

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Asignatura: Trasplante Hepático

“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Gonzalo Crespo

Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd

Universidad de Barcelona

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

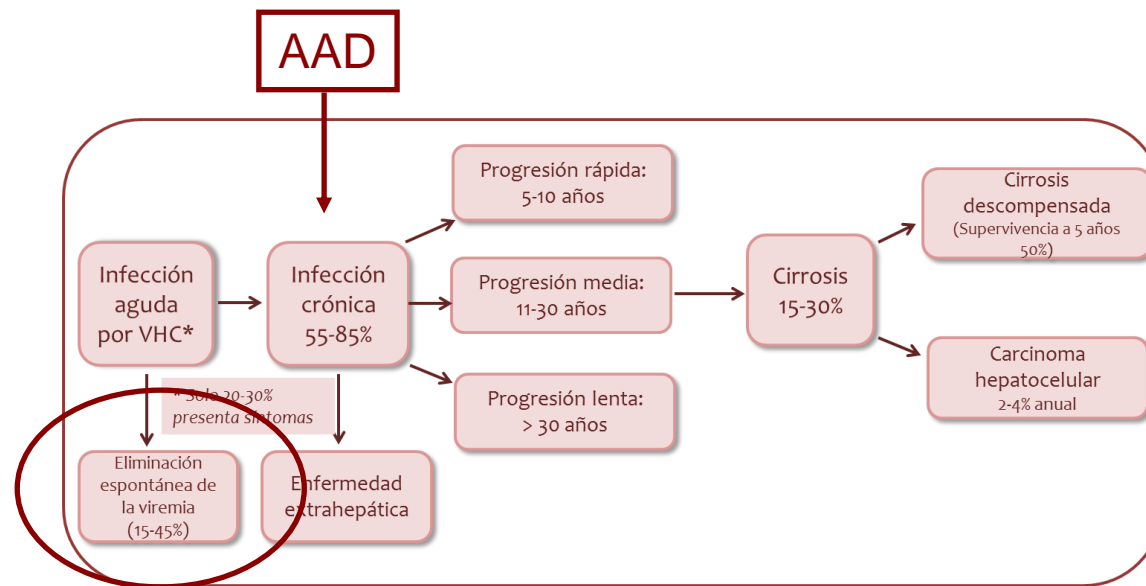
- **El donante antiVHC +**
- **Impacto en la lista de espera**
- **Tratamiento pre- y post-trasplante**

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- Término clásico: antiHCV +
- Término “relevante”: ARN + (donantes virémicos)
- Si no se demuestra lo contrario, antiHCV+ = virémico

Levitsky et al, Am J Transplant 2017
Selzner et al, Liver Transpl 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático



Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el SNS

“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

AcVHC	ARN VHC	Interpretación	Riesgo de transmisión
+	+	Hepatitis activa	Muy probable
+	-	Hepatitis curada*	No*
-	+	Infección reciente en periodo ventana	Muy probable
-	-	No infección	No*

Levitsky et al, Am J Transplant 2017
Selzner et al, Liver Transpl 2018

* La posibilidad de transmisión de la infección en donantes no virémicos (antiVHC+, ARN -) es **casi nulo. Periodo ventana, periodo eclipse, falsos negativos, infección oculta, viremia baja transitoria.**

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- 25 donantes antiVHC+, ARN VHC negativos en receptores antiVHC -
 - 4/25 (16%): viremia 3 meses post trasplante
 - 4 donantes: <35 años, ADVP, ¾ muerte por sobredosis
 - 4 receptores: 3 AAD precoz con RVS, 1 fallecimiento (hipertensión pulmonar)
- Explicación: ¿periodo ventana? ¿Falso negativo de ARN pretrasplante? ¿infección oculta?

Bari et al, Hepatology 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- Los nuevos AAD son altamente eficaces y seguros en receptores de trasplante de órgano sólido

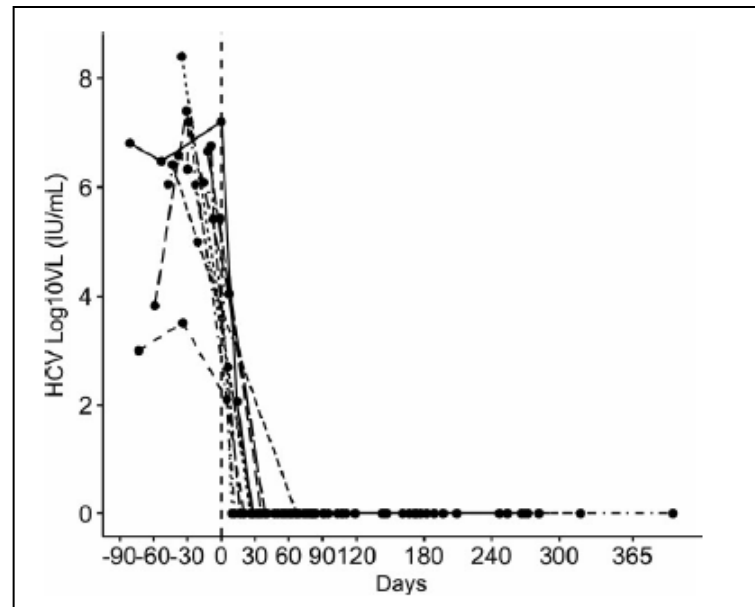
- **Posibilidad de ofrecer estos órganos a receptores VHC+ (y -!)**

- Se requiere un acceso rápido, gratuito e inmediato a los AAD

- Debe existir una información veraz y clara: riesgo de infección, riesgo de estado del injerto (hígado), posibilidades de tratamiento y no respuesta

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- 10 donantes virémicos en receptores VHC – o VHC previamente tratados
- Mediana edad donantes 33 años. Ausencia de fibrosis en 100%
- AAD mediana 43 días post trasplante. 100% SVR

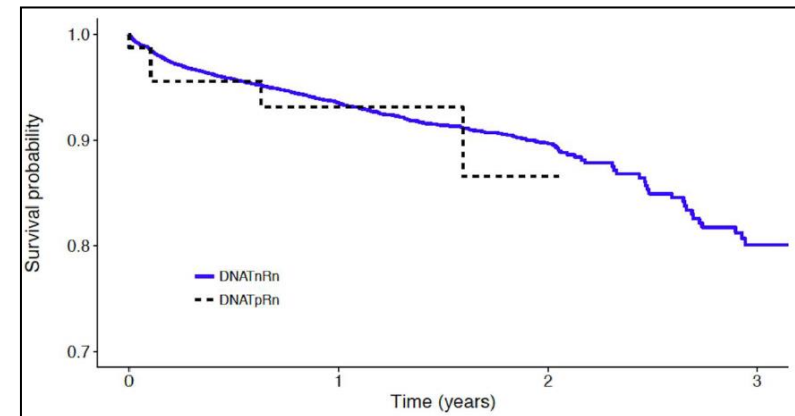
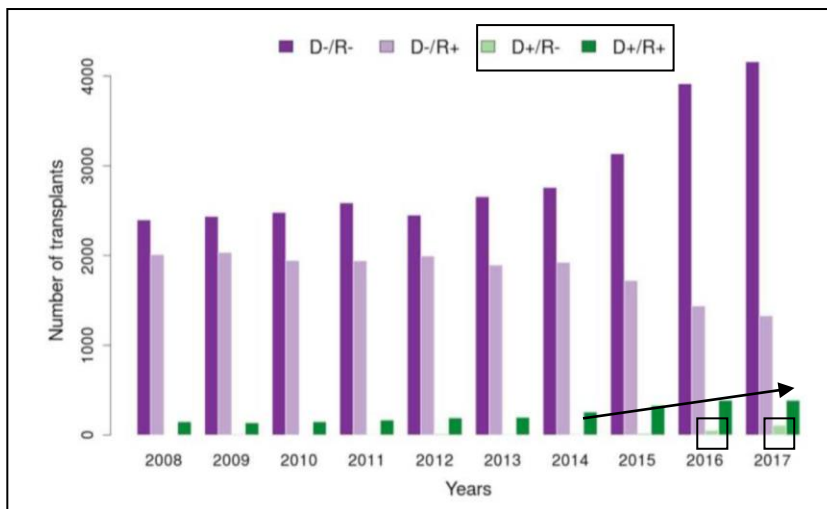


Kwong et al, Am J Transpl 2019

“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR, EEUU), 2008-2018
- Incremento en utilización de donantes VHC+
- Supervivencia de receptores de donantes virémicos = resto de receptores



Cotter et al, Hepatology 2019

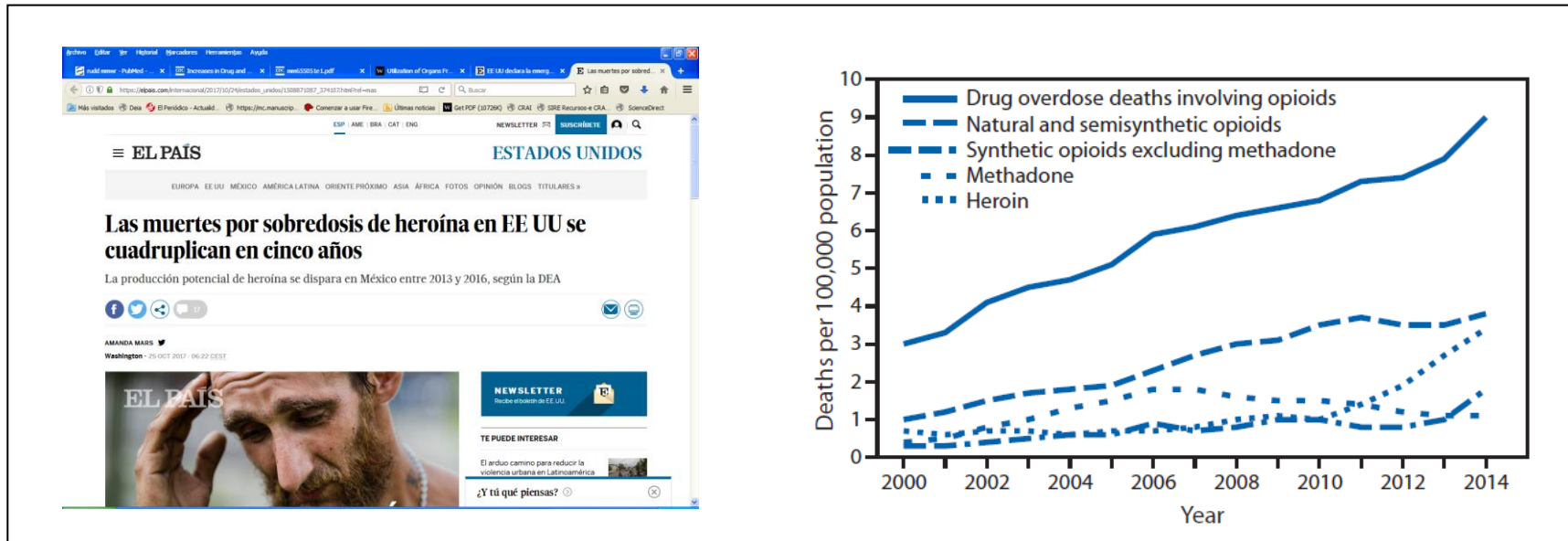
“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- EEUU: 6% donantes antiVHC +. 4.2% ARN+, 1.8% ARN -

Kling et al, Am J Transpl 2017

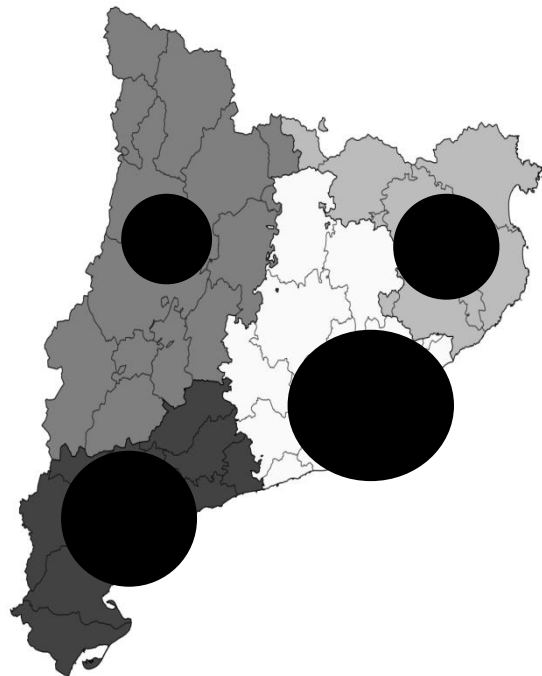
- Incidencia creciente: epidemia de fallecimientos por sobredosis opiáceos



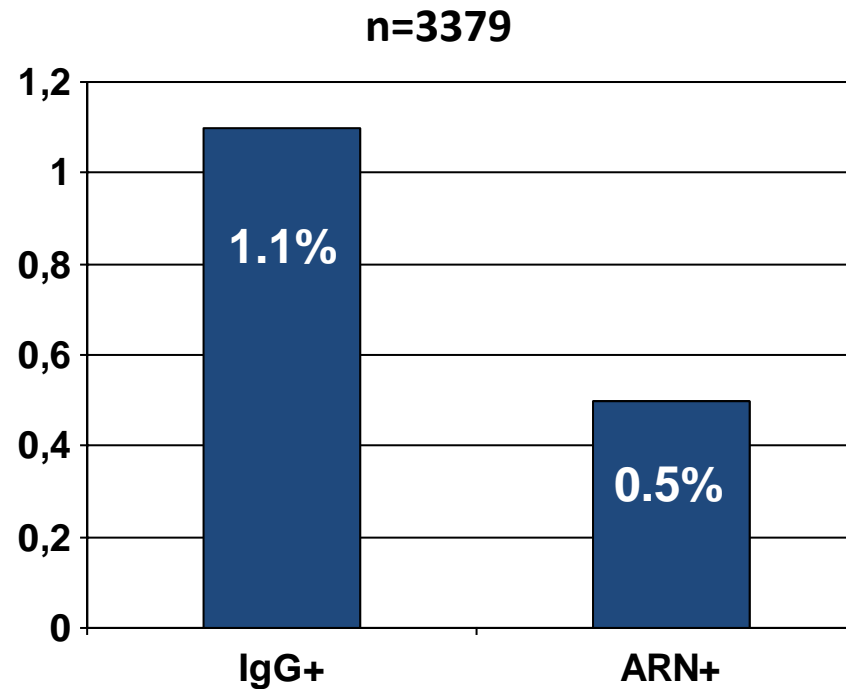
Rudd et al, MMWR 2016

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- Prevalencia en nuestro medio: aproximadamente 1%

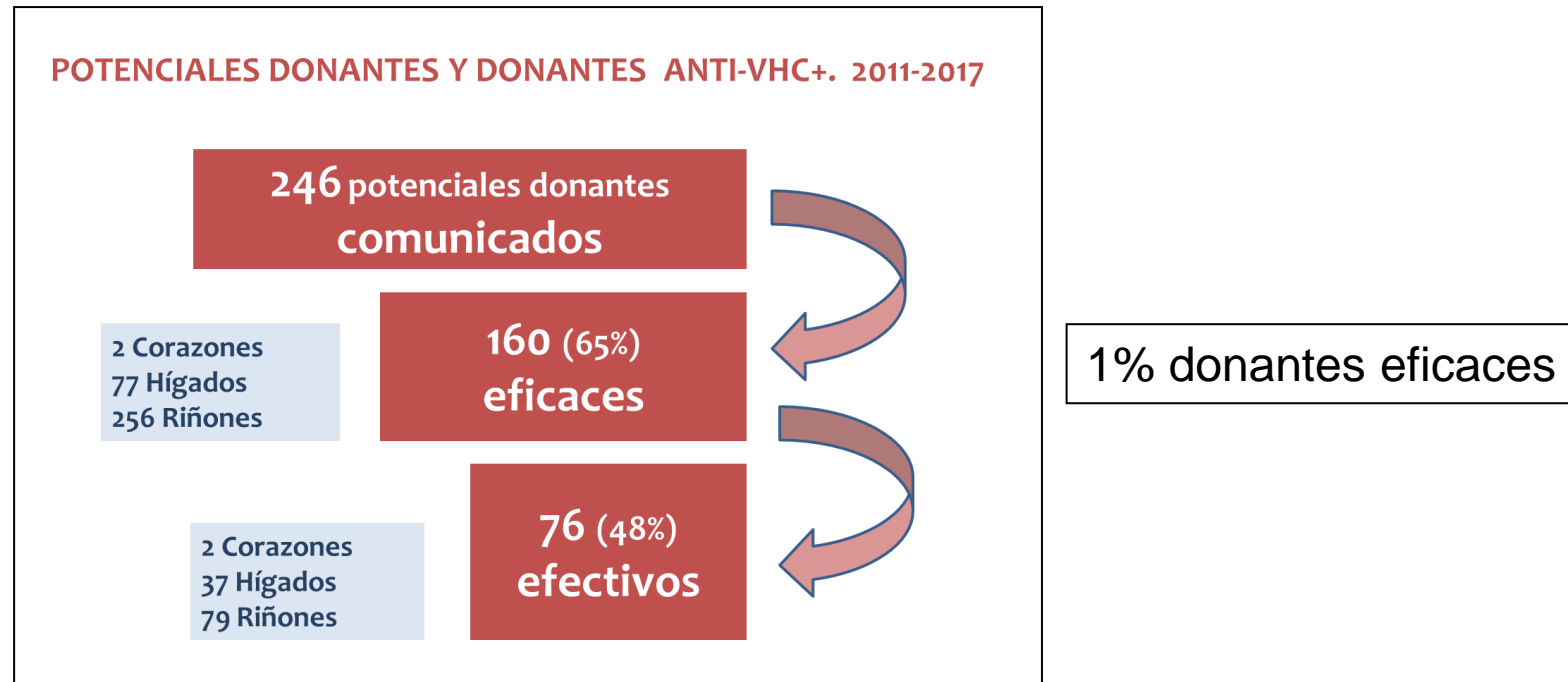


39 CAPs



Lens et al, Pla Estratègic Hepatitis Societat Catalana Digestologia 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático



Expectativa: 5-10 donantes virémicos anuales (Estatál)

Memoria de Actividad y Donación ONT 2017

“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- Implicaciones de utilizar donantes ARN VHC + (en cualquier tipo de receptor)

Ventajas
Incremento pool donantes
Disminuir tiempo espera y mortalidad en lista
Donantes jóvenes
Tratamiento eficaz, aplicable y seguro
Si selección donante, no repercusión en injerto

Selzner et al, Liver Transpl 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- **El donante antiVHC +**
- **Impacto en la lista de espera**
- **Tratamiento pre- y post-trasplante**

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- Prevenir recidiva: mejorar pronóstico postTx

ANTES

HOY

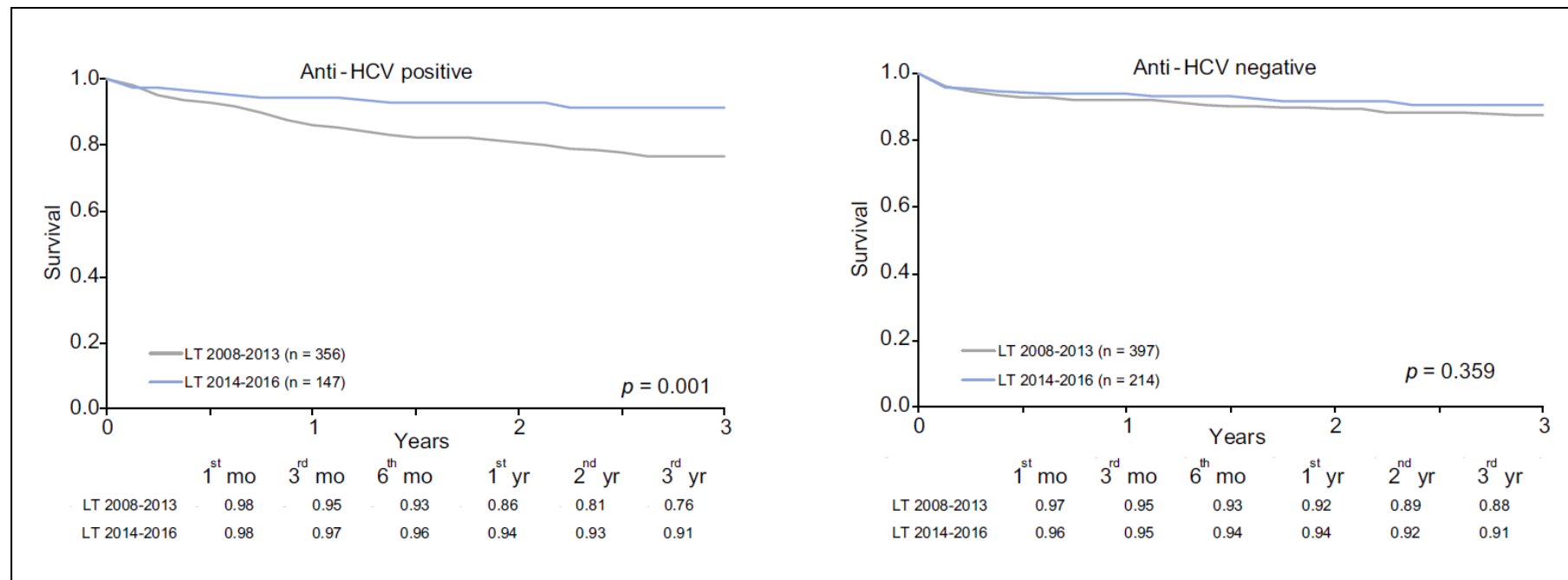
- Prevenir recidiva: mejorar pronóstico postTx
- Prevenir salida de lista por progresión de cirrosis o CHC
- Evitar la indicación del trasplante: conseguir salida de lista por mejoría
- Evitar “MELD purgatorio”
- Impacto en la composición de la LE

Crespo & Terrault, Meeting on Therapy in Liver Diseases 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

1.- Mejorar pronóstico post-tx: prevenir recidiva

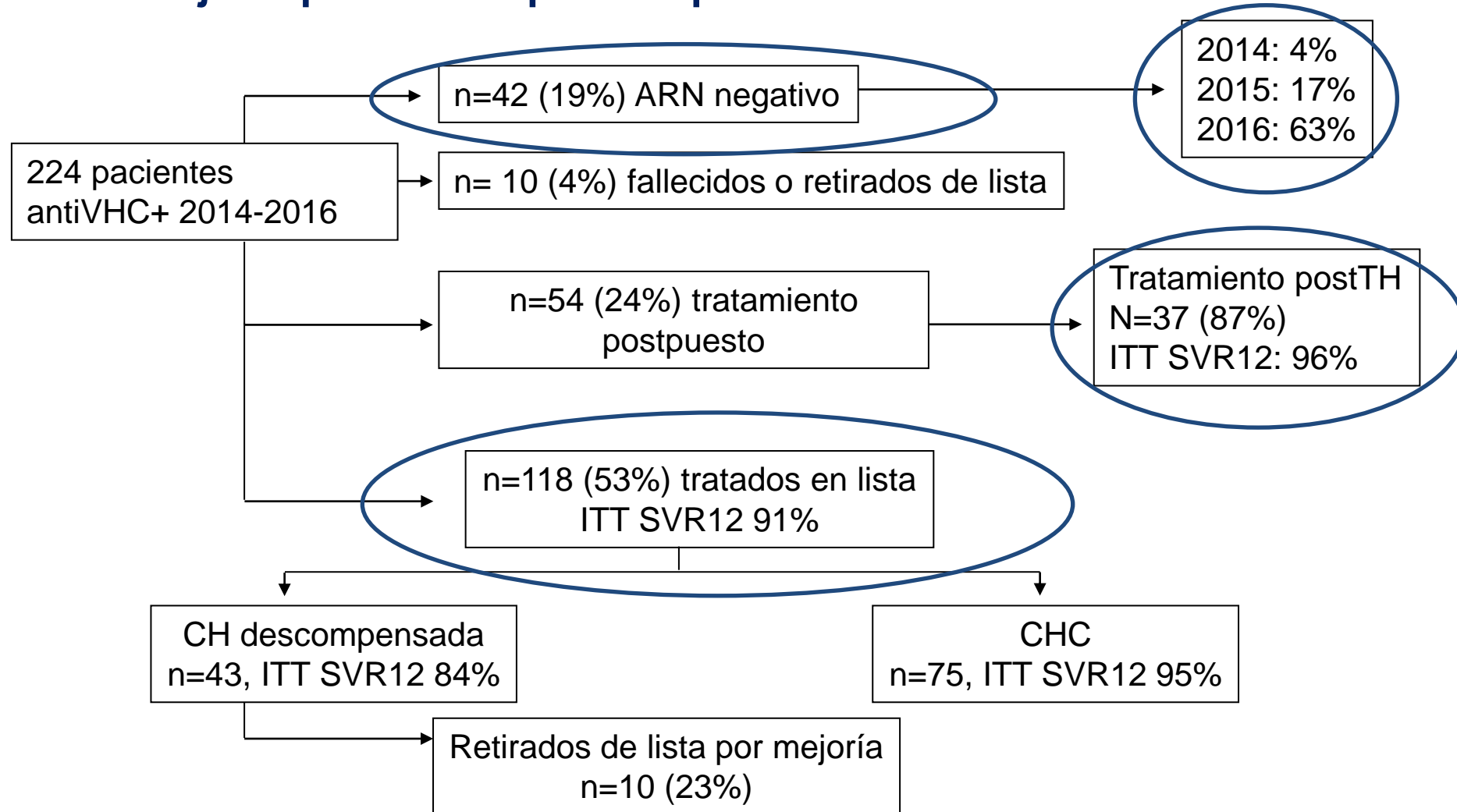
-1114 TOH 2008-2016 Cataluña. Eras: IFN (2008-2013), AAD (2014-2016)



Crespo et al, J Hepatol 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

1.- Mejorar pronóstico post-tx: prevenir recidiva

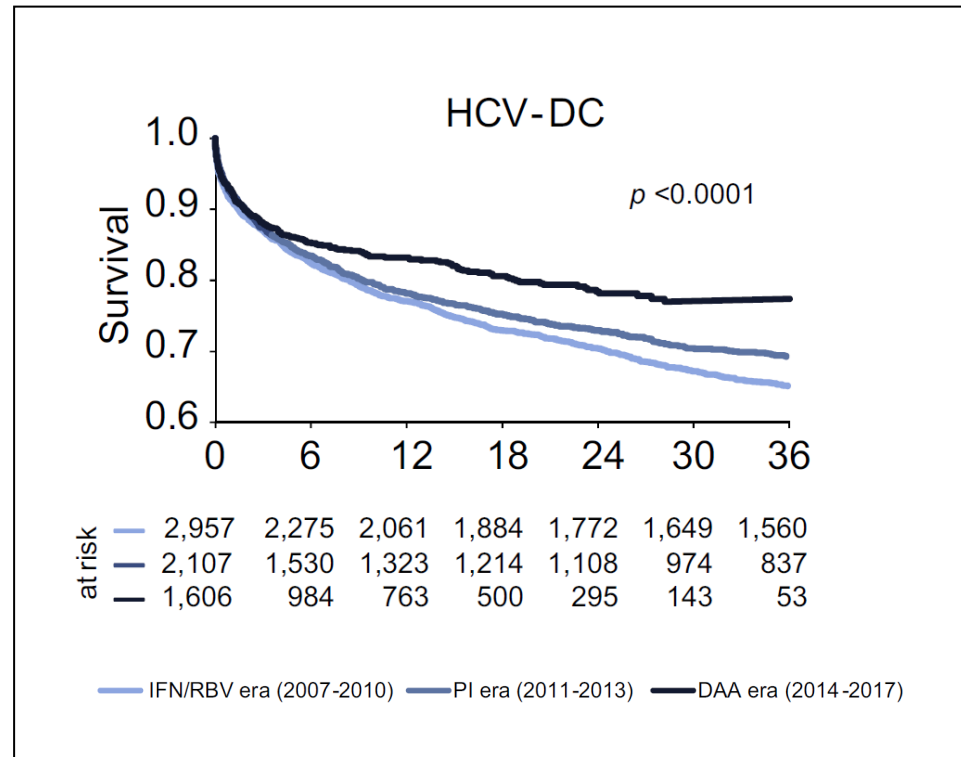


Crespo et al, J Hepatol 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

1.- Mejorar pronóstico post-tx: prevenir recidiva

- Datos de ELTR (n=60527 Tx, 2007-2017)



Belli et al, J Hepatol 2018

“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Evitar salida de lista por progresión enfermedad: cirrosis

- Programa de acceso expandido a AAD Inglaterra. 406 pacientes con CH descompensada tratados con AAD. Comparación con una cohorte retrospectiva de 261 no tratados

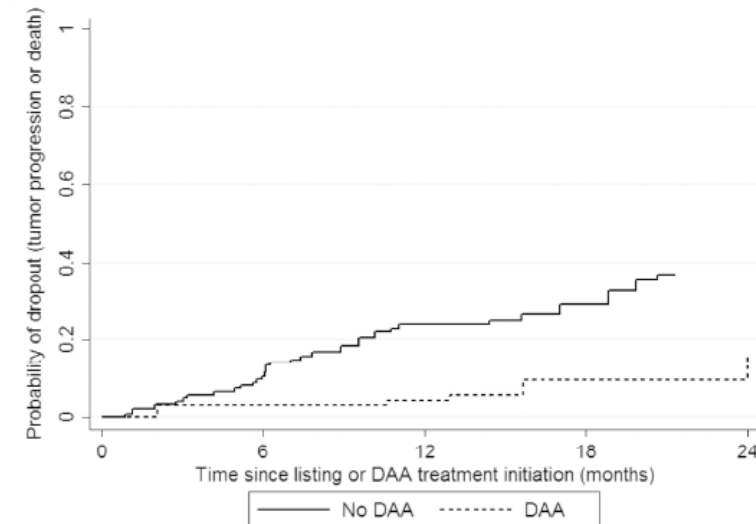
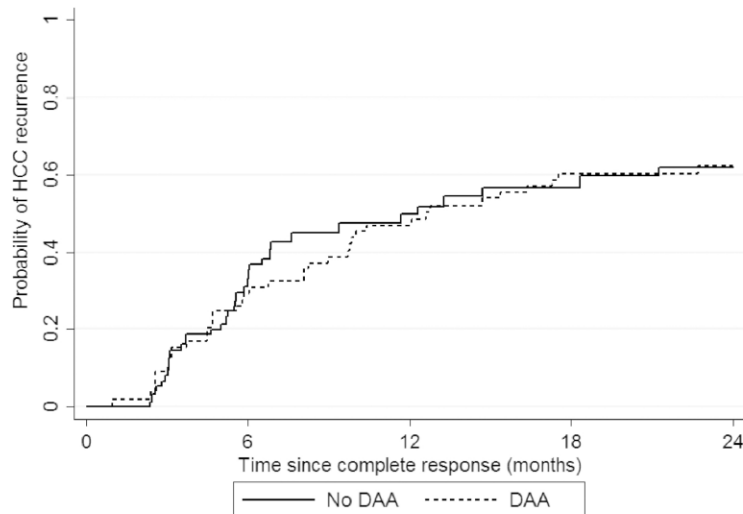
Evento	No tratados Meses 0-6 (%)	Tratados Meses 0-6 (%)	Tratados Meses 6-15 (%)
Muerte	5.0	3.4	6.4
TOH	3.8	7.1	4.2
Descompensación	28.0	17.7	7.4

Cheung et al, J Hepatol 2016

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Evitar salida de lista por progresión enfermedad: CHC

- UCSF, 2014-2016, retrospectivo. Propensity weighted score analysis
- 149 pacientes en lista por CH VHC + CHC, previo tratamiento locoregional. 87 AAD, 62 no tratamiento antiviral
- No tratados: >% de pacientes Child C, menos respuesta a tratamiento CHC

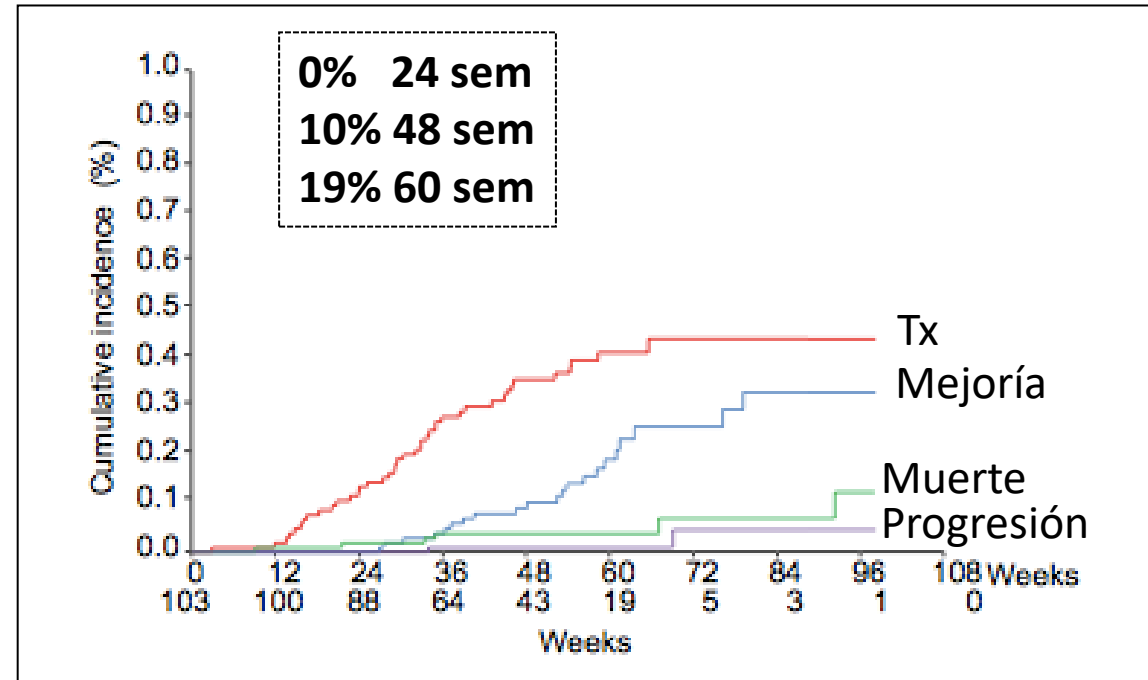


Huang et al, Hepatology 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

3.- Conseguir salida de lista por mejoría

- 103 pacientes en LE por CH VHC descompensada: AAD.
- Seguimiento mediano 52 semanas. Salida de lista por mejoría: n=19



Belli et al, J Hepatol 2016

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

3.- Conseguir salida de lista por mejoría

- 103 pacientes en LE por CH VHC descompensada: AAD.
- Seguimiento mediano 52 semanas. Salida de lista por mejoría: n=19

Variable	Categoría	HR	p
Delta MELD	N/A	1.35	<0.0001
MELD basal	<16 16-20 >20	1 0.12 0.42	N/A 0.0005 <0.0001
Delta albumina	N/A	0.35	0.007

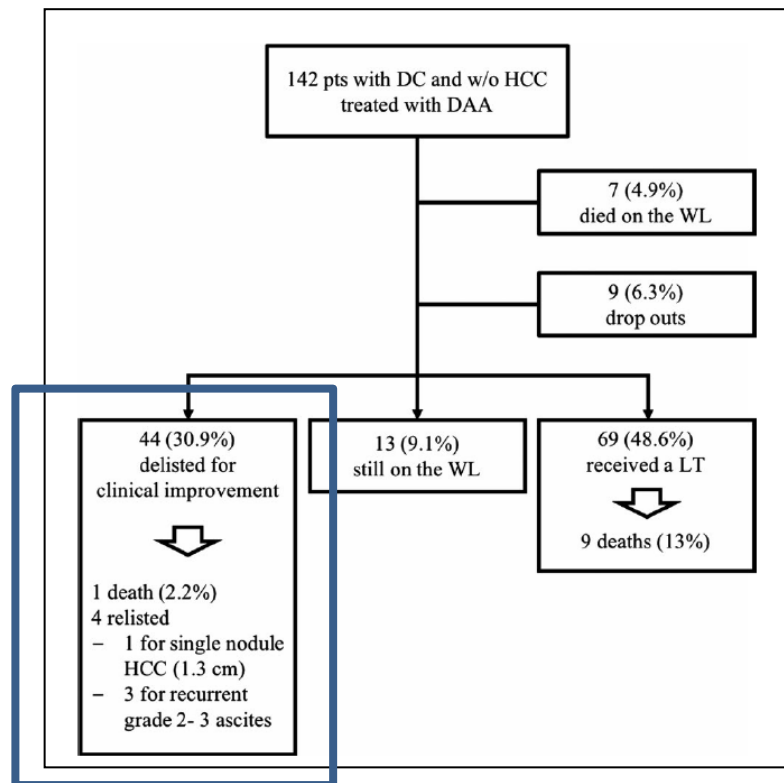
MELD basal	% retirada por mejoría
• <16	25/51 (49%)
• 16-20	7/38 (18%)
• >20	2/13 (15%)

Belli et al, J Hepatol 2016

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

3.- Conseguir salida de lista por mejoría

- Actualización en 142 pacientes
- Seguimiento mediano 140 semanas: salidas de lista tardías, re-inclusiones escasas

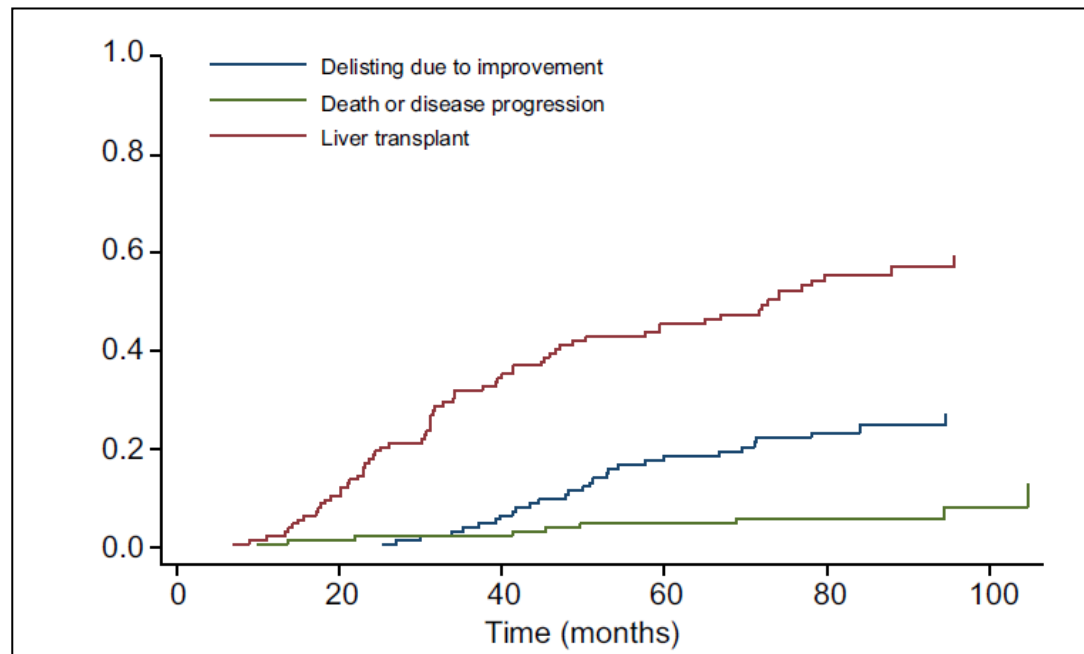


Perricone et al, Liver Int 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

3.- Conseguir salida de lista por mejoría

- Estudio multicéntrico español. 122 pacientes en LE por CH VHC descompensada sin CHC: AAD. Seguimiento mediano 88 semanas
- Probabilidad acumulada de salida de lista por mejoría: 27%, tiempo mediano 50 semanas.



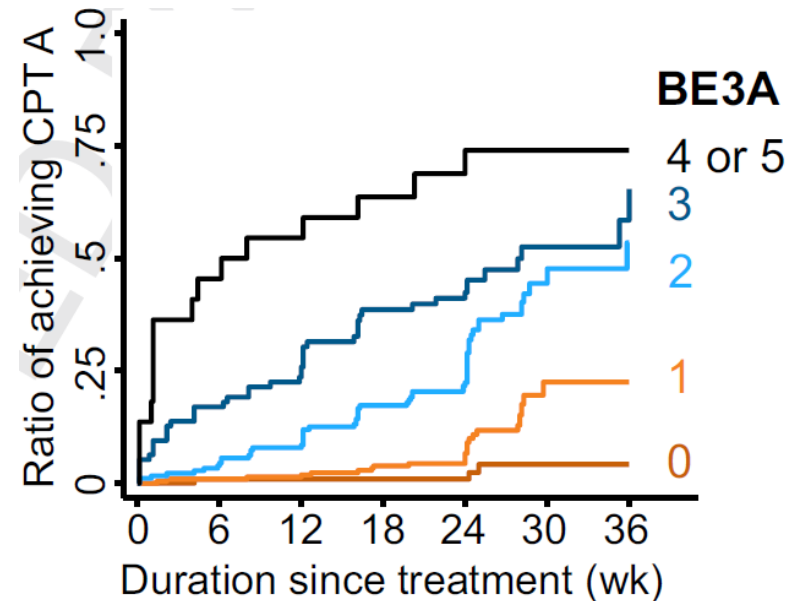
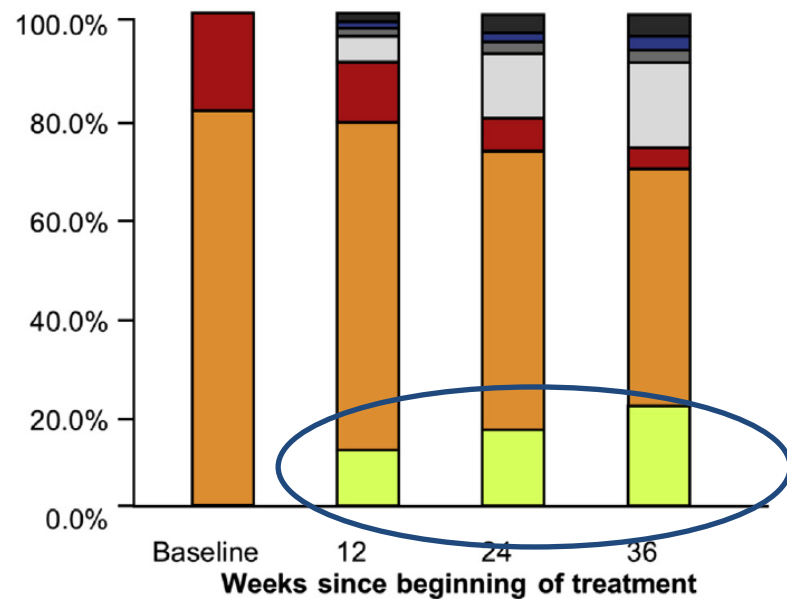
- Ningún paciente con MELD <20 salió de lista por mejoría (n=6)
- Único predictor: Delta MELD

Pascasio et al, J Hepatol 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

4.- Evitar MELD purgatorio

- 4 trials de AAD (SOF/LDV, SOF/VEL) en enfermedad avanzada
- 622 pacientes Child B/C. SVR12 85%. Objetivo primario: pasar a Child A
- IMC<25, no EH, no ascitis, ALT >60 U/L, albúmina >35 g/l

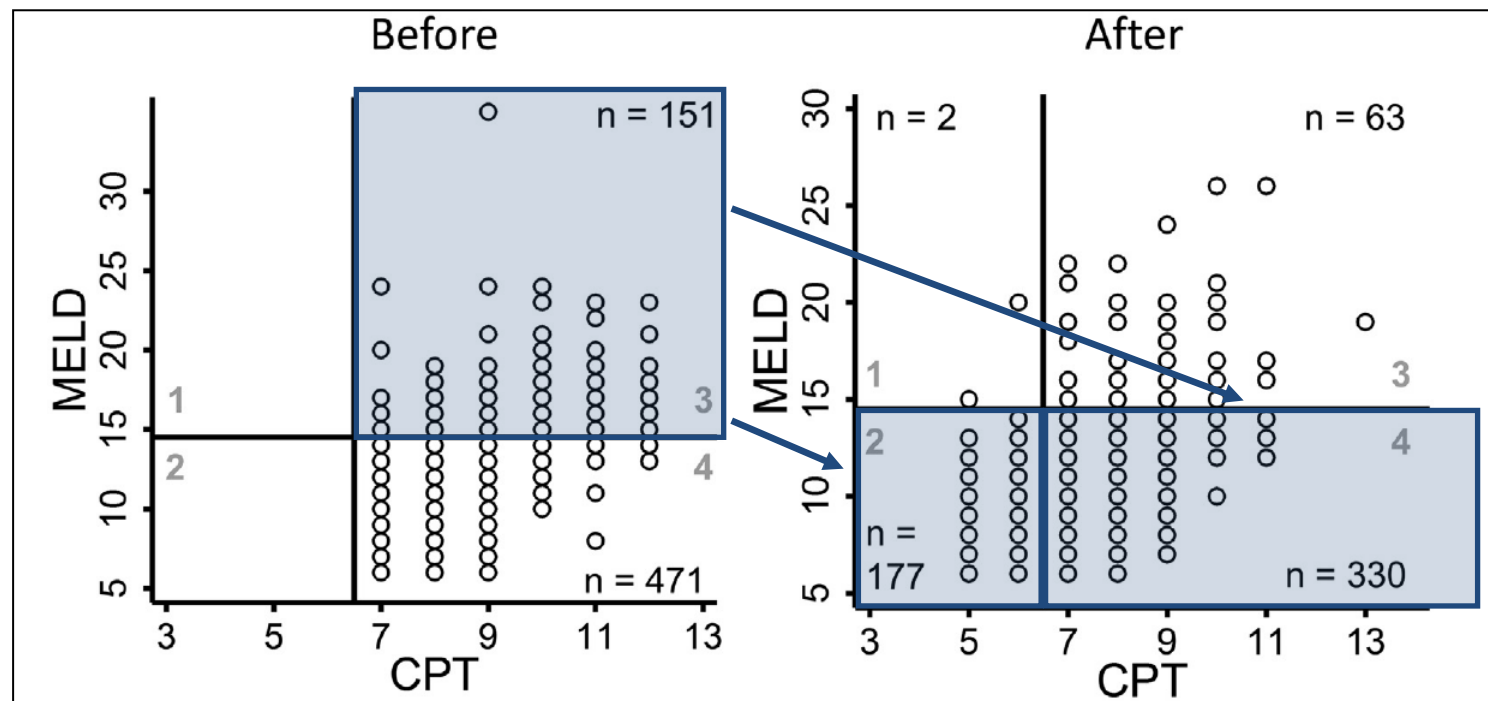


El-Sherif et al, Gastroenterology 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

4.- Evitar MELD purgatorio

- Pacientes “trasplantables”: Child B/C, MELD >15
- 22%: Child A (equivalente a salida de lista por mejoría)
- 31%: Child B/C pero MELD <15 (“MELD purgatorio”)



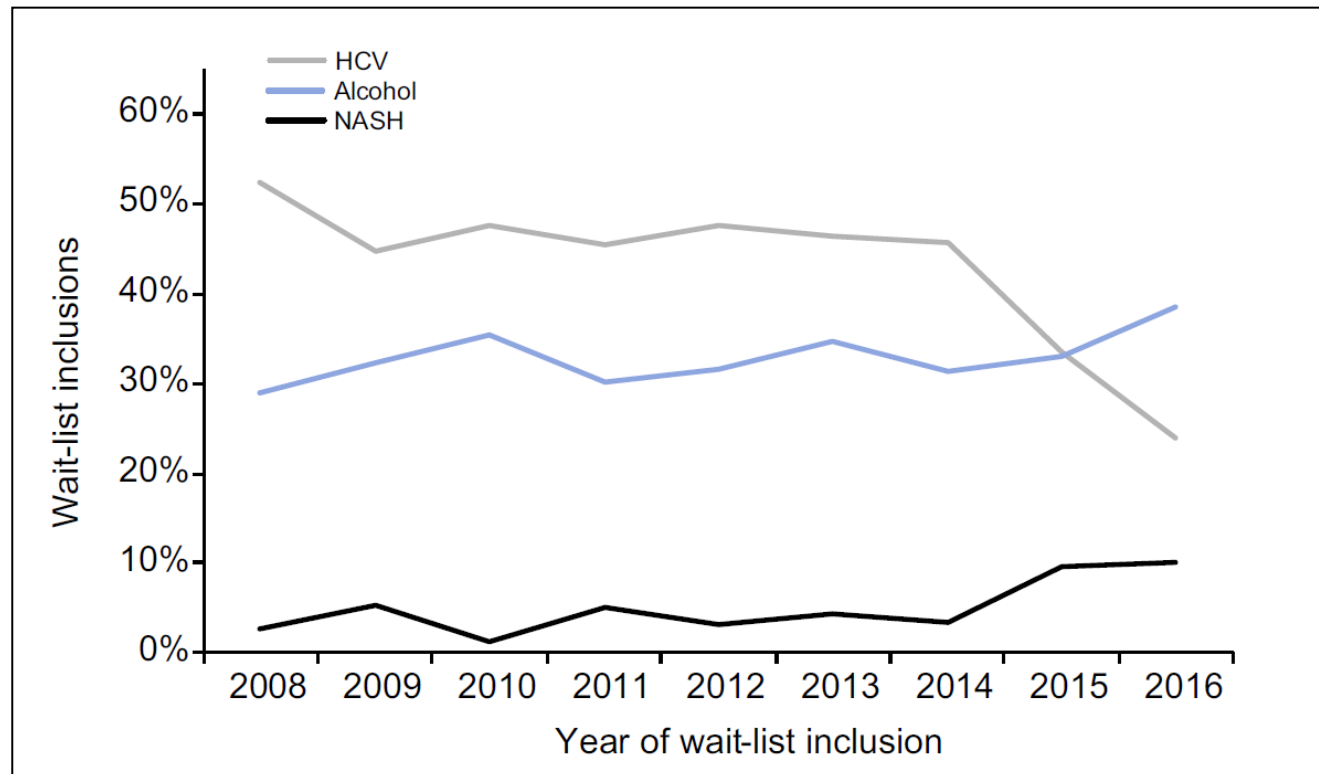
El-Sherif et al, Gastroenterology 2018

“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

5.- Impacto en la composición de la lista de espera

-1114 TOH 2008-2016 Cataluña. Eras: IFN (2008-2013), AAD (2014-2016)

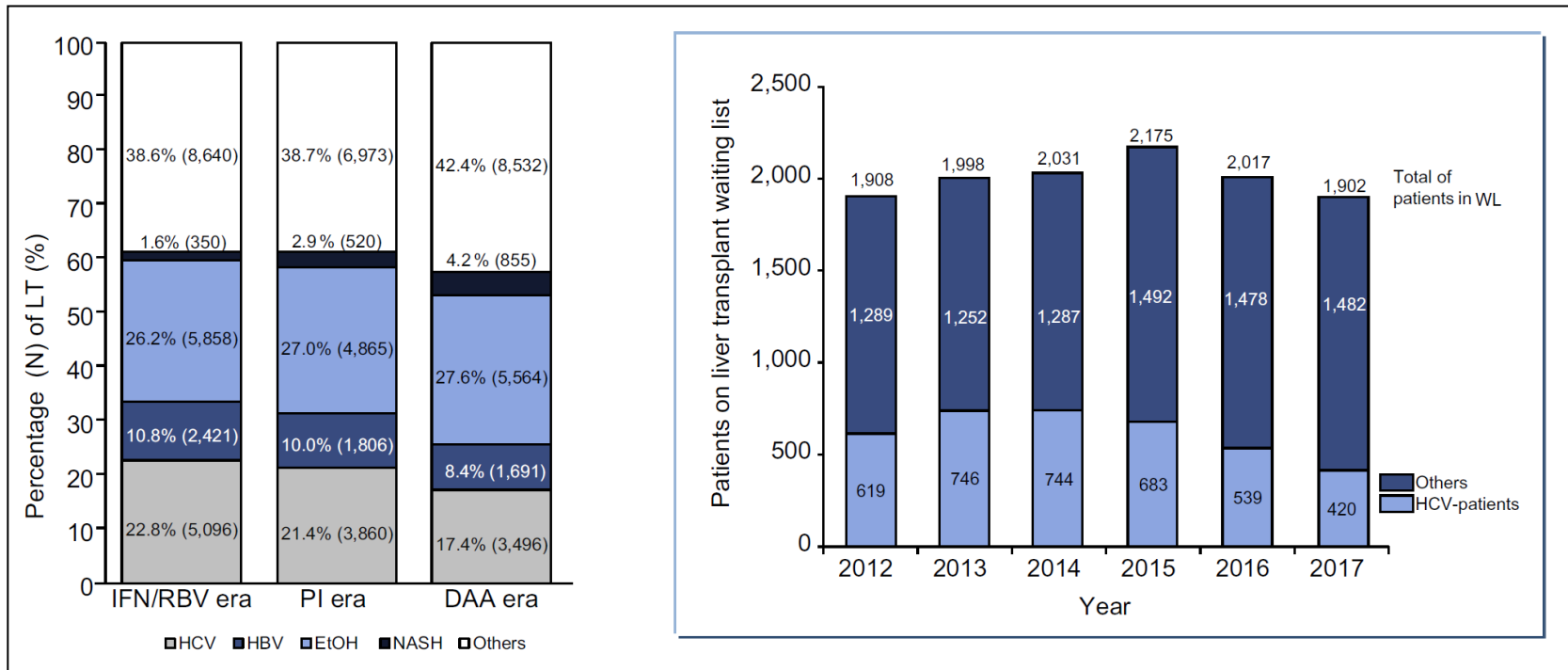


Crespo et al, J Hepatol 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

5.- Impacto en la composición de la lista de espera

- Datos ELTR (2007-2017, n=60527)
- Datos ONT (2012-2017, n=12031)



Belli et al, J Hepatol 2018
Berenguer et al, J Hepatol 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- **El donante antiVHC +**
- **Impacto en la lista de espera**
- **Tratamiento pre- y post-trasplante**

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

1.- Tratamiento antes del trasplante hepático

	Regimen	Ribavirina	Duración	SVR12
Cirrosis descompensada	SIM + SOF	+/- RBV	12 weeks	60-74%
	GZP/EBV	No RBV	12 weeks	90%
	SOF + DCV	+/- RBV	12/24 weeks	65-84%
	SOF/LDV	+ RBV	12/24 weeks	45-90%
	SOF/VEL	+/- RBV	12/24 weeks	83-94%

Bhamidimarri et al, Gastroenterol Hepatol (NY) 2017

Saxena et al, Hepatology 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

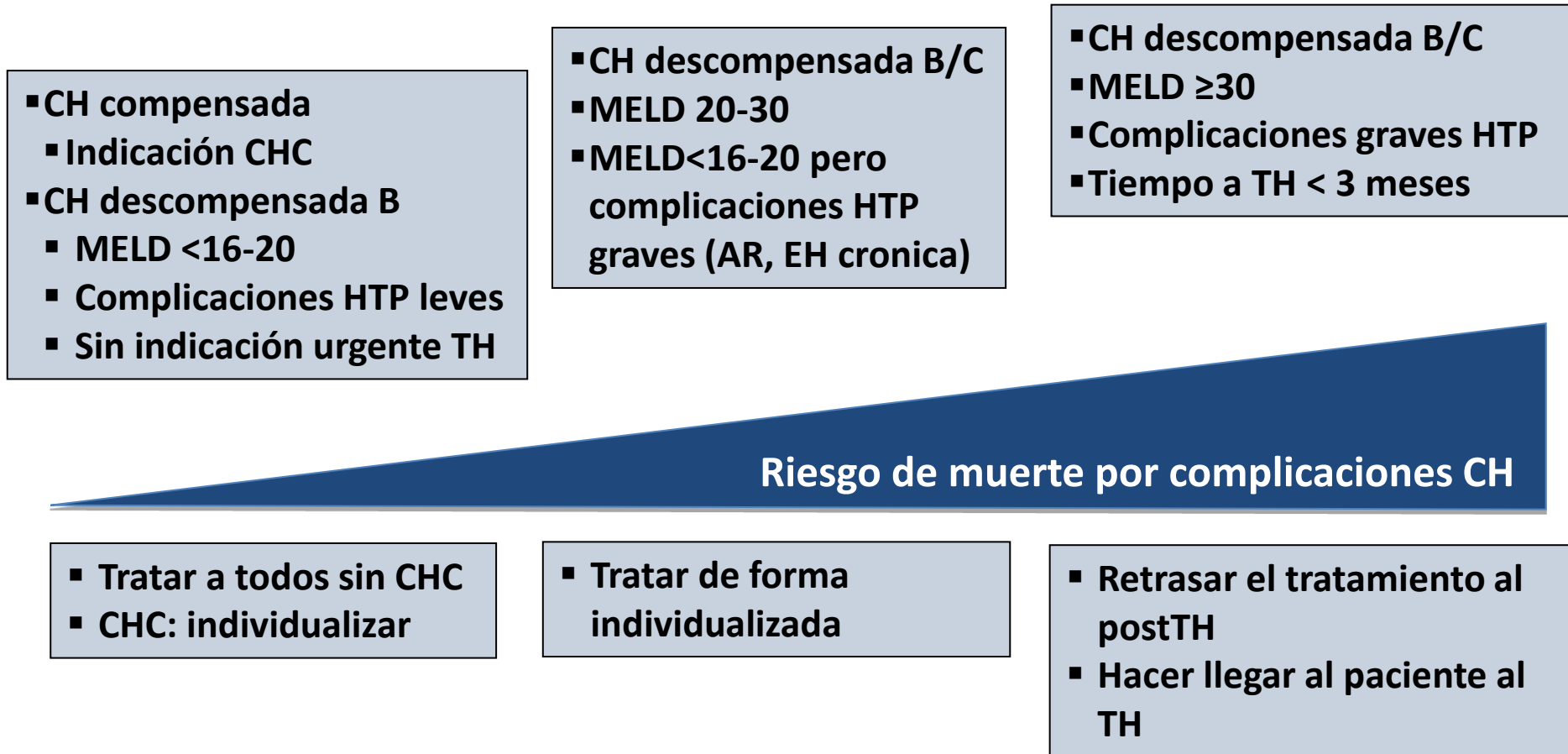
1.- Tratamiento antes del trasplante hepático

Droga	Insuf. renal	Hepatopatía avanzada
SOF	Ajuste dosis si ClCr < 30 ml/min	No se requiere
LDV/VEL	No se requiere	No se requiere
DCV	No se requiere	No se requiere
SIM	No se requiere	No recomendado en Child B-C
3D	No se requiere	No recomendado en Child B-C
GZP/EBV	No se requiere	No recomendado en Child B-C

Bhamidimarri et al, Gastroenterol Hepatol (NY) 2017
Saxena et al, Hepatology 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

1.- Tratamiento antes del trasplante hepático



Terrault et al, Transplantation 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Tratamiento después del trasplante hepático

	Regimen	Ribavirina	Duración	SVR12
Post-trasplante hepático	SOF/VEL	No	12 weeks	96%
	SIM + SOF	+/- RBV	12-24 weeks	80-88%
	SOF + DCV	+ RBV	12 weeks	95-100%
	SOF/LDV	+ RBV	12-24 weeks	60-100%
	3D	+ RBV	24 weeks	97-100%

Bhamidimarri et al, Gastroenterol Hepatol (NY) 2017

Saxena et al, Hepatology 2017

Agarwal et al, J Hepatol 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Tratamiento después del trasplante hepático

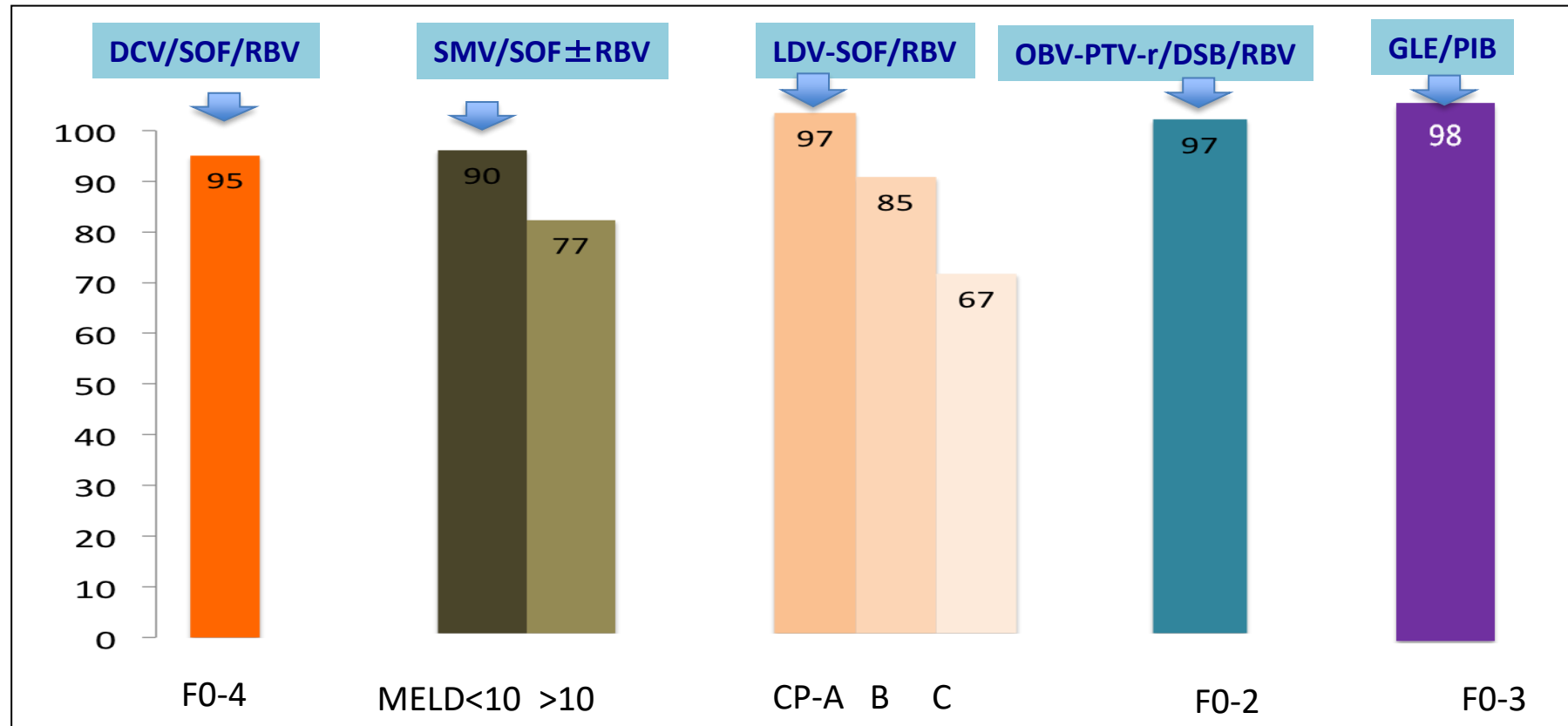
Droga	Interacciones con ICN	Insuf. renal	Hepatopatía avanzada
SOF	No	Ajuste dosis si ClCr < 30 ml/min	No se requiere
LDV/VEL	No/No esperables	No se requiere	No se requiere
DCV	No	No se requiere	No se requiere
SIM	CsA no recomendada	No se requiere	No recomendado en Child B-C
3D	↓ 100-veces tacrolimus ↓ 5-veces CsA	No se requiere	No recomendado en Child B-C
GZP/EBV	CsA no recomendada	No se requiere	No recomendado en Child B-C

Bhamidimarri et al, Gastroenterol Hepatol (NY) 2017
Saxena et al, Hepatology 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Tratamiento después del trasplante hepático

- Tasas de RVS similares a pacientes inmunocompetentes. Particularidades: interacciones, riesgo de rechazo



Crespo & Terrault, Meeting on Therapy in Liver Diseases 2017

“El trasplante hepático y la hepatitis C en la era del tratamiento con AAD”

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Tratamiento después del trasplante hepático

- Tratamiento de recurrencia grave: hepatitis colestásica

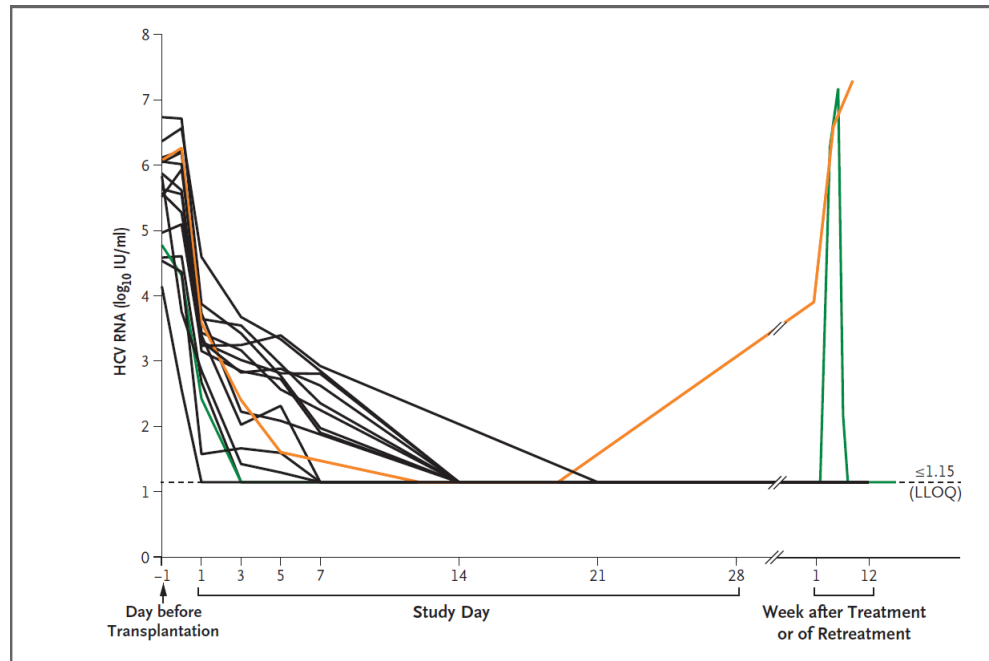
Autor, año	N	Combinación de AAD	Semanas de tratamiento	RVS12	Supervivencia
Pungpapong, 2015	13	SOF + SIM + RBV	12	100%	100%
Forns, 2015	10	SOF + RBV +/- peg-IFN	24-48	80%	100%
Charlton, 2015	6	Ledipasvir + SOF + RBV	12 or 24	100%	100%
Leroy, 2015	23	SOF+RBV+PegIFN (n=8) SOF+DCV+RBV (n=15)	24	96%	100%
Vukotic, 2017	21	SOF + RBV +/-PegIFN DCV/SIM/RBV	24	79%	90%

Pungpapong et al, Hepatology 2015; Charlton et al, Gastroenterology 2015; Leroy et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2015; Fornis et al, Hepatology 2015; Vukotic et al, J Viral Hepat 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Tratamiento después del trasplante hepático

- Tratamiento preventivo
- 16 cirróticos por VHC, trasplante hepático (donantes VHC -)
- Tratamiento peri-trasplante (iniciado preTOH), 4 semanas: SOF/LDV



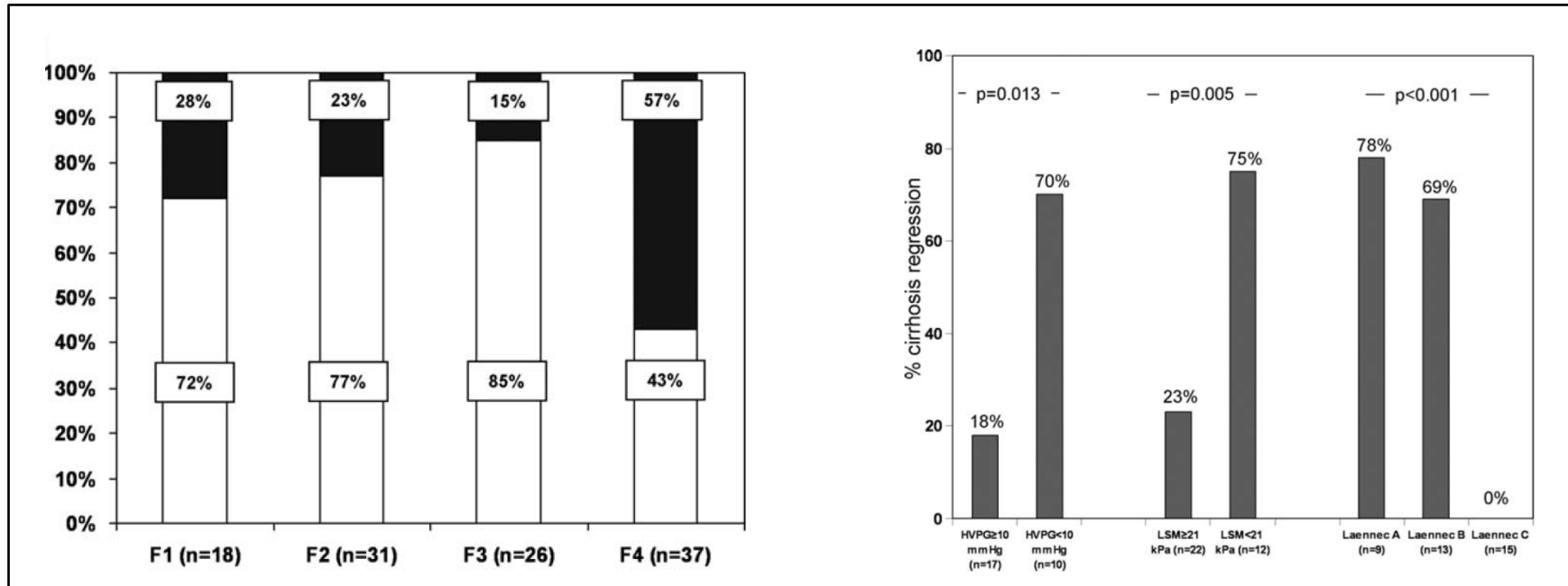
- RVS: 88% (15/16)
- 1 relapse: retto: RVS

Levitsky et al, N Engl J Med 2017

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Tratamiento después del trasplante hepático

- 112 trasplantados por VHC que alcanzaron RVS (IFN o AAD)
- Biopsia hepática (+/- GPVH) pre y 12 meses post tratamiento

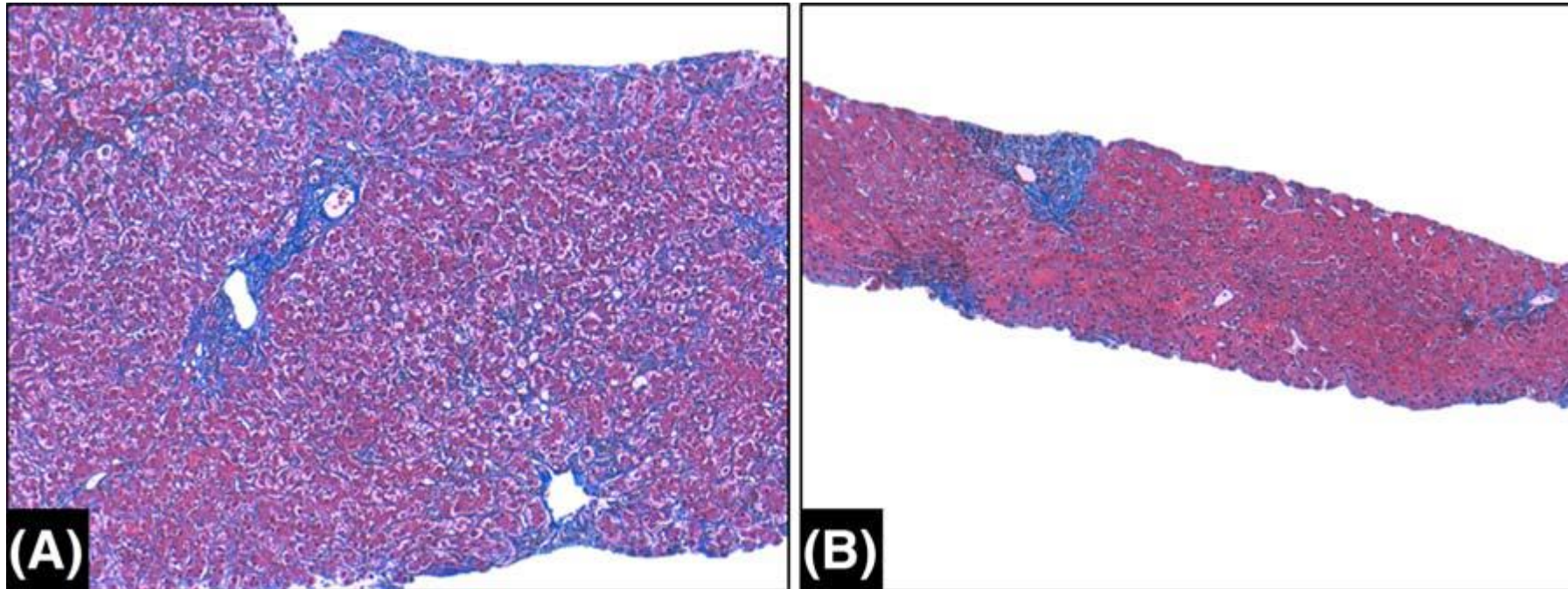


Mauro et al, Hepatology 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

2.- Tratamiento después del trasplante hepático

- 12 pacientes con hepatitis colestásica (fibrosante) con RVS
- 12 meses post tratamiento: F0 42%, F1 33%, F2 8%, F4 17%



Mauro et al, Liver Transpl 2018

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- Los nuevos AAD podrían permitir un incremento del pool de donantes mediante el uso de donantes VHC+, incluso en receptores VHC-. La aplicabilidad de este hecho en nuestro entorno es limitada.

- Los AAD han provocado importantes cambios en el tipo de pacientes que entran en lista de espera, y han contribuido de manera definitiva en la mejora de la supervivencia de estos pacientes.

Antivirales directos frente a VHC y trasplante hepático

- El tratamiento en lista de espera permite retirar de lista por mejoría a un 20-25% de pacientes. Sin embargo, otra proporción de pacientes no bien identificados entran en el MELD purgatorio. En general, no se recomienda tratar a pacientes en lista con MELD >20.

- Tras el trasplante, el tratamiento con AAD es seguro y eficaz. Se recomienda tratar a los pacientes de forma temprana para evitar el riesgo de una recurrencia grave. La curación viral se asocia a mejora clínica e histológica incluso en pacientes graves.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá