

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

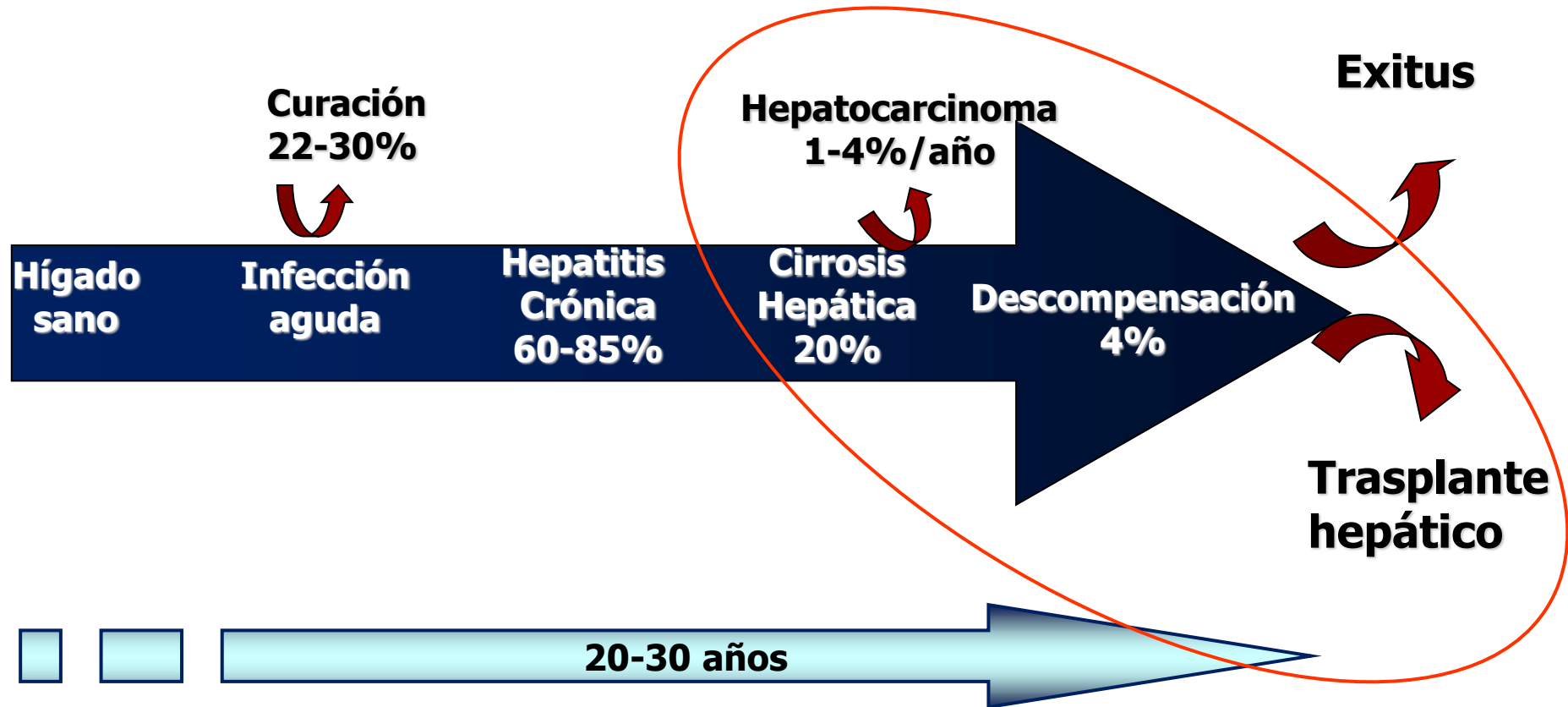
Asignatura: Hepatitis Virales

“Tratamiento de la hepatitis C en el paciente pre y post trasplante Hepático”

Inmaculada Fernández

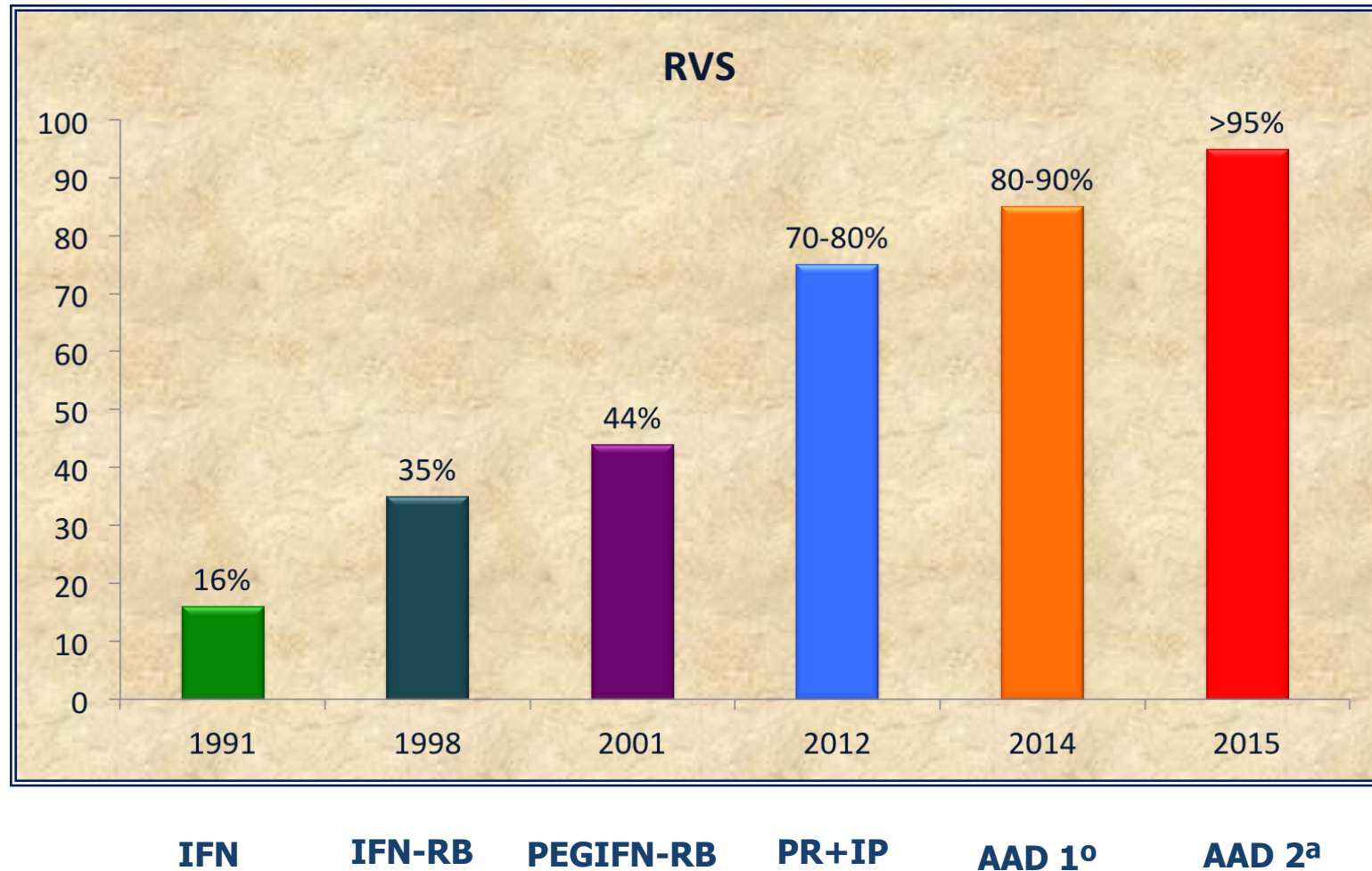
Jefa de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Historia natural de la Hepatitis C sin tratamiento

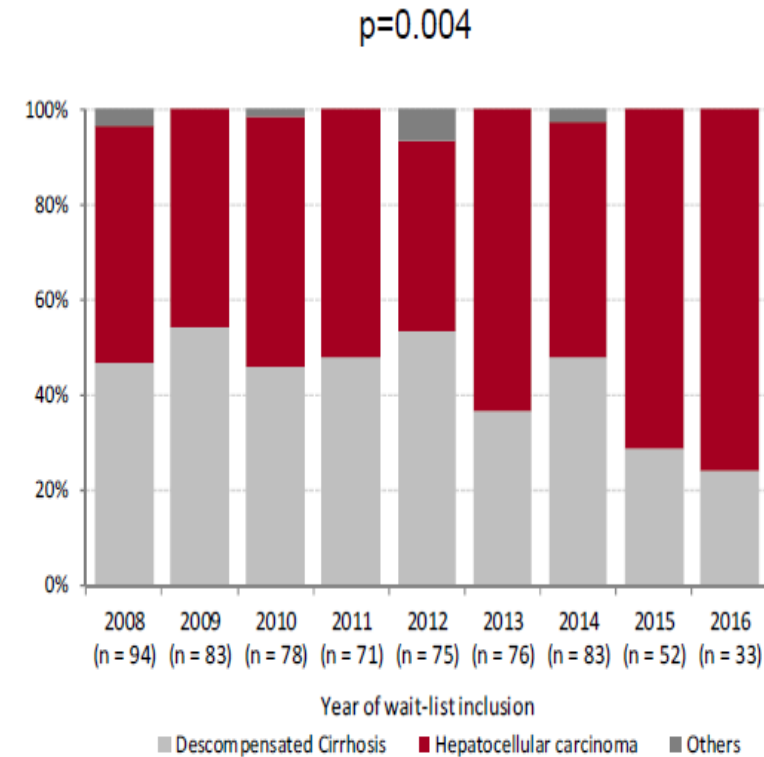
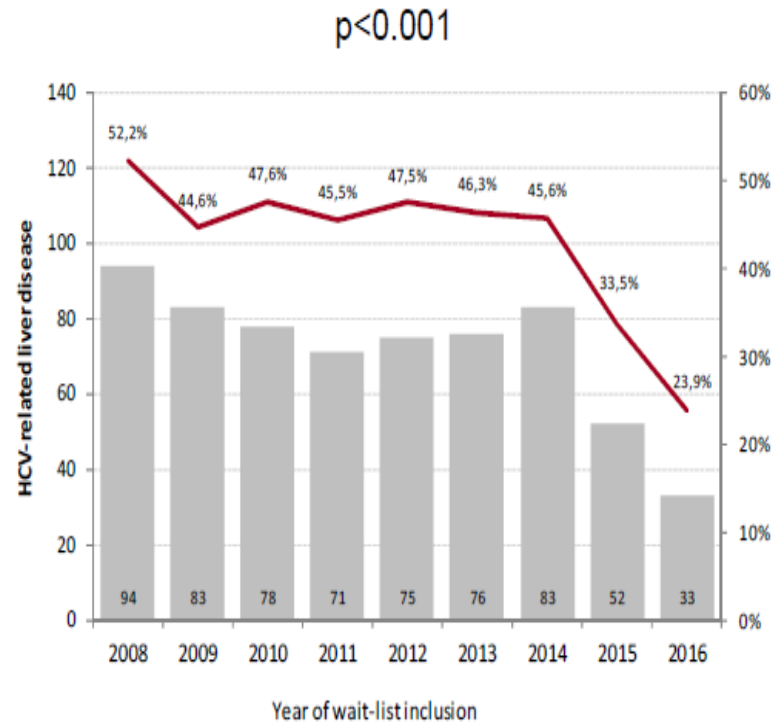


Hasta la aparición de los AADs, la hepatitis C era la primera causa de cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y muerte por causa hepática

Tratamientos para la hepatitis C – Eficacia

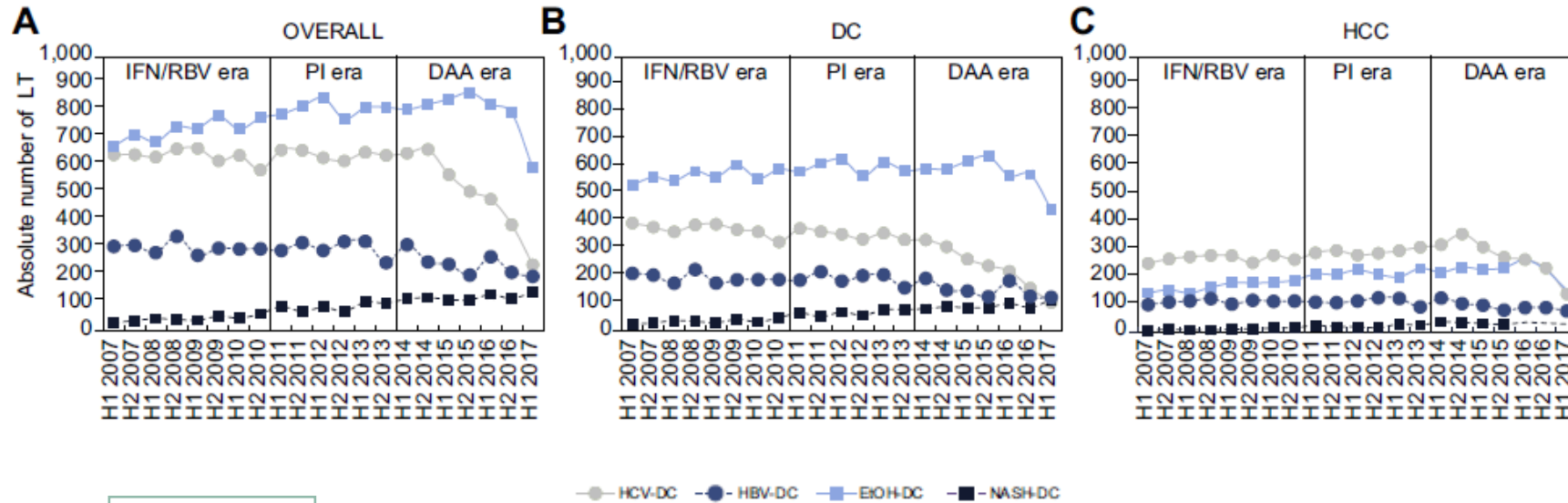


Impacto de los nuevos antivirales para la hepatitis C en la composición de la lista de espera de trasplante hepático



Inclusiones de pacientes antiVHC+

Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry



Highlights

- Since the advent of DAAs there has been a 50% decline in the number of liver transplants.
- At least 600 liver grafts every year can currently be allocated to indications other than HCV.

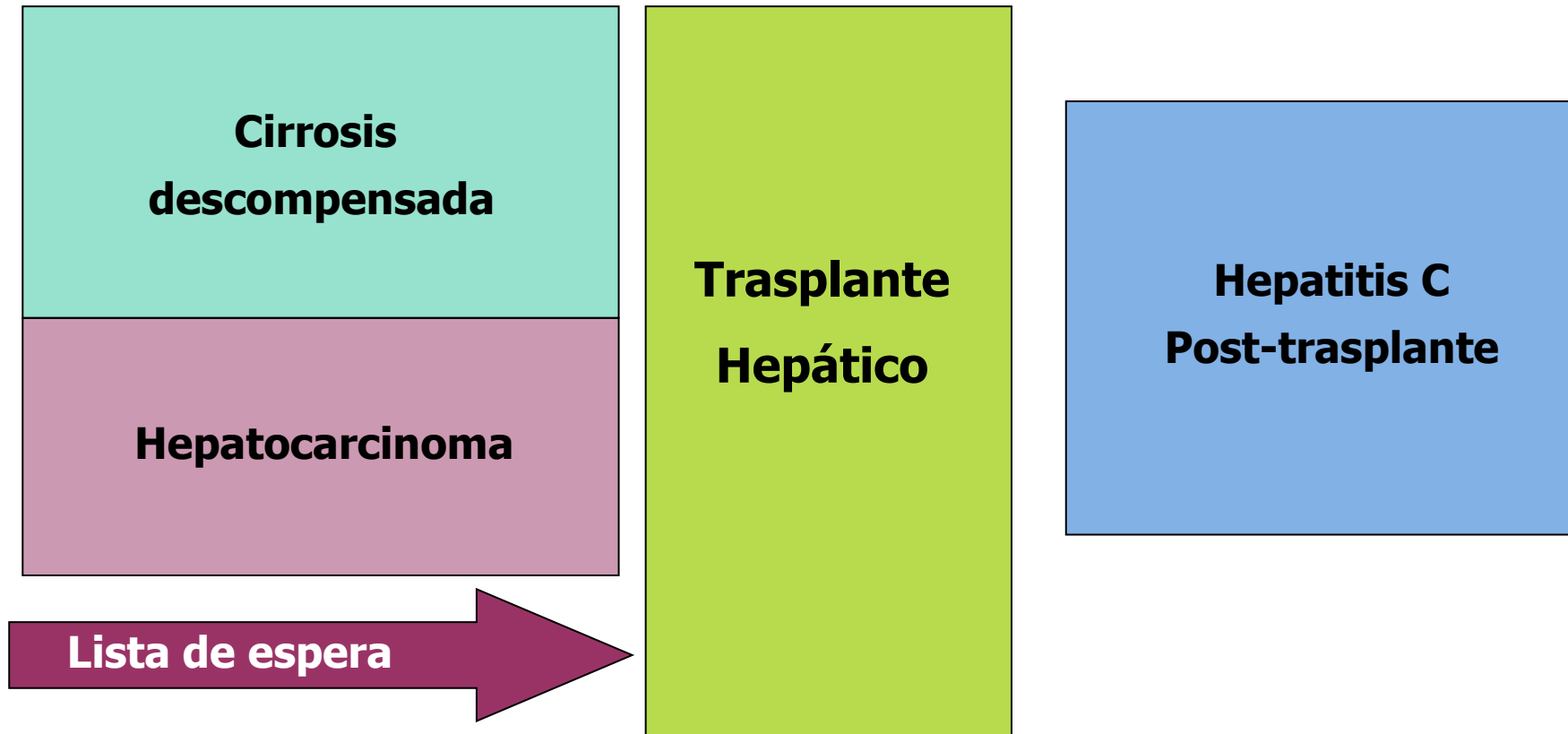
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

Tratamientos “simplificados” en pacientes con hepatitis C y función hepática compensada *

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Grazoprevir/ elbasvir
Simplified treatment, no genotype/subtype determination ²	All genotypes	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve		12 weeks		
			Treatment-experienced				

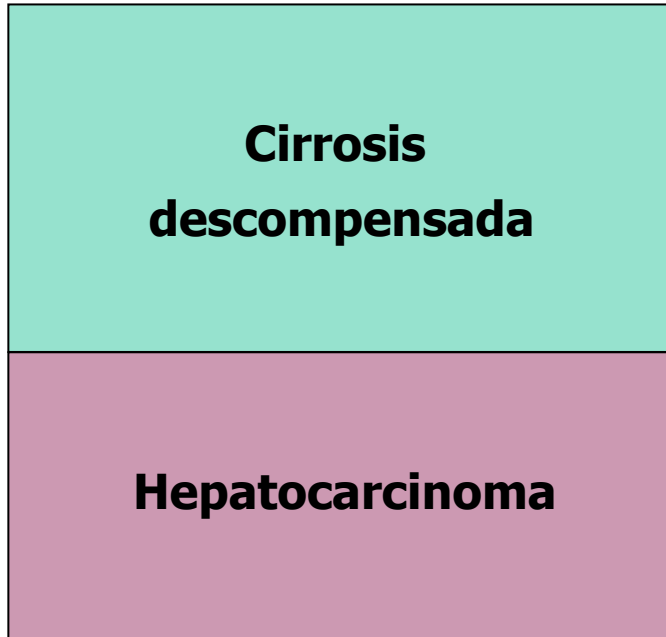
*: AASLD excluye la cirrosis de los tratamientos simplificados

Tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante hepático



Tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante hepático

Consideraciones en lista de espera



1.- **Indicación del TH:**

Cirrosis descompensada o Hepatocarcinoma

2.- **Gravedad de la disfunción hepática:**

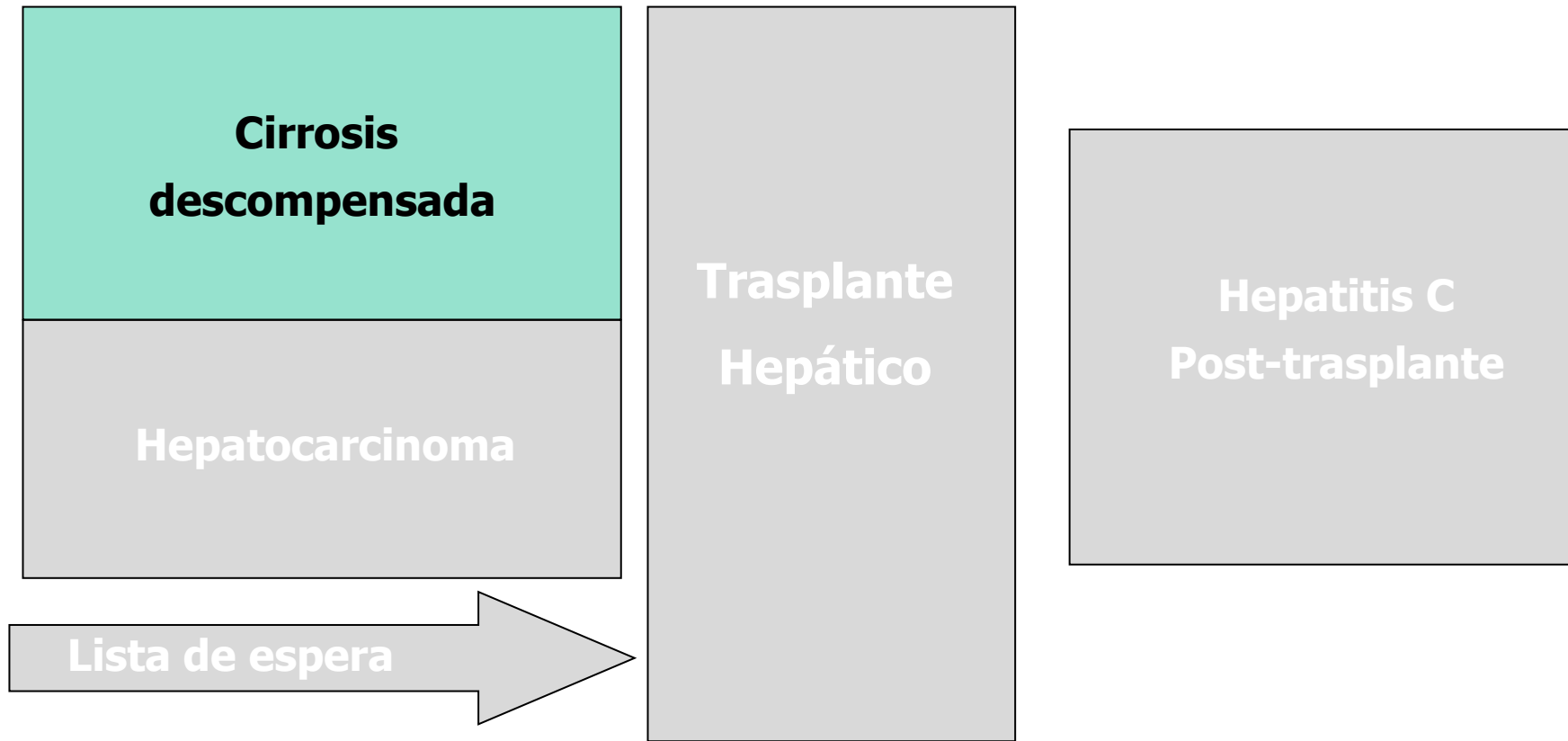
Child-Pugh/MELD

3.- **Tiempo en lista** de espera del centro trasplantador

Lista de espera



Tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante



Objetivo del tratamiento:

- evitar la reinfección del injerto
- mejorar la función hepática (salir de lista?)

Tratamiento de la hepatitis C en candidatos a TH antes del trasplante

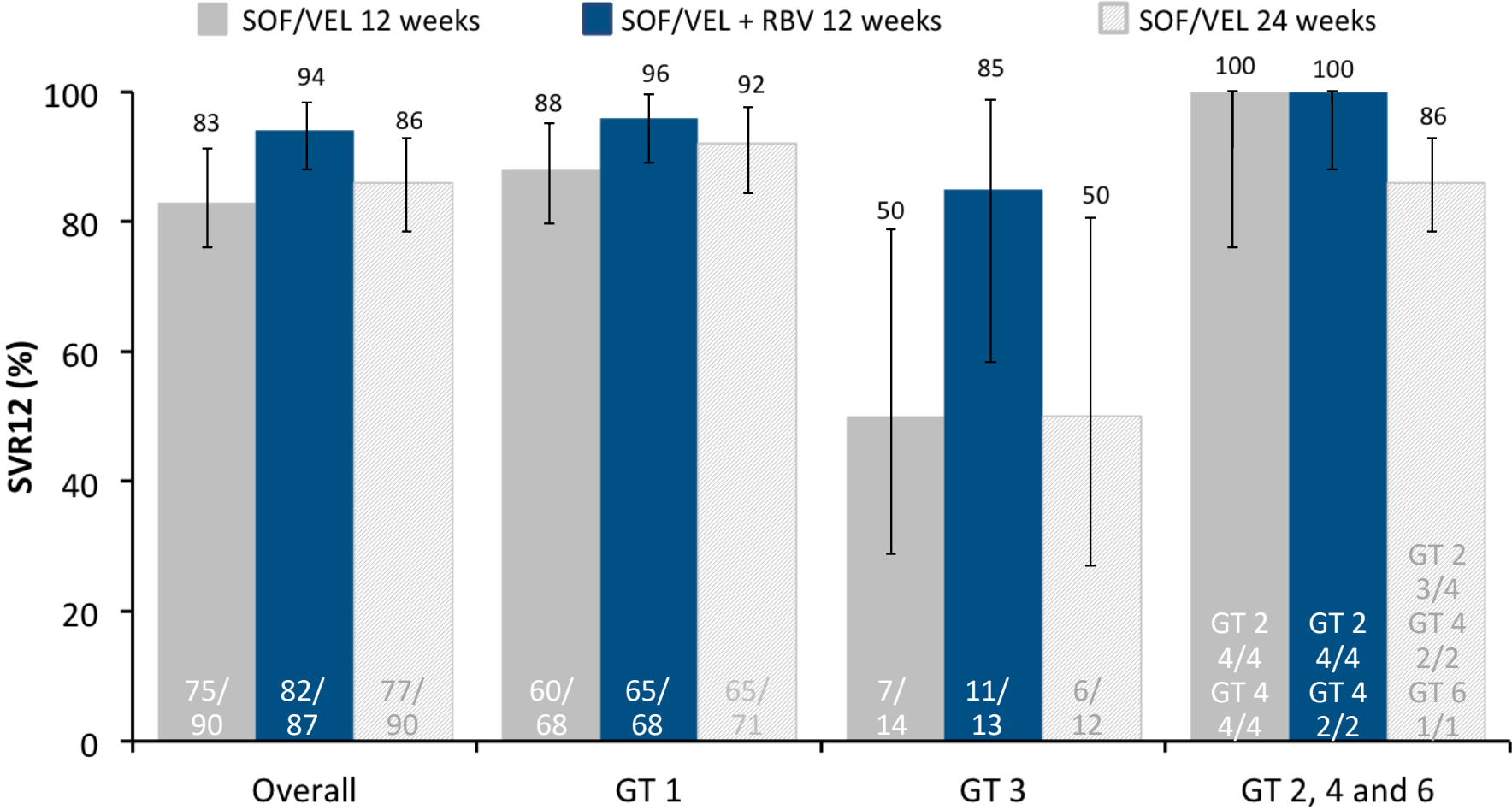
Ventajas	Desventajas
<ol style="list-style-type: none">1. La función hepática puede mejorar2. El trasplante puede no ser necesario3. Aumenta el pool de donantes4. Previene la recurrencia del VHC post-trasplante5. Menos interacciones medicamentosas6. Coste-efectivo	<ol style="list-style-type: none">1. Mejora el MELD pero no la calidad de vida ("Pulgatorio del MELD")→pierde la posibilidad de trasplante2. Persiste la enfermedad hepática: riesgo CHC3. Menor respuesta en cirrosis descompensada4. Si el tratamiento falla pueden aparecer resistencia virales post-TH

Eficacia del tratamiento antiviral con AADs en pacientes con cirrosis descompensada

		RVS12
^{1,2} SOLAR-1 y 2: LDV/SOF + RBV (GT1 y 4)	12-24 s	57-89 %
³ ALLY-1: SOF + DCV + RBV (GT1 y 4)	12 s	56-94%
⁴ CUP: SOF + DCV o LDV/SOF (GT1 y 4) +/- RBV	12 s	69-91%
⁵ ASTRAL 4: SOF/VEL ± RBV (GT1-6)	12-24 s	50-100%
⁶ Fase 3: SOF/VEL ± RBV (GT1-6) n:102	12 s	92%

¹Manns M et al, *Lancet Infect Dis* 2016; ²Charlton M et al. *Gastroenterology* 2015; ³Poordad F et al, *Hepatology* 2016; ⁴Foster GR et al, *J Hepatol* 2016; ⁵ Curry MP et al, *N Engl J Med* 2015 ; ⁶ Takehara T et al. *J Gastroenterol* 2019

Beneficio de la ribavirina en la cirrosis descompensada



Charlton M, et al. AASLD 2015; Poster #LB-13;
Curry MP, et al. N Engl J Med 2015

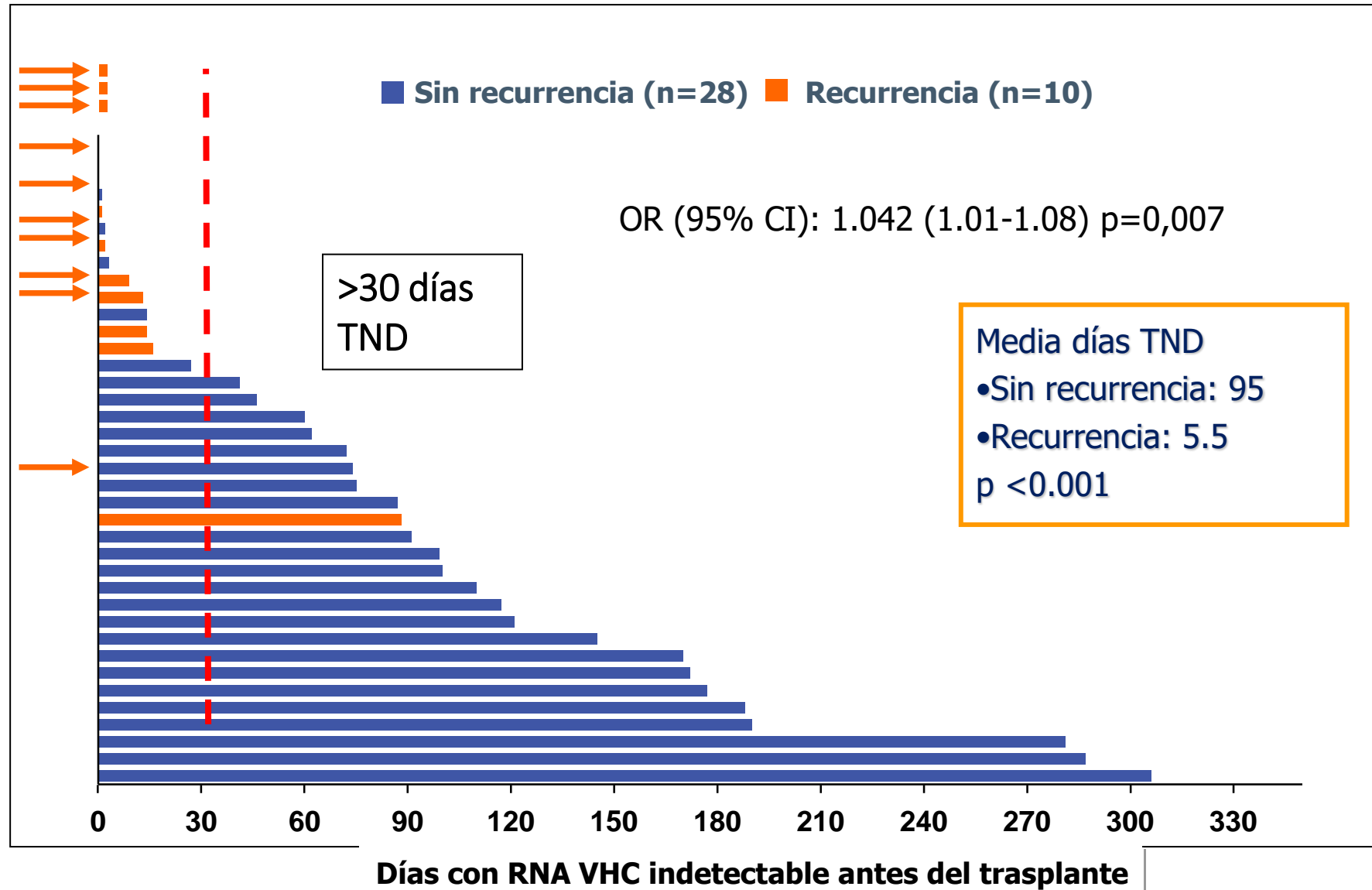
Utilización de AADs en cirrosis según estadio Child-Pugh

	DCV	SOF	SMV	LDV/SOF	G/P	GRZ/EBR	SOF/VEL	SOF/VEL /VOX*
CPT A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
CPT B	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No
CPT C	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No

* La asociación con voxilaprevir está contraindicada en la cirrosis descompensada

Sofosbuvir: único antiviral de eliminación renal. No aprobado si FGm < 30ml/min

SOF+RBV en pre-TH Prevención de recidiva



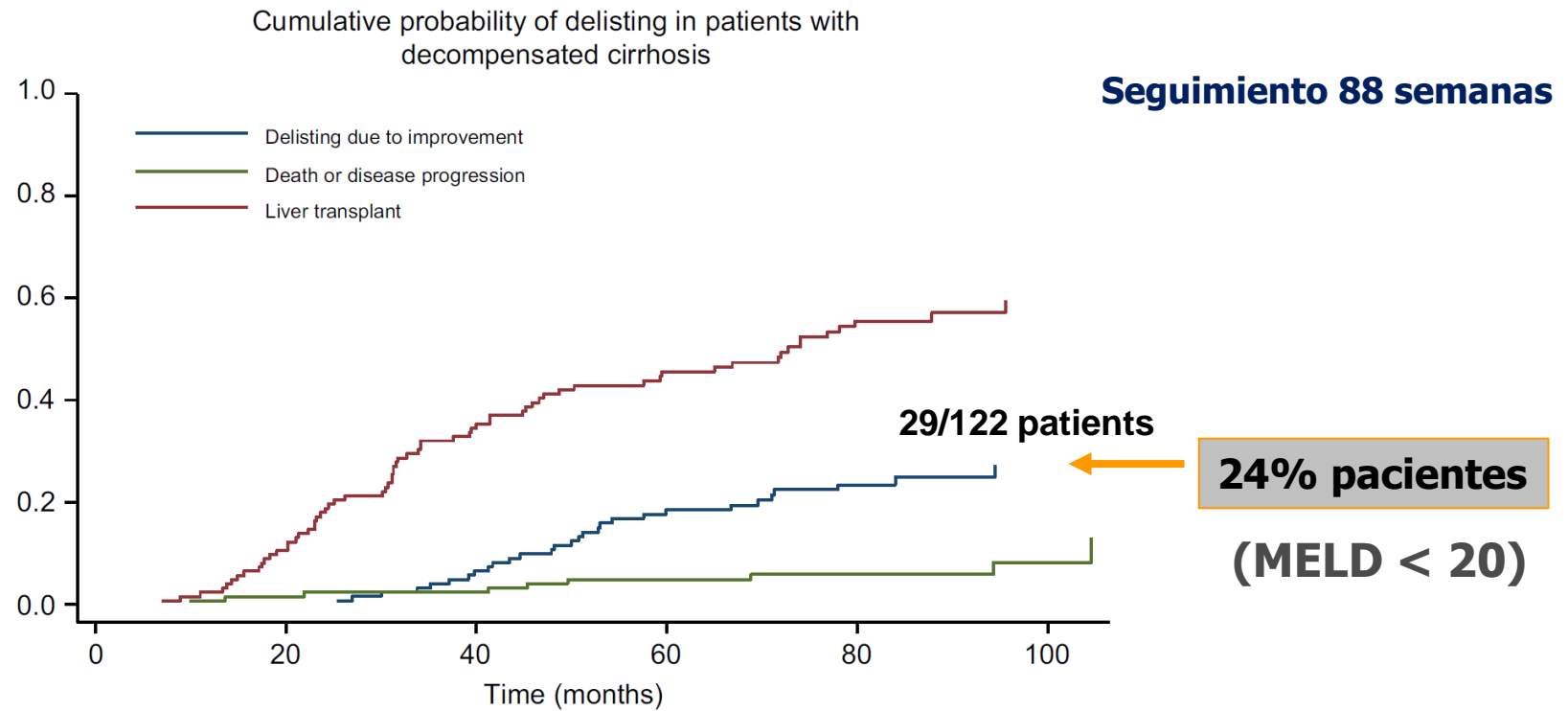
Mejoría de la función hepática tras RVS en Cirrosis descompensada

Cambios en los índices de función hepática tras AADs en pacientes con cirrosis descompensada

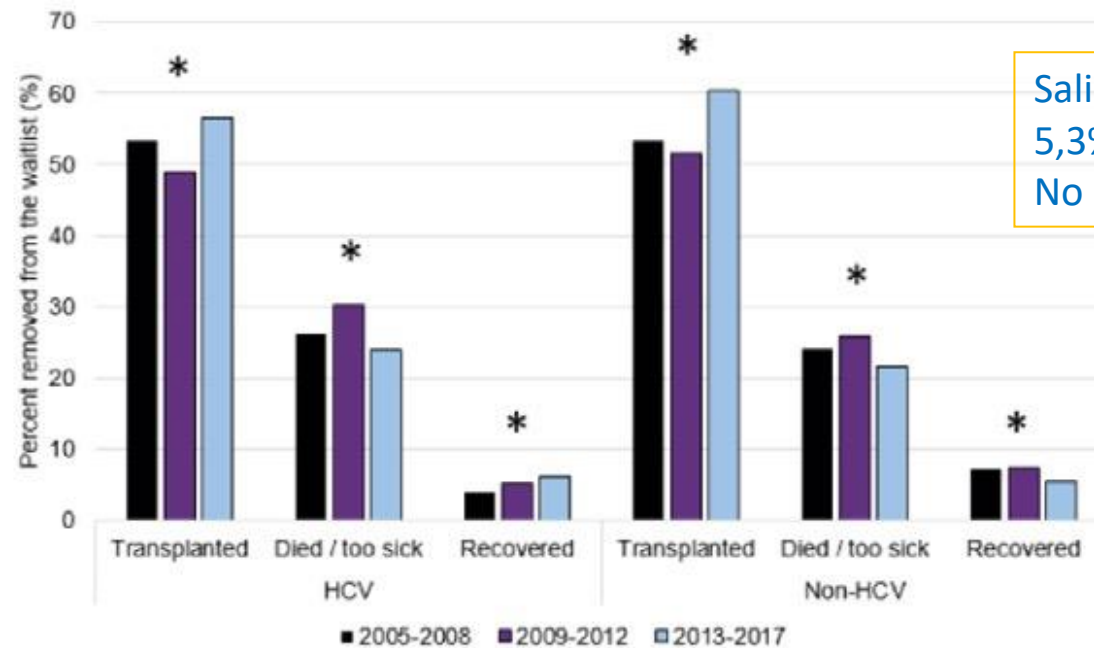
	Solar-1 [78]	Solar-2 [77]	Ally-1 [76]	Astral-4 [79]
Number of patients evaluated	93	81	39	250
Time at evaluation	SVR-4	SVR-24	SVR-12	SVR-12
MELD changes				
➔ Improvement	67%	73%	40%	54%
In CTP-B cirrhosis	64%	65%	43%	54%
In CTP-C cirrhosis	70%	83%	67%	-
Worsening	17%	16%	40%	25%
In CTP-B cirrhosis	17%	20%	43%	25%
In CTP-C cirrhosis	18%	11%	0%	-
CTP changes				
➔ Improvement	67%	77%	76%	47%
Worsening	8%	8%	12%	11%

Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation

PATIENTS REMOVED FROM THE WAITING LIST



In the Era of Direct-Acting Antivirals, Liver Transplant Delisting Due to Clinical Improvement for Hepatitis C Remains Infrequent



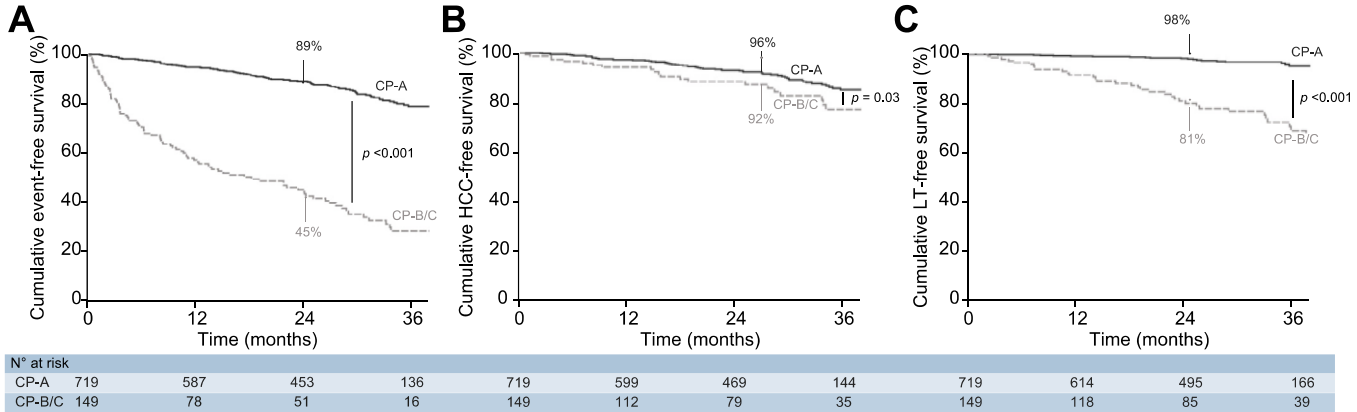
Salida de lista por mejoría clínica:
 5,3% pre-AAD → 6,1% post-AAD
 No diferencia post-AAD en VHC vs no-VHC

Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity

N: 868

149 Child-Pugh B/C

Seguimiento:
28 (20-36) meses

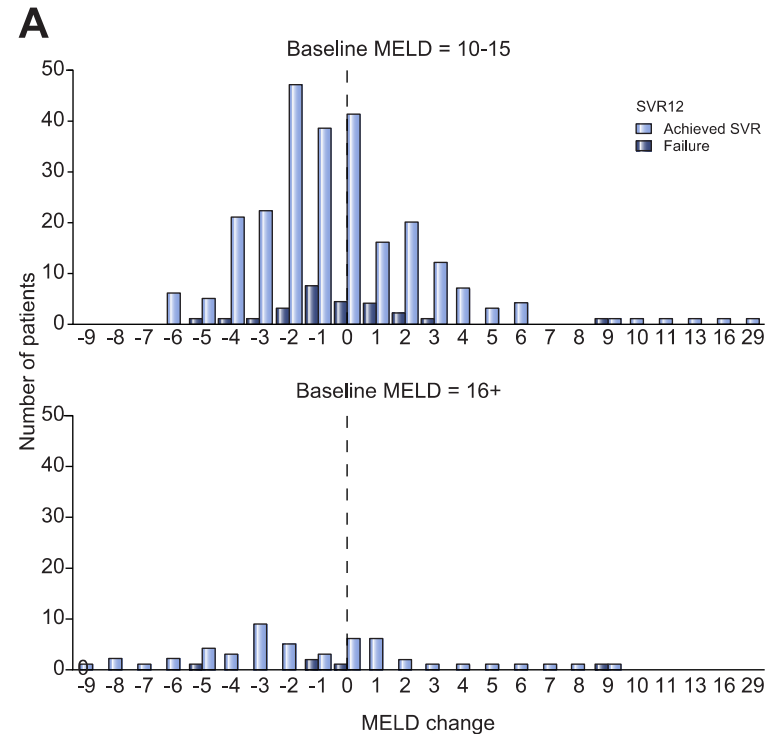


En pacientes con cirrosis descompensada, la RVS no se relacionó con una evolución clínica favorable

DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort

642 pacientes con cirrosis
64% antecedentes descompensación
48% C-P B

158 pacientes: seguimiento medio 4 años



* A largo plazo, la mejoría en MELD, bilirrubina y albúmina fue marginal en los pacientes descompensados

GUÍAS CLÍNICAS: Tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada

- ✓ En centros con experiencia con acceso a trasplante hepático
- ✓ Evitar inhibidores de proteasas
- ✓ Iniciar el tratamiento de forma precoz

Genotipo	SOF/VEL	LDV/SOF
G 1, 4, 5 y 6		12 sem + RBV (1000-1200mg)*
GT 1-6 [⌘]	12 sem + RBV (1000-1200mg)*	

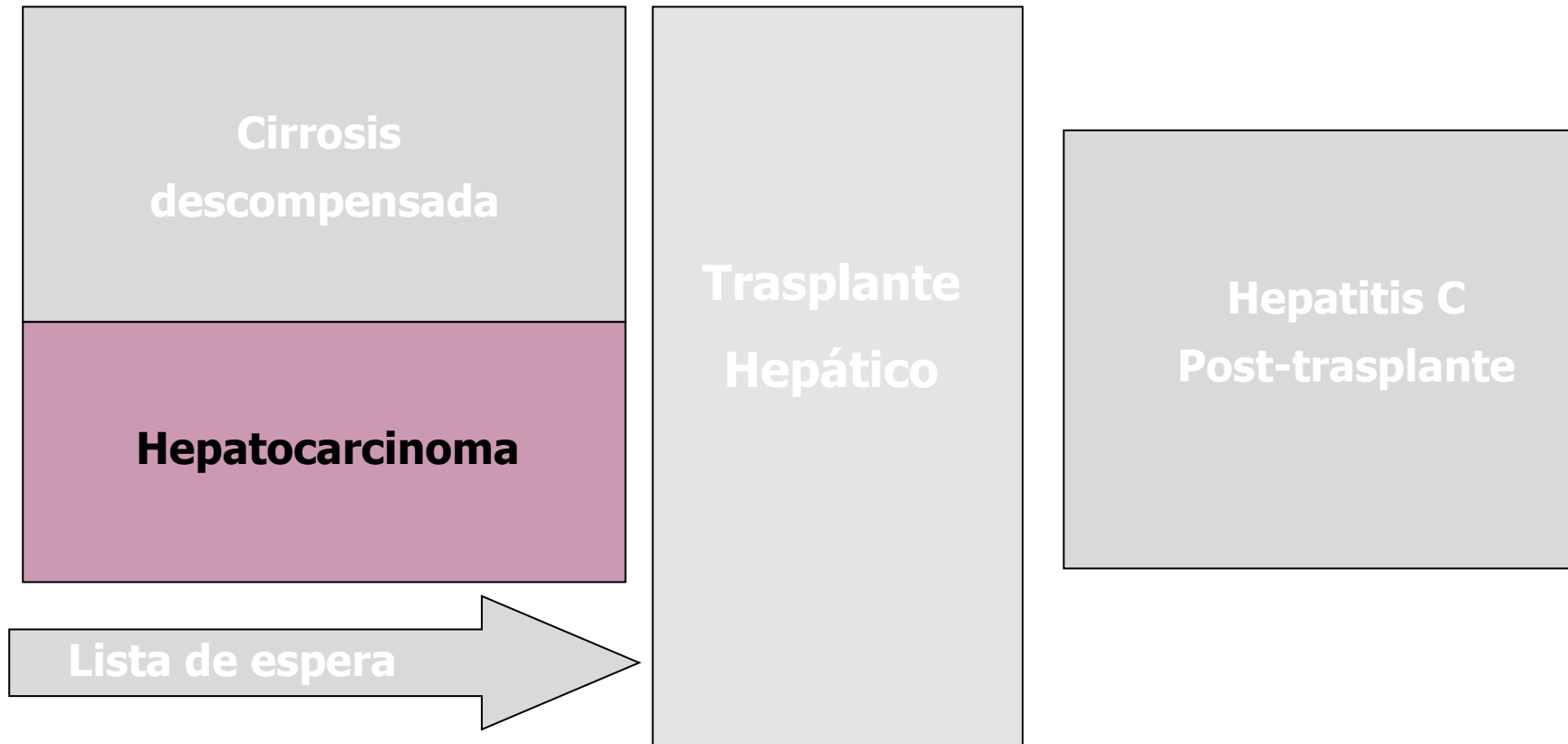
MELD < 18-20 *

- * Se tratarán los pacientes con MELD > 18-20 si la lista de espera es > a 6 meses o el paciente no tiene indicación de trasplante hepático

* Dosis inicial of 600 mg/d, aumentar si se tolera. En intolerantes a RBV, 24s sin RBV

⌘ Única recomendación en la Guía de la EASL y AEEH

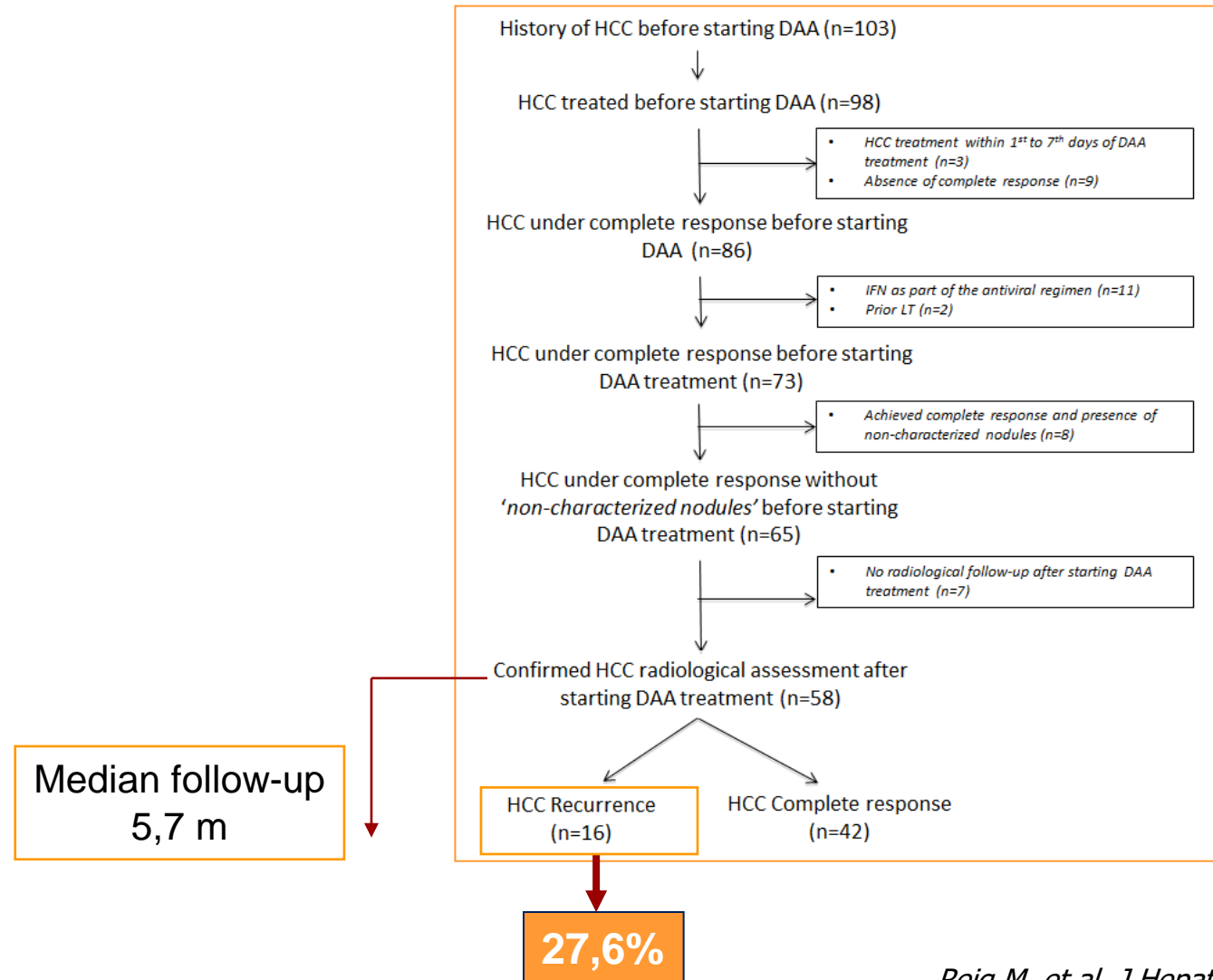
Tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante



Objetivo del tratamiento:

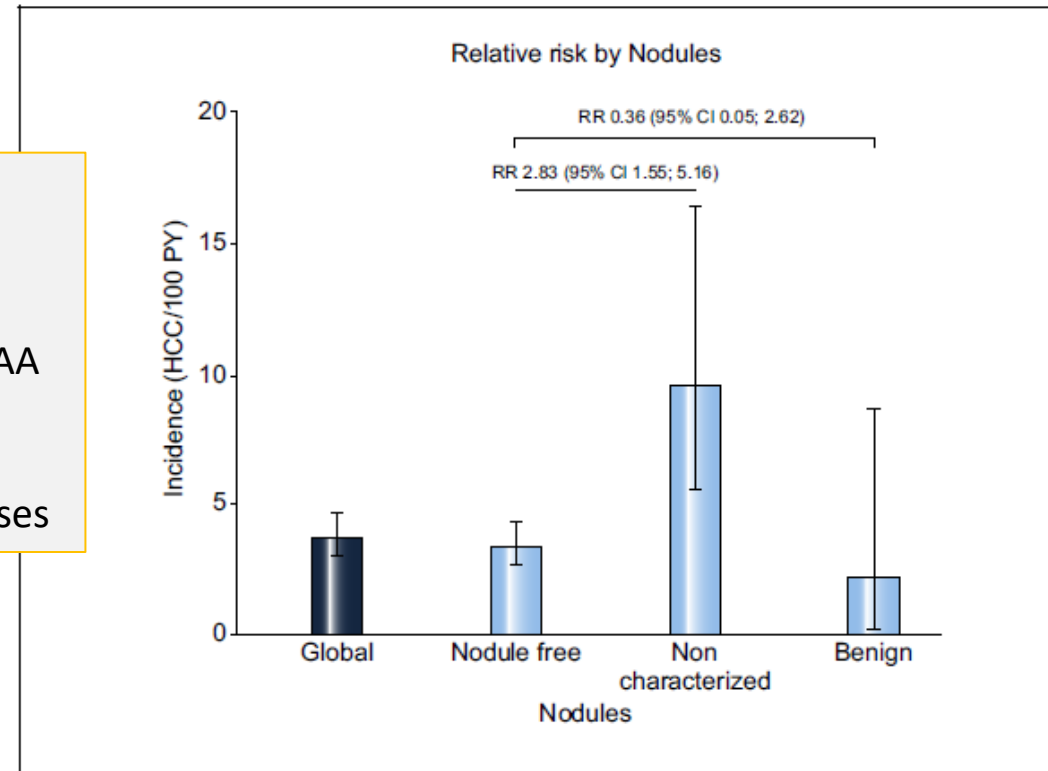
- evitar la reinfección del injerto
- mejorar la función hepática (tiempo en lista prolongado)

Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution



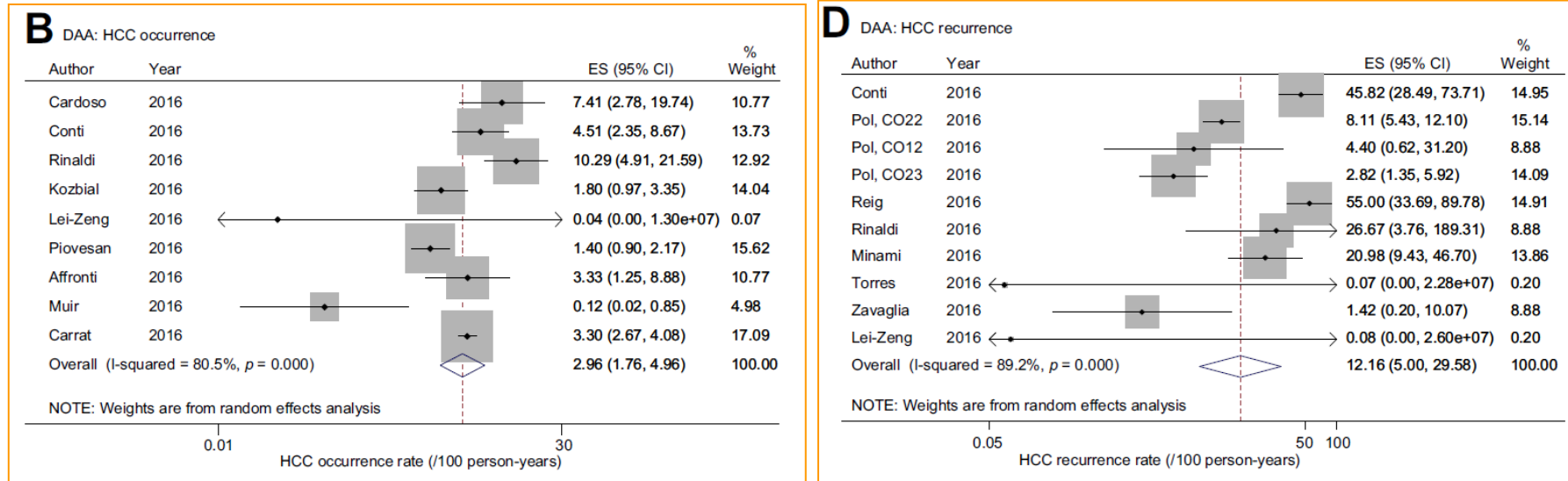
Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules

- Estudio retrospectivo
- Multicéntrico
- 1.123 pacientes cirróticos-DAA
- 3.73 HCC/100 persona-año
- Seguimiento medio 19,6 meses



- The presence of indeterminate nodules before starting DAA is associated with a 3 times greater risk of HCC.

Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression



* No hay evidencia para apoyar la suspensión de la terapia AADs en pacientes con cirrosis por VHC después del tratamiento curativo del HCC

Direct-Acting Antiviral Therapy is Associated with Improved Survival in Patients with a History of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter North American Cohort Study

31 centers in North America including 797 patients with HCV-associated HCC with complete radiographic response

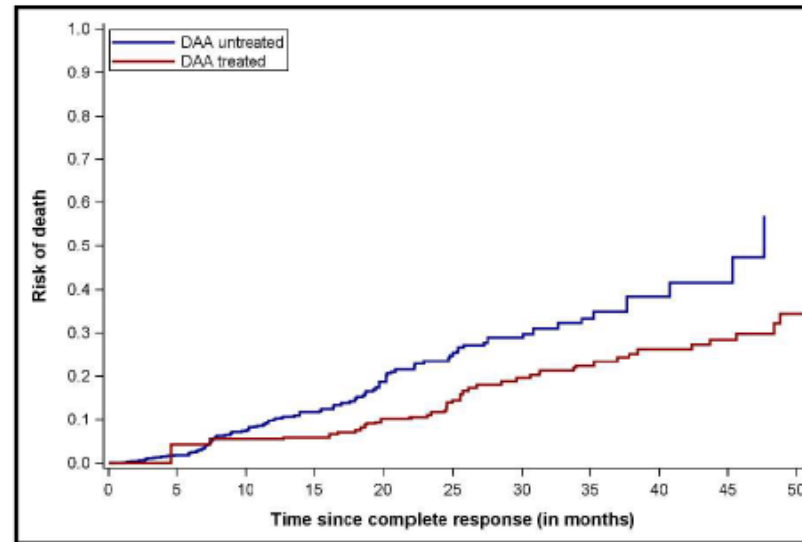
- 383 (48.1%) received DAA therapy
- 414 (51.9%) untreated

DAA Treated:
4.6 deaths per 100
person-years follow-up

DAA Untreated:
19.6 deaths per 100
person-years follow-up

Multivariable analysis

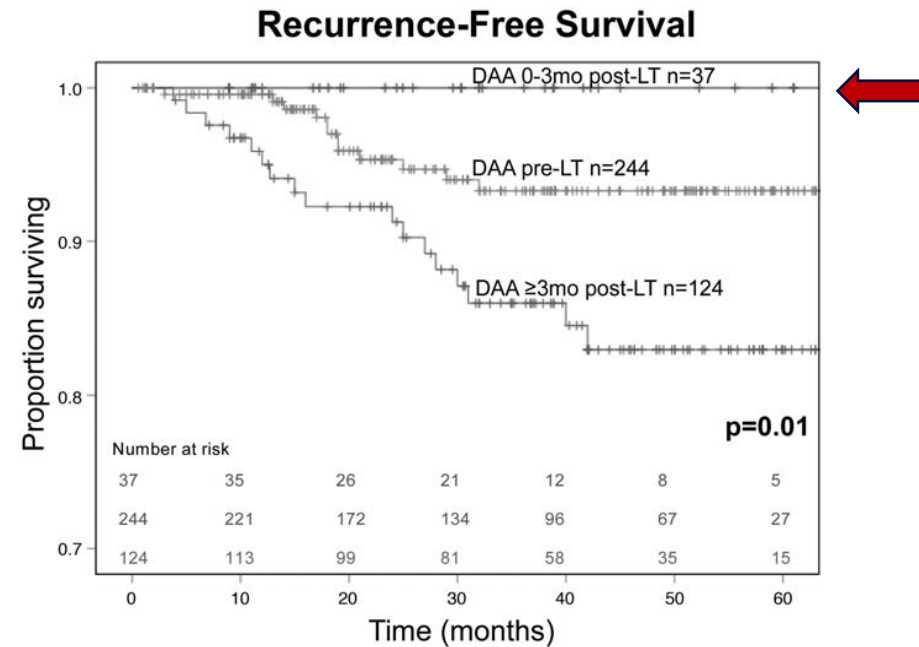
- Adjusted for site, age, sex, Child Pugh score, AFP, tumor burden and HCC treatment modality



DAA therapy associated with lower mortality:
HR: 0.54; 95%CI: 0.33 – 0.90

Optimal Timing of Administration of Direct-acting Antivirals for Patients With Hepatitis C-associated Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation

427 pacientes TH

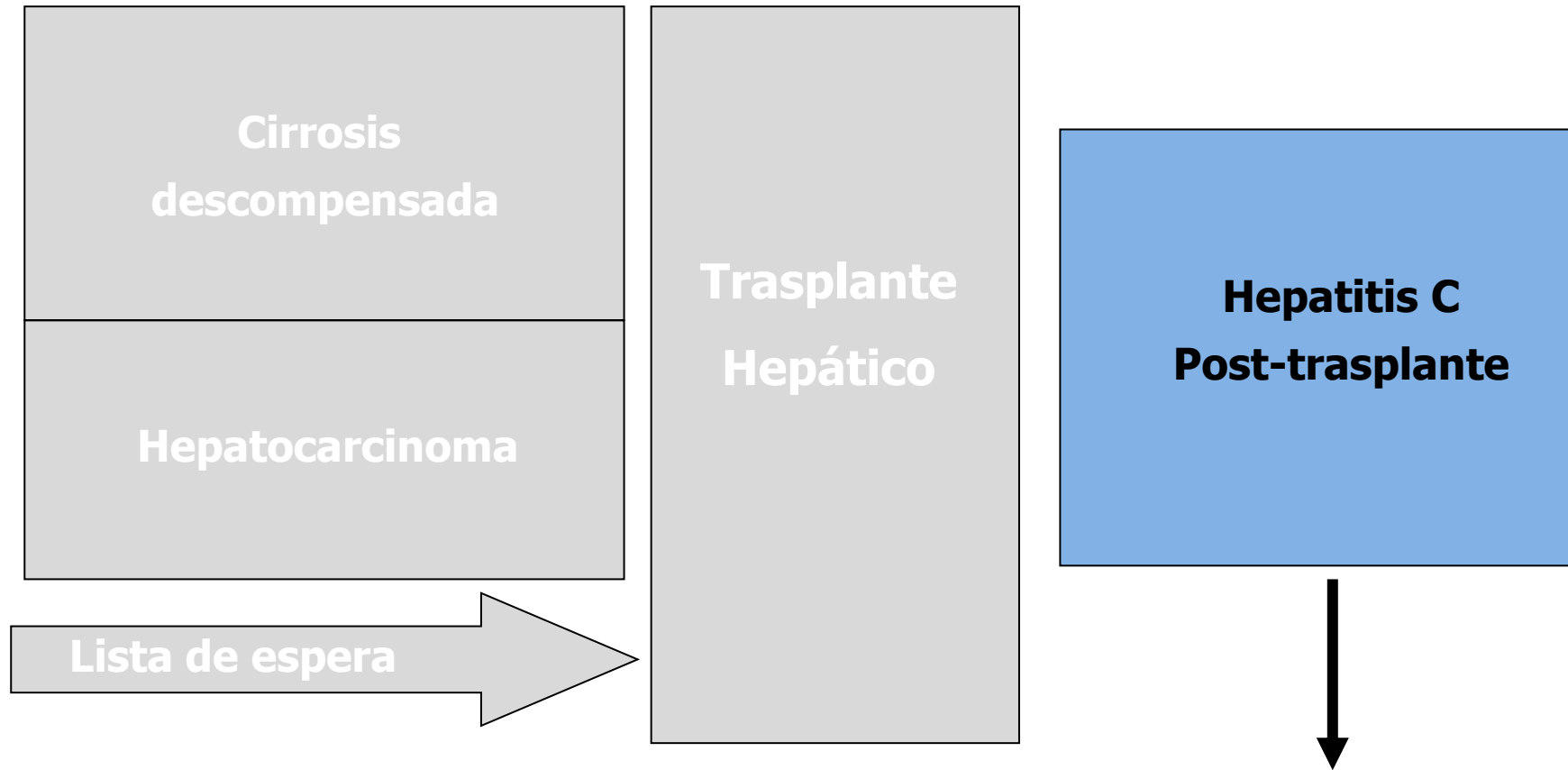


* El tiempo óptimo para tratar con AADs la hepatitis C post-TH en pacientes con antecedente de <CHC fue entre 0-3 meses post-TH

AGA Clinical Practice Update on Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma: Expert Review

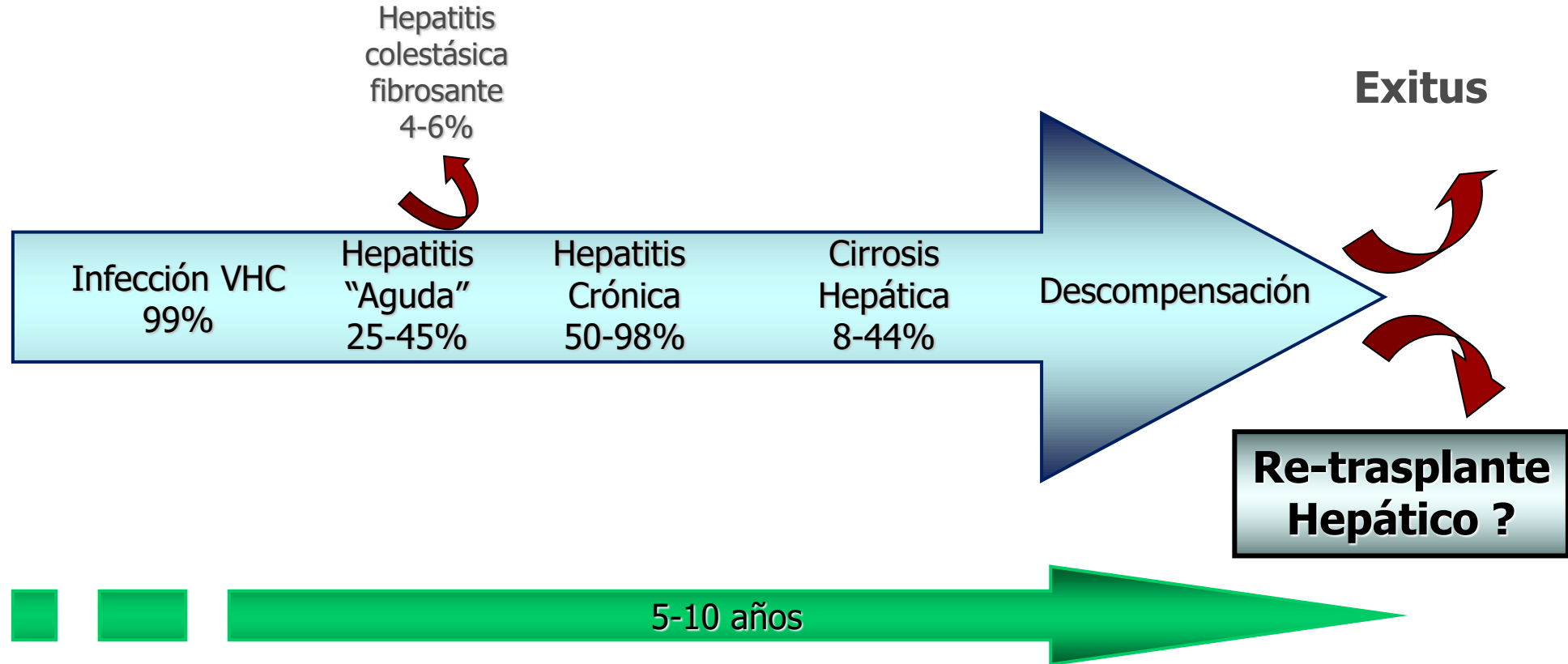
- ✓ El tratamiento con AADs de pacientes con CHC subsidiario de resección quirúrgica o ablación debe retrasarse hasta que se confirme una remisión completa del tumor
- ✓ No existen datos concluyentes que demuestren que la curación del VHC con AADs influya en el riesgo de recurrencia del CHC, ni en la agresividad de la recurrencia. Se recomienda esperar entre 4-6 meses para confirmar una remisión completa del tumor, antes de iniciar el tratamiento con AADs
- ✓ En los pacientes en lista de espera de trasplante y con CHC, el tratamiento con AADs dependerá del tiempo en lista de espera y del grado de función hepática

Tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante



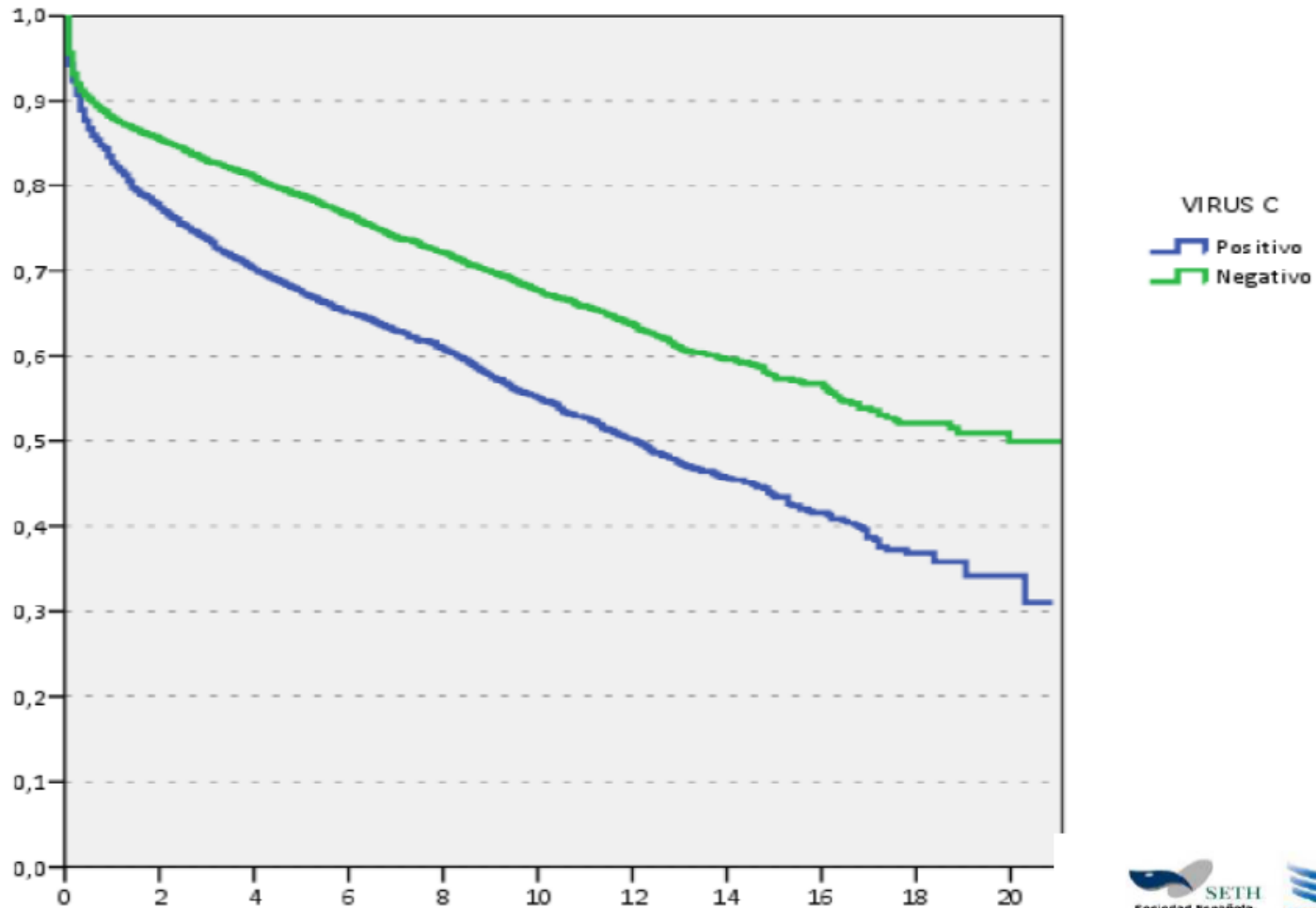
Objetivo del tratamiento: ■ evitar la pérdida del injerto por hepatitis C recurrente

Historia natural de la Hepatitis C recurrente en el Trasplante Hepático



Hepatitis C recurrente tras el trasplante hepático

**Supervivencia de los pacientes anti-VHC positivo y anti-VHC negativo
ONT/RETH (1991-2011)**



Tratamiento de la recurrencia del VHC tras el TH

Regímenes	Duración	RVS12
¹ Sofosbuvir + RBV 24s	24s	70%
^{2,3} Sofosbuvir + simeprevir \pm RBV	12s	90%
⁴ SOLAR-1:Sofosbuvir + ledipasvir + RBV	12s	96%
^{5,6} Sofosbuvir + daclatasvir \pm RBV	24s	96%
⁷ OBV/PTV/r + DSV + RBV	12s	96%
⁸ Glecaprevir + pibrentasvir	12s	98%
⁹ Sofosbuvir/velpatasvir	12s	96%

¹Charlton M et al, *Gastroenterology* 2015; ²Pungpapong S et al, *Hepatology* 2015; ³ TARGET, *Liver Transplant* 2016; ⁴Charlton M et al, *Gastroenterology* 2015; ⁵ALLY-1; ⁶CUPILT; ⁷Kwo PY et al, *N Engl J Med* 2014; ⁸Reau N et al, *Hepatology* 2018; ⁹ Agarwal K et al, *J Hepatol* 2018

Interacciones de AADs con los inmunosupresores

	Ciclosporina	Tacrólimus	Everolimus	Micofenolato
Daclatasvir	No cambia el nivel	No cambia el nivel	Aumenta niveles	No cambia el nivel
Ledipasvir	No cambia el nivel	No cambia el nivel	Aumenta niveles	No cambia el nivel
Velpatasvir	No cambia el nivel	No cambia el nivel	Aumenta niveles	No cambia el nivel
Sofosbuvir	No cambia el nivel	No cambia el nivel	No cambia el nivel	No cambia el nivel
Glecaprevir/p ibrentasvir	Aumenta niveles	Aumenta niveles	Aumenta niveles	Aumenta niveles
Simeprevir	Contraindicado	Aumenta niveles	Aumenta niveles	No cambia el nivel
Elbasvir/ grazoprevir	Contraindicado	Aumenta niveles	Aumenta niveles	No cambia el nivel

GUÍAS CLÍNICAS: : Tratamiento de pacientes con hepatitis C recurrente post-trasplante hepático

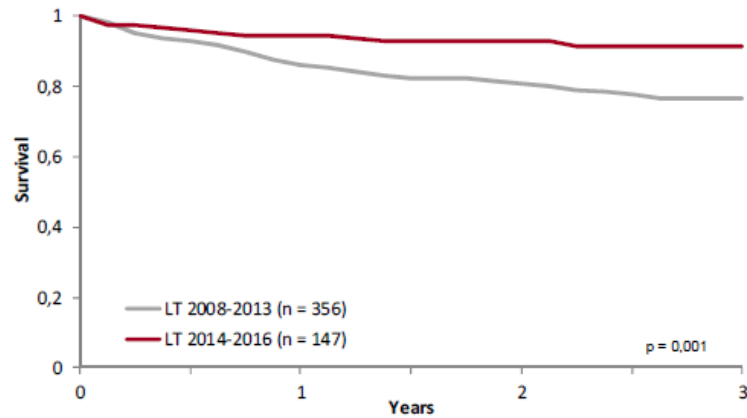
- ✓ **Todos los pacientes con recurrencia VHC** deben ser considerados para tratamiento
 - ✓ Inicio precoz, una vez estabilizado (3m) (A1)
 - ✓ Tratamiento urgente en caso de hepatitis colestásica
 - ✓ Monitorizar niveles de inmunosupresores

Genotipo 1-6	SOF/VEL	GLE/PIB✘
Función hepática compensada	12 sem*	12 sem

- * + Ribavirina en cirrosis descompensada o 24 sem en intolerantes
- ✘ Requiere ajuste previo de la inmunosupresión

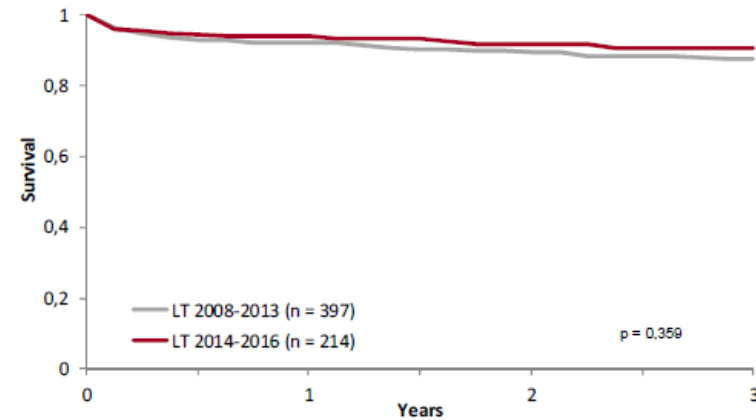
Desde la aparición de los AADs, la supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos por VHC ha aumentado

Supervivencia tras el trasplante hepático en función del periodo



	1 st month	3 rd month	6 th month	1 st year	2 nd year	3 rd year
LT 2008-2013	0,98	0,95	0,93	0,86	0,81	0,76
LT 2014-2016	0,98	0,97	0,96	0,94	0,93	0,91

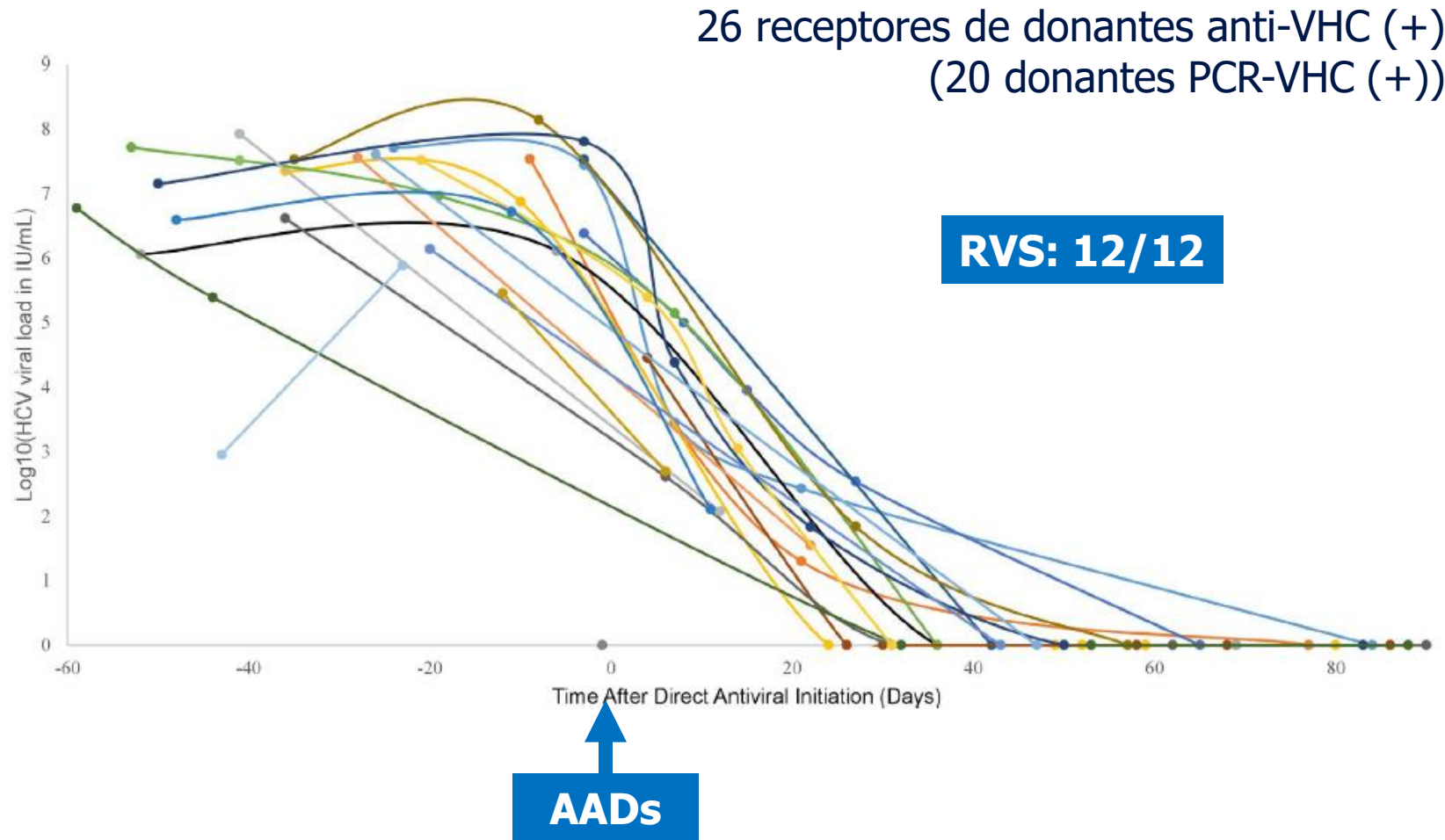
Anti VHC +



	1 st month	3 rd month	6 th month	1 st year	2 nd year	3 rd year
LT 2008-2013	0,97	0,95	0,93	0,92	0,89	0,88
LT 2014-2016	0,96	0,95	0,94	0,94	0,92	0,91

Anti VHC -

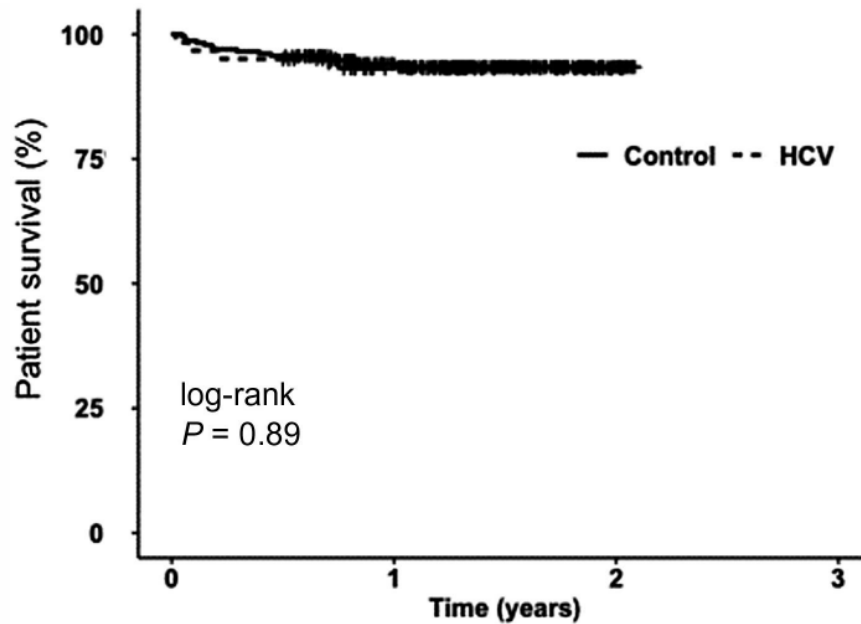
Hepatitis C-positive donor liver transplantation for hepatitis C seronegative recipients



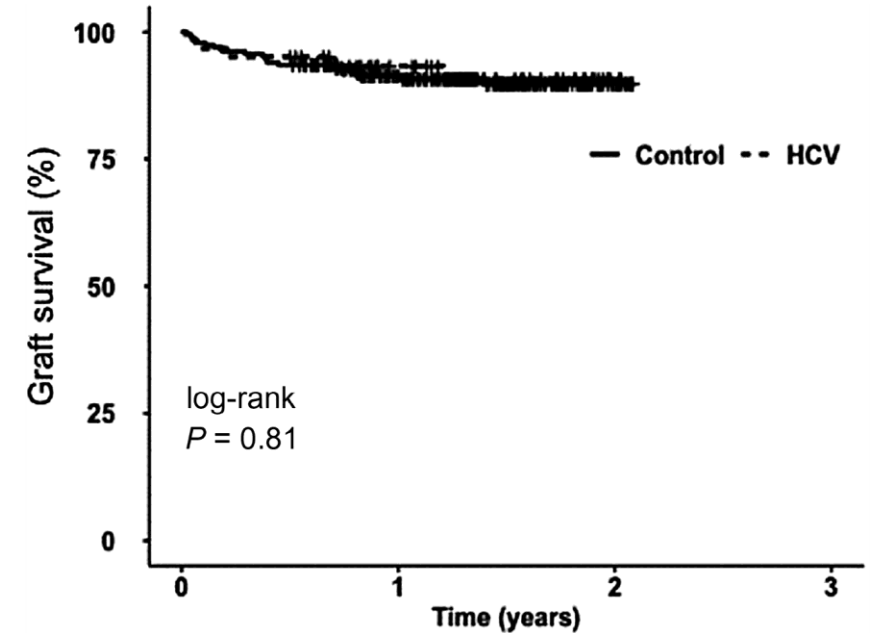
Liver Transplantation Using Hepatitis C Virus–Viremic Donors Into Hepatitis C Virus–Aversemic Recipients as Standard of Care

61 receptores de donantes VHC
231 receptores-control

RVS: 98% (56/57)



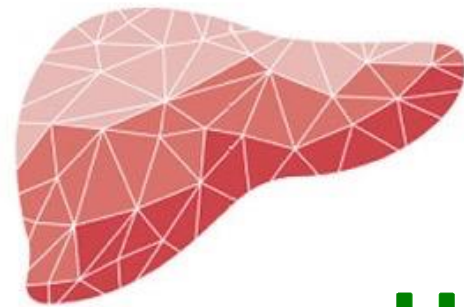
		Number at risk			
		0	1	2	3
Control	231	153	11	0	
HCV	61	42	2	0	



		Number at risk			
		0	1	2	3
Control	231	149	10	0	
HCV	61	42	2	0	

Puntos clave

1. Los pacientes con cirrosis descompensada en lista de espera de trasplante hepático y MELD <18-20 deben recibir tratamiento con AADs. Con un MELD \geq 20, es recomendable tratar la hepatitis C tras el trasplante
2. Aunque la terapia antiviral oral mejora la función hepática hasta el 25-30% de los pacientes con cirrosis descompensada, es necesaria una monitorización estrecha en todos los pacientes. A largo plazo esta mejoría resulta marginal
3. La indicación de la terapia con AADs en los pacientes con CHC en remisión debe ser individualizada caso a caso
4. Se debe valorar el tratamiento con AADs en todos los pacientes trasplantados hepáticos con hepatitis C recurrente
5. La terapia con AADs aumenta la supervivencia de pacientes trasplantados hepáticos con hepatitis C



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Gracias por vuestra atención

ifvazquez@salud.madrid.org