

**Resultados de la cohorte Española de Trasplante
Hepático en pacientes VIH (+):
Análisis de los 116 casos en la era TARGA.
Estudio FIPSE OLT-HIV-05 - GESIDA (2002-07)**

L. Castells¹, JR Fernández², JC Meneu³, I. Bilbao¹, A. Rafecas⁴, A. Rimola⁵, R. Bárcena⁶, M. Salcedo⁷, M. Blanes⁸, M. de la Mata⁹, J. Pons¹⁰, J.M.Miró⁵ y el Grupo Español de Trasplante Hepático en pacientes HIV

¹Hosp. Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ²Hosp. Cruces, Bilbao; ³Hosp. 12 Octubre, Madrid; ⁴Hosp. Univ. Bellvitge, Barcelona; ⁵Hosp. Clínic-IDIBAPS. Univ. of Barcelona, Barcelona; ⁶Hosp. Ramón y Cajal, Madrid; ⁷Hosp. Gregorio Marañón, Madrid; ⁸Hosp. La Fe, Valencia; ⁹Hosp. Univ. Reina Sofía, Córdoba; ¹⁰Hosp. Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia.

INTRODUCCION

- La enfermedad hepática terminal se ha convertido en la principal causa de mortalidad en la población de pacientes co-infectados por el VIH y VHB/VHC.
- La recurrencia del VHC post-TH es una causa frecuente de pérdida del injerto y muerte de los pacientes post-TH.
- Se ha sugerido una menor supervivencia de los pacientes coinfectados (VIH-VHC) en comparación con los monoinfectados

OBJECTIVO DEL ESTUDIO

- Describir las características clínicas y la supervivencia de los pacientes VIH sometidos a Trasplante Hepático en España entre 2002-2007 bajo TARGA.
- Conocer la supervivencia a los 4 años de la población VIH-VHC (+) en comparación con la VHC (+) mono infectada.
- Identificar factores pronósticos de supervivencia

PACIENTES & METODOS (I)

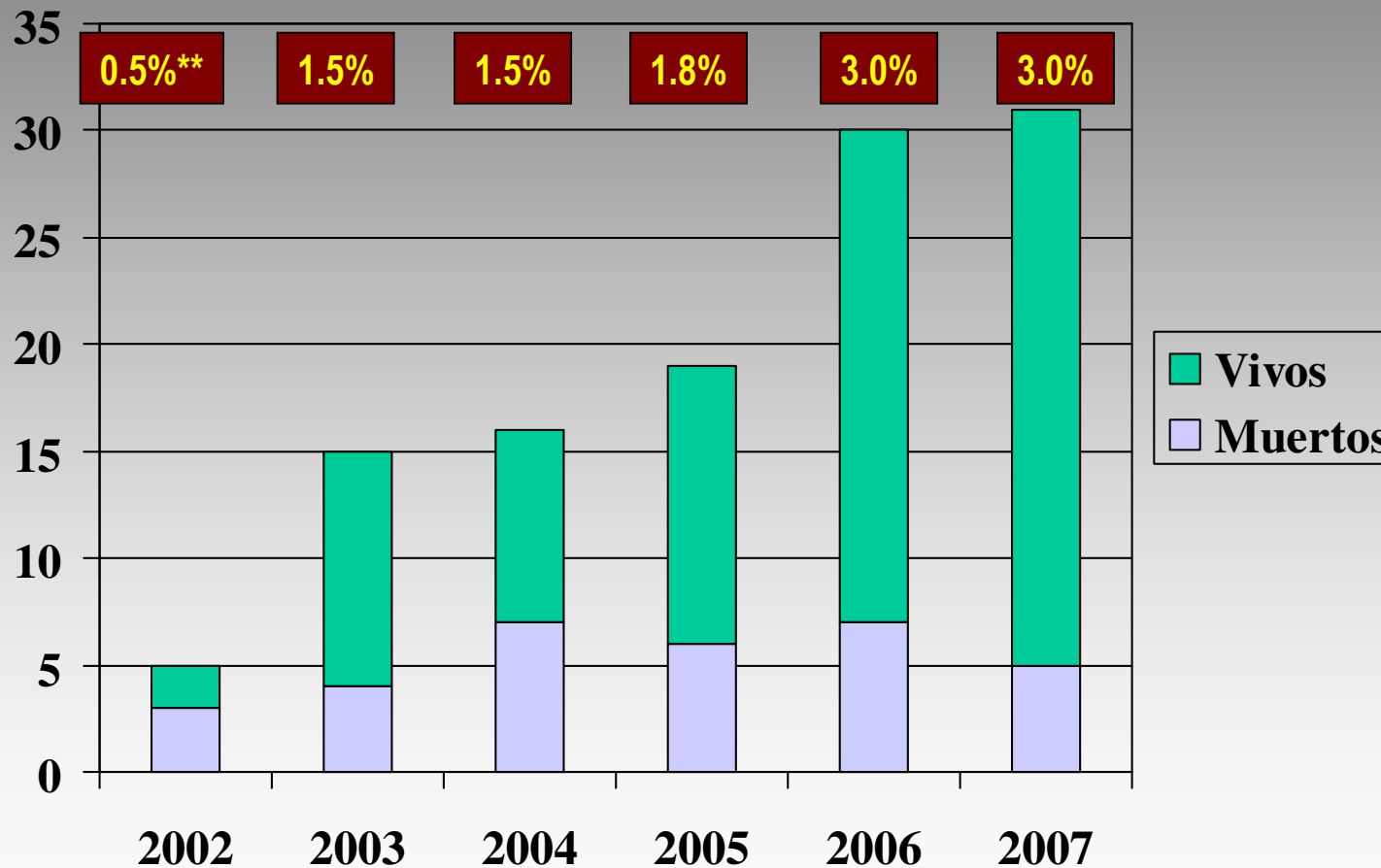
- Estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico de los pacientes infectados por el VIH sometidos a TH en España entre 2002-2007 (n=116).
- VIH (estadiage, recuento CD4, CV HIV, TARGA), enfermedad hepática (etiología, estadiage), características basales y post-TH, y características del tto anti-VHC fueron recogidas mediante un CRF standard.
- Cada centro usó el mismo régimen inmunosupresor y protocolo de profilaxis que en los pacientes VIH (-).

CRITERIOS DE INCLUSION TH*

- Enfermedad Hepática:
 - ✓ similares a la población no-VIH.
- Enfermedad por VIH
 - ✓ No eventos previos estadio C (CDC,1993) excepto TBC,
 - ✓ CD4 pre-TH: > 100 cells/mm³
 - ✓ RNA-VIH indetectable bajo TARGA o carga viral detectable sin tto pero con reserva terapéutica.
- Drogadicción:
 - ✓ No consumo de heroína / cocaína >2 años;
 - ✓ Abstinencia de alcohol >6 meses.

Cohorte de pacientes VIH sometidos a TH en España

(FIPSE OLT-HIV-05 / GESIDA 45-05)(N=116*)



*4 trasplantes ** TH en pacientes VIH / población general de TH

Evolución de los pacientes que NO cumplían los criterios de inclusión en relación al VIH (N=4)

Caso	Razón	Edad/Sexo	Etiol	Seg (m)	Evol
0108	CD4	42 / M	VHC	37	Vivo
1003	I.O	42 / M	VHC	22	Vivo
1311	I.O+CD4	51 / M	VHC	10	Vivo
1607	I.O+CD4	41 / F	VHC	10	Vivo

I.O: enfermedad por MAC, toxoplasmosis

Características Basales (I) (N=112)

Sexo masculino	84 (75%)
Edad (años)	43 (39-46)*
Factor de riesgo VIH	
- ADVP	82 (73%)
- Sexual	19 (17%)
- Hemofilia	5 (4%)
- Otros	6 (5%)
Genotipo VHC	
- 1/4	73 (65%)
- 2/3	25 (22%)
- Otros	4 (3%)
- No tipif	5 (4%)
- Desconocido	5 (4%)

* Mediana (IQR)

Características de la Hepatopatía (N=112)

Etiología Cirrosis

VHC

92 (82%)

VHB*

1 (1%)

VHC+VHB*

19 (17%)

HCC

25 (22%)

Estadio de Child

A / B / C

15 / 45 / 46

%

13 / 40 / 41

MELD

14 [11;18]

* 6 casos de coinfección con VHD

TARGA pre TH y características VIH(N=112)

Regimenes TARGA

Basados en Efavirenz	43 (39%)
Basados en IP	36 (32%)
3/4 NRTI*	11 (10%)
Otras comb	21 (19%)

Recuento de CD4(cels/mm ³)	276 [182;402]**
CV < 200 copias/mL	106 (95%)

* Abacavir; ** Mediana (IQR)

Características de los donantes (N=108)

Edad	52 (40;68)*
Sexo Masc	68 (61%)
<u>Causa de muerte:</u>	
-Trauma Craneal	33 (29%)
- AVC	49 (44%)
- Otra	22 (20%)
Donantes Marginales	15 (13%)
T. isquemia fría (min)	334 [250;480]*

* Mediana (IQR)

Características del Trasplante (N=108)

Tiempo en lista (m)	4 [2;7]*
Tipo de donante	
- Cadavérico	99%
- Donante vivo	1%
Transfusión hematías (Unid)	4 (1;7)
Seguimiento (m)	18 (8-29)

* Mediana (IQR)

Complicaciones post-operatorias (N=108)

Hospitalización (d)	21 (16;37)*
Complicaciones Cirugía	48 (43%)
- fístula biliar	13
- Arteria Hepática	9
- Infección herida	3
- Otras complicaciones	36
Re-trasplante	4 (4%)
- FPI	2
- Trombosis Arterial	1
- Recurrencia VHC	1

* Mediana (IQR)

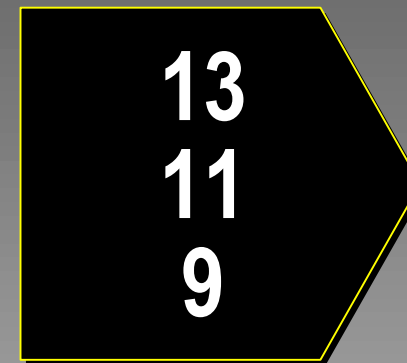
Rechazo Agudo (N=37,33%)

- Cyclosporine A (N=33%)

- + Prednisona, o
- + IL-2 Ra*, o
- + Prednisona + MMF

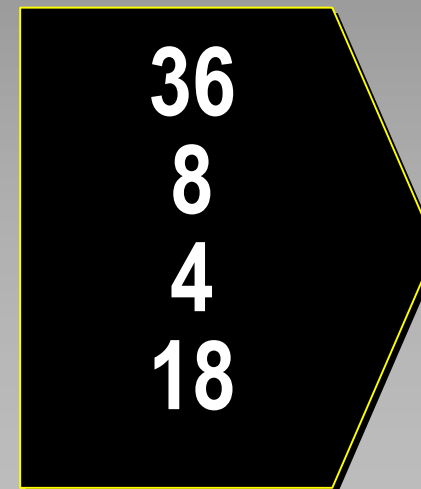
- Tacrolimus (N=66%)

- + Prednisona, o
- + Prednisona + MMF**
- + Prednisona + IL-2 Ra*
- + MMF o IL-2 Ra*



Rechazo
Agudo#

45%



26%

*Basiliximab (Simulect®); ** MMF = Mofetil micofenolato; # p=0.068

Características del TARGA post TH (N=112)

El TARGA se inició 9 (5;19)* días post-TH.

Regímenes TARGA

- Basado en Efavirenz	50 (50%)
- Basado en IP	29 (29%)
- 3/4 NRTI**	4 (4%)
- Otras combinaciones	17 (17%)

* Media (IQR); ** Abacavir.

Eventos B y C post TH (N=112)

Eventos B	3 (2.5%)
- Candidiasis Oral	3
Eventos C	7 (6%)
- TBC Diseminada	2
- Enfermedad CMV	2
- Candidiasis Esofágica	1
- Herpes simplex diseminado	1
- Pneumonia Pneumocystis jiroveci	1

Mortalidad (N=32; 29%)

Mortalidad precoz (<6 m) 9 (28%)

- Complic. Post-op 4
- Recurrencia colestática VHC 2
- Otras* 3

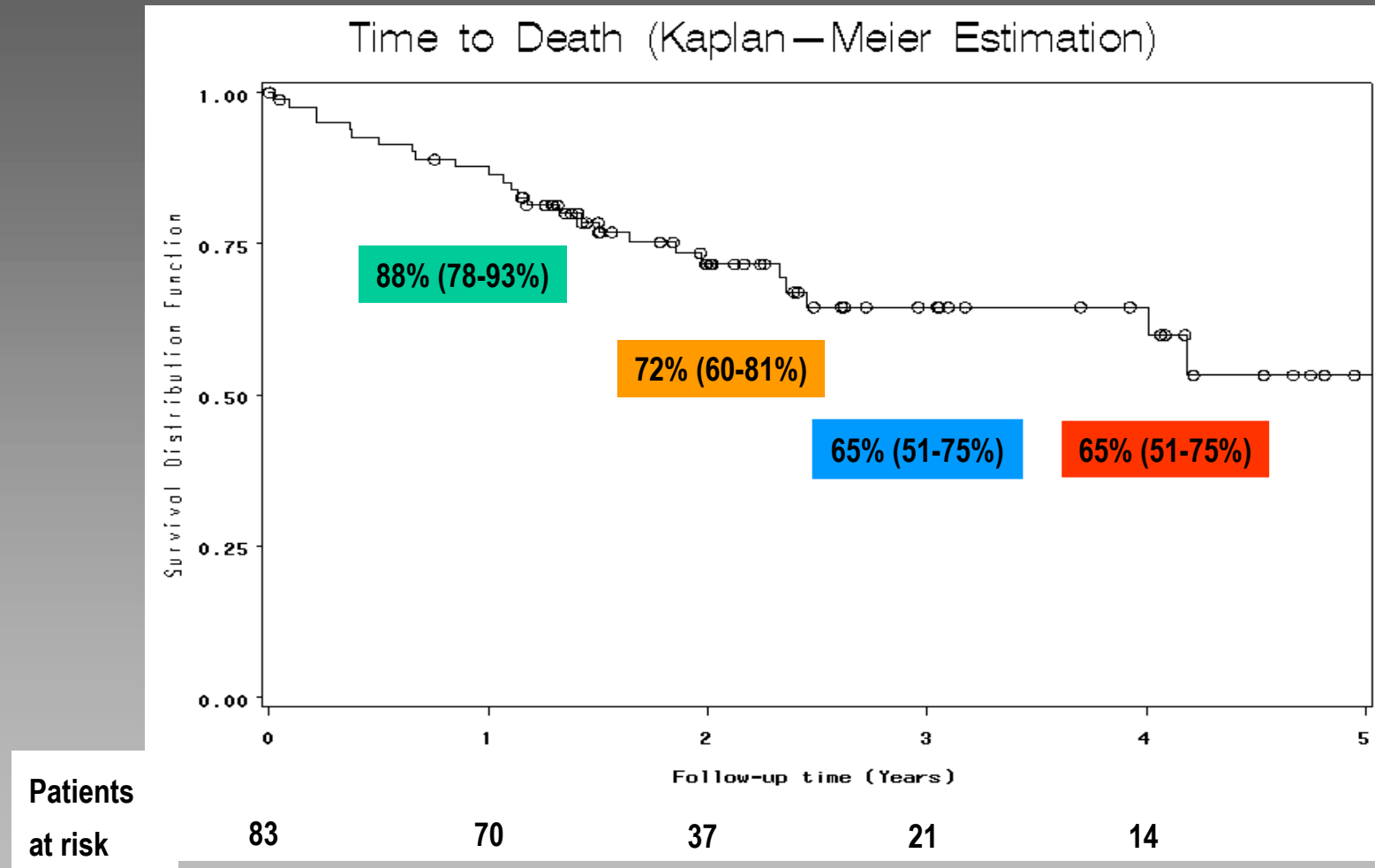
Mortalidad Tardía (>6 m) 23 (72%)

- Ins.Hepat por recidiva VHC 11
- Rechazo crónico 4
- Otras** 8

* HAD masiva VE (1), Ac. Láctica – toxicidad mitocondrial (1) y enfermedad por CMV (1).

** FMO (2), IO (2), Cancer (2), mucormicosis (1) y Ac. láctica – toxicidad mitocondrial (1).

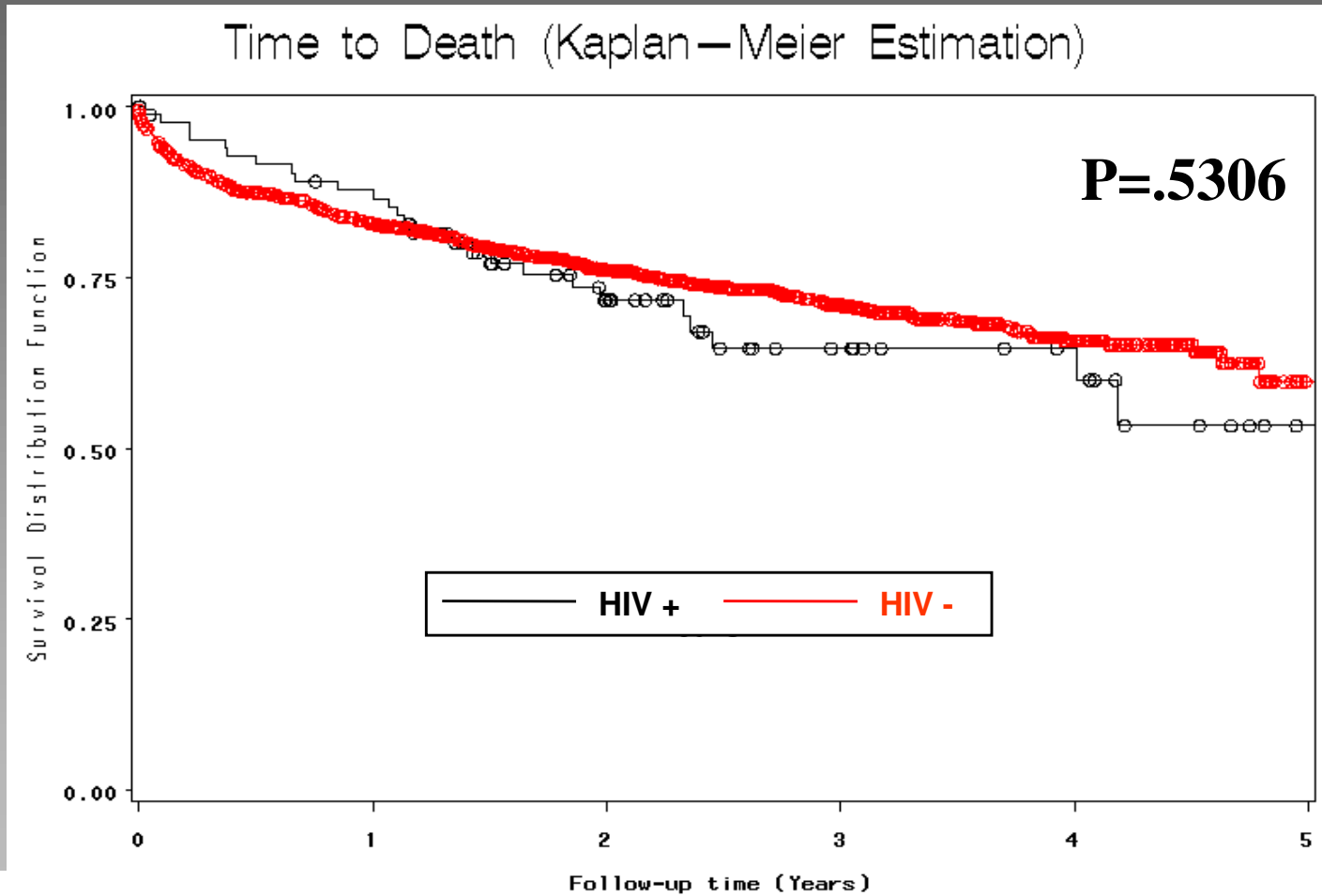
Supervivencia Pacientes (N=83)*



* Análisis de supervivencia realizado incluyendo sólo los pacientes con TH entre 2002 y 2006 y seguidos hasta 31-12-2007.

Supervivencia 4 años post-TH:

Comparación 83 VIH (+) y 1489 VIH (-) / VHC (+) (2002-2006)



Patients	HIV -	1489	1085	763	492	298	120
at risk	HIV +	83	70	37	20	14	2

Respuesta Viroológica al tt antiviral anti-VHC (n=33)

- Seis pacientes recibieron tto pre-TH sin RVS. Ninguno de ellos presentó RVS al tto post-TH.
- El tratamiento con PEG-INF+RBV se inició como media a los 7 m (5;11) post-TH. Análisis por ITT.

- RVP	13 (39%)
- RFT	10 (30%)
- RVS	7 (21%)

Genotipo 1/4	Genotipo 2/3
N=22	N=11
2 (9%)	5 (45%)

RVP = Respuesta Viroológica Precoz; RFT = Respuesta Final Tratamiento; RVS = Respuesta Viroológica Sostenida.

Resumen de los estudios que evalúan la eficacia del tto antiviral en la reinfección post-TH con PEG-INF+RBV

Autor	Pacientes coinfectados HIV-HCV	
	No. Casos	RVS ^a No (%)
Fung, 2004 ⁽¹⁾	12	2 (17%)
Duclos-Vallee, 2006 ⁽²⁾	13	2 (15%)
de Vera, 2006 ⁽³⁾	15	4 (27%)
Vennarecci, 2006 ⁽⁴⁾	9	0 (0%)
Spanish study, 2007 (CROI-07) ⁽⁵⁾	33	7 (21%)

(1) Fung, Liver Transpl 2004; (2) Duclos-Valle, Liver Transpl, 2006; (3) de Vera, Am J Transpl. 2006; (4) Vennarcci, Liver Transpl, 2006:(5) Five cases have been published: Castells, Antivir Ther. 2006.

Factores pronósticos de mortalidad:

Análisis Univariado de Mortalidad (I)

Variable	HR (95%CI)	Valor P
Edad donante		
- < 60 años	1	
- ≥ 60 años	2.06 (0.96; 4.39)	.06
Causa muerte		
- Otra	1	
- AVC	2.40 (1.01; 5.71)	.04
Etiología Cirrosis		
- VHC+VHB	1	
- VHC	2.30 (0.85;6.25)	.10
MELD (en lista) (1 unid)	1.07 (1.02;1.16)	.01
Tx hematíes (1 unid)	1.22 (1.09;1.38)	<.01

CD4 basal, genotipo VHC, Child, tipo de HAART o tipo inmunosupresión y HCC, NO se asociaron con mayor muerte.

Factores pronósticos de mortalidad: Análisis Univariado de Mortalidad (II)

Variable	HR (95%CI)	Valor P
Rechazo		
- no	1	
- sí	1.66 (0.77; 3.58)	.19
Infección post-Tx		
- no	1	
- sí	2.77 (1.11; 6.89)	.03
Recurrencia Cirrosis		
- no	1	
- sí	2.68 (1.22;5.88)	.01
RVS al tto antiviral		
- no	1	
- sí	0.16 (0.02;1.20)	.03

CONCLUSIONES

- La infección por VIH se controla de forma efectiva post-TH.
- Para pacientes seleccionados con coinfección por VIH-VHC, el TH es un tto seguro y efectivo a medio plazo con una supervivencia similar a los monoinfectados VHC.
- La recurrencia por el VHC es el mayor problema y la respuesta al tto antiviral es todavía insuficiente.
- Los factores relacionados con una mayor mortalidad son: muerte donante por AVC, MELD en lista de espera, vol.de transfusión, presencia de infección post-Tx y recurrencia de la cirrosis, mientras que la RVS es un factor protector.

AGRADECIMIENTOS

- Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España (FIPSE).
- Grupo de Estudio de Sida (GESIDA/SEIMC).
- Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH).
- Grupo de Estudio de Infecciones en Trasplantados. (GESITRA/SEIMC).

- Secretaria del Plan Nacional del Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC).

- Organización Nacional de Trasplante (ONT).

A todos los centros y sus colaboradores

A todos los pacientes.