

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

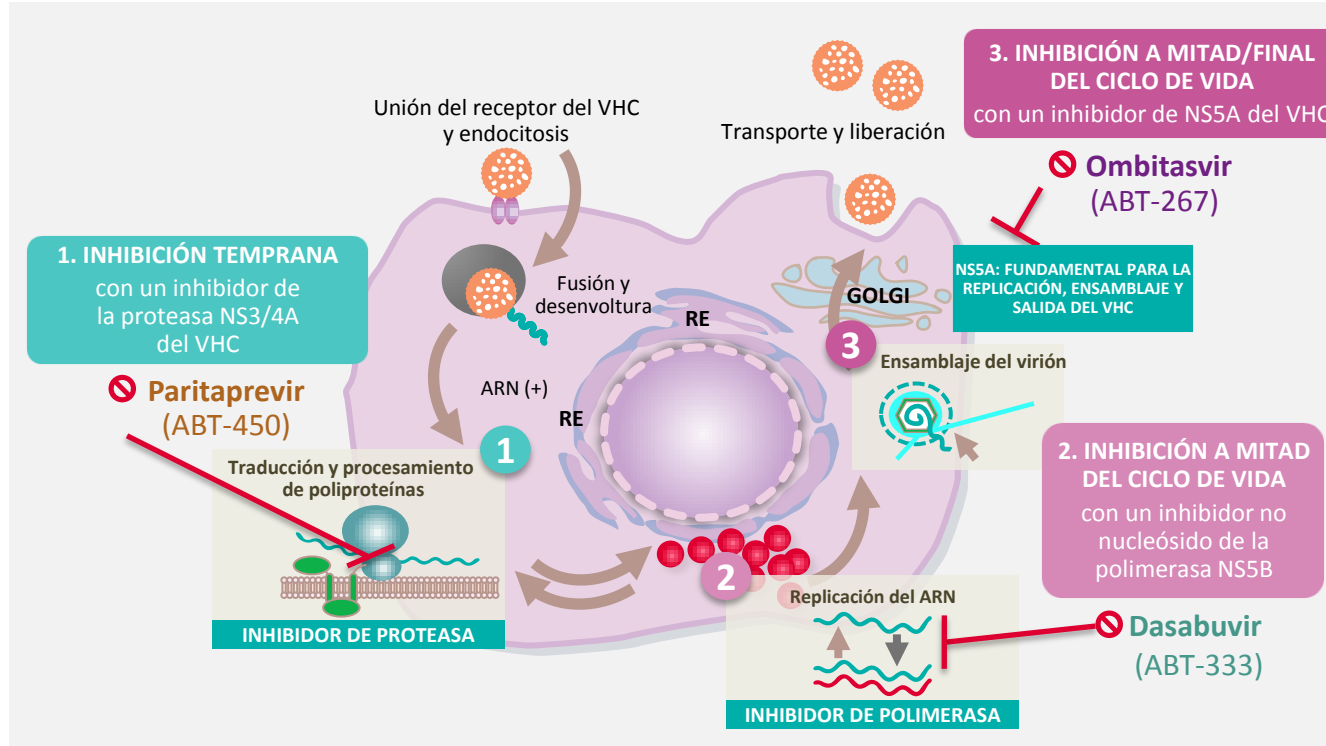


Dra Alejandra Otero
Unidad de Trasplante Hepático
CHUAC

¿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 (“estándar of care”) se asocian a una tasa de respuesta baja (13-43%) y con importantes efectos secundarios.
- ❖ La aparición de los IPs de 1º 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



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

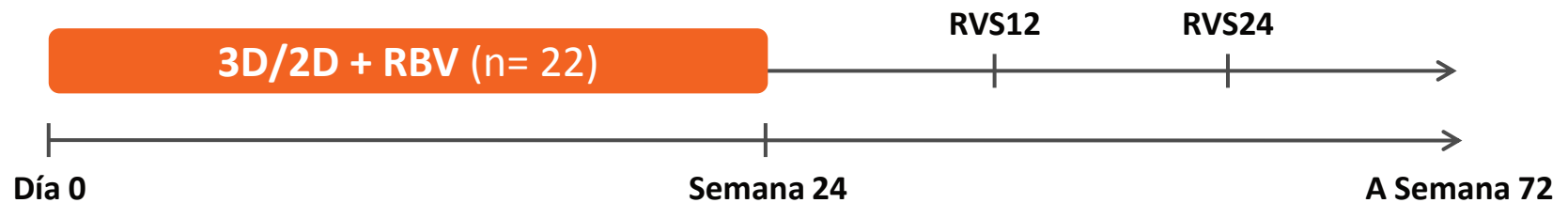
	3D/2D + RBV (N =22)
Tratados antes del trasplante (IFN/RVB) n/%	12 (54,5%)
Elastografía Kpa (mediana)	7,1
RNA media (UI/ml)	4.618.653
Creatinina (mg/dl) /TFG ml/mto (media)	1,2 / 80
Inmunosupresión:	
Tacrolimus n/% *	14 (63,6%)
Ciclosporina n/%	6 (27,3%)
MMF en monoterapia n/%	2 (9,1%)

- 1 paciente tacrolimus + everolimus*

* Contraindicado en F.T. actualmente

Datos no publicados. EOXI Coruña

Diseño del tratamiento



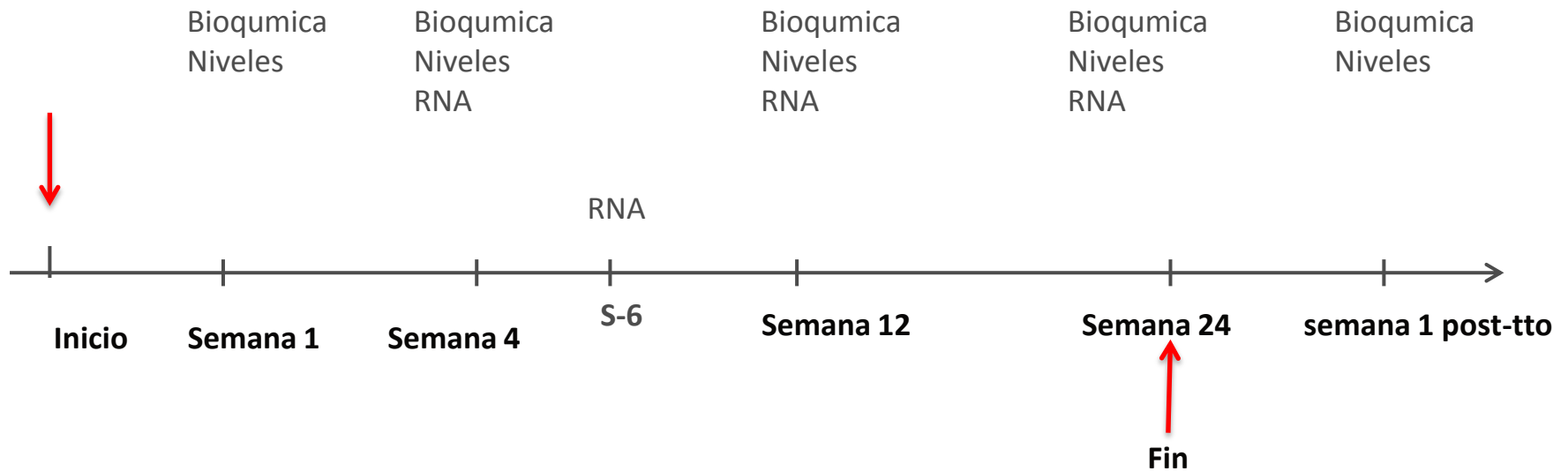
- Trasplante hepático debido a infección por VHC
- Estadío de fibrosis $\leq$ F2
- 1 paciente con genotipo 4: 2D+Ribavirina
- Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal.

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

Datos no publicados. EOXI Coruña

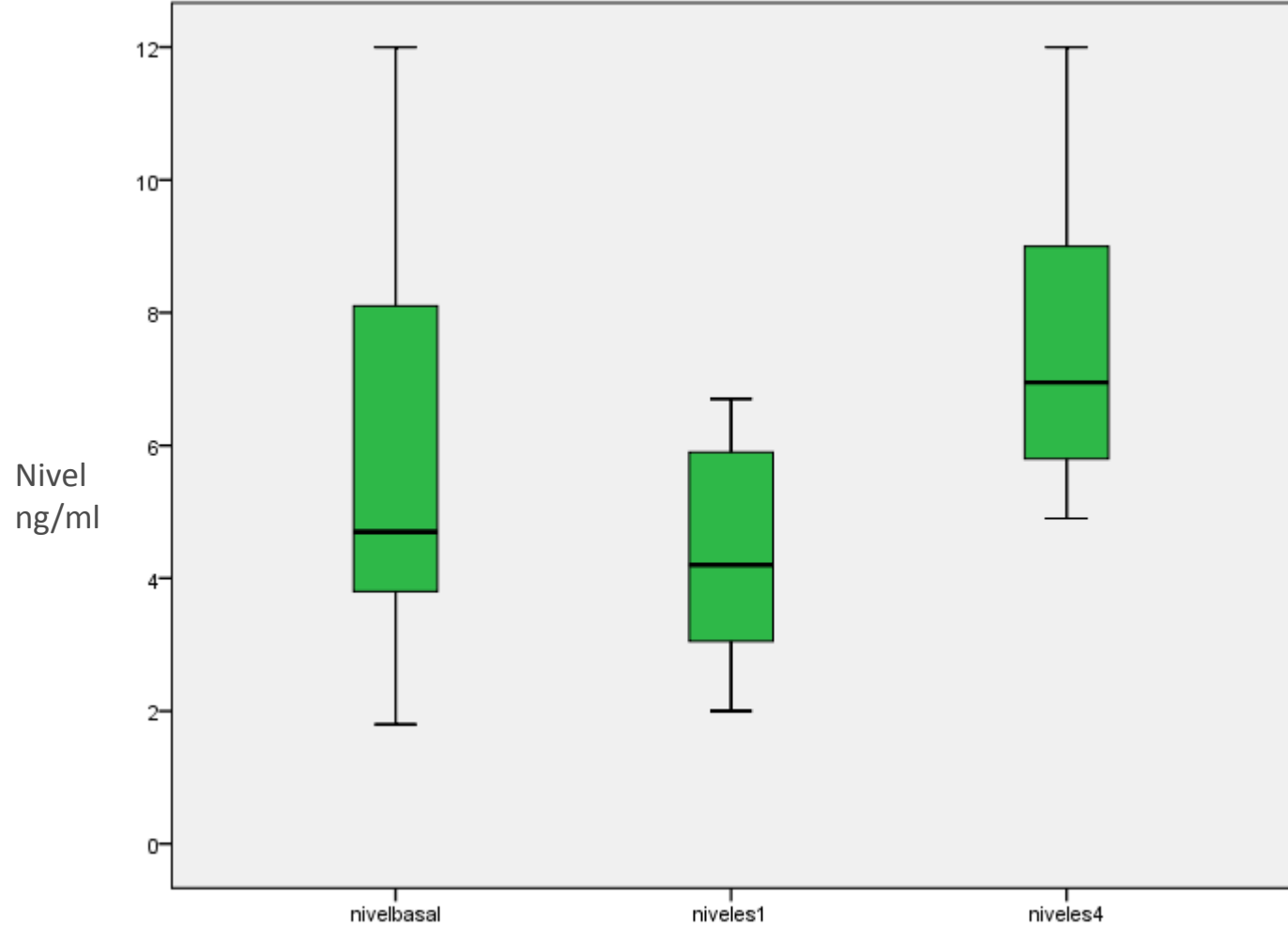
Inmunosupresión: Ciclosporina

	Dosis basal mg/dia	Nivel basal	Dosis inicio tto (mg/dia)	Nivel sem 1 ng/ml	Nivel sem 4 ng/ml	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

Datos no publicados. EOXI Coruña

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

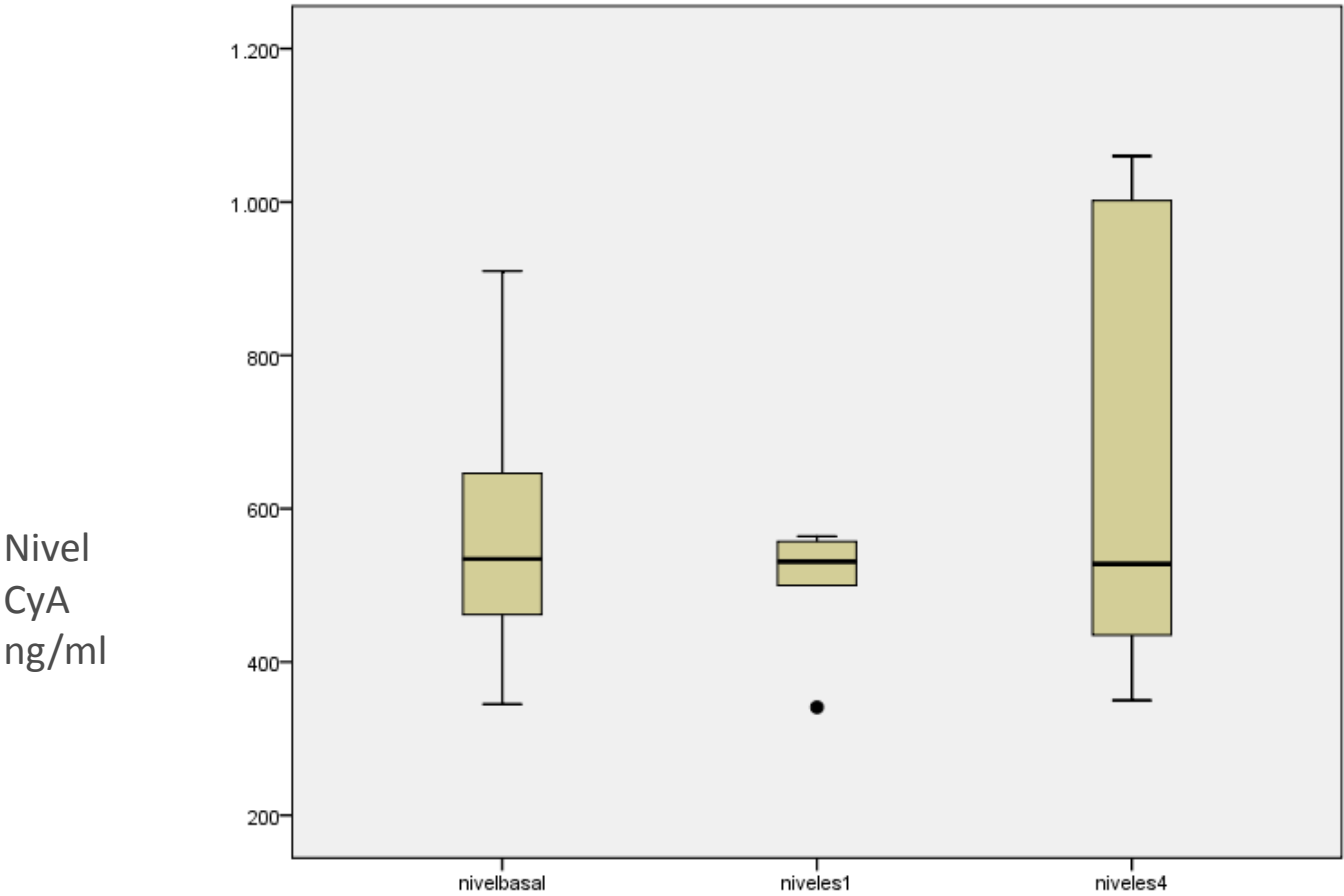


tiempo

Datos no publicados. EOXI Coruña

Niveles Ciclosporina

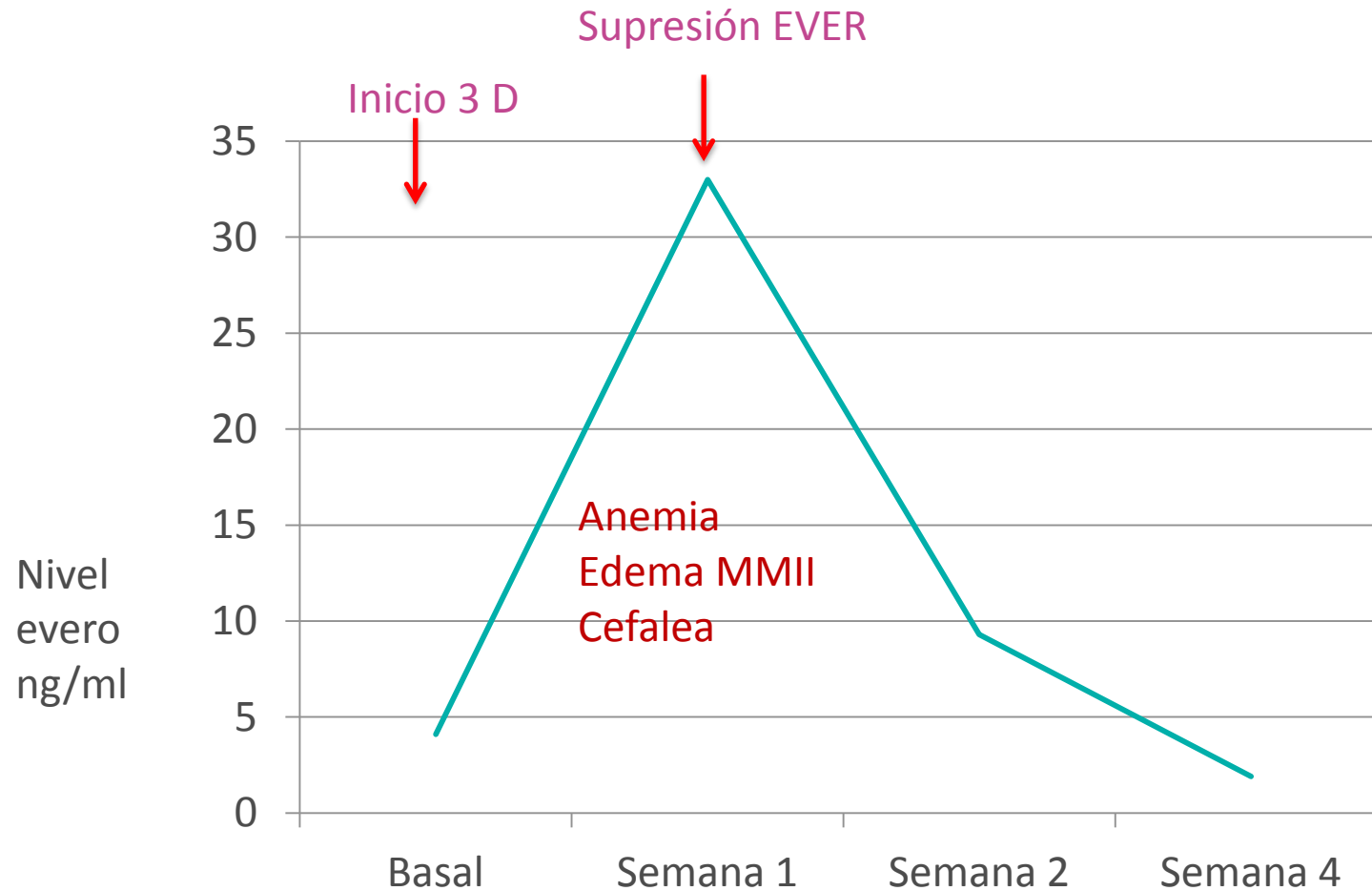
Niveles de ciclosporina (n=6)	Basal ng/ml	Semana 1 (n=5)	Semana 4 (n=5)
media	572	498	675
min/max	345-910	341-564	350-1060



tiempo

Datos no publicados. EOXI Coruña

Niveles Everolimus*



* Contraindicado en F.T.

Datos no publicados. EOXI Coruña

Efectos adversos

Acontecimientos adversos	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.

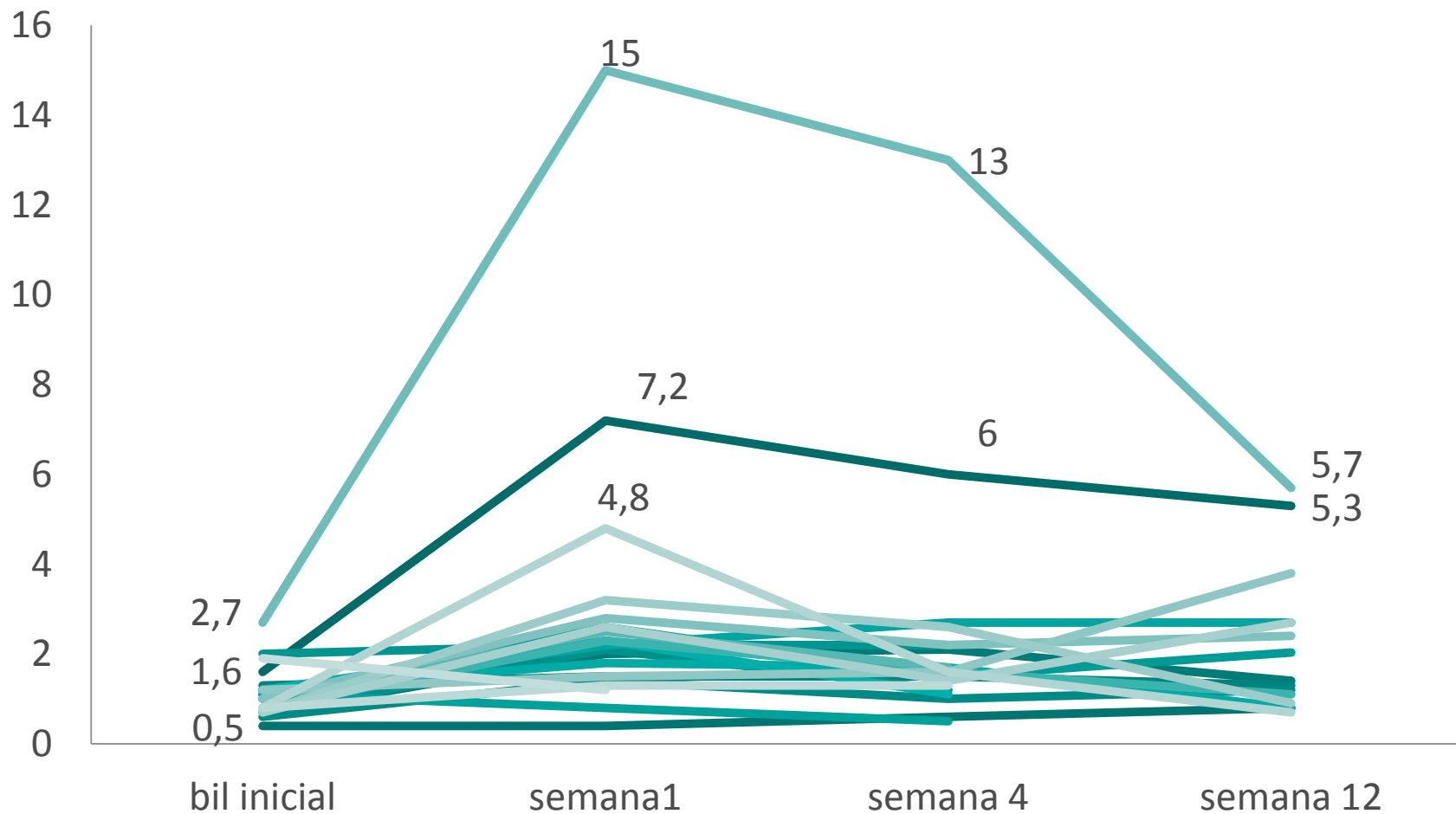
Ningún paciente presentó rechazo

Ningún paciente suspendió el tratamiento

Datos no publicados. EOXi Coruña

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)



Datos no publicados. EOXI Coruña

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

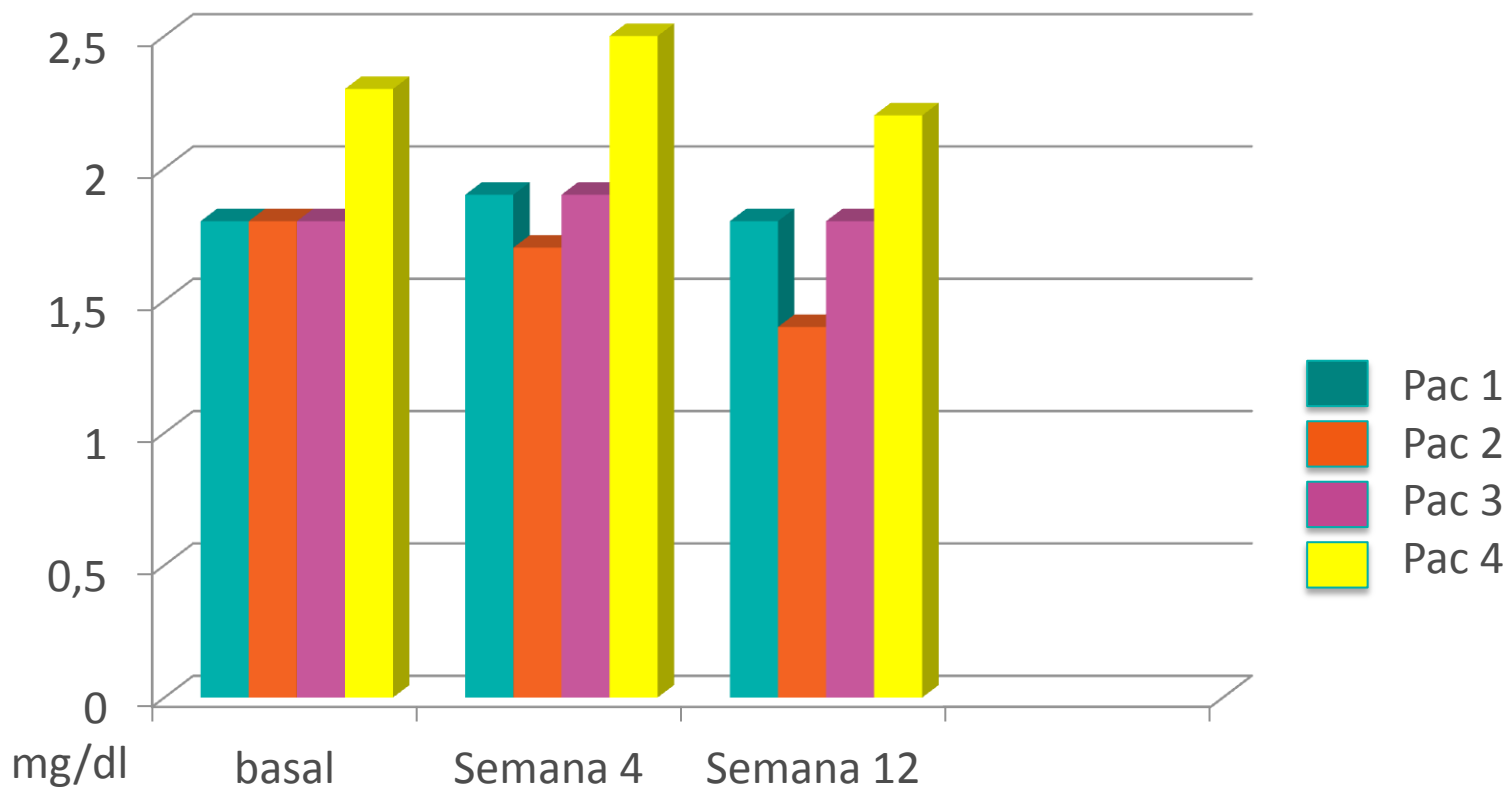
- Dosis inicial: 200-1000 mg (90% recibió 800-1000 mg)
- 8 pacientes (36%) requirieron reducción de dosis de ribavirina. 3 pacientes requirieron suspensión de ribavirina

Función renal.

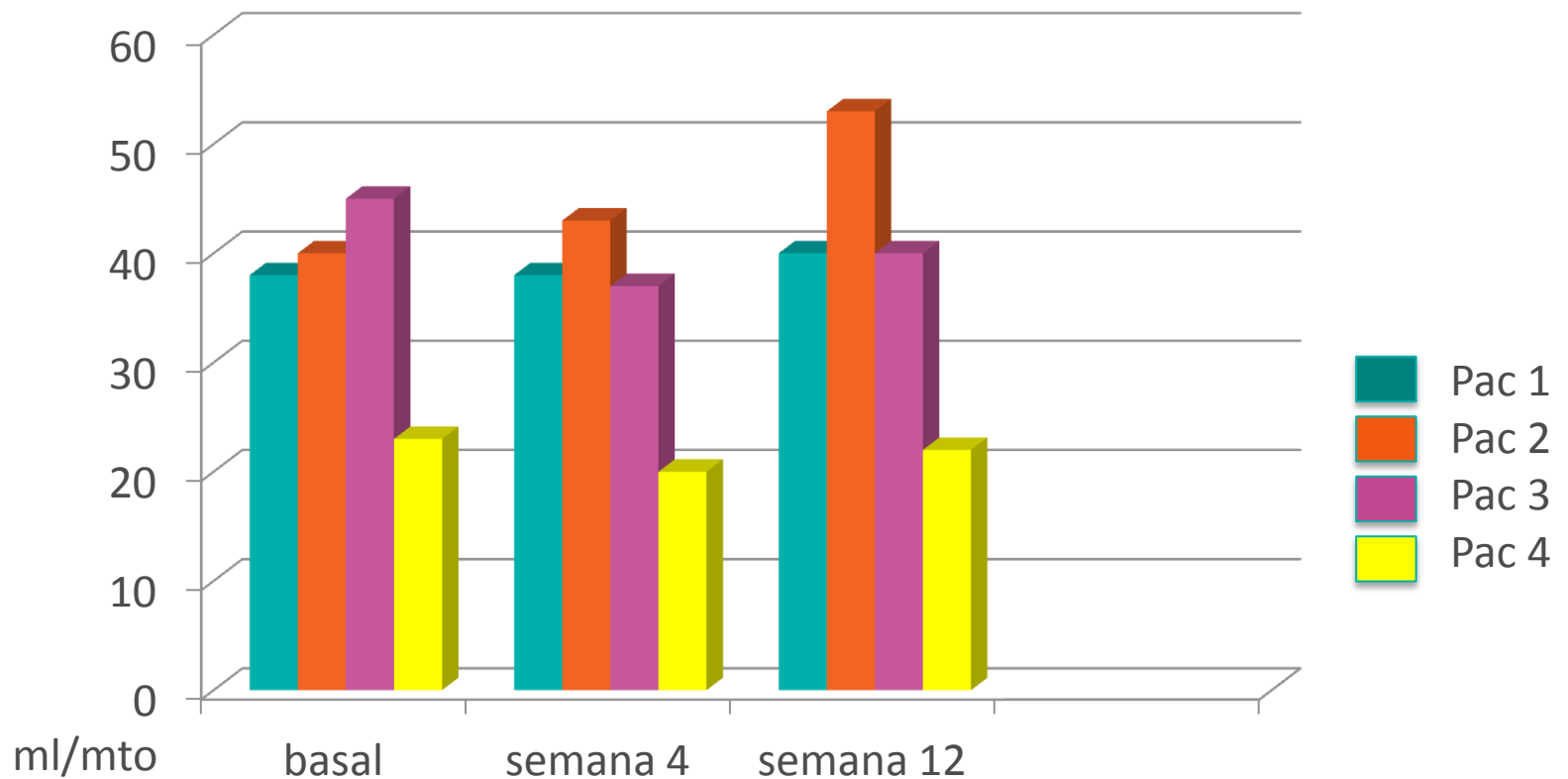
	N=22
Creatinina mg/dl n (%)	
>= 1,5	4 (18%)
<1,5	18 (81%)
TFG ml/mto n (%)	
>60	12 (54,5%)
41-60	6 (27,2%)
<40	4 (18,1%)

	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)

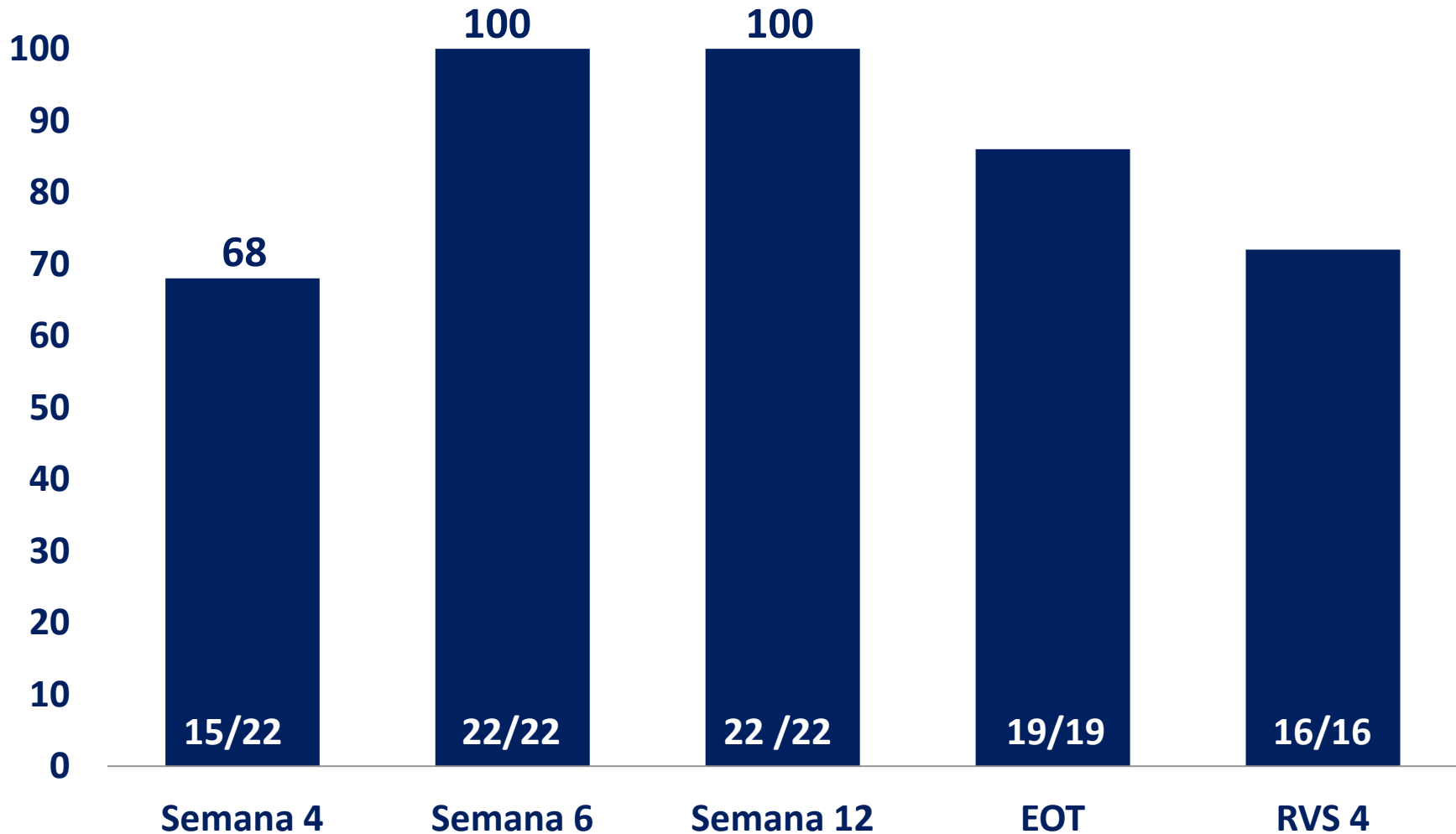
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b
Basal 1000 UI/ml	312	8412	3679	337	8910	537	217	2688	919	33640	710	10400	3600	1269	1134	3046	1280
S-4	neg	26	neg	neg	301	neg	neg	neg	neg	33	101	31	neg	32	neg	neg	26
S-6		neg			neg					neg	neg	neg		neg			neg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



Datos no publicados. EOXI Coruña

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.

