

# ELEVADA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR Y DACLATASVIR EN EL TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA POR VHC POST-TRASPLANTE TANTO EN PACIENTES MONO COMO COINFECTADOS POR VIH

J. Llaneras (1,2), I. Campos-Varela (1,2), I. Bilbao (3), M. Crespo (4), O. Len (4), F. Rodríguez-Frías (5), R. Charco (3), JI Esteban-Mur (1,2), R. Esteban-Mur (1,2), L. Castells (1,2).

(1) Unitat d'Hepatology-Servei de Medicina Interna, (2) CIBERehd, (3) Unitat de Trasplantament Hepàtic, (4) Servei de Malalties Infeccioses, (5) Laboratori d'Investigació en Hepatitis

Hospital Universitari Vall Hebron. Barcelona



# Antecedentes

- La recurrencia grave de la infección por VHC es la principal causa de mortalidad en los pacientes trasplantados hepáticos por VHC.
- El tratamiento antiviral de la recidiva del VHC con Peg-IFN + RBV, es subóptima, presentando una baja RVS y altas tasas de interrupción prematura debido a los efectos secundarios.
- Lograr una RVS sigue siendo una prioridad, ya que se asocia a un aumento significativo de la supervivencia a largo plazo, tanto en monoinfectados<sup>(1)</sup> como en pacientes coinfectados por el VIH<sup>(2)</sup>

1. Berenguer M, Am J Tx 2008,

2. Castells L, J Hepatol 2015

# Objetivo

- El objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con **Sofosbuvir** (*Inhibidor pangenotípico NS5B*) más **Daclatasvir** (*Inhibidor pangenotípico NS5A*) en la recurrencia de la infección por VHC post trasplante hepático, tanto en pacientes mono infectados como coinfectados por el VIH.

# Pacientes y Métodos

- Entre Marzo-Diciembre 2014, fueron tratados 22 pacientes trasplantados de hígado con infección por VHC:
  - ✓ 16 VHC mono infectados
  - ✓ 6 VHC-VIH coinfectados
- Todos los pacientes recibieron hígado de donante cadáver
- Todos los pacientes disponían de una biopsia hepática con diagnóstico de recidiva de infección del VHC.
- Régimen de **tratamiento compasivo**:
  - SOF (400 mg) + DAC (60 mg) una vez al día durante 24 semanas.
- La **eficacia** fue valorada basándose en la determinación de ARN-VHC:
  - Durante el tratamiento: Semanas 1,2,3,4, 8, 12 y 24. Post -tratamiento: Semanas 4, 12.
- Se evaluó la **seguridad** basándose en la presentación de eventos adversos clínicos y de laboratorio; considerándose significativos los grados 3 y 4.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES MONOINFECTADOS Y COINFECTADOS POR VHC-VIH TRATADOS CON SOFOSBUVIR + DACLATASVIR

	VHC- mono infectados (n= 16)	VHC/VIH Coinfectados (n=6)	Valor P
Hombre / Mujer (%)	15 (94) / 1 (6)	4 (67) / 3 (33)	0.1
Edad (años), mediana (RIQ)	65.5 (RIQ 25.5-69.0)	49.0 (RIQ 43.0-53.0)	0.01
Tiempo desde el Tx hasta inicio de tratamiento (meses) mediana (RIQ)	50.6 (RIQ 20.2-124.9)	84.1 (RIQ 43.0-53.0)	0.66
<b>Inmunosupresión (%)</b>			
Fk monoterapia	7 (44)	3 (50)	0.37
Fk + MMF	3 (19)	2 (33)	
Fk + Everolimus	4 (25)	0 (0)	
Ciclosporina	1 (6)	0 (0)	
Everolimus + MMF	1 (6)	0 (0)	
Sin tratamiento	0 (0)	1 (17)	
<b>Tratados previamente (%)</b>			
Sin tratamiento	8 (50)	0	
PegIFN/Ribavirina	7 (43.7)	5 (83.3)	
Inhibidores Proteasa	1 (6.3)	1 (16.7)	

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES MONOINFECTADOS POR VHC Y COINFECTADOS POR VHC-VIH TRATADOS CON SOFOSBUVIR + DACLATASVIR

	VHC- monoinfectados (n= 16)	VHC/VIH Coinfectados (n=6)	Valor P
<b>Genotipo VHC (%)</b>			0.23
1a	1 (6)	0 (0)	
1b	8 (50)	3 (50)	
1 no subtipable	3 (19)	1 (17)	
2	1 (6)	0 (0)	
3	0 (0)	2 (33)	
4	3 (19)	0 (0)	
ARN-VHC (log10 IU/mL)	6 (RIQ 5.9-6.9)	6.5 (RIQ 6.4-6.8)	0.3
ALT (IU/L), mediana (RIQ)	75 (RIQ 43-132)	42 (RIQ 28-103)	0.42
MELD, mediana (RIQ)	12 (RIQ 10-14)	10 (RIQ 9-11)	0.08
<b>Histología (%)</b>			0.28
Ishak F3-F4	4 (25)	2 (33)	
Ishak F5-F6	10 (62.5)	3 (50)	
Hepatitis colestásica	2 (12.5)	1 (16.6)	

## EVOLUCIÓN DEL ARN-VHC Y RESPUESTA VIROLÓGICA EN PACIENTES MONO Y COINFECTADOS POR VIH TRATADOS CON SOFOSBUVIR + DACLATASVIR

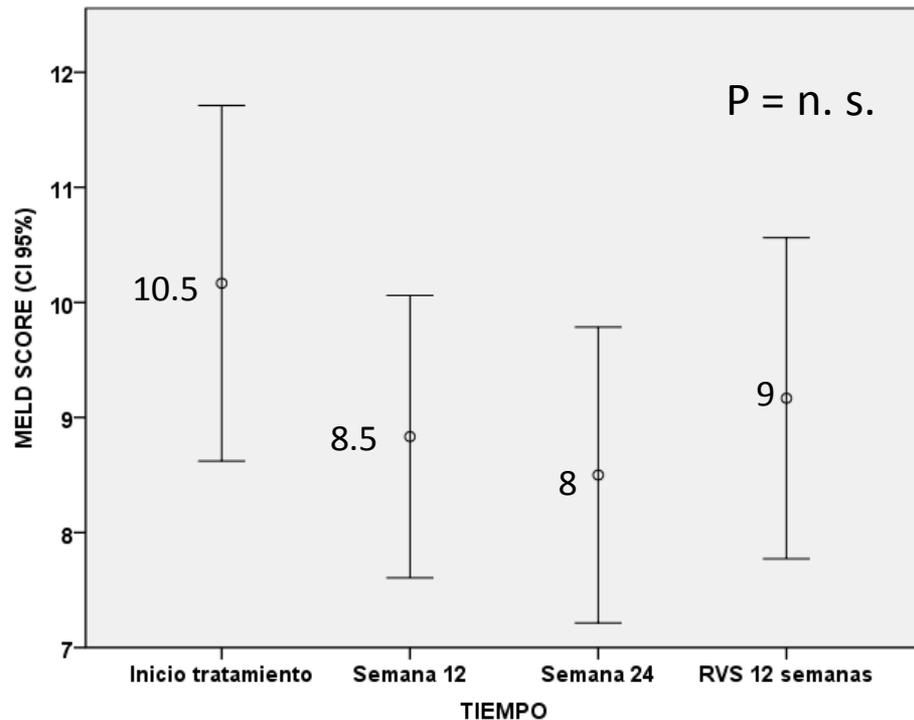
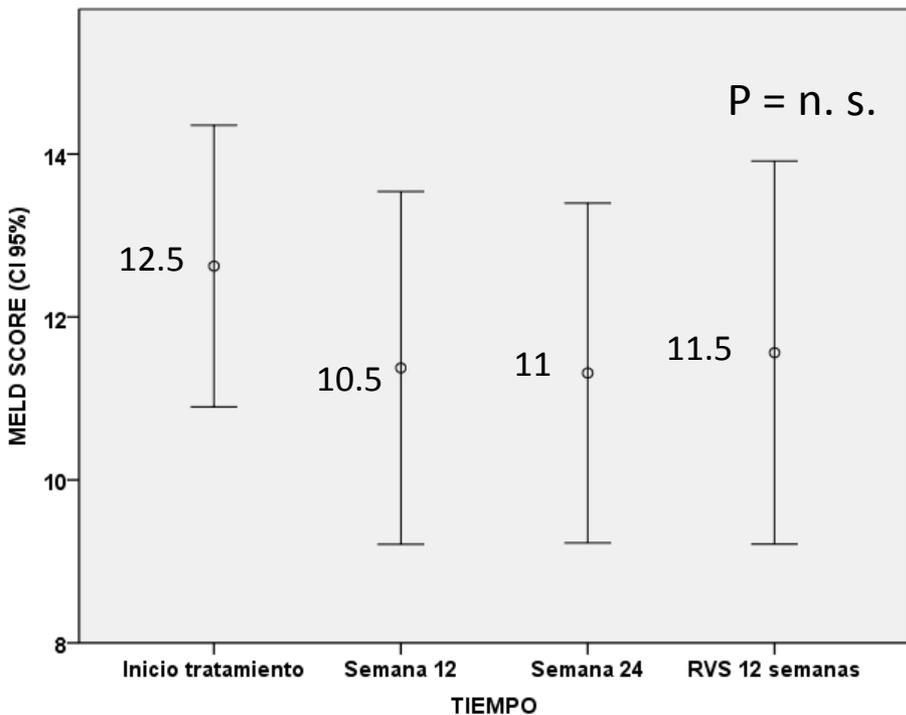
	VHC-monoinfectados (n= 16)	VHC/VIH Coinfectados (n=6)
<b>Disminución ARN-VHC (log)</b>		
1ª semana	3	3.75
2ª semana	1	1.1
3ª semana	1	0.83
4ª semana	0.6	1.2
<b>Semana 4</b> ARN-VHC < Nivel de detección*	6/16 (37.5%)	5/6 (83%)
<b>Semana 8</b> ARN-VHC Indetectable	15/16 (94%)	6/6 (100%)
<b>Semana 12</b> ARN-VHC Indetectable	16/16 (100%)	6/6 (100%)
<b>Semana 24</b> ARN-VHC Indetectable	16/16 (100%)	6/6 (100%)
<b>RVS 4</b>	16/16 (100%)	6/6 (100%)
<b>RVS 12</b>	16/16 (100%)	6/6 (100%)

\* RNA <15 IU/mL

# EVOLUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DE MELD DURANTE LA TERAPIA CON SOFOSBUVIR + DACLATASVIR

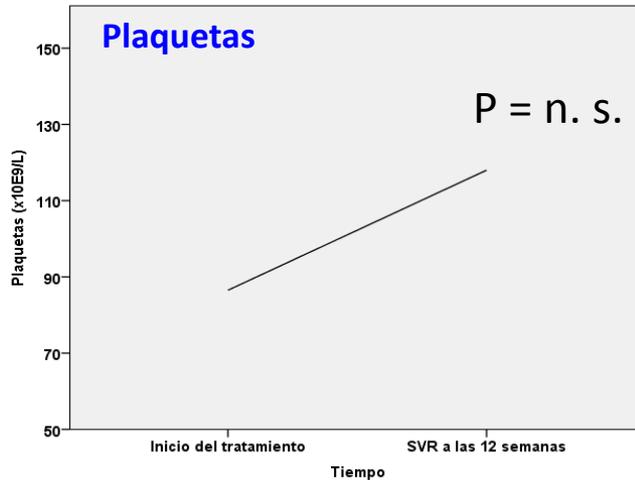
Trasplantados hepáticos  
monoinfectados por VHC

Trasplantados hepáticos  
coinfectados por VHC/VIH

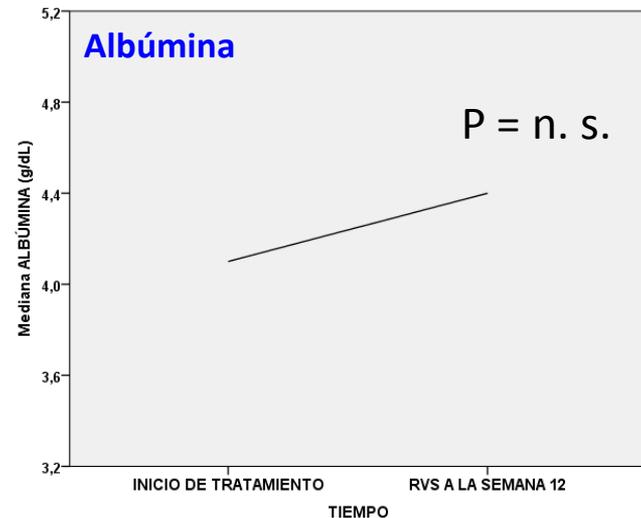
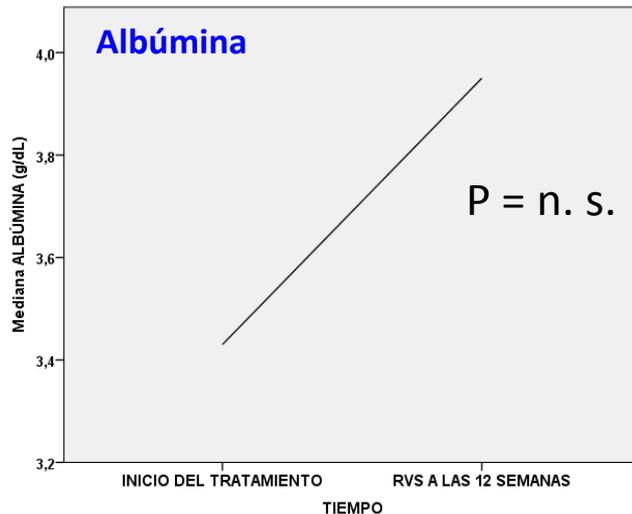
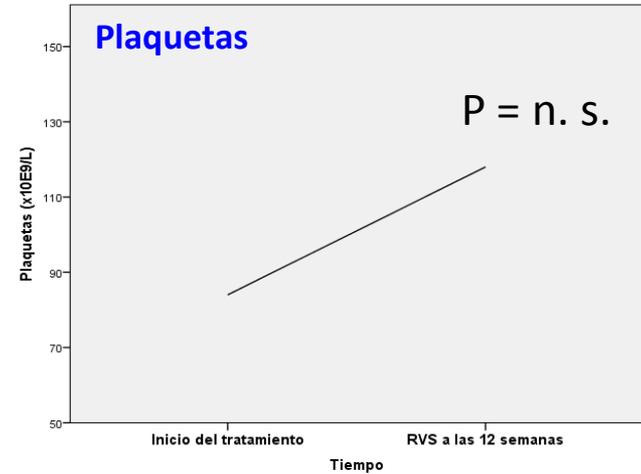


# EVOLUCIÓN DE LAS PLAQUETAS Y LA ALBÚMINA DURANTE LA TERAPIA CON SOFOSBUVIR + DACLATASVIR

Trasplantados hepáticos  
monoinfectados por VHC



Trasplantados hepáticos  
coinfectados por VHC/VIH



# SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS

Evento adverso relacionados con la enfermedad hepática	
Encefalopatía hepática	3
Ascitis refractaria	1

Efecto adverso (relacionado con la terapia)	
Bradicardia extrema bajo toma de amiodarona*	1

\* Antes del "warning"

Evento adverso no relacionado con la terapia	
Síndrome linfoproliferativo	1
Colangitis secundaria a estenosis del conducto biliar	1
Tuberculosis pleural	1
Trombocitopenia inmune	1

- ✓ Todos los pacientes completaron las 24 semanas de tratamiento.
- ✓ Sin evidencia de toxicidad medular o cutánea.
- ✓ 2 pacientes requirieron modificación de la dosis de calcineurínicos o everolimus.
- ✓ 2 episodios de rechazo agudo leve por biopsia tras finalizar tratamiento.

✓ Durante el "follow up" 2 pacientes monoinfecados fallecieron por complicaciones de la cirrosis. (8m y 4m post finalizar tratamiento)

# CONCLUSIONES

- Sofosbuvir mas daclatasvir (24s) es un tratamiento **seguro y eficaz** frente a la recurrencia de la infección por VHC en pacientes post-trasplante hepáticos ya sean mono infectados o co-infectados por VIH-VHC.
- Presenta un efecto antiviral **muy potente** desde la primera semana de tratamiento. Consiguiendo elevadas tasas de RVS a las 12.
- Estos resultados proporcionan esperanza en la mejoría de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con recidiva de la infección por VHC, tanto en los mono infectados como en los coinfectados por VHC-VIH.
- La administración precoz, evitaría que los pacientes pudieran fallecer por complicaciones de la cirrosis, a pesar de la erradicación del VHC.



4810 metres

Gracias!!

FRANCISCO A. GARATE MOLINA

  
Montblanc  
Sept/2015