
Abordaje del tratamiento de la hepatitis por VHC postrasplante hepático.

Antivirales de acción directa: experiencia con 3D (Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir).

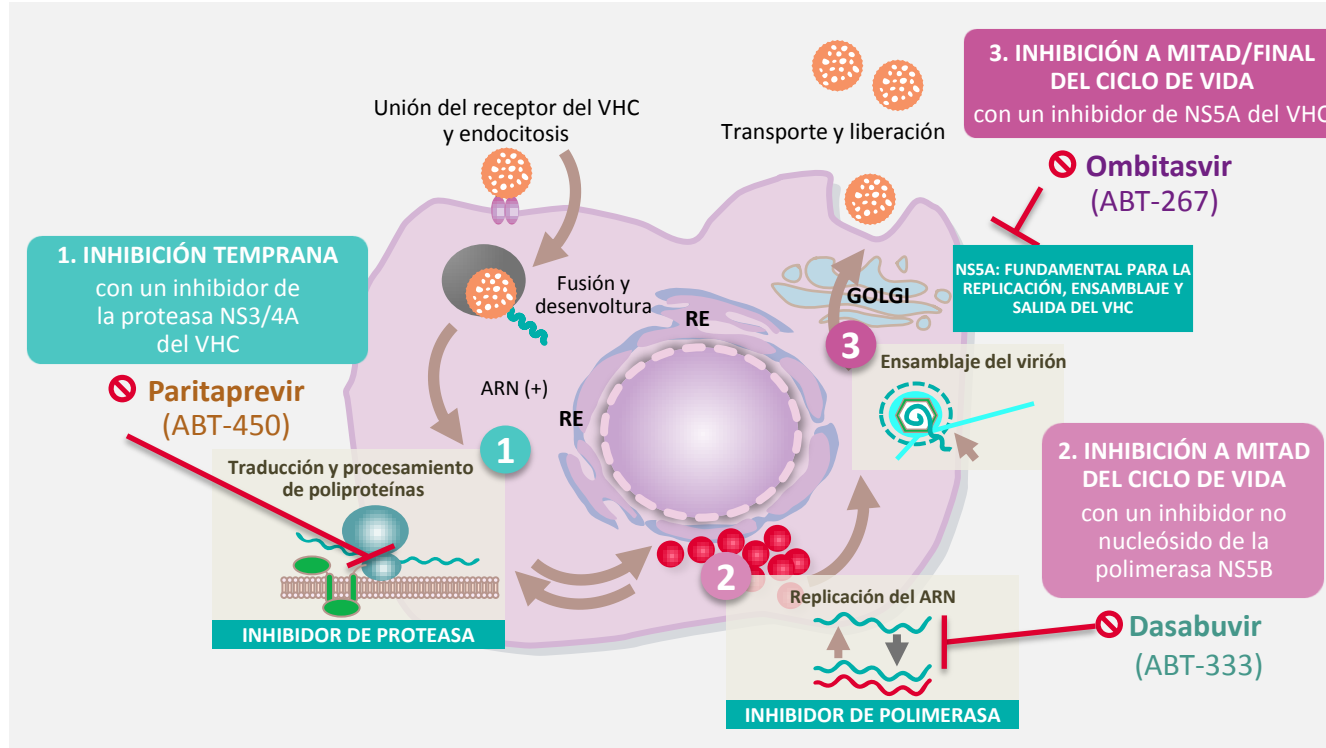
**Alejandra Otero Ferreiro
Unidad de Trasplante Hepático
Hospital Universitario de A Coruña**

ES/HCV/1015/0898

¿De dónde venimos?

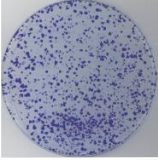
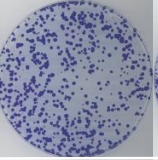
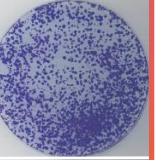
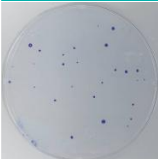
- ❖ La infección por el VHC es una de las principales causas de enfermedad crónica hepática. La hepatopatía producida por la infección de VHC es la indicación más frecuente de trasplante hepático a nivel mundial.
 - ❖ La recidiva de la infección por VHC en el injerto es universal y la progresión de la fibrosis se acelera tras el trasplante.
 - ❖ La recurrencia de la infección pos-trasplante puede ser agresiva (< 5%)
 - ❖ El 20% – 30% de los receptores desarrollan una cirrosis en 5 años
 - ❖ Los regímenes de tratamiento con interferón + ribavirina (“standar of care”) se asocian a una tasa de respuesta baja (13-43%) y con importantes efectos secundarios.
 - ❖ La incorporación de los IPs de 1ª generación (Boce/Tela)+IFN+RBV aumentaron la tasa de respuesta a un 20-70% pero con importantes efectos secundarios (anemia)
 - ❖ La aparición de AAD en regímenes libres de interferón suponen una esperanza para el tratamiento de VHC postrasplante tanto en tasa de respuesta como de tolerancia al tratamiento.
-

Tres mecanismos de acción en fases diferentes del ciclo de replicación del VHC

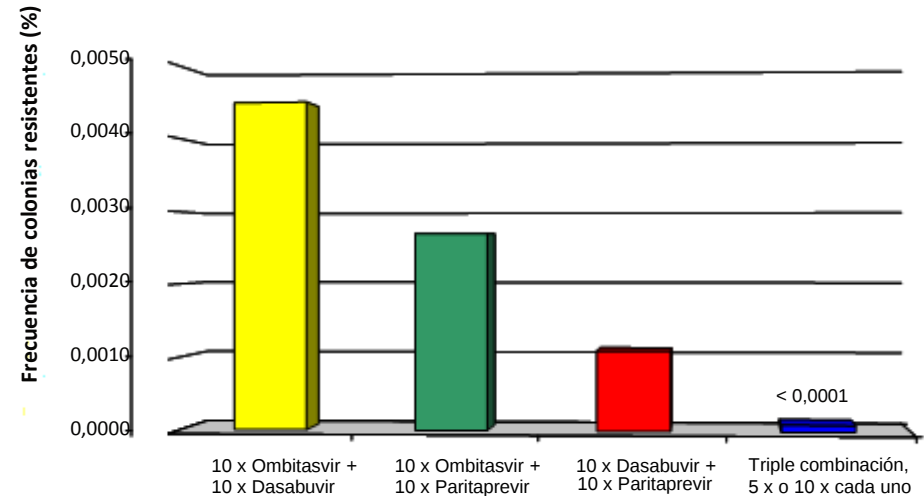


Lindenbach & Rice. Nature 2005;436:933-38.

Tres mecanismos de acción en fases diferentes del ciclo de replicación del VHC

10 x EC ₅₀ (10 ⁵ células)	Paritaprevir	Ombitasvir	Dasabuvir
			
Frecuencia de colonias resistentes	>1%	~ 0,5%	>1%
10 x + 10 x EC ₅₀ (10 ⁶ células)	Paritaprevir + Ombitasvir	Paritaprevir + Dasabuvir	Ombitasvir + Dasabuvir
			
Frecuencia de colonias resistentes	0,0027%	0,0011%	0,0045%
Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (10 ⁶ células)	5 x + 5 x + 5 x EC ₅₀		10 x + 10 x + 10 x EC ₅₀
			
Frecuencia de colonias resistentes	< 0,0001%		< 0,0001%

Replicón de genotipo 1a



No sobrevivió ninguna colonia (< 0,0001%) al usar los tres fármacos en combinación, tampoco a bajas concentraciones (5 x por encima de las EC₅₀ correspondientes).

Pilot-Matias, T, et al. In vitro combinatory effect of HCV NS3/4A protease inhibitor ABT-450, NS5A inhibitor ABT-267, and non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor ABT-333. Presentado en la 47 Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL 2012), 18-22 de abril, 2012, Barcelona, España. Póster 867

EC₅₀ = concentración eficaz media.

Resultados del estudio de fase III – GT1

Estudio	Población	Pauta	RVS12	Recaída	FV	Discontinuaciones por EAs
SAPPHIRE-I^{1,2} (n = 631)	GT1, no cirróticos, sin tratamiento previo	3D + RBV durante 12 semanas (n = 473) Placebo durante 12 semanas (n = 158)	96%	1,5%	0,2%	0.6% ³ 0.6% ³
SAPPHIRE-II^{1,2} (n = 394)	GT1, no cirróticos, tratamiento previo con P/R	3D + RBV durante 12 semanas (n = 297) Placebo durante 12 semanas (n = 97)	96%	2,4%	0%	1.0% ⁴ 0 % ⁴
TURQUOISE-II^{1,2} (n = 380)	GT1, sin tratamiento previo y tratamiento previo con P/R; con P/R, con cirrosis compensada (CPA)	3D + RBV durante 12 semanas (n = 208) 3D + RBV durante 24 semanas (n = 172)	92% 97%	5,9% 0,6%	0,5% 1,7%	1.9% ⁵ 2.3% ⁵
PEARL-II^{1,2} (n = 179)	GT1b, no cirróticos, tratamiento previo con P/R	3D + RBV durante 12 semanas (n = 88) 3D - RBV durante 12 semanas (n = 91)	98% 100%	0%	0%	2.2% ⁶ 0 % ⁶
PEARL-III^{1,2} (n = 419)	GT1b, no cirróticos, sin tratamiento previo	3D + RBV durante 12 semanas (n = 210) 3D - RBV durante 12 semanas (n = 209)	99,5% 100%	0%	0,5% 0%	0 % ⁷ 0 % ⁷
PEARL-IV^{1,2} (n = 305)	GT1a, no cirróticos, sin tratamiento previo	3D + RBV durante 12 semanas (n = 100) 3D - RBV durante 12 semanas (n = 205)	97% 90%	1% 5%	1% 2,9%	0 % ⁷ 1% ⁷

3D: tres antivirales de acción directa, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir
P/R: peginterferón + ribavirina; CPA, Child-Pugh A
FV: fallo virológico

1. Ficha técnica de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h982.htm>

2. Ficha técnica de Exviera® (dasabuvir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h983.htm>

3. Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2014;370(17):1594–603

4. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2014;370(17):1604–14

5. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370(21):1973–82

6. Andreone P, et al. Gastroenterology. 2014;147(2):359–65.

7. Ferenci P, et al. N Engl J Med. 2014;370(21):1983–92

Resultados Fase III – Poblaciones especiales y GT4

Estudio	Población	Pauta	RVS12	Recaída	FV	Discontinúaciones por EAs
CORAL-I^{1,2} (n = 34)	GT1, recurrente en receptores de trasplante hepático con puntuación de fibrosis 2 o menos en METAVIR (leve a moderada)	3D + RBV durante 24 semanas	97%	2.9%	0%	0% ³
TURQUOISE-I^{1,2} (n = 63)	GT1, coinfección por VHC/VIH, con y sin cirrosis, sin tratamiento previo y tratamiento previo con P/R	3D + RBV durante 12 semanas (n = 31) 3D + RBV durante 24 semanas (n = 32)	94% 91%	3,2% 6,3% ^b	0% 3,1%	0% ⁴
M14-103^{1,2} (n = 38)	GT1, receptores en tratamiento de sustitución de opioides, no cirróticos	3D + RBV durante 12 semanas	97%	0%	0%	2,6% ⁵
PEARL-I^{1,2} (n = 135)	GT4, no cirróticos sin tratamiento previo: sin tratamiento previo : tratamiento previo con P/R:	2D ^a + RBV durante 12 semanas (n = 42) 2D ^a - RBV durante 12 semanas (n = 44) 2D ^a + RBV durante 12 semanas (n = 49)	100% 91% 100%	0% 4,5% 0%	0% 2,3% 0%	0% ⁶

P/R: peginterferón/ribavirina; GT: genotipo

C-P A, Child-Pugh A

a. 2D: dos antivirales de acción directa – ombitasvir y paritaprevir/r;

b. Ambas recaídas parecen ser resultado de una reinfección

1. Ficha técnica de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h982.htm>

2. Ficha técnica de Exviera® (dasabuvir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h983.htm>

3. Kwo PY, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82

4. Sulkowski MS, et al. JAMA. 2015 Feb 23

5. Lalerazi J et al. J Hepatol. 2015 Mar 31. pii: S0168-8278(15)00237-8.

6. Hézode C. et al. Lancet. 2015 Mar 30. pii: S0140-6736(15)60159-3.

Pauta terapéutica recomendada conforme a la ficha técnica de la UE

GENOTIPO	CIRROSIS	TRATAMIENTO	DURACIÓN
GT1b	Sin cirrosis	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir +  exviera[®] dasabuvir	12 SEMANAS
	Con cirrosis compensada	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir +  exviera[®] dasabuvir + RBV ⁼	
GT1a	Sin cirrosis	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir +  exviera[®] dasabuvir + RBV ⁼	24 SEMANAS
	Con cirrosis compensada †	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir +  exviera[®] dasabuvir + RBV ⁼	12 SEMANAS
GT4	Sin cirrosis	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir + RBV ⁼	24 SEMANAS
	Con cirrosis compensada	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir + RBV ⁼	

Poblaciones Especiales

Receptores de Trasplante Hepático con VHC GT1 §	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir +  exviera[®] dasabuvir + RBV ⁼	24 SEMANAS
Receptores de Trasplante Hepático con VHC GT4 §	 viekirax[®] ombitasvir / ritonavir paritaprevir + RBV ⁼	

Los pacientes coinfectados con VIH deben seguir las mismas recomendaciones que los pacientes mono infectados.

Para aquellos pacientes con GT1 de subtipo desconocido o GT1 mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con GT1a.

† En pacientes con GT1a con cirrosis compensada con valores basales favorables (AFP < 20 ng/ml, recuento de plaquetas $\geq 90 \times 10^9/l$ y albúmina $\geq 35 g/l$), las tasas de recidiva fueron similares en sujetos tratados durante 12 o 24 semanas.

§ Pacientes que no habían recibido tratamiento para la infección por el VHC después del trasplante y que tenían una puntuación METAVIR de la fibrosis de F2 o menos.

⁼RBV. Ribavirina. Para consultar las indicaciones de administración específicas, incluida la modificación de la dosis, ver la Ficha Técnica respectiva.

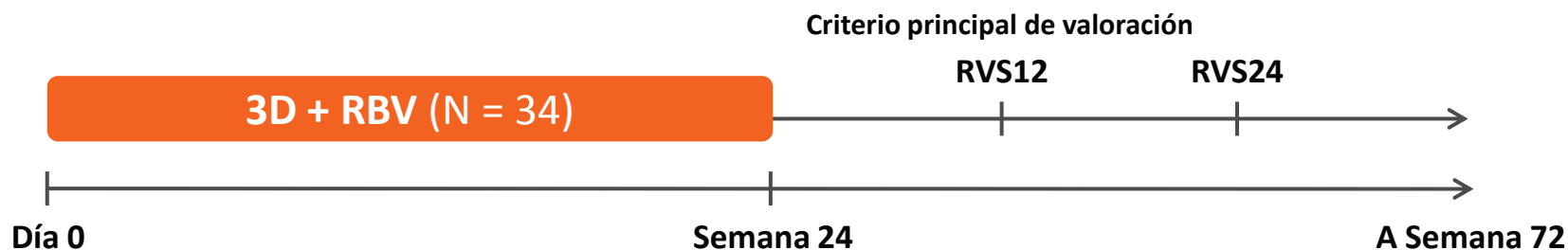
1. Ficha técnica de Viekirax[®] (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) comprimidos
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h982.htm>

2. Ficha técnica de Exviera[®] (dasabuvir) comprimidos
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h983.htm>

Eficacia y seguridad de 3D + RBV en receptores de trasplante hepático con infección por VHC de GT1 recurrente

CORAL-I

CORAL-I: objetivo y diseño del estudio



- Trasplante hepático debido a infección por VHC ≥ 12 meses antes de la selección
- Sin tratamiento previo después del trasplante
- Se permite tratamiento con pegIFN/RBV antes del trasplante
- Puntuación en Metavir $\leq F2$ confirmada por biopsia hepática en la selección

DOSIS TAC/CYA:

Las dosis recomendadas durante el tratamiento 3D fueron:

- TAC 0,5 mg una vez por semana ó 0,2 mg cada 3 días
- CYA 1/5 de la dosis diaria pretratamiento con 3D administrada una vez al día

1. Ficha técnica de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h982.htm>

2. Ficha técnica de Exviera® (dasabuvir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h983.htm>

3. Kwo PY, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

CORAL-I: características basales

	3D + RBV (N = 34)
Mediana del tiempo desde el trasplante (meses)	39,5
Hombre (%)	79,4
Edad media (años)	59,6
Estadio de fibrosis (%)	
F0/F1/F2	17,6/38,2/44,1
IL28B no CC (%)	76,5
Subtipo del VHC (%)	
GT1a/GT1b	85,3/14,7
Media de ARN del VHC ($\log_{10}$ UI/ml)	6,6
Tratamiento inmunosupresor (%)	
TAC/CSA	85,3/14,7
Media de aclaramiento de creatinina (ml/min)	90,5
Media de ALT (U/l)	78,9
Media de AST (U/l)	63,9
Media de GGT (U/l)	170,3

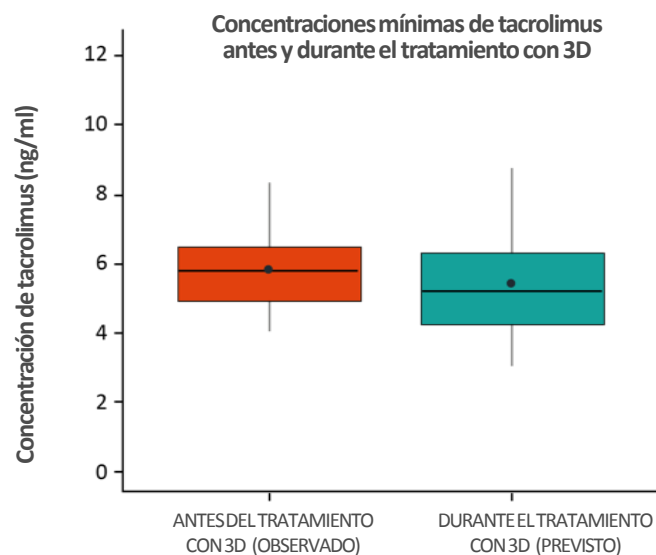
1. Ficha técnica de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h982.htm>

2. Ficha técnica de Exviera® (dasabuvir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h983.htm>

3. Kwo PY, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

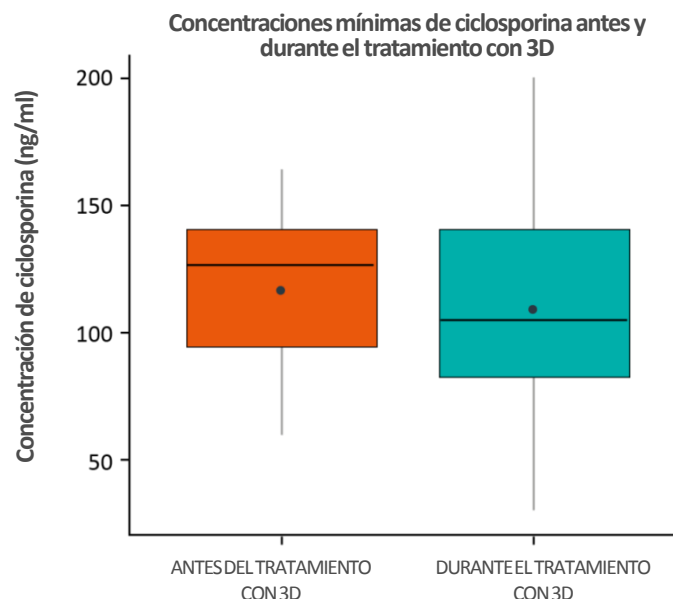
CORAL-I: manejo de la dosis de los inmunosupresores

Comparación de los valores de $C_{\min}$ de tacrolimus observados en el periodo de preinclusión con respecto a los valores de $C_{\min}$ previstos en el modelo durante las primeras cuatro semanas del periodo terapéutico con 3D



Las dosis de TAC variaron de 0,25 mg a 0,5 mg administradas con una mediana del intervalo posológico de 10 días. Dos sujetos recibieron 0,2 mg de TAC con una mediana del intervalo de administración de 5 días. La parte inferior de la caja indica el percentil 25, la línea en el interior de la caja marca la mediana, el diamante negro presente en la caja es la media y la parte superior representa el percentil 75. Las líneas que aparecen por encima y por debajo de la caja indican los valores superior e inferior con un margen de 1,5 veces del intervalo intercuartílico. Cuatro sujetos con errores de dosificación de TAC se excluyeron de la figura.

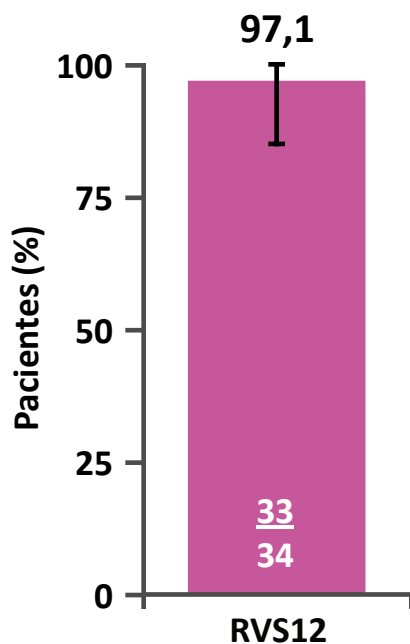
Comparación de los valores de $C_{\min}$ de ciclosporina observados en el periodo de preinclusión frente a los observados durante el periodo de tratamiento con 3D



Las dosis de CSA variaron de 25 mg a 75 mg QD al administrarlas con 3D. La parte inferior de la caja indica el percentil 25, la línea en el interior de la caja marca la mediana, el diamante negro presente en la caja es la media y la parte superior representa el percentil 75. Las líneas que aparecen por encima y por debajo de la caja indican los niveles superior e inferior en un margen de 1,5 x del intervalo intercuartílico.

Kwo PY, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82

CORAL-I: eficacia en receptores de trasplante hepático



Motivos por los que no se logra RVS

- Un paciente presentó recidiva virológica (día 3 posterior al tratamiento)
- En el momento de la recidiva, este paciente disponía de las variantes de aminoácidos R155K en proteasa NS3, M28T + Q30R en NS5A y G554S en NS5B, ninguna estuvo presente en el periodo inicial
- No se produjo la pérdida del seguimiento de ningún paciente

1. Ficha técnica de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h982.htm>

2. Ficha técnica de Exviera® (dasabuvir) comprimidos <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h983.htm>

CORAL-I: AA desarrollados por > 95% de los pacientes

Acontecimiento, n (%)	3D + RBV (N = 34)
Cualquier AA	33 (97,1)
Fatiga	17 (50,0)
Cefalea	15 (44,1)
Tos	11 (32,4)
Anemia	10 (29,4)
Diarrea	9 (26,5)
Insomnio	9 (26,5)
Astenia	8 (23,5)
Náuseas	8 (23,5)
Espasmos musculares	7 (20,6)
Exantema	7 (20,6)
Dolor de espalda	6 (17,6)
Mareos	6 (17,6)
Edema periférico	6 (17,6)
Rinorrea	6 (17,6)

Kwo PY, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

CORAL-I: anomalías de laboratorio

Acontecimiento, n (%)	3D + RBV (N = 34)
ALT grado 3/4 ($> 5 \times \text{LSN}$)	0
AST grado 3/4 ($> 5 \times \text{LSN}$)	0
Bilirrubina total grado 3/4 ($> 3 \times \text{LSN}$)	2 (5,9)
Fosfatasa alcalina grado 3/4 ($> 5 \times \text{LSN}$)	0
Creatinina $\geq 2,1$ mg/dl	0
Aclaramiento de creatinina < 50 ml/min	0

Acontecimiento, n (%)	3D + RBV (N = 34)
$< \text{LIN} - 10,0$ g/dl (Grado 1)	11 (32,4)
$< 10,0 - 8,0$ g/dl (Grado 2)	9 (26,5)
$< 8,0 - 6,5$ g/dl (Grado 3)	1 (2,9)
$< 6,5$ g/dl (Grado 4)	0

- Ningún episodio de rechazo agudo o crónico
- Un paciente (2,9%) interrumpió el fármaco del estudio el día 144 del estudio por AA (exantema moderado, deterioro de la memoria y ansiedad) pero logró una RVS12
- 2 sujetos presentaron AA graves
 - Hipotensión y taquicardia asociados al uso de tamsulosina (Flomax) tras cirugía programada
 - Dolor y edema periférico moderado en extremidades de un paciente diabético con antecedentes de edema
- Los aumentos en bilirrubina total se produjeron en un único punto temporal y fueron, principalmente, indirectos.
- Ningún paciente interrumpió el tratamiento del estudio por anemia
- 5/34 (14,7%) sujetos recibieron eritropoyetina
 - Estos pacientes disponían de dosis de RBV iniciales de 1.000 a 1.200 mg al día
- Ningún sujeto precisó una transfusión

Kwo PY, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

Estudios clínicos de fase IIIb y IV en marcha con 3D y 2D

Estudios clínicos en marcha: datos en poblaciones especiales

Study	Design	Population	N	Estimated Completion Date	Primary Completion Date	Treatment	Status
TURQ-I	Randomized, Parallel, Open Label	GT1, HIV-HCV co-infected, with Darunavir once or twice-daily subjects	300	Nov 2016	Sept 2015	3D + RBV 12w or 24w	Recruiting
M13-101	Single Group, Open Label	GT1, virologic failures in previous Abbvie trials	93	June 2017	Oct 2015	2D + PegIFN +RBV 24w	Ongoing
M13-102	Single Group, Open Label	Subjects who achieved or not SVR in previous Abbvie studies	500	Oct 2016	Oct 2016	Long Term Data	Ongoing
MALACH-I	Randomized, Parallel, Open Label	GT1, naïve	314	July 2015	Nov 2014	3D vs Telaprevir + PegIFN 12w	Ongoing
MALACH-II	Randomized, Parallel, Open Label	GT1, exp	150	July 2015	Nov 2014	3D vs Telaprevir + PegIFN 12w	Ongoing
RUBY-I	Single Group, Open Label	GT1, naïve, severe renal impairment or end stage renal disease with or without cirrhosis	40	March 2016	May 2015	3D ± RBV 12w or 24w	Recruiting
RUBY-II	Non randomized, Open label	GT1a y GT4, severe renal impairment ore end stage renal disease	40	July 2016	May 2016	Gt1a- 3D GT4- 2D	Waiting recruiting
TURQ-III	Single Group, Open Label	GT1b, compensated cirrhosis, RBV free	50	Nov 2015	June 2015	3D 12w	Ongoing
TURQ-IV	Single Group, Open Label	GT1b, compensated cirrhosis (Russian/Belarus)	36	Dec 2015	Nov 2015	3D + RBV 12w	Recruiting
TURQ-CPB	Non-Randomized Parallel, Open Label	GT1 y GT4, decompensated cirrhosis (CPB)	50	Oct 2016	July 2015	3D/2D + RBV 12w or 24w	Recruiting

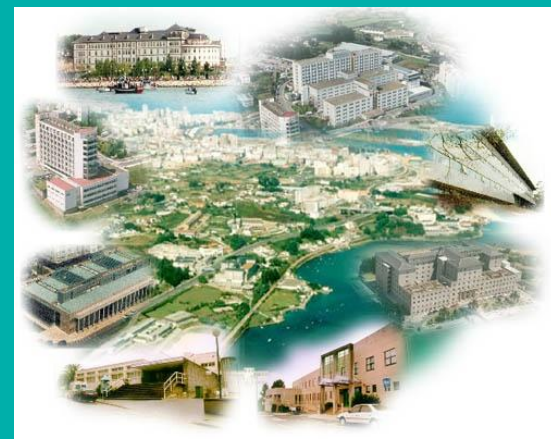
www.clinicaltrials.gov

Estudios clínicos en marcha: datos en poblaciones especiales

Study	Design	Population	N	Estimated Completion Date	Primary Completion Date	Treatment	Status
TOPAZ-I	Single Group, Open Label	Long-Term Outcomes according label. Fibrosis regression (OUS)	1650	Dec 2020	Sept 2015	3D ± RBV 12w or 24w	Recruiting
TOPAZ-II	Single Group, Open Label	Long-Term Outcomes according label. Fibrosis regression (US)	600	Mar 2020	Aug 2015	3D ± RBV 12w or 24w	Ongoing
M14-224	Single Group, Open Label	GT1, retreatment with SOF in DAA failures	20	Oct 2016	Feb 2016	3D + Sofosbuvir ± RBV 12w or 24w	Recruiting
AGATE-I	Randomized, Parallel, Open Label	GT4, compensated cirrhotic, naïve and pretreated (DAAs)	190	Jan 2017	Sep 2016	2D ± RBV 12w, 16w or 24w	Recruiting
CORAL-I amend #4	Non-Randomized Parallel, Open Label	Post-transplanted (F1-F3) naïve or prior peg/RBV NR	40	Mar 2017	Jan 2017	3D ± RBV 24w	Recruiting
CORAL-I amend #5	Non-Randomized Parallel, Open Label	Liver transplant CPA cirrhosis Early treatment post transplant Post-kidney transplant	40 40 25	Mar 2017	Jan 2017	3D + RBV for 12w or 24w 3D ± RBV for 12w 3D ± RBV for 12w	Recruiting
M14-478	TBD	Pediatric	TBD				Selection
M14-529	TBD	GT1, 3D QD	TBD				Selection

www.clinicaltrials.gov

Tratamiento con 3D en pacientes receptores de trasplante hepático: Experiencia de Unidad de Trasplante Hepático de A Coruña.



CHUAC: características basales

	3D/2D + RBV (N =22)
Mediana del tiempo desde el trasplante (meses)	77,5
Hombre (%)	86,3
Edad media (años)	63,3
Estadio de fibrosis (%)	
F0/F1/F2	4,5/63,6/31,8
Subtipo del VHC (%)	
GT 1a	18
GT 1b	77,5
GT 4	4,5
Media de ALT (U/l)	95,1
Media de AST (U/l)	109,59
Media de GGT (U/l)	191,68

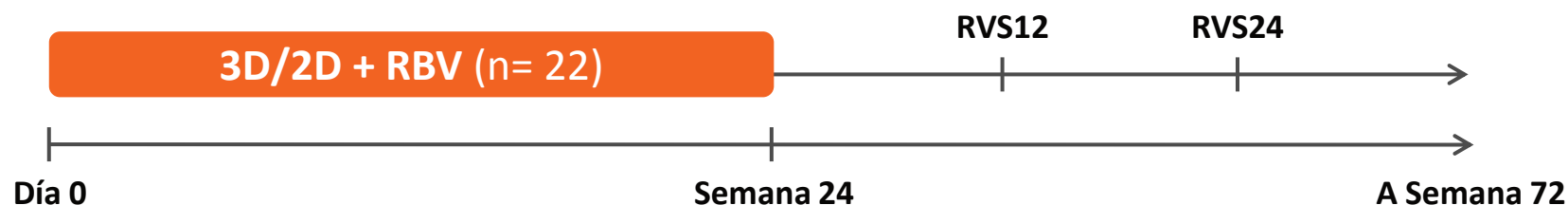
CHUAC: características basales

	3D/2D + RBV (N =22)
Tratados antes del trasplante (IFN/RVB) n/%	12 (54,5%)
Elastografía Kpa (mediana)	7,1
RNA media (UI/ml)	4.618.653
Creatinina (mg/dl) /TFG ml/mto (media)	1,2 / 80
Inmunosupresión:	
Tacrolimus n/% *	14 (63,6%)
Ciclosporina n/%	6 (27,3%)
MMF en monoterapia n/%	2 (9,1%)

- 1 paciente tacrolimus + everolimus*

* Contraindicado en F.T. actualmente

Diseño del tratamiento



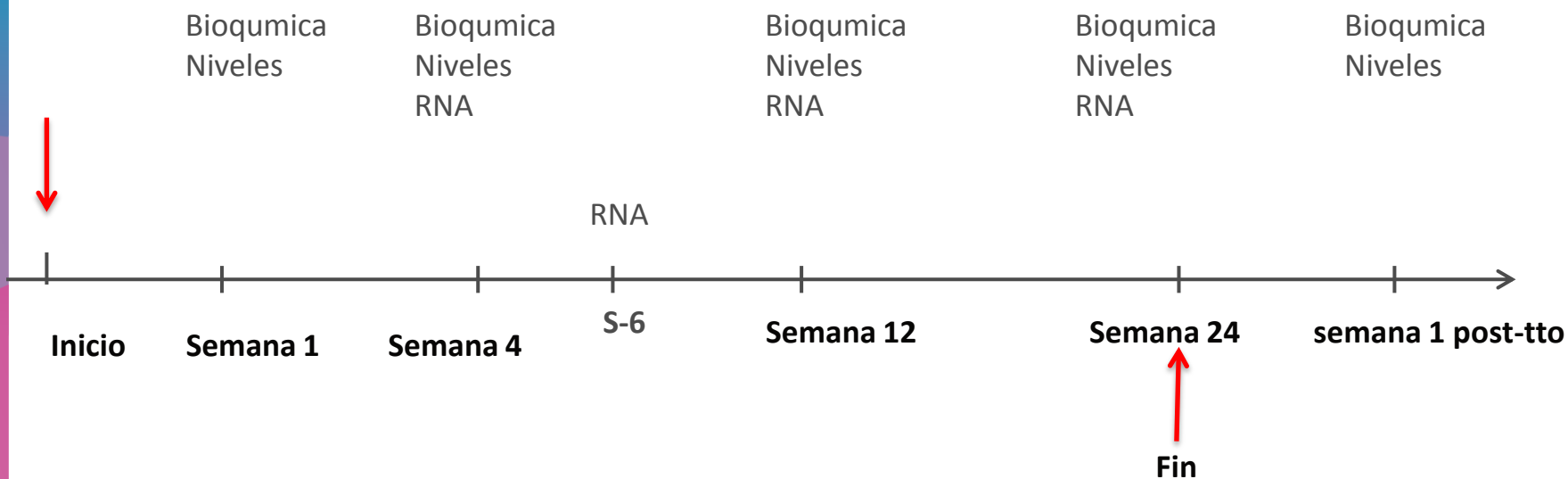
- Trasplante hepático debido a infección por VHC
- Estadío de fibrosis $\leq$ F2
- 1 paciente con genotipo 4: 2D+Ribavirina
- Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal.

DOSIS TAC/CyA:

Las dosis recomendadas durante el tratamiento 3D fueron:

- TAC 0,5 mg una vez por semana
- CYA 1/5 de la dosis diaria pretratamiento con 3D administrada una vez al día
- MMF: No se realizó reajuste

Diseño del seguimiento



Inmunosupresión: Tacrolimus

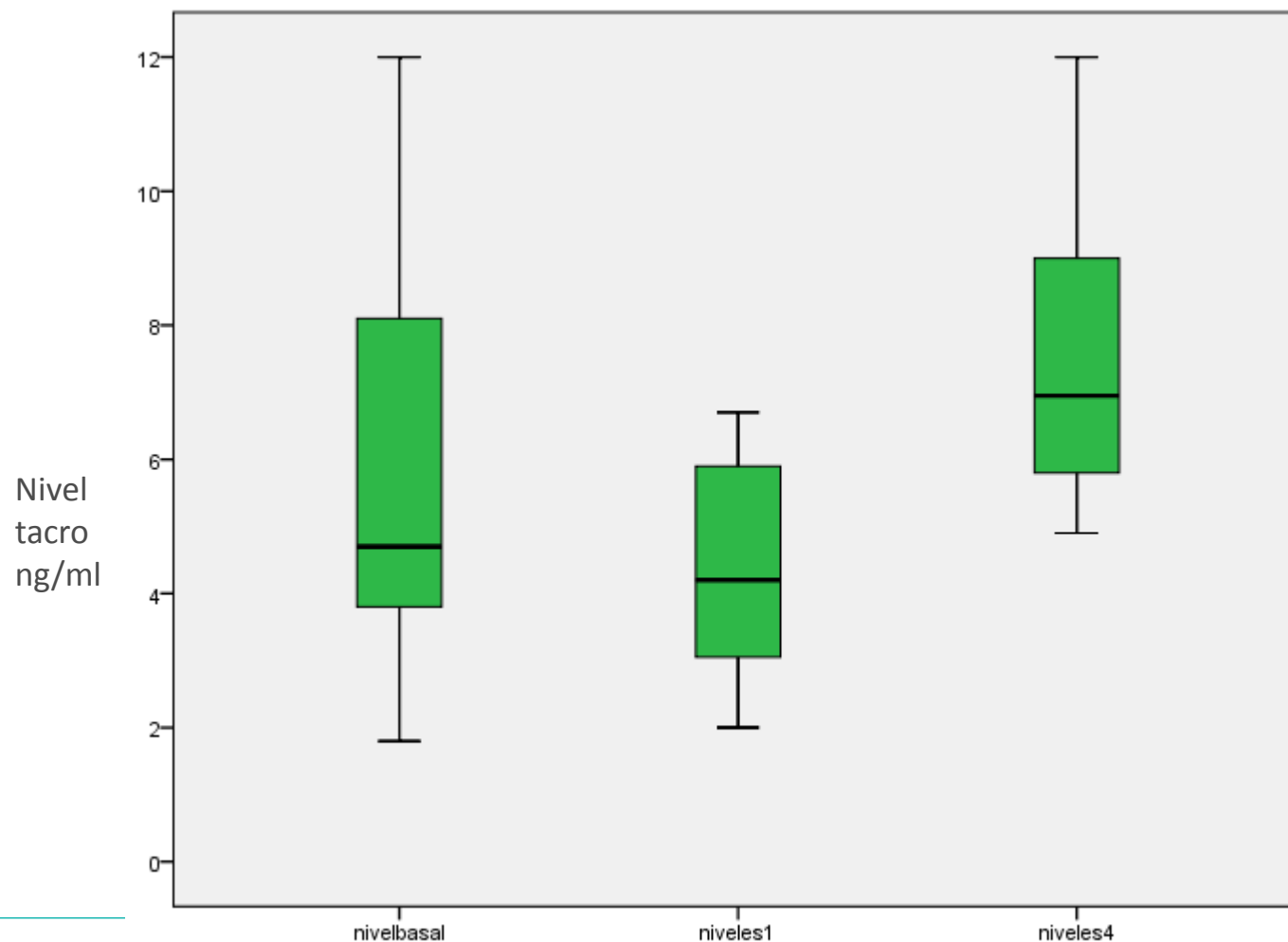
	Dosis basal- mg/día	Nivel basal ng/ml	Dosis inicio mg/semana	Nivel s-1 ng/ml	Nivel s-4 ng/ml	Ajuste dosis
1	1	5,7	0.5	4,7	7,1	No
2	1	1,80	0.5	5,2	9,0	No
3	1	8,2	0.5	6.8	6,2	No
4	2	6,0	0.5	3,2	5,0	No
5	2	3,8	0.5	3,7	9,0	No
6	2	4,8	0.5	5.8	5,2	No
7	2	4,6	0.5	2,7	5,3	No
8	1	4.3	0.2	6,7	6,0	No
9	1.5	3,4	0.5	2,9	10	Si
10	5	8,1	0.5	6,1	4,9	No
11	1	12	0.5	5,7	12	Si
12	1	3,0	0.5	2,0	6,8	No
13	1	4,2	0.5	3,4	9,0	No
14	5	9,3	0,5	6,6	8,7	No

Inmunosupresión: Ciclosporina

	Dosis basal mg/dia	Nivel basal	Dosis inicio tto (mg/dia)	Nivel s-1 (mg/dia)	Nivel s-4 (mg/dia)	Ajuste de dosis
1	125	646	25	564	435	No
2	100	515	20	96 (C0)	75 (C0)	Si
3	150	910	25	500	1002	No
4	125	554	25	341	350	No
5	100	345	25	531	528	No
6	150	462	50	557	1060	No

Niveles Tacrolimus

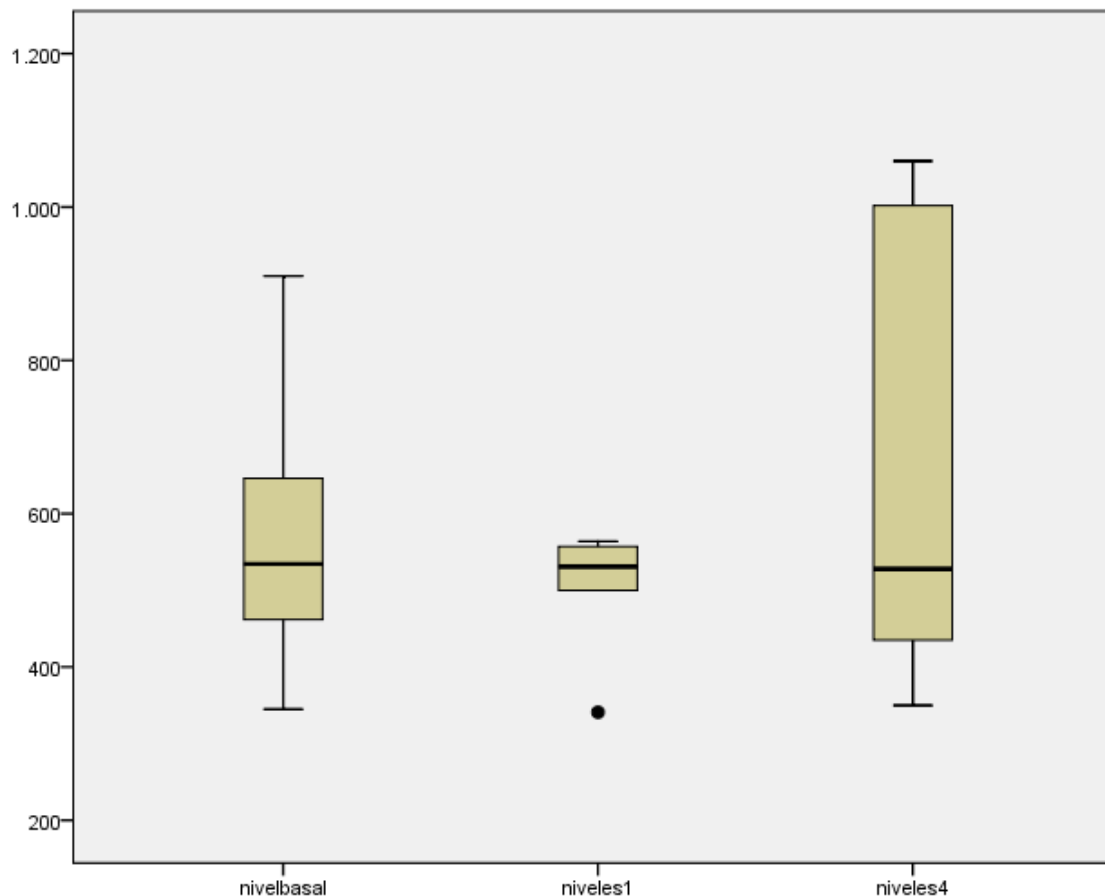
Niveles de Tacrolimus (n=14)	basal	Semana 1	Semana 4
media	5,6	4,4	7,5
min/max	1,8-12	2-6,7	4,9-12



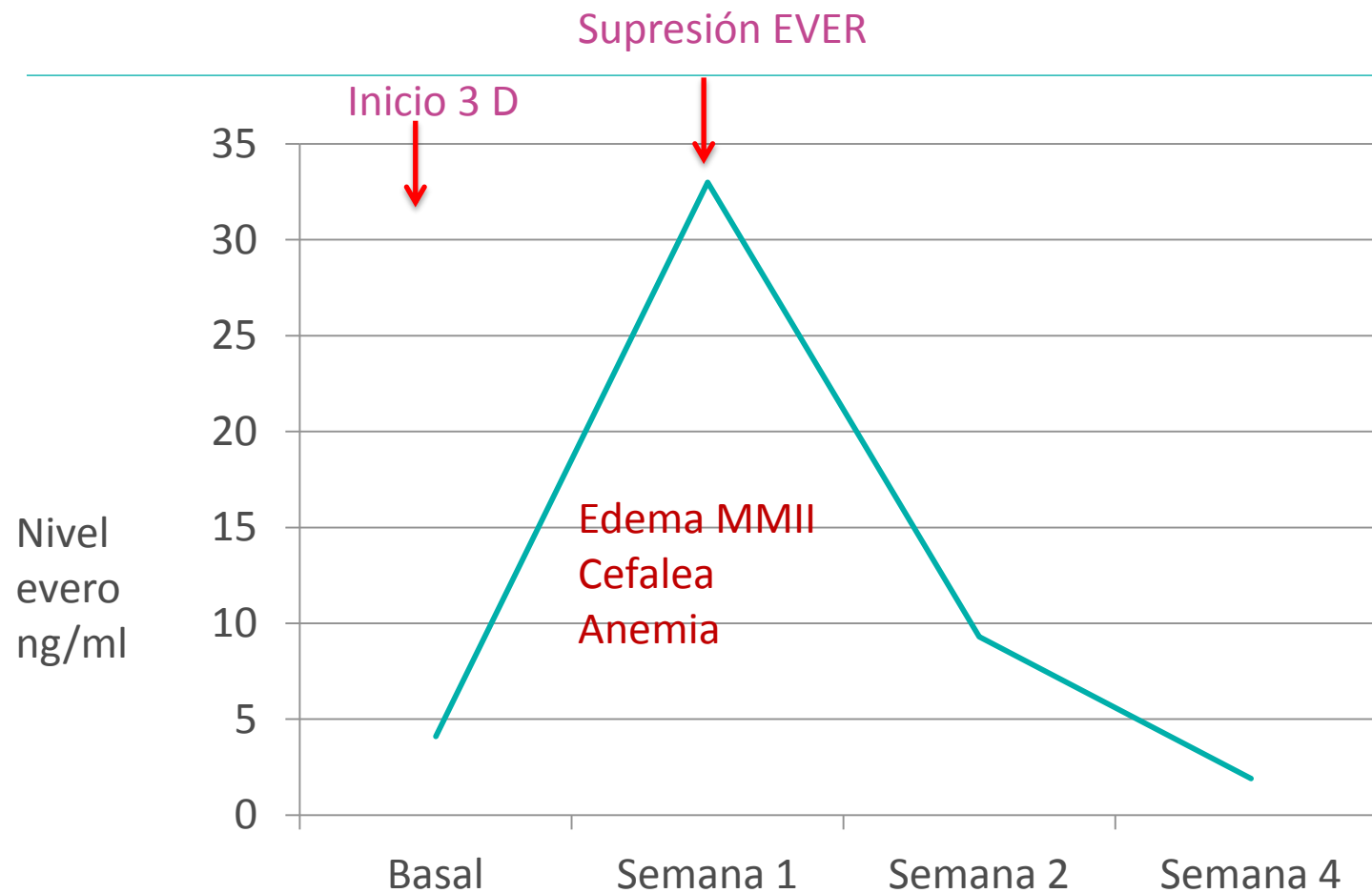
Niveles Ciclosporina

Niveles de ciclosporina (n=6)	basal	Semana 1 (n=5)	Semana 4 (n=5)
media	572	498	675
min/max	345-910	341-564	350-1060

Nivel
CyA
ng/ml



Niveles Everolimus*



Efectos adversos

Acontecimiento	3D /2D+ RBV (N = 22)
Cualquier AA n (%)	15 (68)
Hiper-bilirrubinemia *	9 (40,0)
Anemia **	8 (36,0)
Cefalea	4 (18,0)
Náuseas	2 (9,0)

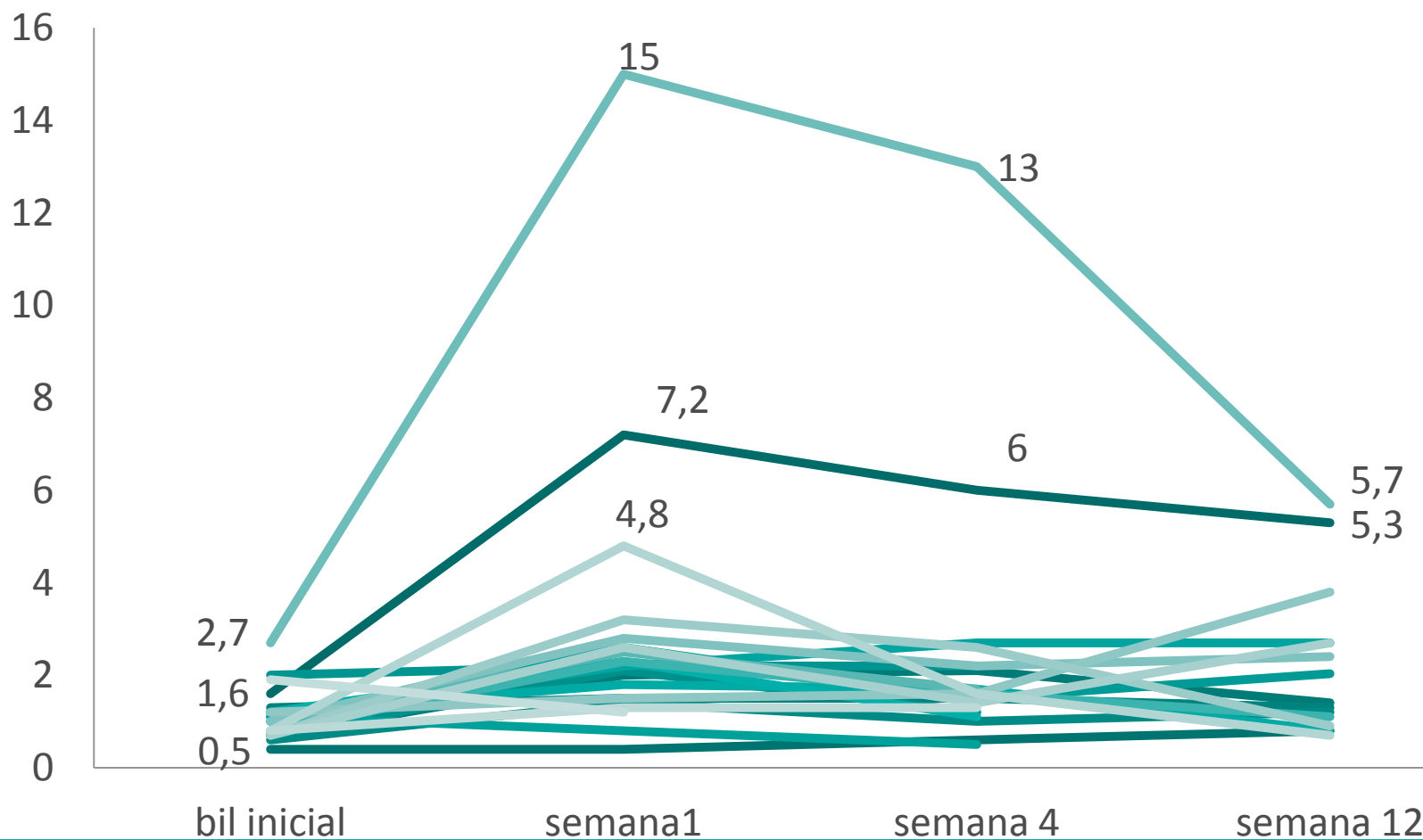
*3 pacientes grado 3: BT >4 mg/dl (BT indirecta)

**2 pacientes Hgb < 8 mg/dl. Los 2 pacientes se transfundieron.

Ningún paciente presentó rechazo

Hiperbilirrubinemia

BT mediana mg/dl	Inicial	semana 1	semana 4
	1,0 (0,4-2,7)	2,3 (0,4-15)	1,6 (0,5-13)



Anemia

Hemoglobina mediana mg/dl	Inicial	semana 1	semana 4	Fin tto
	15 (8,7-17)	13,6 (7,6-16,3)	11,3 (7,5-14,9)	11,7 (9,9-14,2)

*Dos pacientes se transfundieron

Ribavirina

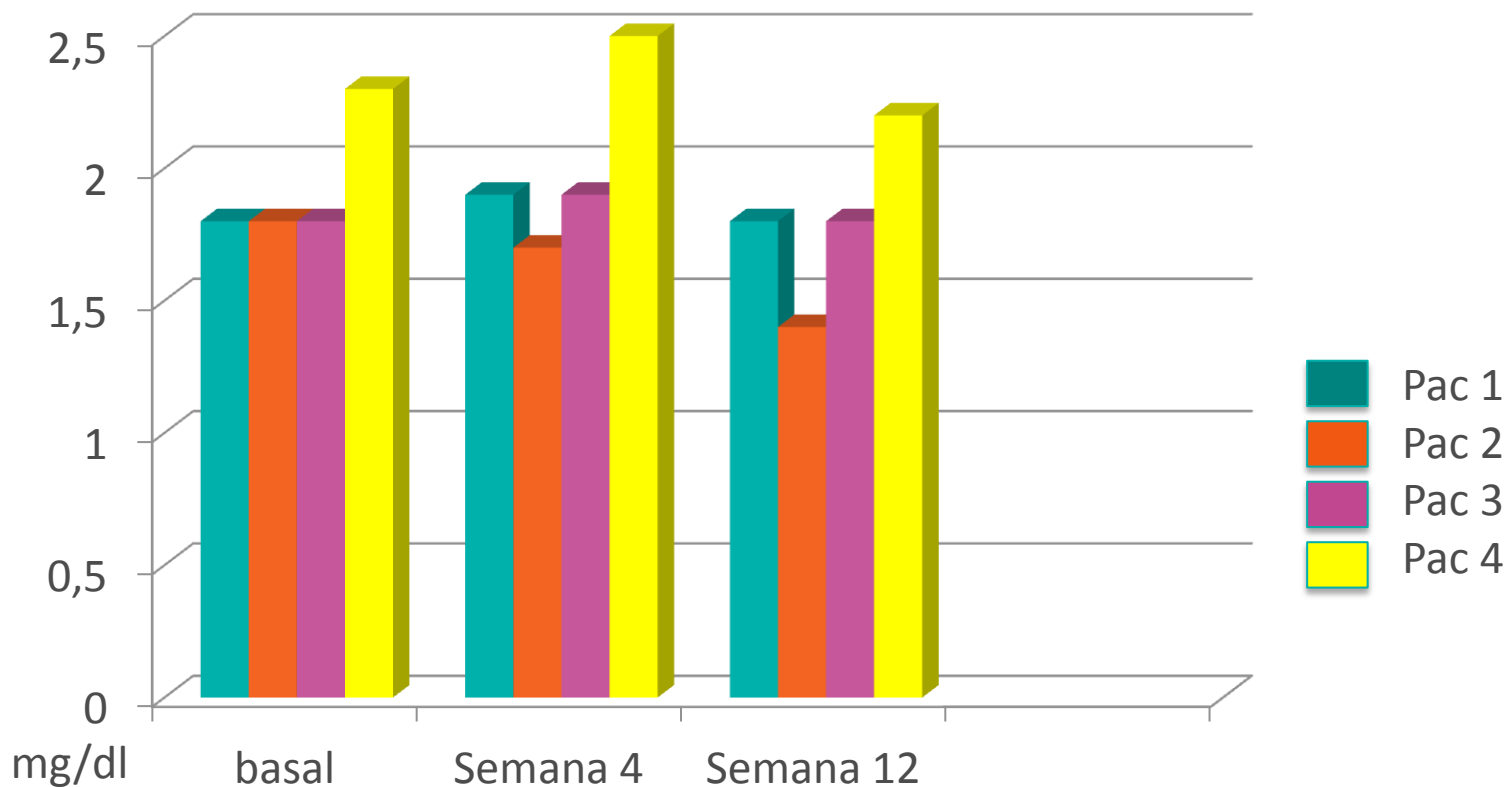
- Dosis inicial: 200-1000 mg (90% recibió 800-1000 mg)
- 8 pacientes (36%) requirieron reducción de dosis de ribavirina. 3 pacientes requirieron suspensión de ribavirina

Función renal

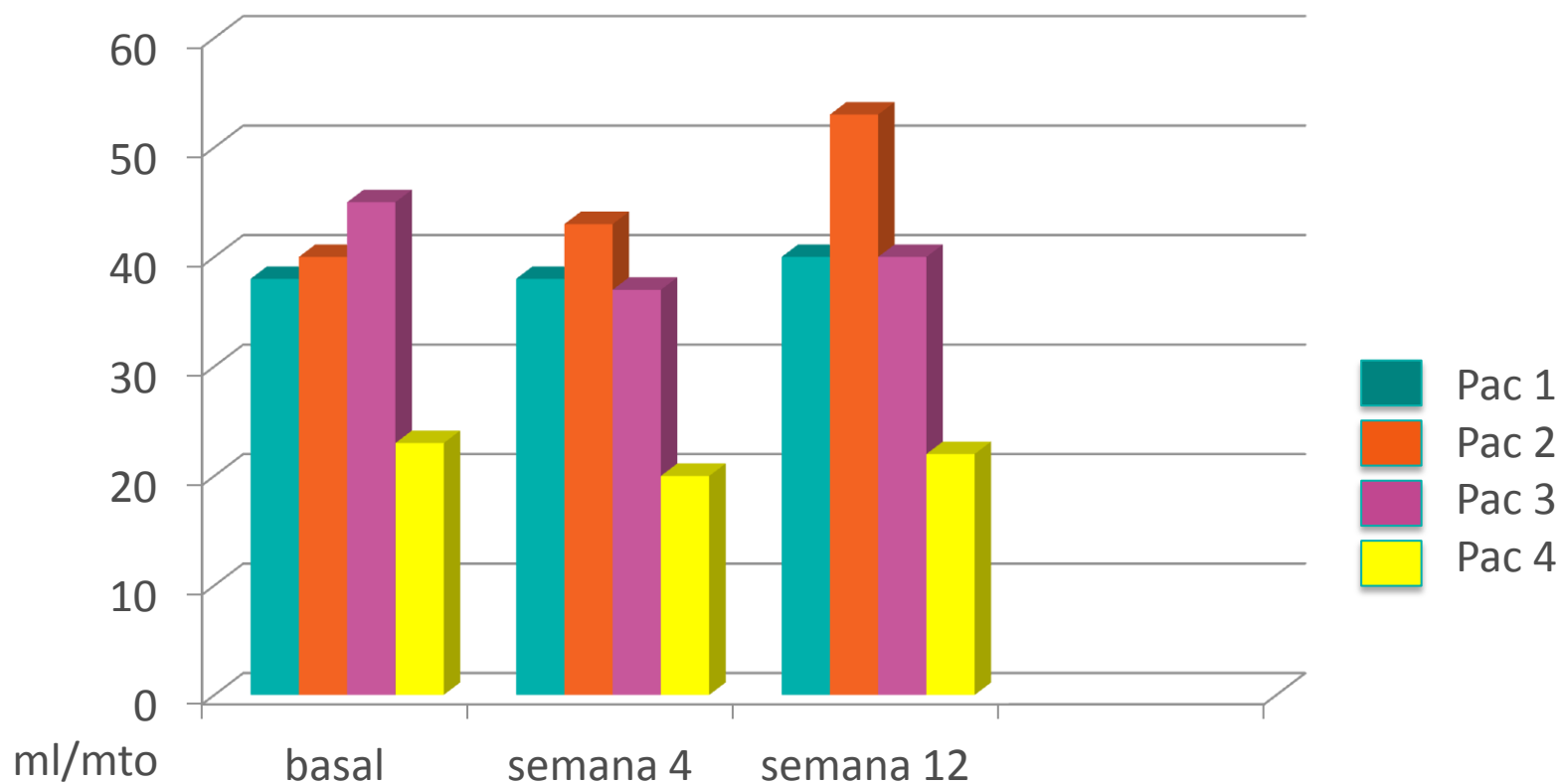
	N=22
Creatinina mg/dl n (%)	
≥ 1,5	4 (18%)
<1,5	18 (81%)
TFG ml/mto n (%)	
>60	12 (54,5%)
41-60	6 (27,2%)
<40	4 (18,1%)

	Creatinina mg/dl	TFG ml/mto
	1,8	38
	1,8	40
	1,8	40
	2,3	23

Función renal: Evolución de creatinina en 4 pacientes con insuficiencia renal > 1,5 mg/dl



Función renal: Evolución de TFG en 4 pacientes con insuficiencia renal < 40 ml/mto



Resultados: G1b (17 pacientes)

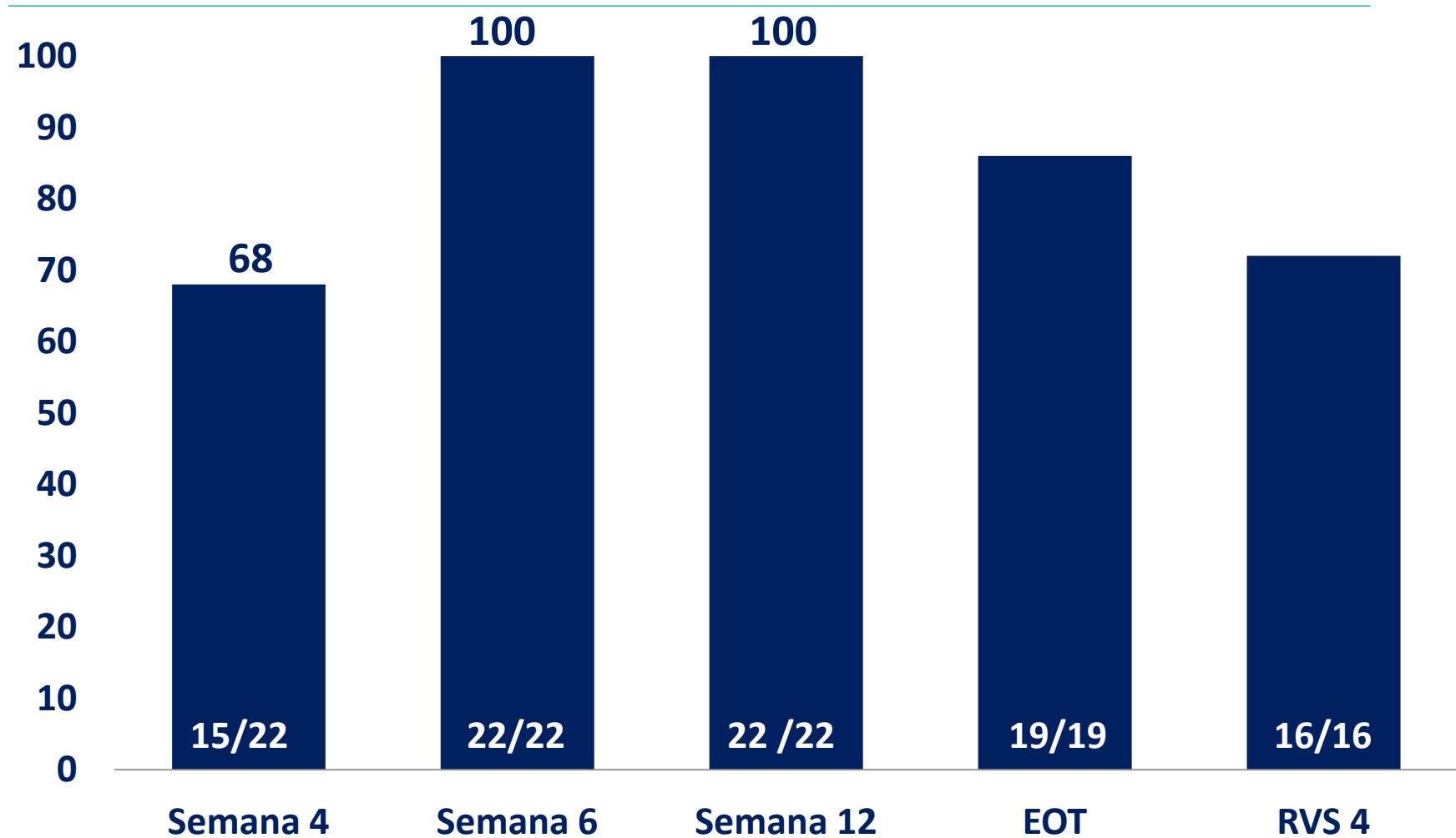
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b
Basal 1000 UI/ml	312	8412	3679	337	8910	537	217	2688	919	33640	710	10400	3600	1269	1134	3046	1280
S-4	neg	26	neg	neg	301	neg	neg	neg	neg	33	101	31	neg	32	neg	neg	26
S-6		neg			neg					neg	neg	neg		neg			neg
S-12	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
S-24	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg			
S-4 pos- tto	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg					

Datos no publicados. EOXI Coruña

Resultados: G1a (4 pacientes) y G4 (1 paciente)

neg	1	2	3	4	5
	1a	1a	1a	1a	4
Basal *1000	11540	47	33	5274	3618
S-4	neg	neg	neg	neg	neg
S-6					
S-12	neg	neg	neg	neg	neg
S-24	neg	neg	neg	neg	neg
S-4 pos-tto		neg	neg	neg	neg

Resultados: RNA negativo



Conclusiones

- 1.-La combinación de Paritaprevir/ritonavir, Ombitasvir y Dasabuvir es seguro en el contexto del trasplante hepático, incluso en pacientes con insuficiencia renal.
- 2.-Es necesario realizar ajustes en la inmunosupresión. Los niveles tras el ajuste se mantiene bastante estables.
- 3.-Los efectos secundarios más importantes fueron el aumento de la bilirrubina y la anemia
- 4.-Con solo el 73% de los pacientes analizados, la combinación de Paritaprevir/ritonavir, Ombitasvir y Dasabuvir es eficaz para el tratamiento del VHC postrasplante.

Muchas gracias
