

# **El uso de ciclosporina en el régimen inmunosupresor se asocia con una menor recidiva tras la respuesta al final del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en la hepatitis C recurrente. Estudio ReViS\_TC**

---

Lluís Castells<sup>1</sup>, Miquel Navasa<sup>2</sup>, Marina Berenguer<sup>3</sup>, Inmaculada Fernández<sup>4</sup>, Jose Ramón Fernández<sup>5</sup>, Juan Manuel Pascasio<sup>6</sup>, Teresa Casanovas<sup>7</sup>, Rafael Bárcena<sup>8</sup>, Manuel de la Mata<sup>9</sup>, Magdalena Salcedo<sup>10</sup>, Alejandra Otero<sup>11</sup>, Isolina Baños<sup>12</sup>, Santiago Tomé<sup>13</sup>, Ignacio Herrero<sup>14</sup>, Magda Guilera<sup>15</sup>, en nombre del grupo de estudio ReViS-TC

1. H. de la Vall d'Hebron, BARCELONA ; 2. H. Clínic de Barcelona, BARCELONA ; 3. H. la Fe, VALENCIA ; 4. H. 12 de Octubre, MADRID ; 5. H. de Cruces-Gurutzeta, BILBAO ; 6. H. Universitario Virgen del Rocío, SEVILLA ; 7. H. de Bellvitge, H. et de Llobregat ; 8. H. Ramon y Cajal, MADRID ; 9. H. Universitario Reina Sofía, CORDOBA ; 10. H. General Gregorio Marañón, MADRID ; 11. Complejo H. ario Juan Canalejo, CORUÑA ; 12. H. Puerta de Hierro, MADRID ; 13. H. Clínic Universitario de Santiago, SANTIAGO DE COMPOSTELA ; 14. Clínica Universitaria de Navarra, PAMPLONA ; 15. Novartis Farmacéutica, S.A.

# Introducción

---

- EL tratamiento estándar de la hepatitis C recurrente con interferón pegilado (IFN-peg) y ribavirina (Rib) tiene eficacia limitada <sup>1</sup>.
- Entre los factores relacionados con la Respuesta Viral Sostenida se han descrito factores víricos como genotipo y carga viral, del donante, de la intervención, del huesped y de la inmunosupresión utilizada.
- Este último factor ha sido escasamente analizado, en pequeñas series y con resultados dispares, desde informes de un efecto sinérgico de la CsA con el interferón alfa<sup>3-4</sup>, a no diferencia en la RVS y el anticalcineurínico utilizado<sup>5-6</sup>.

1. Crespo J. The art of predicting fibrosis in hepatitis C. Rev Esp Enferm Dig 2006; 98: 153-160.

3. Inoue K, Sekiyama K, Yamada M et al. Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. J Gastroenterol 2003;38:567-572.

4. Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M. Cyclosporin A for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation. Transplantation 2006;82:579-580.

5. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Bennisloch S, Berenguer J. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. Liver Transpl 2006; 12: 762-767.

6. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of the HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. Liver Transpl 2007; 13: 21-29.

# *Objetivo*

---

- Evaluar la Respuesta Viral Sostenida (RVS) al tratamiento combinado con Peg-IFN y Ribavirina de la hepatitis C recurrente, en pacientes trasplantados de Hígado
- Evaluar los factores independientes asociados con dicha RVS y con la recidiva postratamiento

# ***Objetivos secundarios***

---

- Determinar al RVR (ARN-VHC indetectable a semana 4)
- Determinar la RVP a semana 12 (reduccion  $\geq 2 \log_{10}$  ARN-VHC)
- Evaluar ARN-VHC negativo a 24 semanas
- **Respuesta al final del tratamiento** (RFT): ARN-VHC indetectable al finalizar TAV.
- **Recidiva postratamiento:** Positivización del ARN-VHC después de alcanzar RFT.

# ***Diseño y métodos***

---

- Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo en 14 centros españoles, de pacientes VHC positivos trasplantados entre 2000 y 2006, que recibieron tratamiento antiviral de su hepatitis.
- Se excluyeron pacientes con doble trasplante, infección por VIH y/o VHB
- Revisión de historias clínicas
- Criterios de inclusión :
  - Edad > 18 años
  - Receptores de primer injerto hepático entero de cadáver
  - Primer tratamiento antiviral post-TH con **IFN-peg y Rib**
  - Seguimiento hasta al menos 6 m post-finalización del tratamiento.
  - Tratamiento inmunosupresor basado en CsA o Tac durante el TAV, sin cambio de ICN

# ***Diseño y métodos: Variables***

---

- **Trasplante:** edad, genero (donante y receptor)
  
- **Recidiva de hepatitis :** aguda clínica e histológica o de H crónica
  
- **Inicio TAV: Tipo y dosis de PEG y Ribavirina**
  - Carga viral, genotipo, biopsia hepática\* (aguda, crónica: fibrosis)
  - IMC, DM, HTA, TAV previo al Tx
  
- **Durante TAV:**
  - Hemograma, creatinina, BQ hepática a 4,12,24,48 y 72 semanas
  - Esteroides, micofenolato,
  - Uso de filgrastim,
  - Uso de EPO y/o transfusiones
  - Adherencia al TAV (80x80x80),
  - TAV: duración, causas interrupción
  - Tratamiento inmunosupresor

\* *Hepatitis aguda: diagnóstico histológico según criterios del centro*

*Hepatitis crónica: diagnóstico histológico según criterios del centro (Knodell, Scheuer, Ishak)*

# ***Diseño y métodos: Métodos estadísticos***

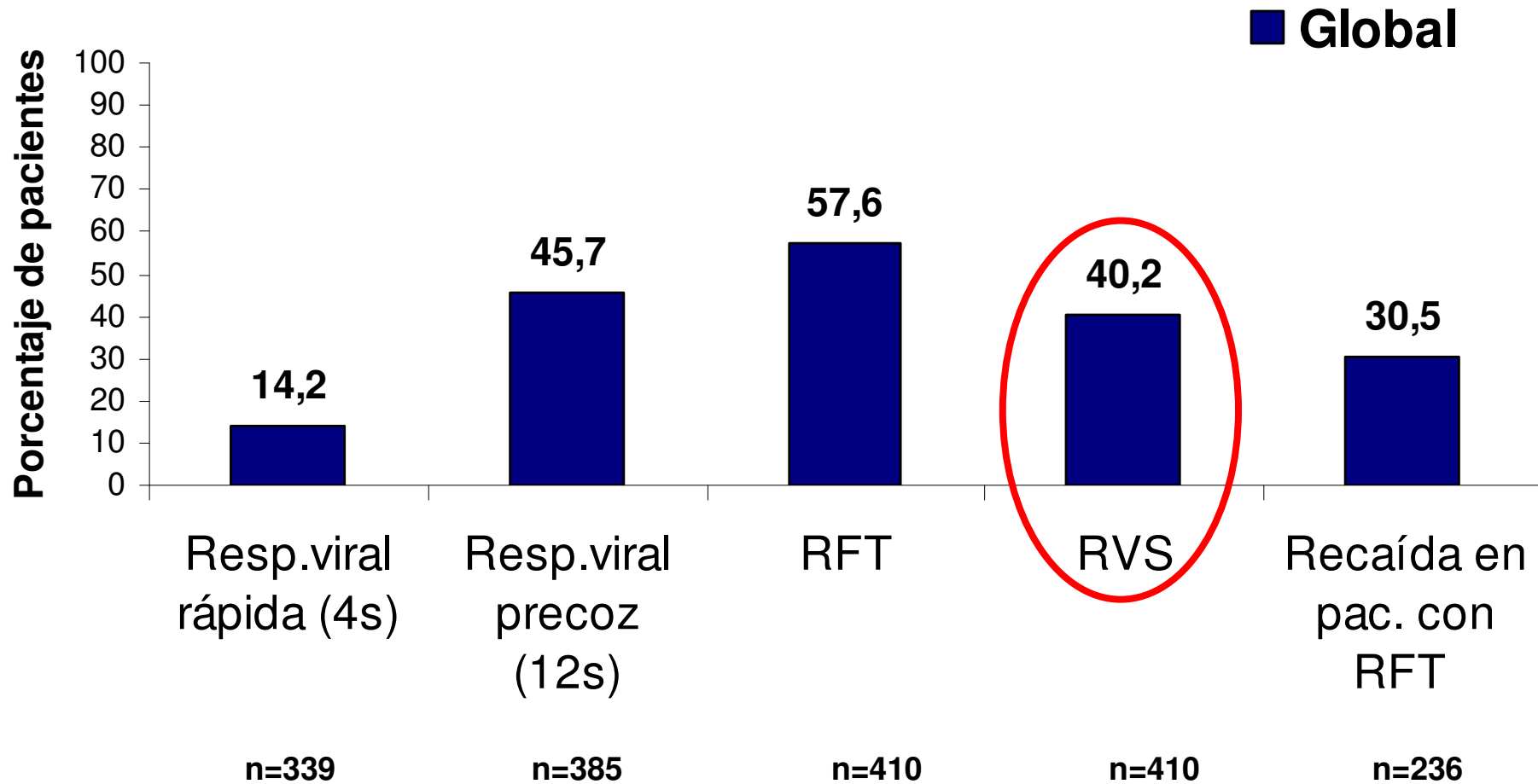
---

- La revisión de datos y el análisis estadístico - BioClever
- Análisis estadístico descriptivo
  - Variables categóricas: Número y porcentaje
  - Variables continuas: media, DE, Valor max. y min.
- Se utilizaron métodos de análisis univariados, bivariados y estratificados
- Se realizó un Análisis de Regresión Logística multivariable, para determinar las variables **asociadas a RVS y Recidiva.** (variables con  $P < 0,05$  en univariable)

## **Resultados: características basales**

	<b><i>TOTAL (n=410)</i></b>
Edad (años) donante (rango)	50.0 (11.5-83.3)
Edad (años) receptor (rango)	53.9 (13.8-73.7)
Género receptor, n (% H)	301 (73.4)
Hepatocarcinoma, n (%)	181 (44.1)
Genotipo	
<b>Gt 1, n (%)</b>	<b>351 (87.3)</b>
Gt no-1, n (%)	51 (12.7)
Hepatitis	
aguda, n (%)	84 (20.6)
<b>crónica, n (%)</b>	<b>323 (79.4)</b>
Tratamiento antiviral previo al Tx, n (%)	101 (24.6)
Tratamiento inmunosupresor	
ciclosporina, n (%)	123 (30.0)
<b>tacrolimus, n (%)</b>	<b>287 (70.0)</b>

## Resultados: Respuesta Viral



## Resultados: características según RVS

		<i>RVS (n=165)</i>	<i>No RVS (n=245)</i>	<i>p</i>
<b>Edad donante</b> (años)		45.3 (11.5 – 80.4)	53.2 (15 – 83.3)	< <b>0.001</b>
Género donante, n (% H)		104 (64.2)	149 (63.1)	0.829
<b>Edad receptor</b> (años)		52.6 (13.8–69.3)	54.8 (16.9 – 73.7)	<b>0.029</b>
Género receptor, n (% H)		117 (70.9)	184 (75.1)	0.346
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		26.1 (18 – 52.8)	25.6 (17.3 – 38.7)	0.228
Creatinina basal (mg/dl)		1.1 (0.5 – 2.3)	1.1 (0.6 – 2.3)	0.765
<b>Diabetes</b> , n (%)		52 (31.5)	100 (40.9)	<b>0.052</b>
<b>Genotipo</b>	<b>Gt no 1</b> , n (%)	35 (21.7)	16 (6.6)	< <b>0.001</b>
	<b>Gt 1</b> , n (%)	126 (78.3)	225 (93.4)	
<b>Carga V.</b>	<b>Baja</b> , n (%)	51 (34.9)	45 (20.4)	<b>0.002</b>
	<b>Alta</b> , n (%)	95 /65.1)	176 (79.6)	
<b>Hepatitis</b>	<b>Aguda</b> , n (%)	22 (13.4)	62 (25.5)	<b>0.003</b>
	<b>Crónica</b> , n (%)	142 (86.6)	181 (74.5)	
Fibrosis pre	F 0 – 2, n (%)	104 (75.0)	122 (70.8)	0.404
	F 3 – 4, n (%)	35 (25.0)	50 (29.2)	

## Resultados: características según RVS

	<i>RVS (n=165)</i>	<i>No RVS (n=245)</i>	<i>p</i>
<b>Tiempo en tratamiento (meses)</b>	10.6 (0.9 – 20.2)	9.2 (0.7 – 28.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Adherencia (80x80x80)</b>			
<b>3m, n (%)</b>	130 (84.4)	163 (70.9)	<b>0.002</b>
<b>6m, n (%)</b>	116 (77.3)	131 (63.0)	<b>0.004</b>
Uso esteroides, n (%)	101 (61.2)	148 (60.4)	0.870
Uso micofenolato, n (%)	85 (51.5)	135 (55.1)	0.475
Uso filgastrin, n (%)	33 (20.0)	66 (26.9)	0.107
EPO, n (%)	78 (47.3)	125 (51.0)	0.457
Transfusión, n (%)	32 (19.4)	49 (20.0)	0.880
<b>Inmunosupresor</b>			
<b>Ciclosporina, n, (%)</b>	59 (35.8)	64 (26.1)	<b>0.037</b>
<b>Tacrolimus, n (%)</b>	106 (64.2)	181 (73.9)	
<b>Respuesta rápida, n (%)</b>	41 (31.5)	7 (3.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Respuesta precoz, (n (%))</b>	130 (83.9)	46 (20.0)	<b>&lt;0.001</b>

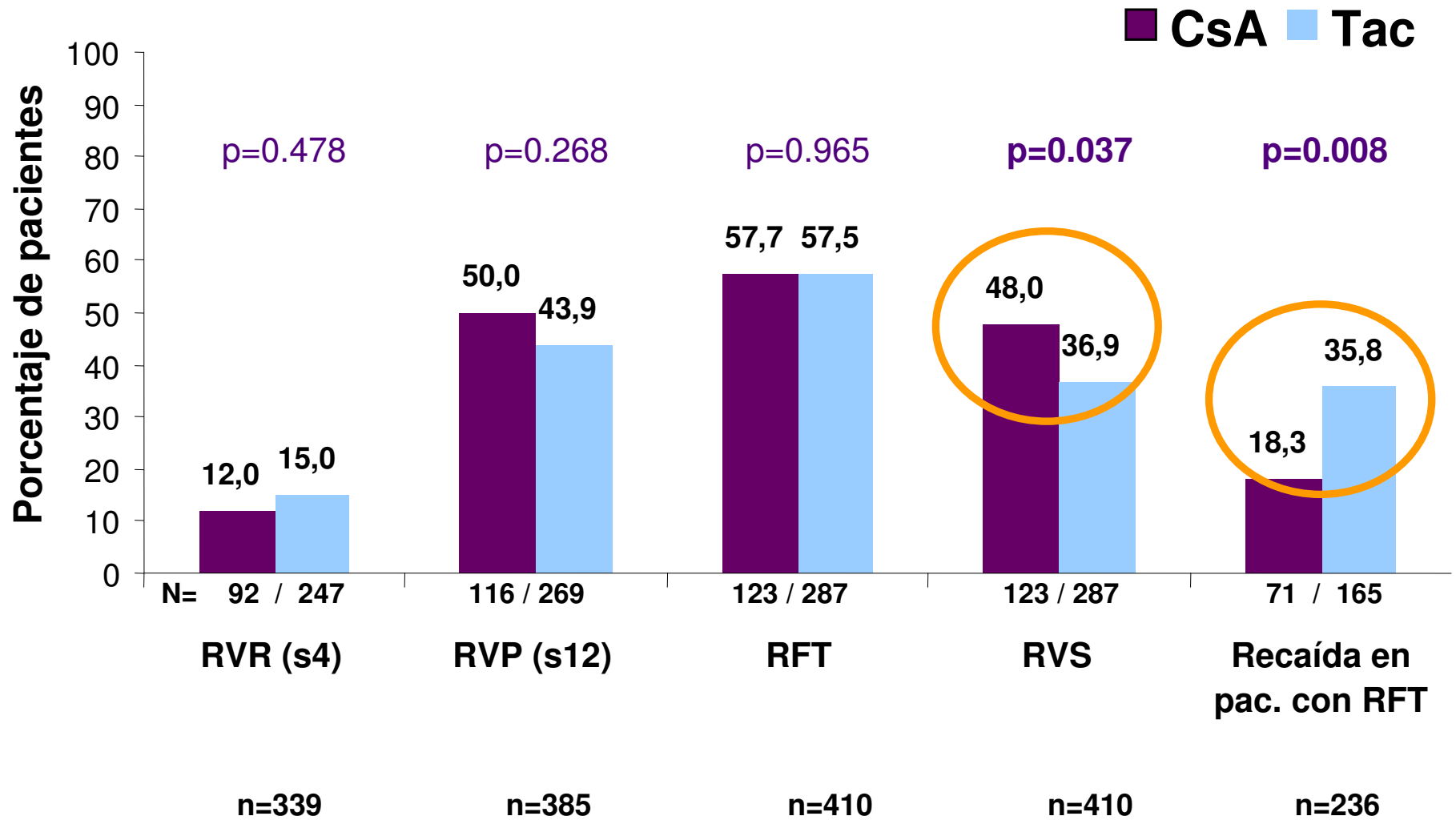
## ***Resultados: modelo multivariante de RVS***

---

	<b><i>OR</i></b>	<b><i>IC 95%</i></b>	<b><i>p</i></b>
<b>Carga Viral</b> (baja vs. alta)	<i>2.17</i>	<i>(1.19 - 3.96)</i>	<b><i>0.01</i></b>
<b>ICN</b> (CyA vs. TAC)	<i>1.97</i>	<i>(1.12 – 3.47)</i>	<b><i>0.02</i></b>
<b>Tiempo en Tratamiento</b> (meses)	<i>1.20</i>	<i>(1.10 – 1.30)</i>	<b><i>&lt;.01</i></b>
<b>Edad del Donante</b> (años)	<i>0.97</i>	<i>( 0.96 - 0.98)</i>	<b><i>&lt;.01</i></b>
<b>Genotipo</b> (1vs no-1)	<i>0.15</i>	<i>(0.07 -0.34)</i>	<b><i>&lt;.01</i></b>

---

## Respuesta viral según grupo de inmunosupresión.



## Resultados: características según inmunosupresión

	CsA (n=123)	Tac (n=287)	p
Edad donante (años)*	49.9 (18.1)	50 (18.7)	ns
Género donante, n (% ♂)	75 (63.6)	175 (63.2)	ns
Edad receptor (años)*	53.9 (10.4)	53.9 (9.6)	ns
Género receptor, n (% ♂)	93 (75.6)	208 (72.5)	ns
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	26.2 (4.3)	25.6 (3.8)	ns
Cirrosis, n (%)	74 (60.2)	155 (54.0)	ns
Diabetes, n (%)	44 (35.8)	108 (37.8)	ns
<b>HTA, n (%)</b>	68 (55.3)	73 (25.7)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Aclaram. Creatinina basal (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	74.5 (28.4)	81.6 (29.7)	<b>0.03</b>
Tratamiento previo, n (%)	32 (26.0)	69 (24.0)	ns
Carga Viral**			
Baja, n (%)	27 (23.9)	69 (27.2)	ns
Alta, n (%)	86 (76.1)	285 (72.8)	
Genotipo			
Gt 1 , n (%)	110 (90.2)	241 (86.1)	ns
Gt no-1 , n (%)	12 (9.8)	39 (13.9)	

\*Media (DE)

\*\* Se define carga viral alta como ARN ≥800.000 UI/ml

## Resultados: características según inmunosupresión

	CsA (n=123)	Tac (n=287)	p
<b>Hepatitis</b>			
<b>aguda</b> , n (%)	16 (13.0)	68 (23.7)	<b>0.04</b>
<b>crónica</b> , n (%)	106 (86.2)	217 (75.6)	
Fibrosis pre-tratamiento			
F 0 – 2 , n (%)	77 (73.3)	149 (72.3)	ns
F 3 – 4 , n (%)	28 (26.7)	57 (27.7)	
Tiempo TAV (meses)*	9.5 (3.9)	9.9 (3.7)	ns
<b>Uso esteroides</b> , n (%)	84 (68.3)	165 (57.5)	<b>0.04</b>
Uso micofenolato, n (%)	73 (59.4)	147 (51.2)	ns
Uso filgastrim, n (%)	23 (18.7)	76 (26.5)	ns
Uso EPO, n (%)	67 (54.5)	136 (47.4)	ns
<b>Transfusión</b> , n (%)	35 (28.5)	46 (16.0)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Adherencia TAV (80x80x80)</b>			
1 mes, n (%)	104 (85.3)	243 (88.4)	ns
<b>3m</b> , n (%)	79 (67.5)	214 (80.2)	<b>&lt;0.01</b>

## Resultados: discontinuación TAV

	CsA (n=123)	Tac (n=287)	P
<b>Pacientes con TAV completo, n (%)</b> <b>(48 sem (GT1), 24 sem (GT2-3))</b>	72 (58.5)	193 (67.7)	0.07
Rechazo	7 (5.7)	6 (2.1)	ns
Efecto Adverso	32 (26.0)	46 (16.0)	0.02
Falta de respuesta	16 (13.0)	47 (16.4)	ns
Exitus	3 (2.4)	2 (0.7)	ns
Otra*	2 (1.6)	-	ns

\* Otras incluye: interrupción voluntaria (2)

# Resultados: características según recidiva

	Recidivadores (n=72)	No Recidivadores (n=164)	p
<b>Edad donante (años)</b>	54.9 (15.0 – 83.3)	45.4 (11.5 – 80.4)	<b>&lt;0.01</b>
Género donante (n, % ♂)	44 (61.97%)	103 (63.98%)	ns
<b>Edad receptor (años)</b>	55.5 (35.5 – 70.5)	52.6 (13.8 – 69.3)	<b>0.04</b>
Género receptor (n, % ♂)			
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26.2 (18.2 – 38.7)	26.1 (18 – 52.8)	ns
<b>Genotipo 1 (%)</b>			<b>0.03</b>
Gt no 1	63 (90.00%)	125 (78.13%)	
Gt 1	7 (10.00%)	35 (21.88%)	
Carga Alta	18 (28.13%)	51 (35.17%)	ns
Tiempo en tratamiento (meses)	10.5 (2.5 – 18.2)	10.7 (0.9 - 20.2)	ns
Aclaramiento Creatinina basal (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	76.8 (26.8)	80.4 (27.9)	ns
<b>Diabetes (n, %)</b>	33 (45.83%)	52 (31.71%)	<b>0.04</b>
Hepatitis			ns
Aguda (n, %)	13 (18.31%)	22 (13.50%)	
Crónica (n, %)	58 (81.69%)	141 (86.50%)	
Fibrosis pretratamiento			ns
F 0 – 2 (n, %)	49 (73.13%)	127 (78.40%)	
F 3 – 4 (n, %)	18 (26.87%)	35 (21.60%)	
Uso esteroides (n, %)	41 (56.94%)	101 (61.59%)	ns
Uso micofenolato (n, %)	39 (54.17%)	84 (51.22%)	ns
Uso filgastrin (n, %)	18 (25.00%)	33 (20.12%)	ns
EPO (n, %)	37 (51.39%)	78 (47.56%)	ns
Transfusión (n, %)	13 (18.06%)	32 (19.51%)	ns
Adherencia (80x80x80)			
3m (n, %)	57 (86.36%)	129 (84.31%)	ns
6m (n, %)	45 (72.58%)	116 (77.85%)	ns
<b>Inmunosupresor</b>			<b>&lt;0.01</b>
Ciclosporina (n, %)	13 (18.06%)	58 (35.37%)	
Tacrolimus (n, %)	59 (81.94)	106 (64.63%)	
<b>Respuesta rápida (n, %)</b>	4 (7.02%)	41 (31.78%)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Respuesta precoz (n, %)</b>	34 (50.75%)	130 (84.42%)	<b>&lt;0.01</b>

## ***Resultados: modelo multivariante de recidiva***

---

	<b><i>OR</i></b>	<b><i>IC 95%</i></b>	<b><i>p</i></b>
<b>Genotipo (1vs no-1)</b>	3.45	(1.11- 0.69)	<b>0.032</b>
<b>Edad del Donante (años)</b>	1.03	(1.01-1.10)	<b>0.006</b>
<b>Tiempo en Tratamiento (meses)</b>	0.86	(0.75-0.98)	<b>0.024</b>
<b>ICN administrado (CsA vs Tac)</b>	0.37	(0.16-0.86)	<b>0.021</b>

---

\* Se define carga viral alta como ARN $\geq$ 800.000 UI/ml

# ***Conclusiones RVS***

---

- La RVS global fue del 40,2%
- Una menor edad del donante, el genotipo no-1, una baja carga viral al inicio del tratamiento y un mayor periodo de tiempo de tratamiento, así como la presencia de RVR o RVP se asocia a mayor RVS.
- .
- El tratamiento inmunosupresor con CsA se asoció también a mayor RVS.

## ***Conclusiones Recidiva y General***

---

- La menor edad del donante, el genotipo no 1 y una mayor duración del tratamiento antiviral se asocian a menor recidiva
- El uso de ciclosporina como inmunosupresor se asoció a una menor tasa de recidiva.
- *En los pacientes trasplantados de Hígado con hepatitis C recurrente tratados con CyA, la RVS al tratamiento combinado con Peg-IFN y Ribavirina fue mayor que en los tratados con tacrolimus debido a una menor recidiva post-tratamiento.*

# Grupo de estudio ReViS-TC

---

## *Investigadores*

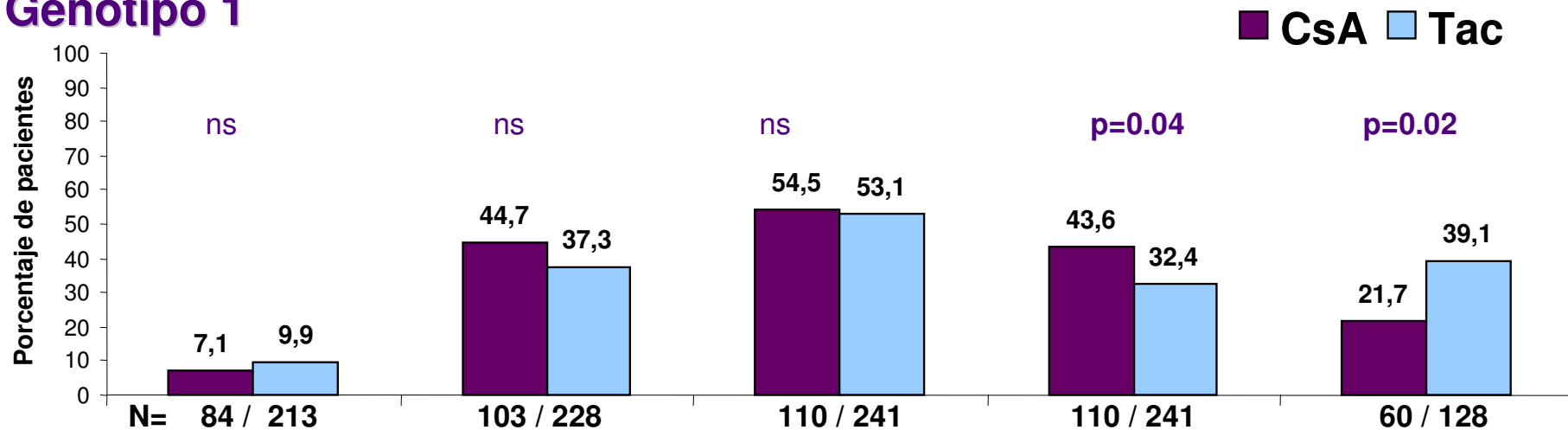
LI Castells, I Campos-V, I Bilbao  
M Navasa, J Carrion, X Forns  
M Berenguer, M Prieto, V Aguilera  
I Fernández, JC Meneu, E Ulloa  
JR Fernández, MJ Suárez  
JM Pascasio, JM Sousa  
T Casanovas, C Baliella  
R Bárcena, M Rodriguez  
M de la Mata, P Barrera  
M Salcedo, R Bañares  
A Otero, F Suárez  
I Baños  
S Tomé  
I Herrero  
M Guilera

## *Centro*

H. de la Vall d'Hebron, BARCELONA  
H. Clínic de Barcelona, BARCELONA  
H. la Fe, VALENCIA  
H. 12 de Octubre, MADRID  
H. de Cruces-Gurutzeta, BILBAO  
H. Universitario Virgen del Rocío, SEVILLA  
H. de Bellvitge, HOSP. LLOBREGAT  
H. Ramon y Cajal, MADRID  
H. Universitario Reina Sofía, CORDOBA  
H. General Gregorio Marañón, MADRID  
Complejo H.ario Juan Canalejo, CORUÑA  
H. Puerta de Hierro, MADRID  
H. Clín. Univ. de Santiago, SANTIAGO COMP.  
Clínica Universitaria de Navarra, PAMPLONA  
Novartis Farmacéutica S.A.

# Resultados: respuesta viral según genotipo

## Genotipo 1



## Genotipos no-1

