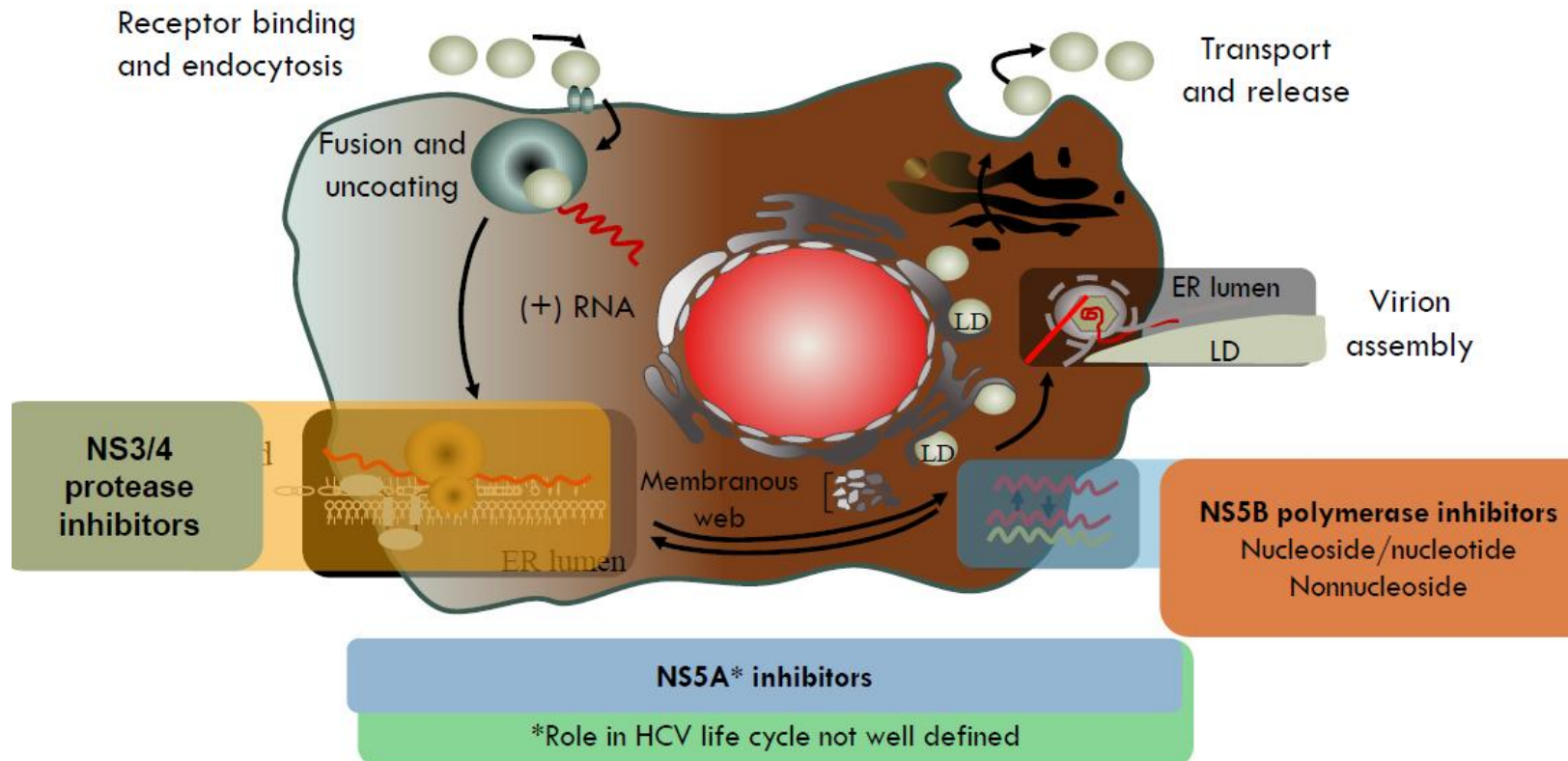
Conclusiones

- Así mismo debería considerarse la evaluación del grado de fibrosis hepática a través de métodos no invasivos que puede estadios iniciales de la enfermedad.
- La respuesta vacunal en el niño VIH debe monitorizarse y valorar pautas de revacunación.

Nuevos antivirales para VHC. ¿Datos en pediatria?

Ciclo del VHC y antivirales

(DAAs, direct acting antivirals)



Adapted from Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.

Nuevos antivirales frente VHC

Clase	Fármaco	Dosis
NS3/4A inhibidor proteasa	ABT-450/RTV	150/100 mg
NS3 inhibidor proteasa	Asunaprevir	100 mg BID
NS3/4A inhibidor proteasa	MK-5172	100 mg QD
NS3/4A inhibidor proteasa	Simeprevir	150 mg QD
NS5B no-nucleosido inhibidor polimerasa	Dasabuvir	250 mg BID
NS5B nucleotido inhibidor de la polimerasa	Sofosbuvir	400 mg QD
NS5A inhibidor	Daclatasvir	60 mg QD
NS5A inhibidor	GS-5816	25 or 100 mg QD
NS5A inhibidor	Ledipasvir	90 mg QD
NS5A inhibidor	MK-8742	20 or 50 mg QD
NS5A inhibidor	Ombitasvir	25 mg QD

EASL HCV Guidelines 2014: G1

Genotype	Options for Therapy
Genotype 1*	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: 12 wks (A1)
	PegIFN/ribavirin + simeprevir[†]: 12 wks, followed by 12 wks of pegIFN/ribavirin in previously untreated pts and prior relapsers (A1), or 36 wks of pegIFN/ribavirin in previous partial responders and null responders (B1)
	PegIFN/ribavirin + daclatasvir (genotype 1b only; B1): 12 wks followed by 12 wks of pegIFN/ribavirin alone or a further 12 wks of pegIFN/ribavirin + daclatasvir (response-guided therapy) (B2)
	Sofosbuvir + ribavirin: 24 wks for interferon-intolerant pts only, where no other interferon-free option available (B2)
	Sofosbuvir + simeprevir: 12 wks (ribavirin may be added for previous nonresponders & cirrhotics) (B1)
	Sofosbuvir + daclatasvir: 12 wks in previously untreated pts; 24 wks in treatment-experienced patients (including TVR/BOC-experienced patients) (ribavirin may be added in previous nonresponders and cirrhotics) (B1)

*In settings where recommended options are not available, treatment with pegIFN/ribavirin + TVR or BOC remains acceptable. [†]Not recommended in pts with genotype 1a and detectable Q80K polymorphism.

EASL HCV Guidelines 2014: G 2-6

Genotype	Options for Therapy
Genotype 2*	Sofosbuvir + ribavirin: 12 wks (16-20 weeks in cirrhotic patients, especially treatment experienced) (A1)
	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: 12 wks for cirrhotic and/or treatment-experienced patients (B1)
Genotype 3*	Sofosbuvir + ribavirin: 24 wks (unsuitable for treatment-experienced cirrhotics, no specific alternative proposed) (A2)
	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: 12 wks (A2)
	Sofosbuvir + daclatasvir: 12 wks (24 wks for treatment-experienced patients) (B1)
Genotype 4*	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir 12 weeks (B1)
	PegIFN/ribavirin + simeprevir: 12 wks, followed by 12 wks of pegIFN/ribavirin in previously untreated patients & prior relapsers (B1), or 36 wks of pegIFN/ribavirin in previous partial responders & null responders (B1)
	PegIFN/ribavirin + daclatasvir: 12 wks followed by 12 wks of pegIFN/ribavirin alone or a further 12 wks of pegIFN/ribavirin + daclatasvir (response-guided therapy) (B1)
	Sofosbuvir + ribavirin: 24 wks for interferon-intolerant patients (C2)
	Sofosbuvir + simeprevir: 12 wks (ribavirin may be added in previous nonresponders and cirrhotics) (B2)
Genotype 5/6*	Sofosbuvir + daclatasvir: 12 wks in previously untreated patients; 24 wks in treatment-experienced patients (ribavirin may be added in previous nonresponders and cirrhotics) (B2)
	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir 12 wks (B1)
	Sofosbuvir + ribavirin: 24 wks for interferon-intolerant patients (C2)

*In settings where recommended options are not available, treatment with pegIFN/ribavirin remains acceptable.

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

Text Size ▾

Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified September 2014 by Gilead Sciences

Sponsor:

Gilead Sciences

Information provided by (Responsible Party):

Gilead Sciences

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02175758

First received: June 24, 2014

Last updated: September 23, 2014

Last verified: September 2014

[History of Changes](#)

Full Text View

Tabular View

No Study Results Posted

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

▶ Purpose

This study will have two parts as follows:

The PK Lead-in Phase of the study will evaluate the steady state pharmacokinetics (PK) and confirm the dose of sofosbuvir (SOF) in hepatitis C virus (HCV)-infected pediatric participants. The PK Lead-in Phase will also evaluate the safety and tolerability of 7 days of dosing of SOF+ribavirin (RBV) in HCV-infected pediatric participants.

least as good as the expected success rate of 62%,⁴ this figure still falls substantially short of treatment success rates reported for drug-susceptible tuberculosis. This fact emphasises the need for other essential elements to achieve fully effective disease control.

To tackle drug-resistant tuberculosis, we need large-scale implementation of an effective tuberculosis control programme built on the directly observed treatment short-course strategy, supported by proper regulation of high-quality drug supply and a well funded health infrastructure, including fundamental laboratory diagnostic services. Although

Daclatasvir: a promising triple therapy for children with chronic hepatitis C

We read with great interest the Article by Stanislas Pol and colleagues¹ on the use of daclatasvir in previously untreated adult patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection.

Daclatasvir belongs to a class of new directly acting antivirals that inhibit non-structural protein NS5A, inhibiting hepatitis C virus RNA replication. Daclatasvir has inhibitory activity against hepatitis C virus, with broad genotypic coverage and a pharmacokinetic profile that supports

ology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN).⁴ Because no data exist for the toxicology of daclatasvir in children, a phase 1 clinical trial should be a prerequisite for a phase 2 trial; however, Pol and colleagues' results support the possibility of a randomised, multicentre, blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase 1–2 clinical trial being started. 48 children (age range 6–17 years) with chronic hepatitis C genotype 1 infection and with the eligibility criteria recommended by NASPGHAN⁴ could be included in the trial. The patients should then be randomly assigned (1:1:1:1) into four groups, including 3 mg, 10 mg, and 30 mg doses of oral daclatasvir

Agradecimientos

- Marta Dapena, col·laboradora UPIIP, HUVH, Barcelona (VHC seronegativa/VHB oculta).
- Marisa Navarro, H.U. Gregorio Marañón, Madrid (datos generales CoRISpe).
- Pablo Rojo, H.U. 12 de Octubre, Madrid (datos coinfección CoRISpe).
- Clàudia Fortuny, HSJD, Barcelona (nuevos antivirales).
- Miembros de la UPIIP, HUVH, Barcelona.



Gracias por su atención