

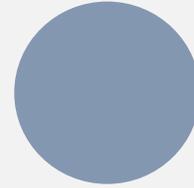
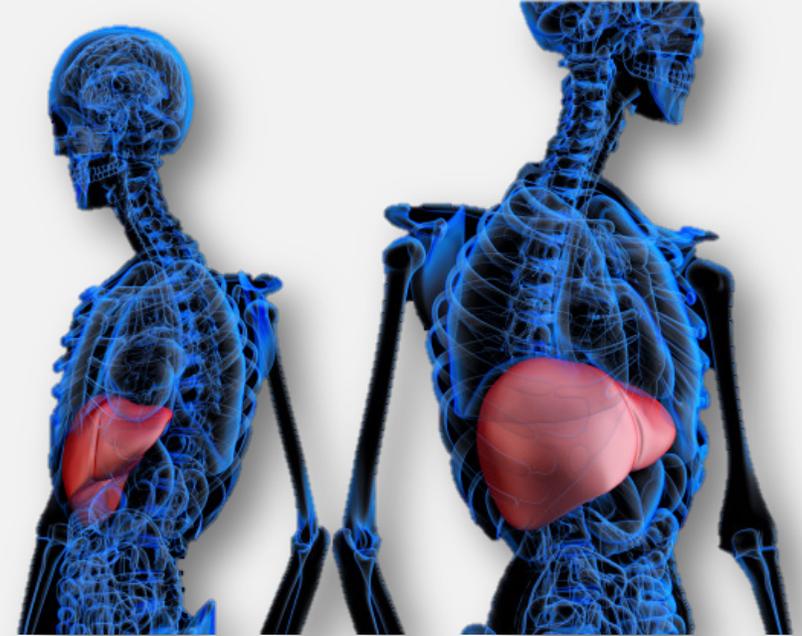
Monoterapia con antivirales de 3^o generación, tras la retirada de la Inmunoglobulina anti-VHB, como tratamiento para la prevención de la recurrencia de Hepatitis B, en pacientes sometidos a Trasplante Hepático Ortotópico

Karina Cárdenas-Jaén ¹, Cayetano Miralles ¹, José M Palazón ^{1,2}, Pablo Bellot^{1, 2}, María Rodríguez ¹, Sonia Pascual ^{1,2}

1- Unidad Hepática, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Salud de Investigación Biomédica (ISABIAL), Alicante

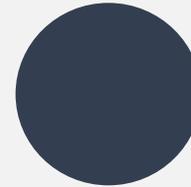
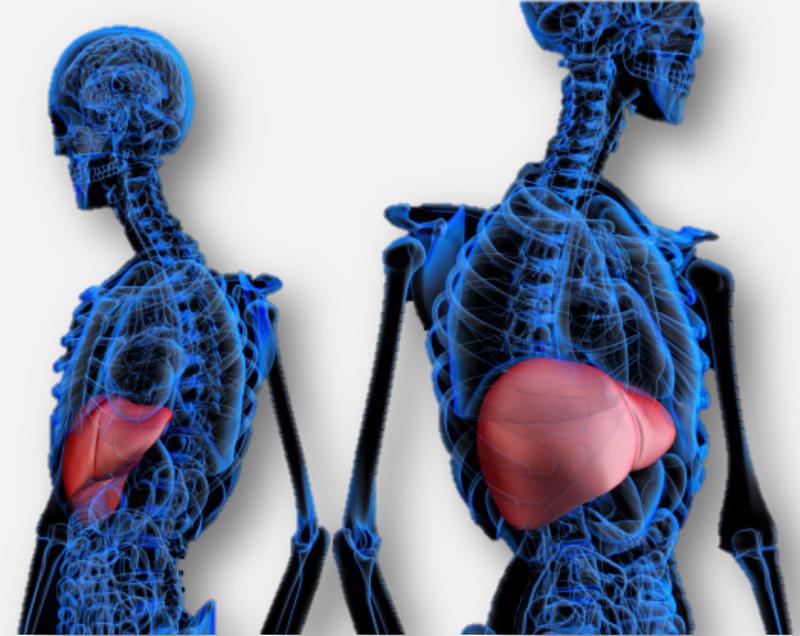
2- CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III

¿QUÉ CONOCEMOS?



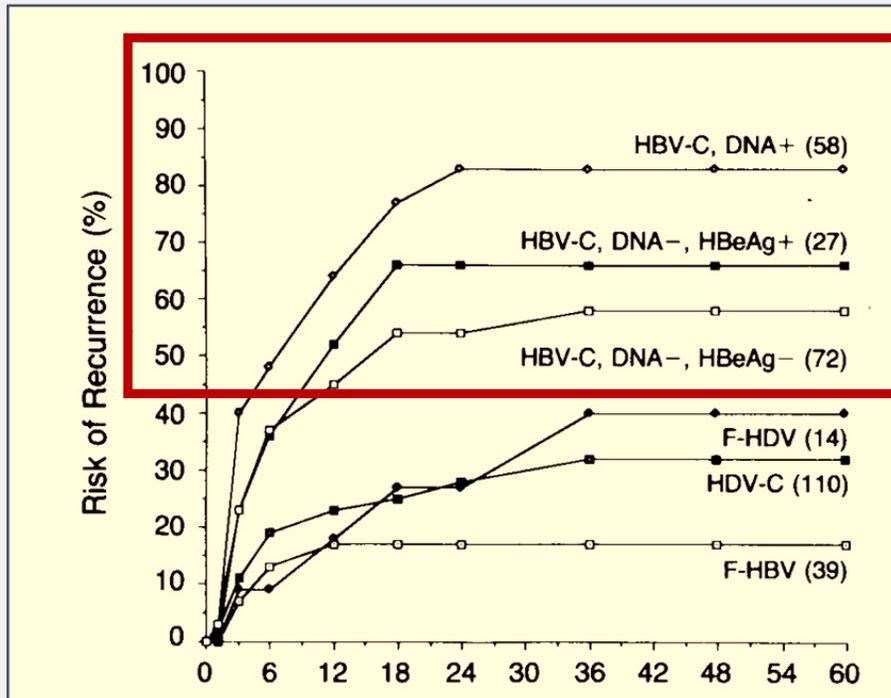
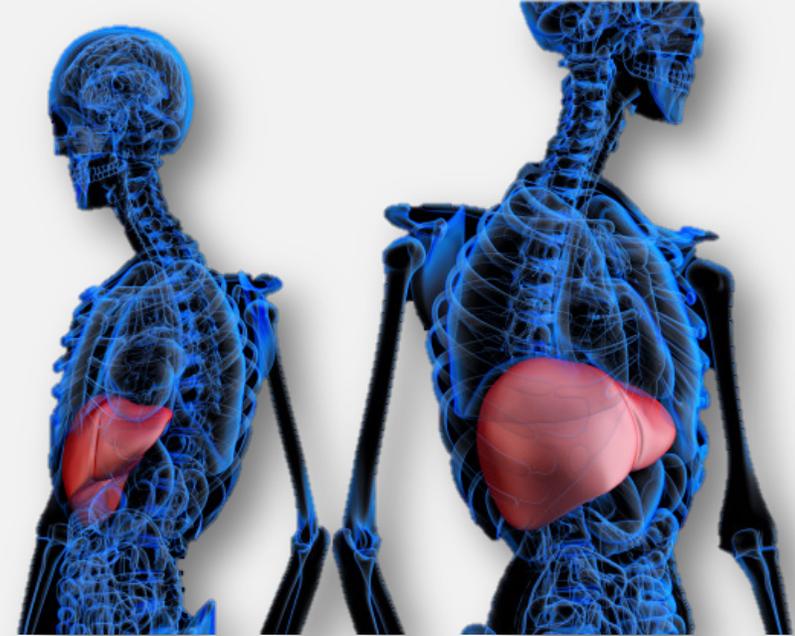
¿QUÉ CONOCEMOS?

Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante



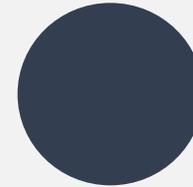
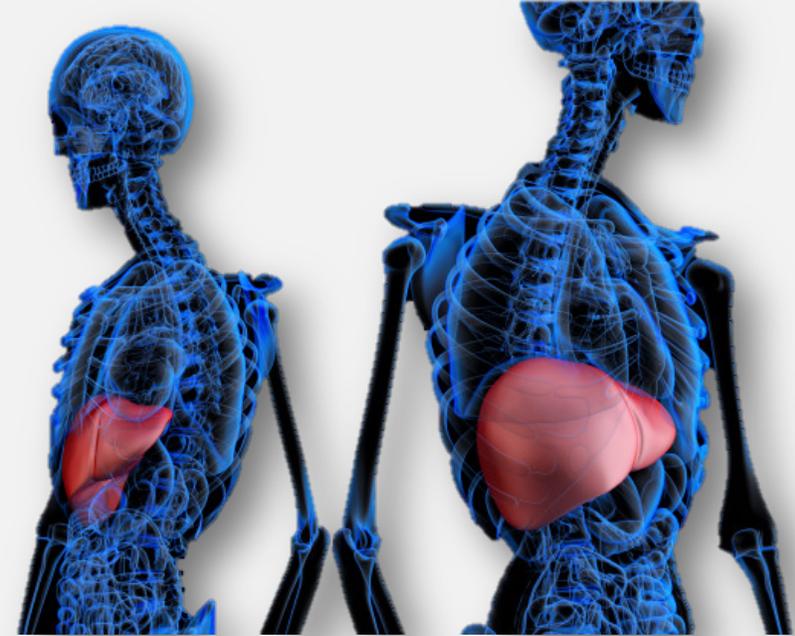
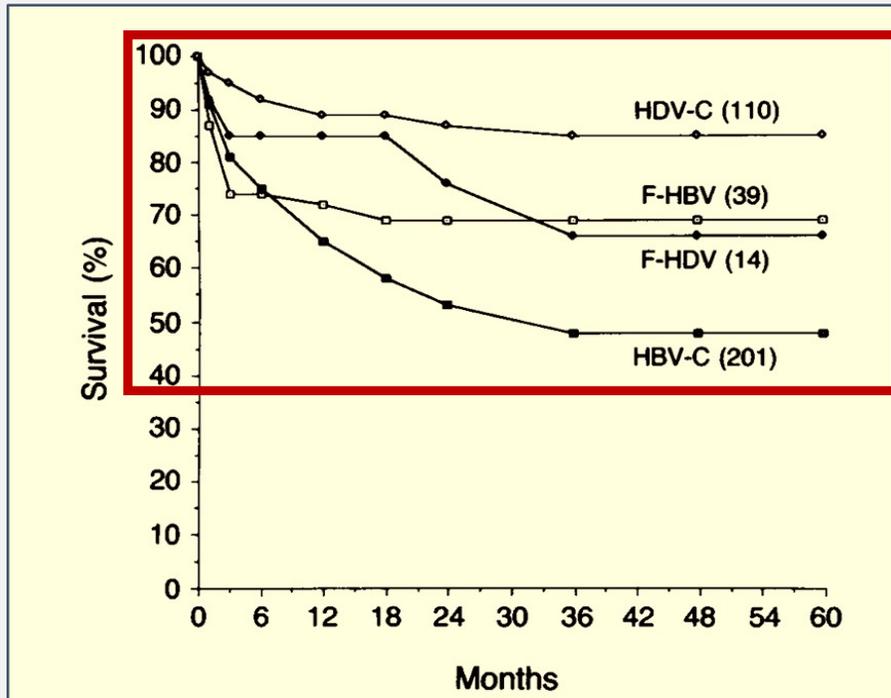
¿QUÉ CONOCEMOS?

Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante



¿QUÉ CONOCEMOS?

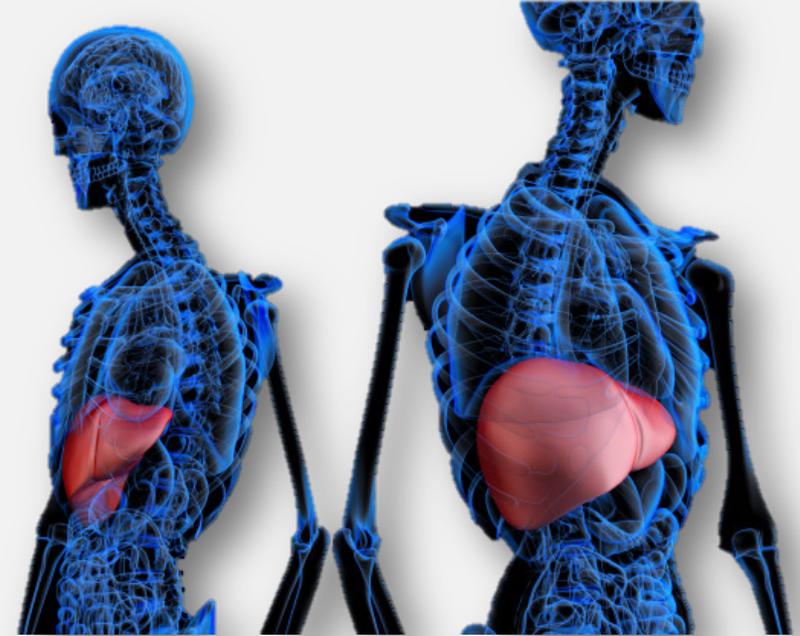
Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante



¿QUÉ CONOCEMOS?

Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

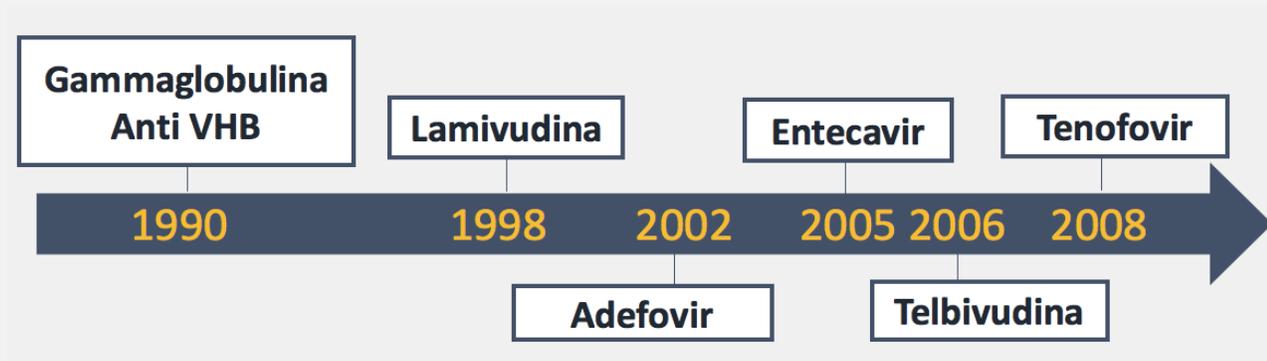
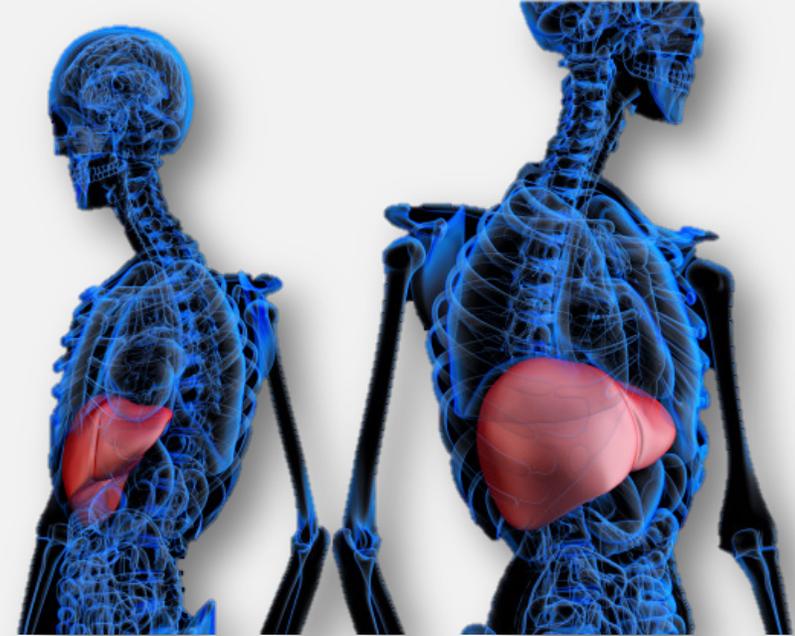
DOS HITOS: El uso de la **gammaglobulina anti-VHB** para la prevención de la recurrencia y la aparición de **antivirales análogos de los nucleos(t)idos**



¿QUÉ CONOCEMOS?

Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

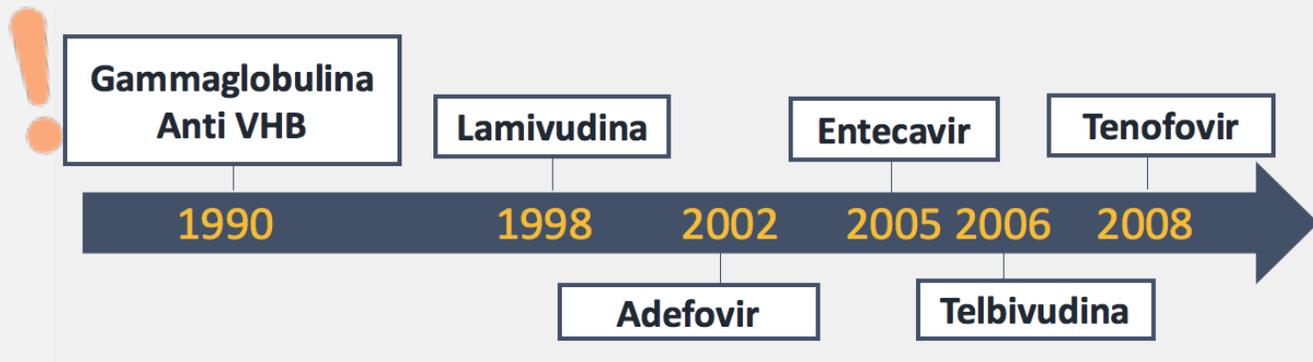
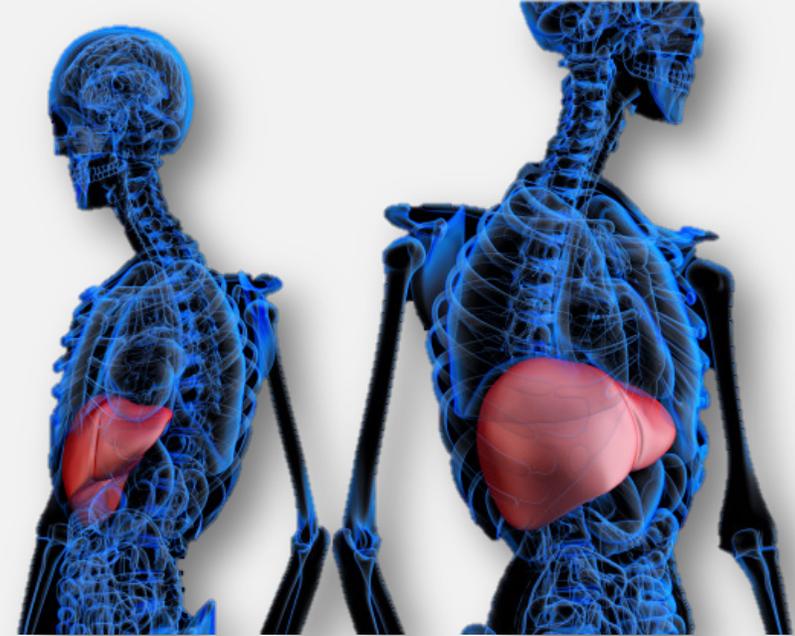
DOS HITOS: El uso de la **gammaglobulina anti-VHB** para la prevención de la recurrencia y la aparición de **antivirales análogos de los nucleos(t)idos**



¿QUÉ CONOCEMOS?

Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

DOS HITOS: El uso de la **gammaglobulina anti-VHB** para la prevención de la recurrencia y la aparición de **antivirales análogos de los nucleos(t)idos**

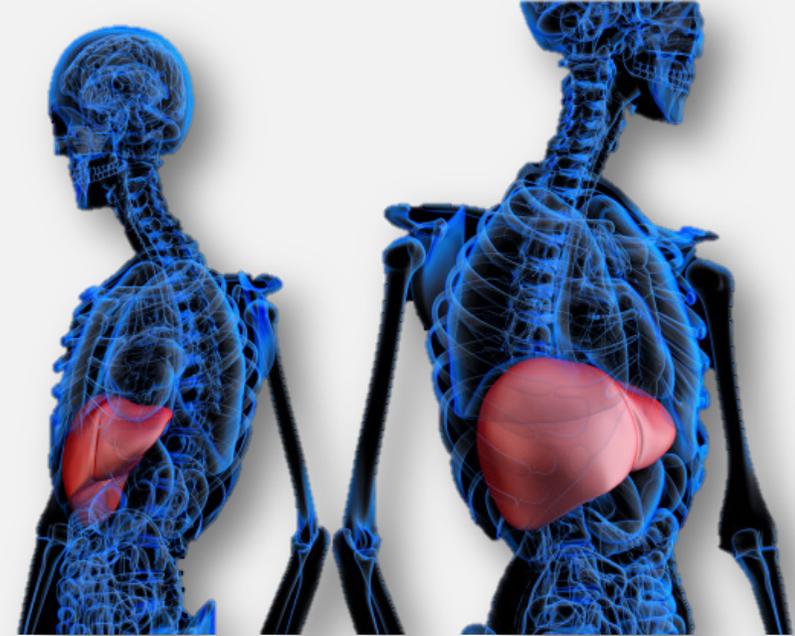


¿QUÉ CONOCEMOS?

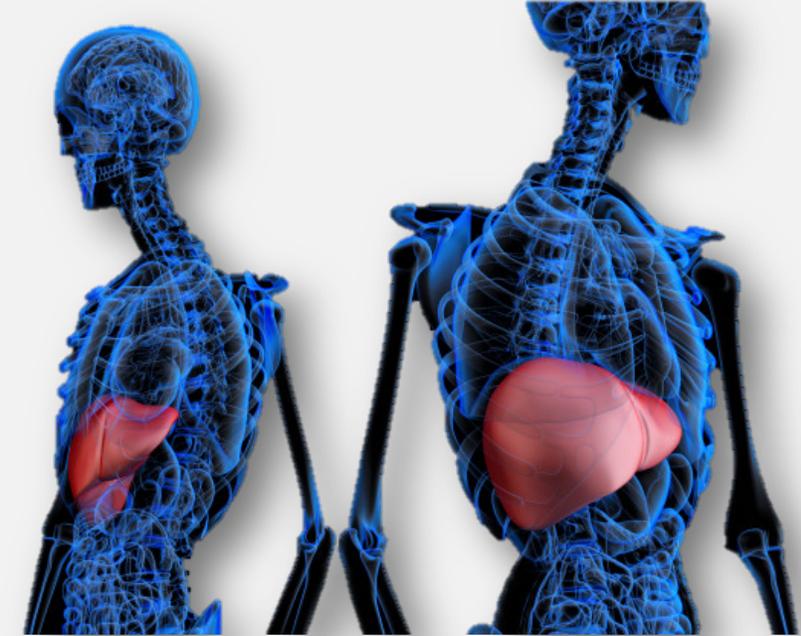
Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

DOS HITOS: El uso de la **gammaglobulina anti-VHB** para la prevención de la recurrencia y la aparición de **antivirales análogos de los nucleos(t)idos**

La **terapia combinada** de gammaglobulina anti-VHB + antivirales análogos de los nucleos(t)idos demostró lograr un **descenso en las tasas de recidiva de la infección a un 6-10%** frente a un 80% previo



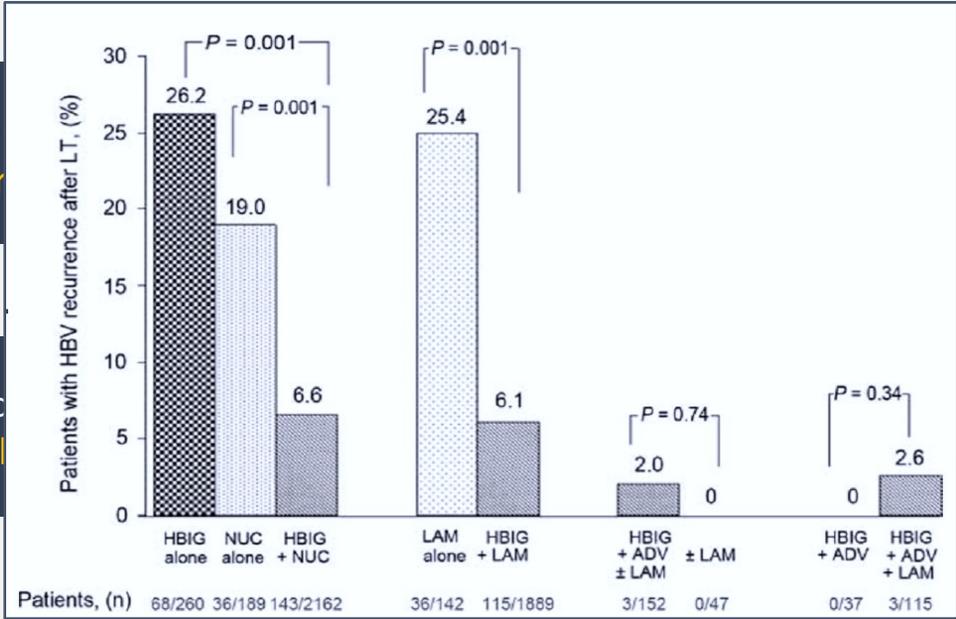
¿QUÉ CONOCEMOS?



Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

DOS HITOS: El uso de la aparición de **antivir**

La terapia combinada con lograr un **descenso en**

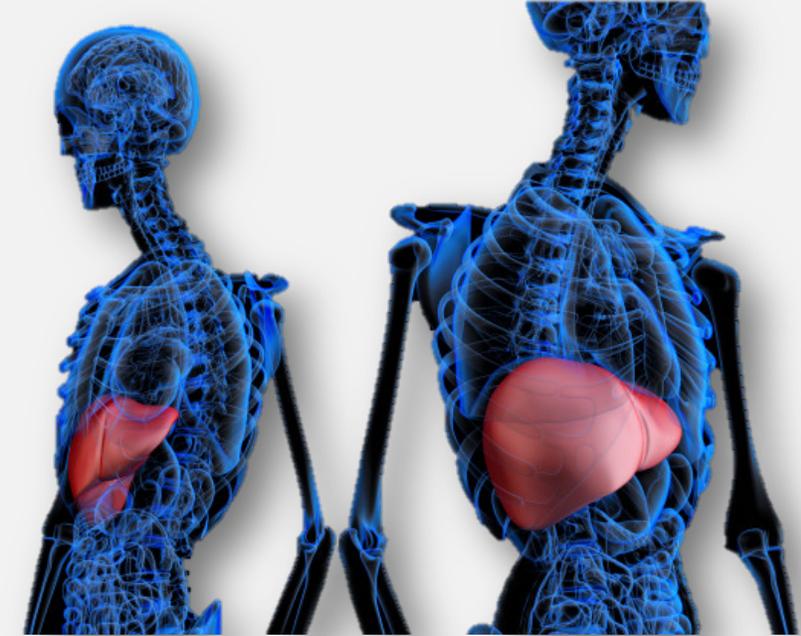


recurrencia y

nucleós(t)idos demostró 0% previo



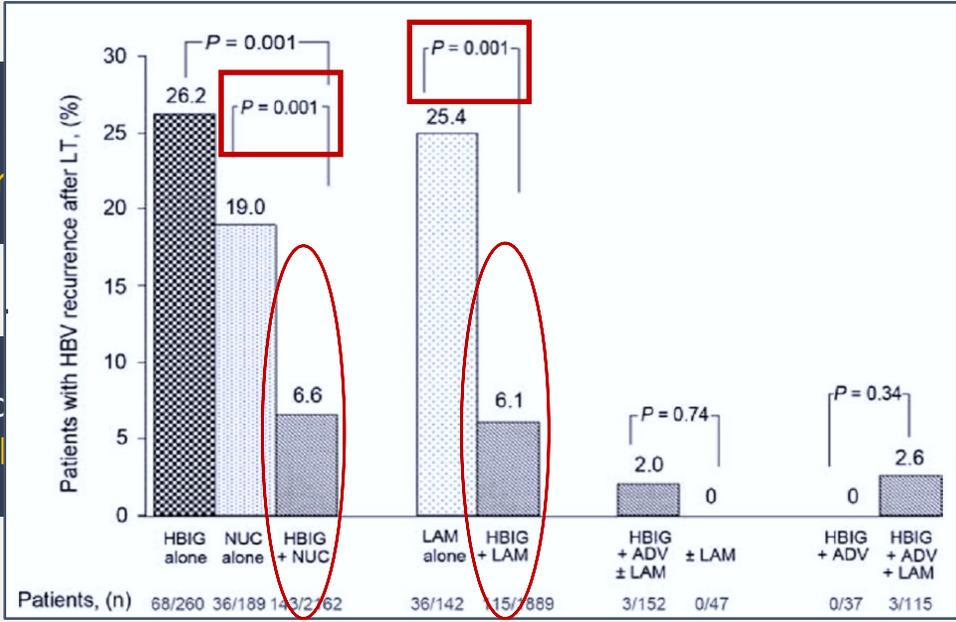
¿QUÉ CONOCEMOS?



Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

DOS HITOS: El uso de la aparición de **antivir**

La terapia combinada logró un **descenso en**



recurrencia y

nucleós(t)idos demostró 0% previo



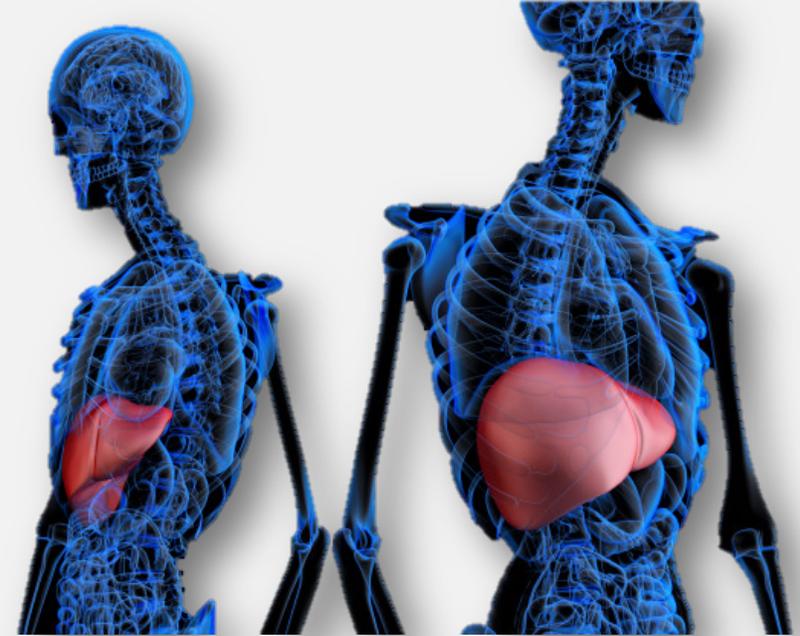
¿QUÉ CONOCEMOS?

Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

DOS HITOS: El uso de la **gammaglobulina anti-VHB** para la prevención de la recurrencia y la aparición de **antivirales análogos de los nucleos(t)idos**

La **terapia combinada** de gammaglobulina anti-VHB + antivirales análogos de los nucleos(t)idos demostró lograr un **descenso en las tasas de recidiva de la infección a un 6-10%** frente a un 80% previo

Actualmente se proponen **nuevos regímenes profilácticos libres de Ig anti-VHB o con pautas cortas** de la misma, seguidos de tratamiento en **monoterapia con antivirales de tercera generación (ETV/TDF)**



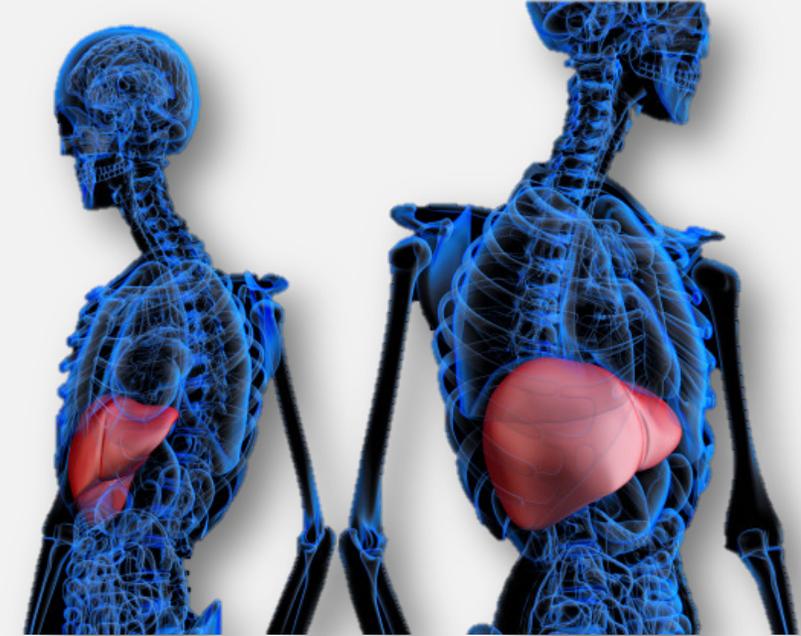
¿QUÉ CONOCEMOS?

Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recidiva y rápida evolución a hepatitis colestásica fibrosante

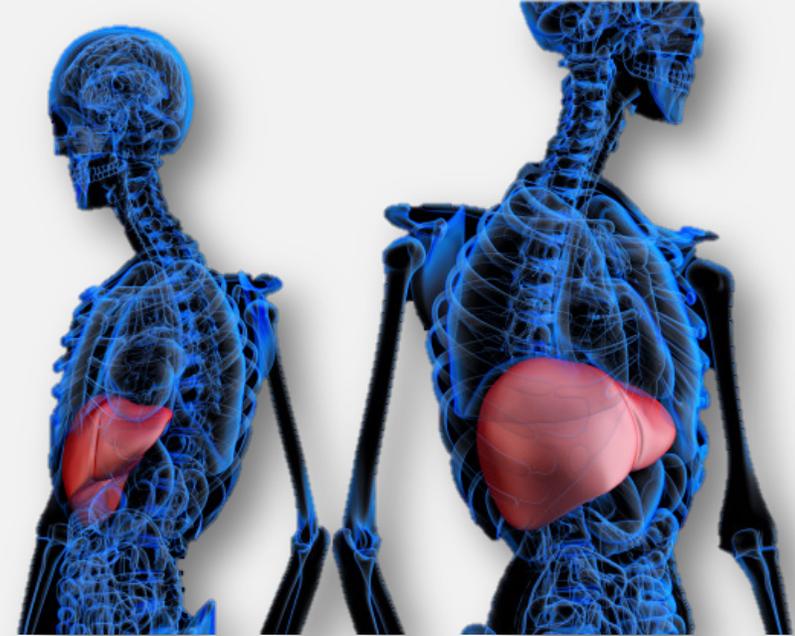
DOS HITOS: El uso de la **gammaglobulina anti-VHB** para la prevención de la recurrencia y la aparición de **antivirales análogos de los nucleos(t)idos**

La **terapia combinada** de gammaglobulina anti-VHB + antivirales análogos de los nucleos(t)idos demostró lograr un **descenso en las tasas de recidiva de la infección a un 6-10%** frente a un 80% previo

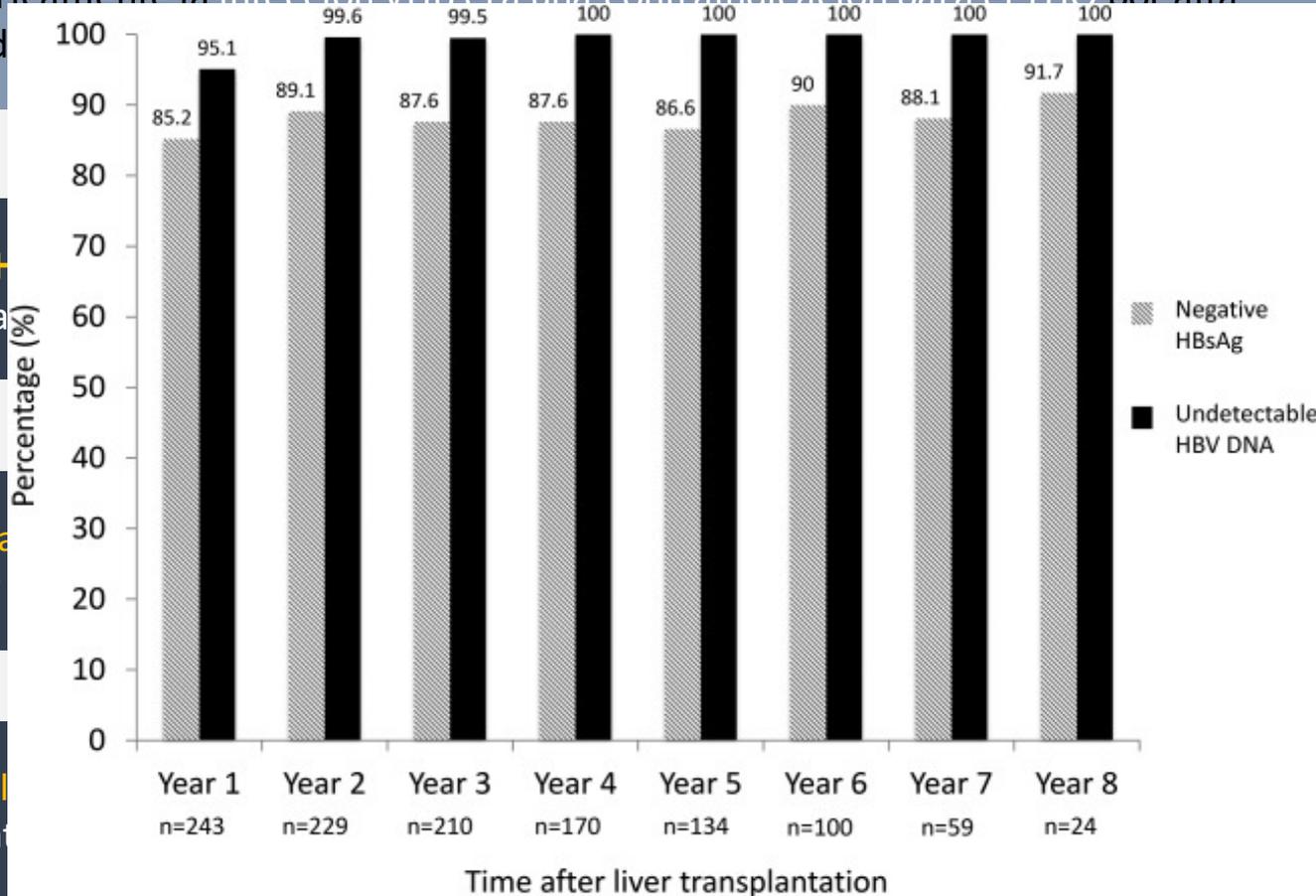
Actualmente se proponen **nuevos regímenes profilácticos libres de Ig anti-VHB o con pautas cortas** de la misma, seguidos de tratamiento en **monoterapia con antivirales de tercera generación (ETV/TDF)**



¿QUÉ CONOCEMOS?



Históricamente la infección VHB era una contraindicación para el THO por alta tasa de recurrencia



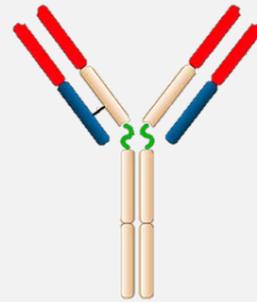
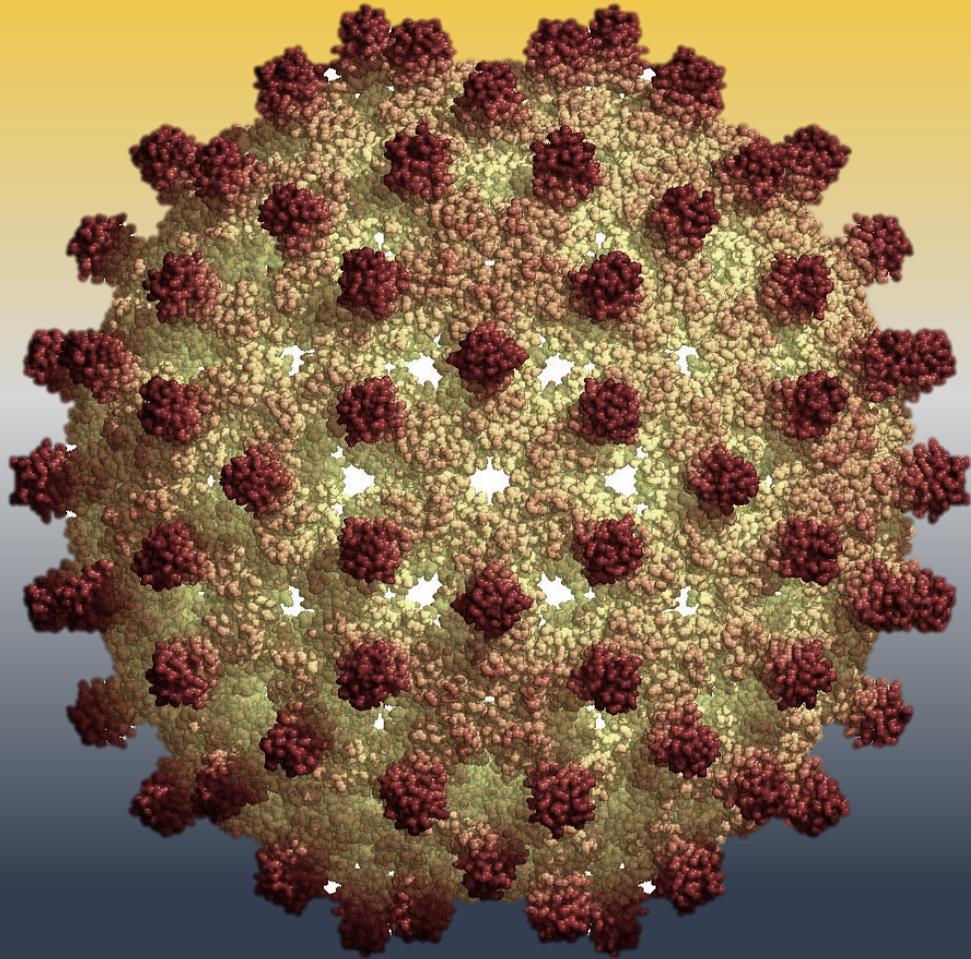
encia y



(ti)dos demostró
evio

utas cortas de la misma, seguidos

HIPÓTESIS



La monoterapia con antivirales de 3^o generación, tras la retirada de la Ig anti-VHB, es eficaz evitando la recurrencia de la infección VHB en pacientes THO.



MATERIAL Y MÉTODOS

PROYECTO GRAVITY

*(retirada de la **G**ammaglobulina y **R**ecidiva **V**HB en pacientes **T**rasplantados hepáticos)*



PROYECTO GRAVITY

*(retirada de la **G**ammaglobulina y **R**ecidiva **VHB** en pacientes **T**rasplantados hepáticos)*

Estudio nacional, unicéntrico, observacional, retrospectivo, realizado sobre la cohorte de pacientes THO seguidos en el Hospital General Universitario de Alicante



1 Hospital Terciario
Enero 1995 - Julio de 2018

PROYECTO GRAVITY

(retirada de la **G**ammaglobulina y **R**ecidiva **VHB** en pacientes **T**rasplantados hepáticos)

Estudio nacional, unicéntrico, observacional, retrospectivo, realizado sobre la cohorte de pacientes THO seguidos en el Hospital General Universitario de Alicante



1 Hospital Terciario
Enero 1995 - Julio de 2018

Objetivos:

- Evaluar la recidiva VHB post-THO en los pacientes tratados con antivirales de 3^o generación tras la retirada de la gammaglobulina (*CV detectable, HBs Ag +*)

PROYECTO GRAVITY

(retirada de la **G**ammaglobulina y **R**ecidiva **VHB** en pacientes **T**rasplantados hepáticos)

Estudio nacional, unicéntrico, observacional, retrospectivo, realizado sobre la cohorte de pacientes THO seguidos en el Hospital General Universitario de Alicante



1 Hospital Terciario
Enero 1995 - Julio de 2018

Objetivos:

- Evaluar la recidiva VHB post-THO en los pacientes tratados con antivirales de 3ª generación tras la retirada de la gammaglobulina (*CV detectable, HBs Ag +*)

Estudiar:

- El porcentaje de pacientes que mantienen la terapia combinada con Ig anti-VBH

PROYECTO GRAVITY

(retirada de la **G**ammaglobulina y **R**ecidiva **VHB** en pacientes **T**rasplantados hepáticos)

Estudio nacional, unicéntrico, observacional, retrospectivo, realizado sobre la cohorte de pacientes THO seguidos en el Hospital General Universitario de Alicante



1 Hospital Terciario
Enero 1995 - Julio de 2018

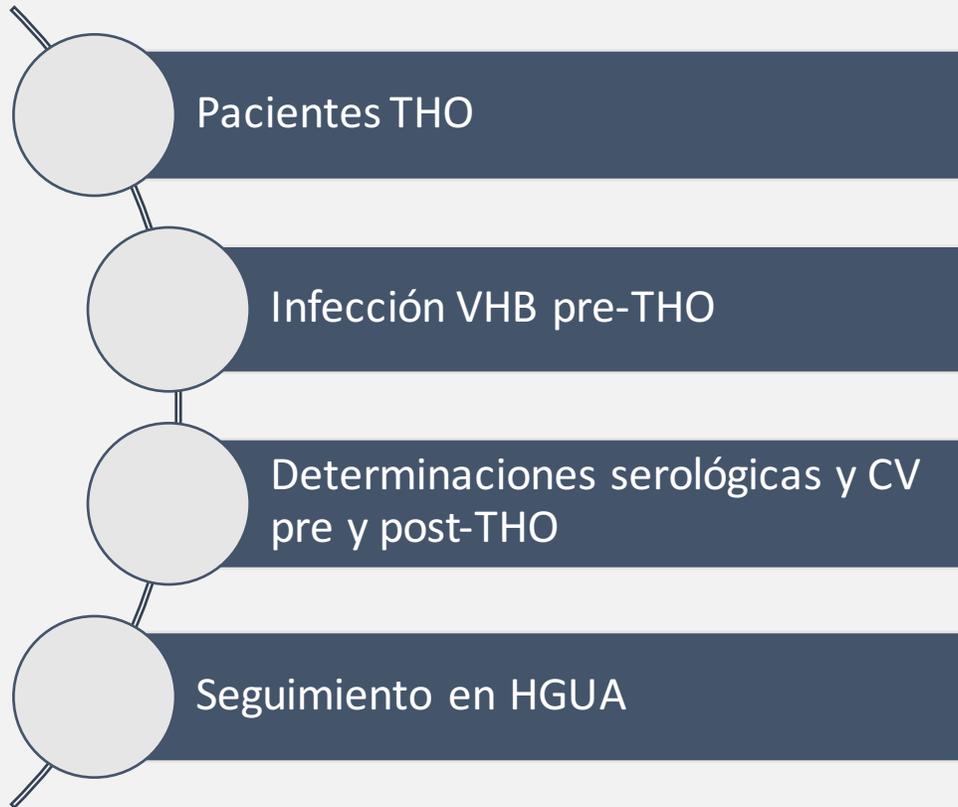
Objetivos:

- Evaluar la recidiva VHB post-THO en los pacientes tratados con antivirales de 3ª generación tras la retirada de la gammaglobulina (*CV detectable, HBs Ag +*)

Estudiar:

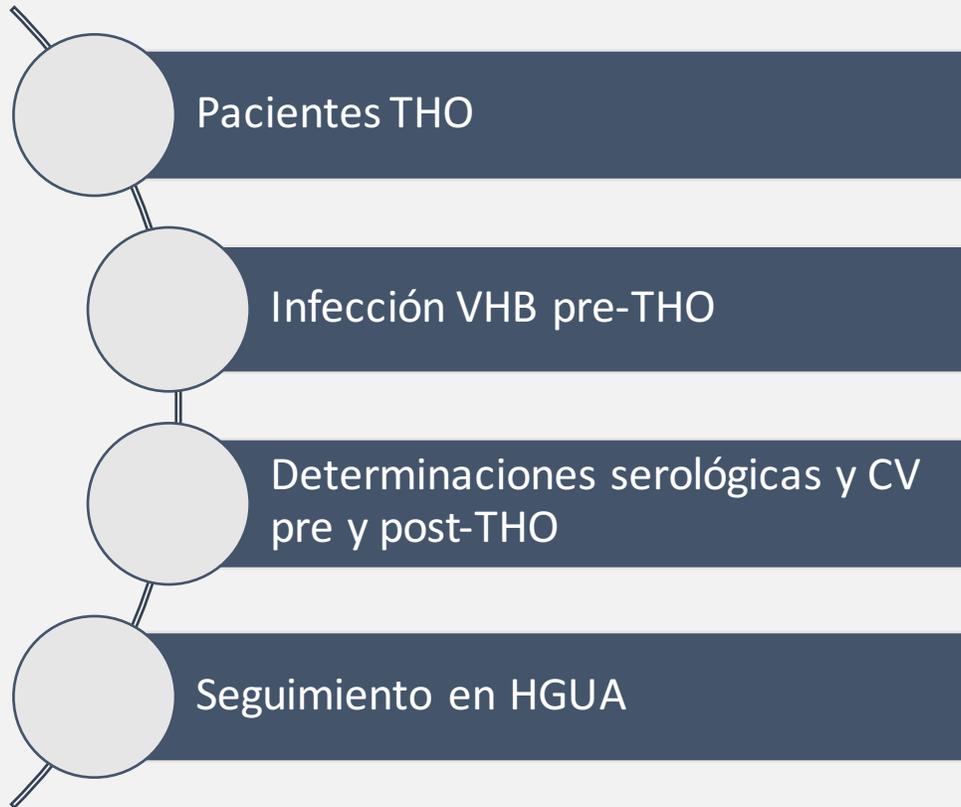
- El porcentaje de pacientes que mantienen la terapia combinada con Ig anti-VBH
- Comparar las diferencias entre la terapia combinada y la monoterapia con ETV/TDF (tras la suspensión de la Ig anti-VHB)

SELECCIÓN DE PACIENTES



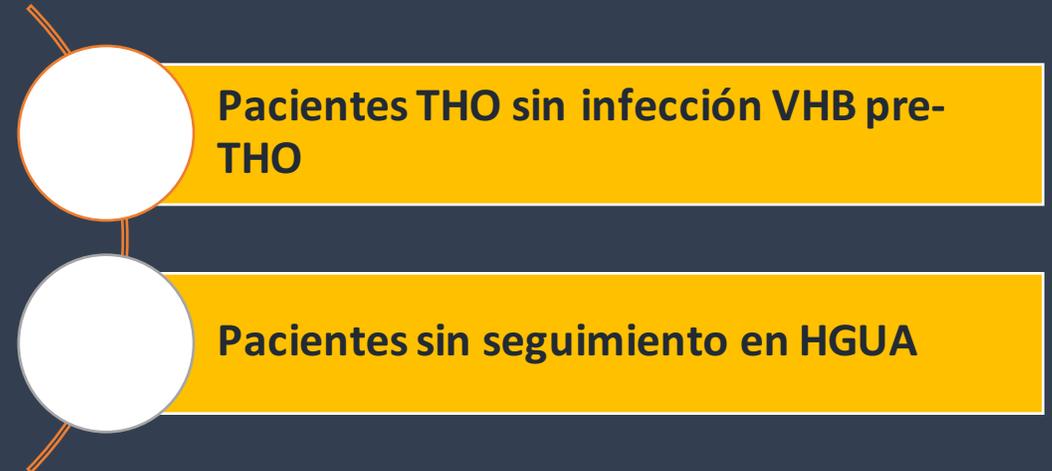
CRITERIOS DE INCLUSIÓN

SELECCIÓN DE PACIENTES



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN



CENTROS TRASPLANTADORES Comunidad Valenciana



Único centro con trasplante
hepático **hasta 2012**

CENTROS TRASPLANTADORES Comunidad Valenciana



Trasplante hepático en
H. General de Alicante
*(centro trasplantador desde
2012)*

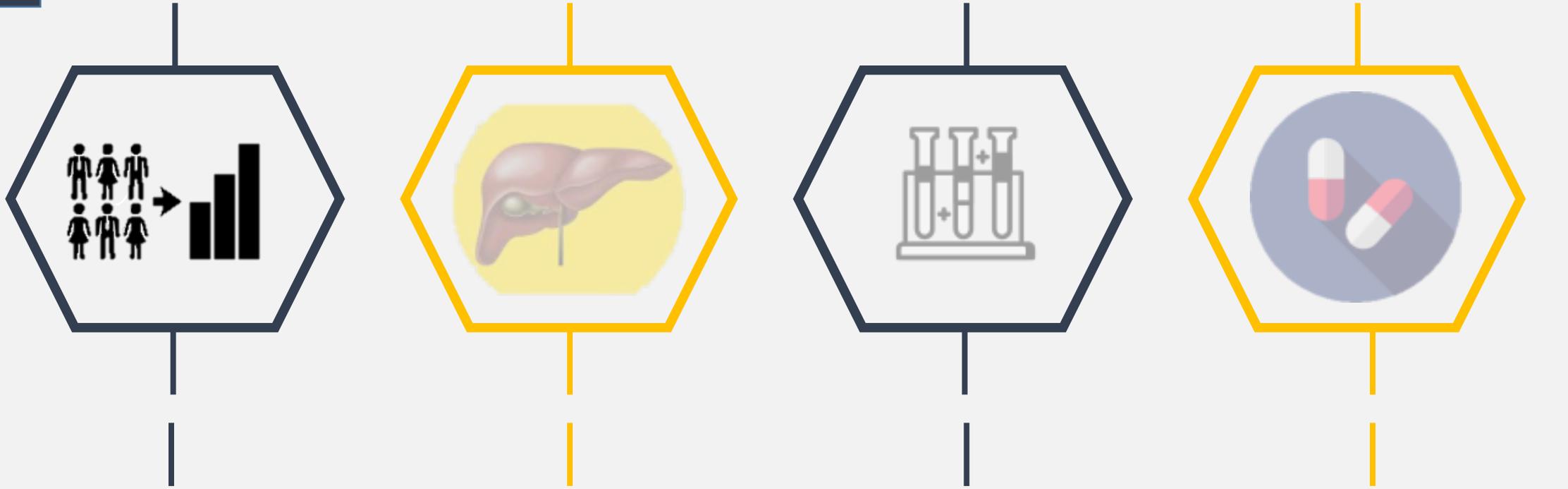


Único centro con trasplante
hepático **hasta 2012**



Seguimiento de pacientes THO
**H. General de Alicante +
H. de la Fe**

VARIABLES



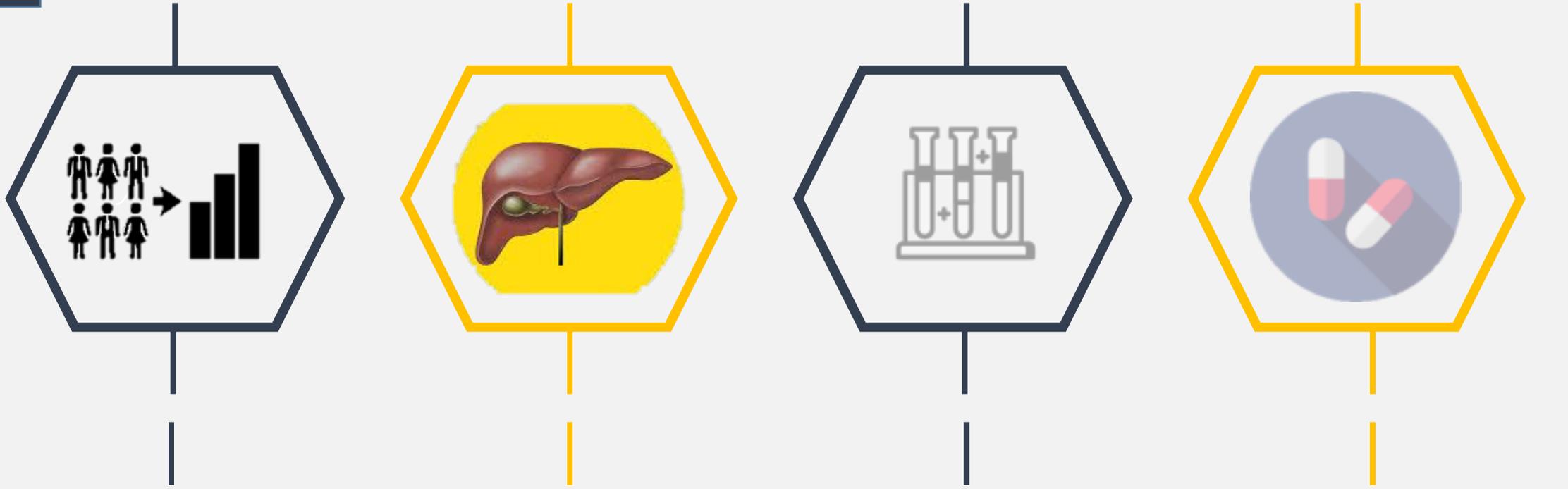
Características demográficas

Función hepática, coinfecciones, OH, HCC

Serologías y CV (pre y post-THO)

Tratamientos

VARIABLES



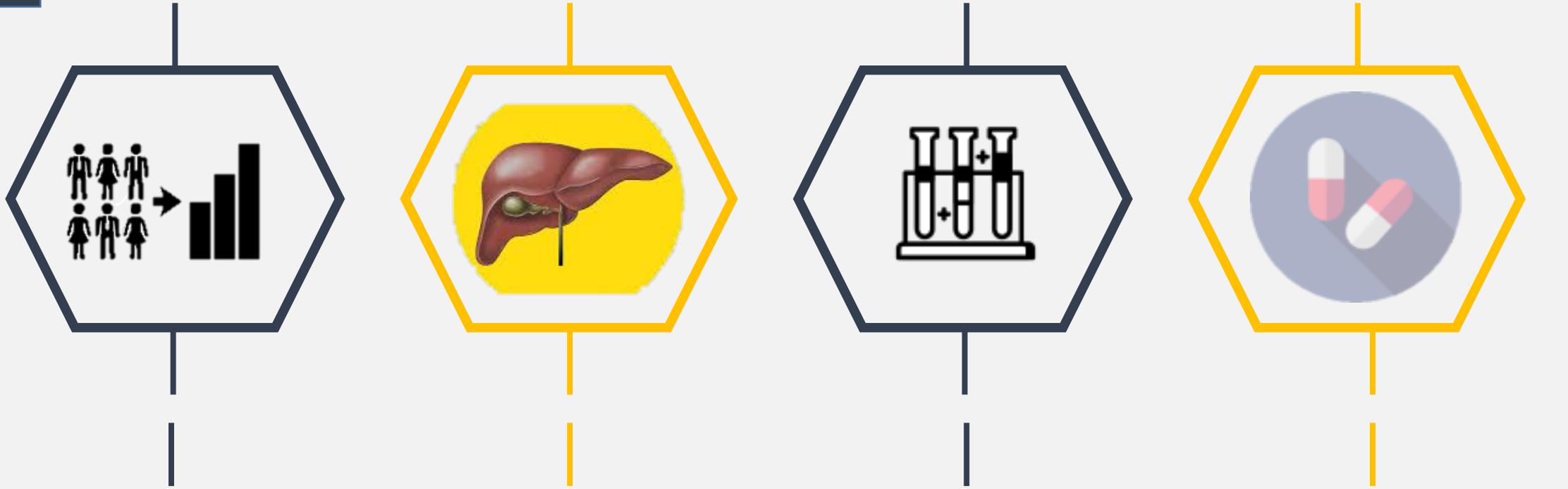
Características demográficas

Función hepática, coinfecciones, OH, HCC

Serologías y CV (pre y post-THO)

Tratamientos

VARIABLES



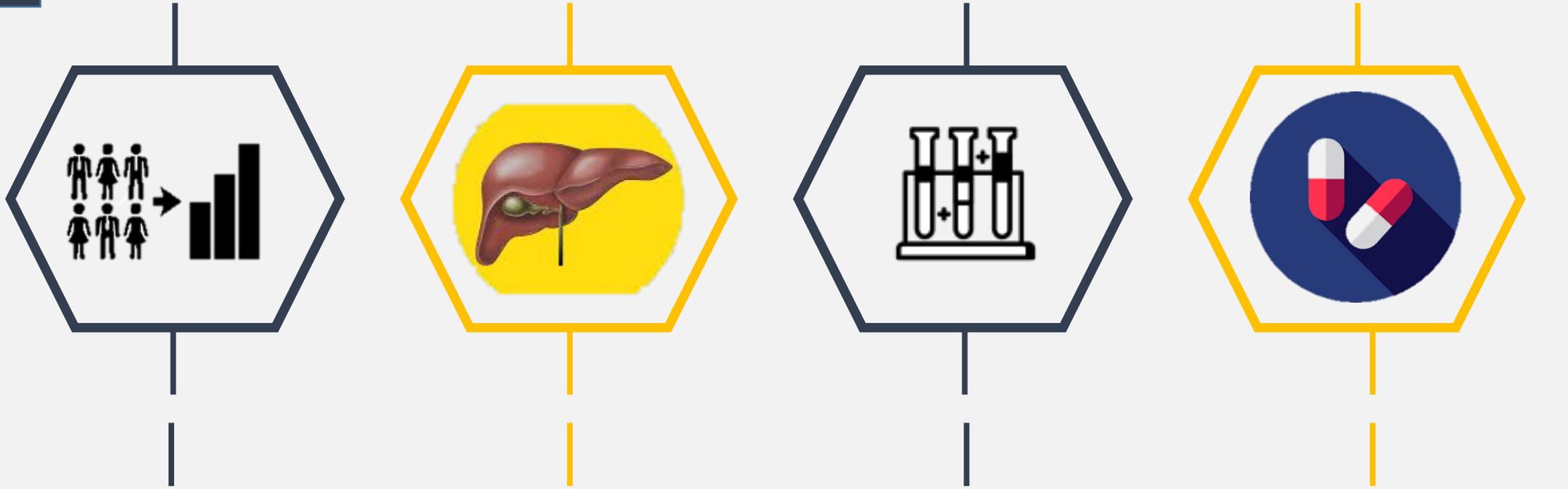
Características demográficas

Función hepática, coinfecciones, OH, HCC

Serologías y CV (pre y post-THO)

Tratamientos

VARIABLES



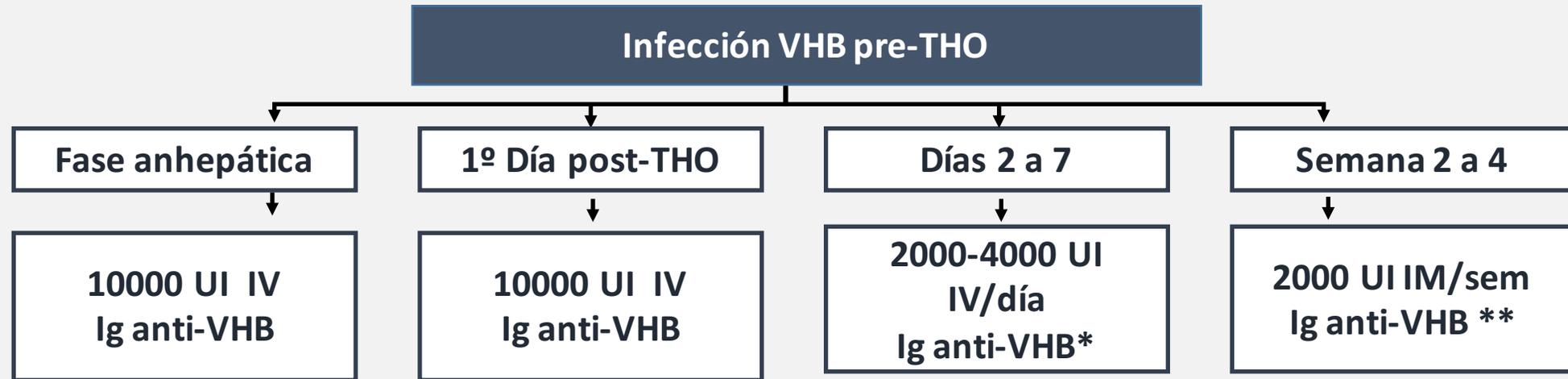
Características demográficas

Función hepática, coinfecciones, OH, HCC

Serologías y CV (pre y post-THO)

Tratamientos

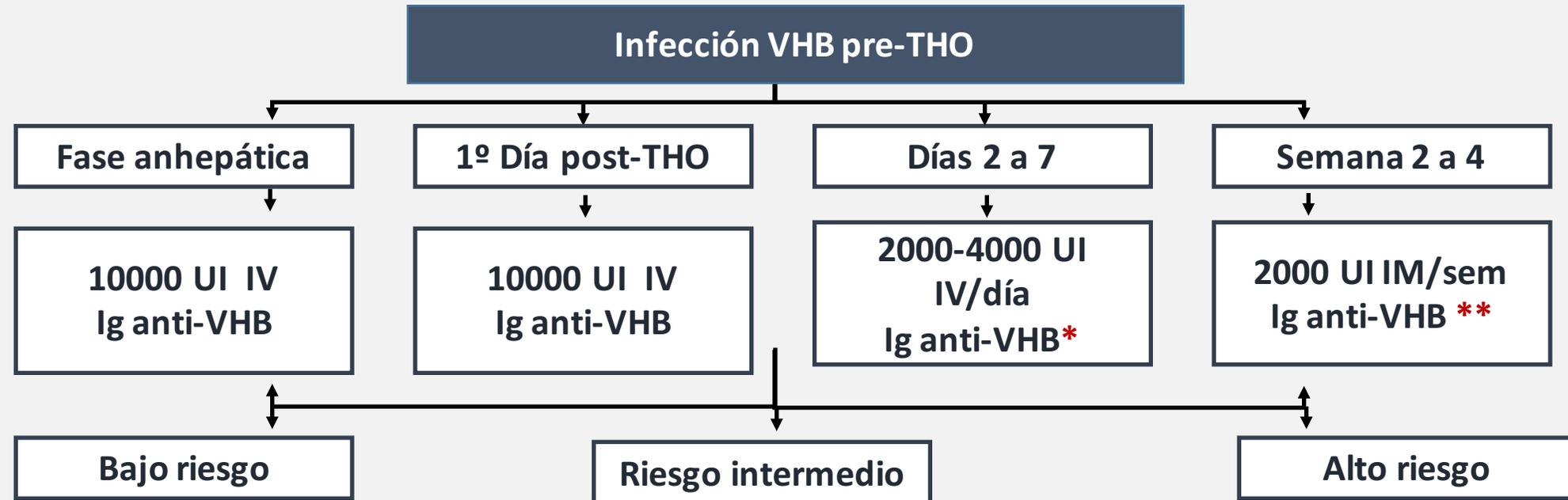
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Conseguir niveles de Anti-HBs > 500 U/L en la primera semana

** **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

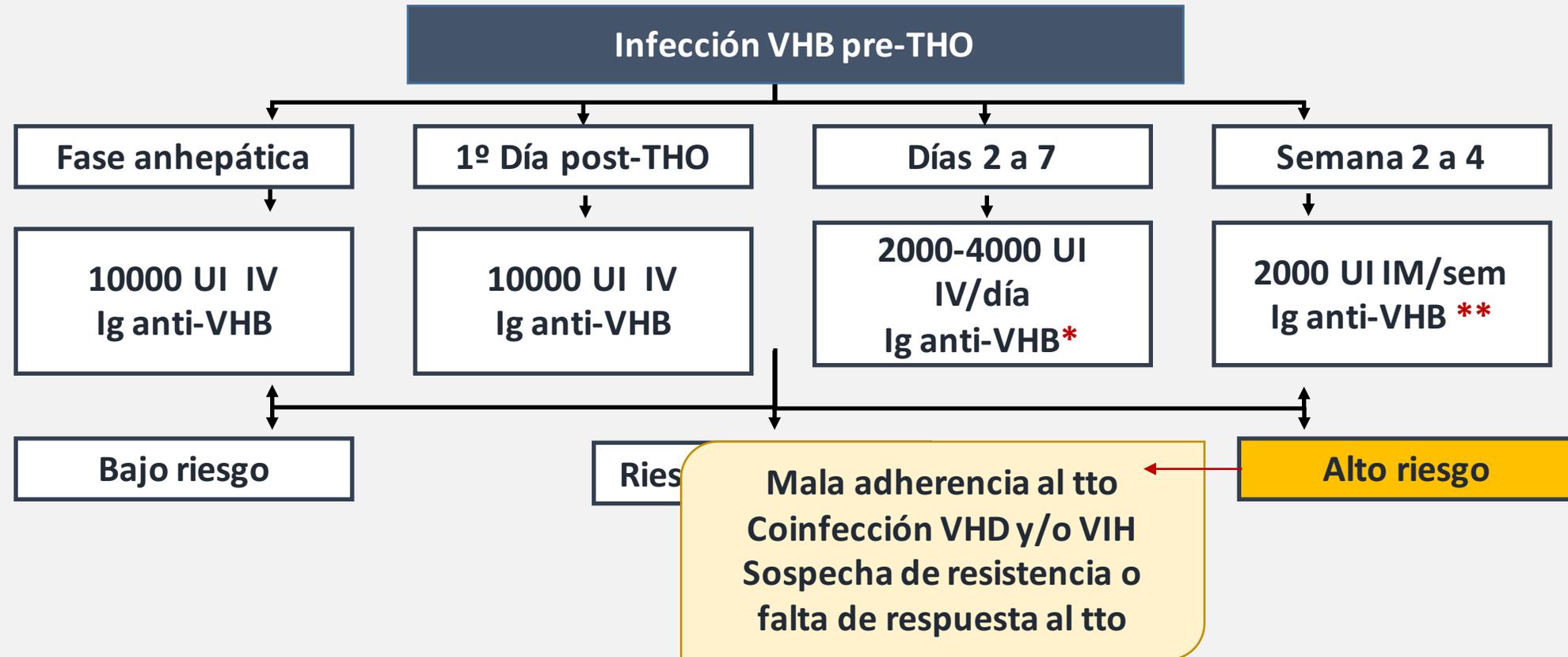
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Conseguir niveles de Anti-HBs > 500 U/L en la primera semana

** **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

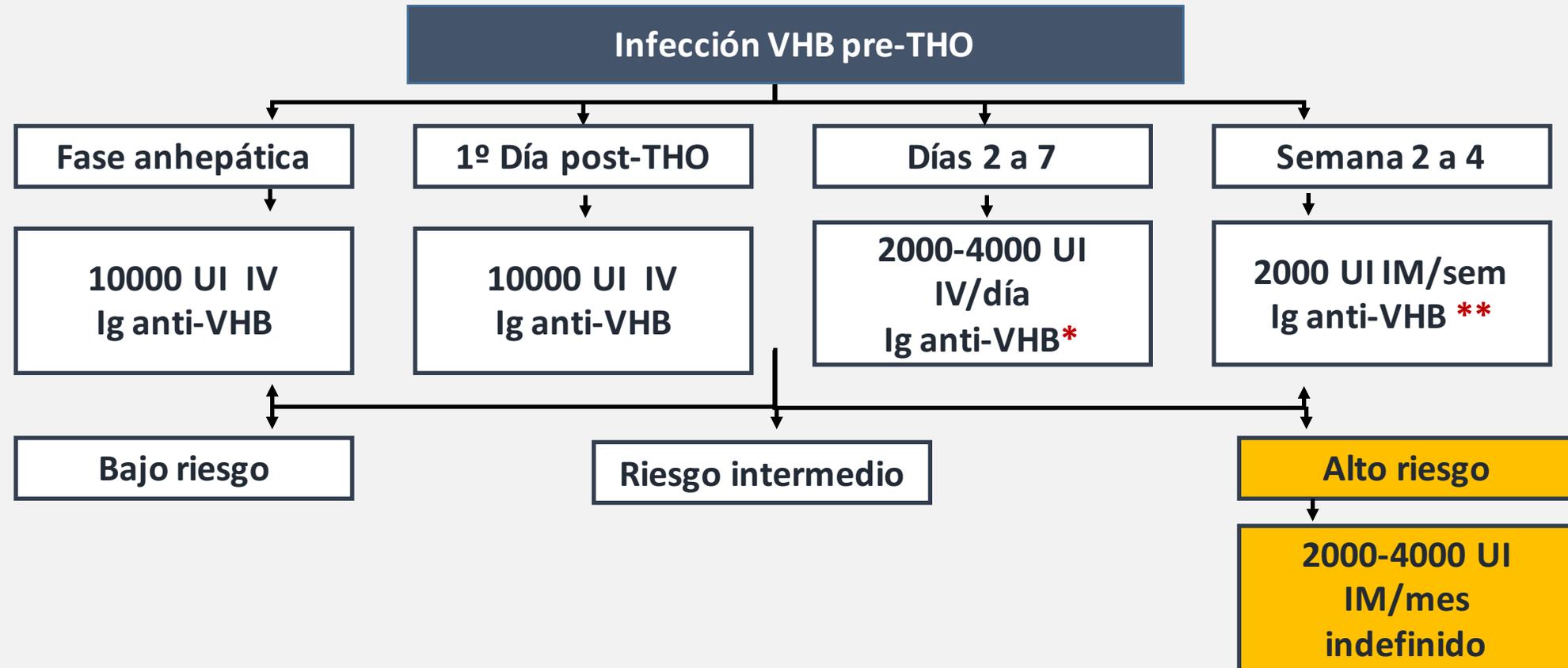
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Conseguir niveles de Anti-HBs > 500 U/L en la primera semana

** **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

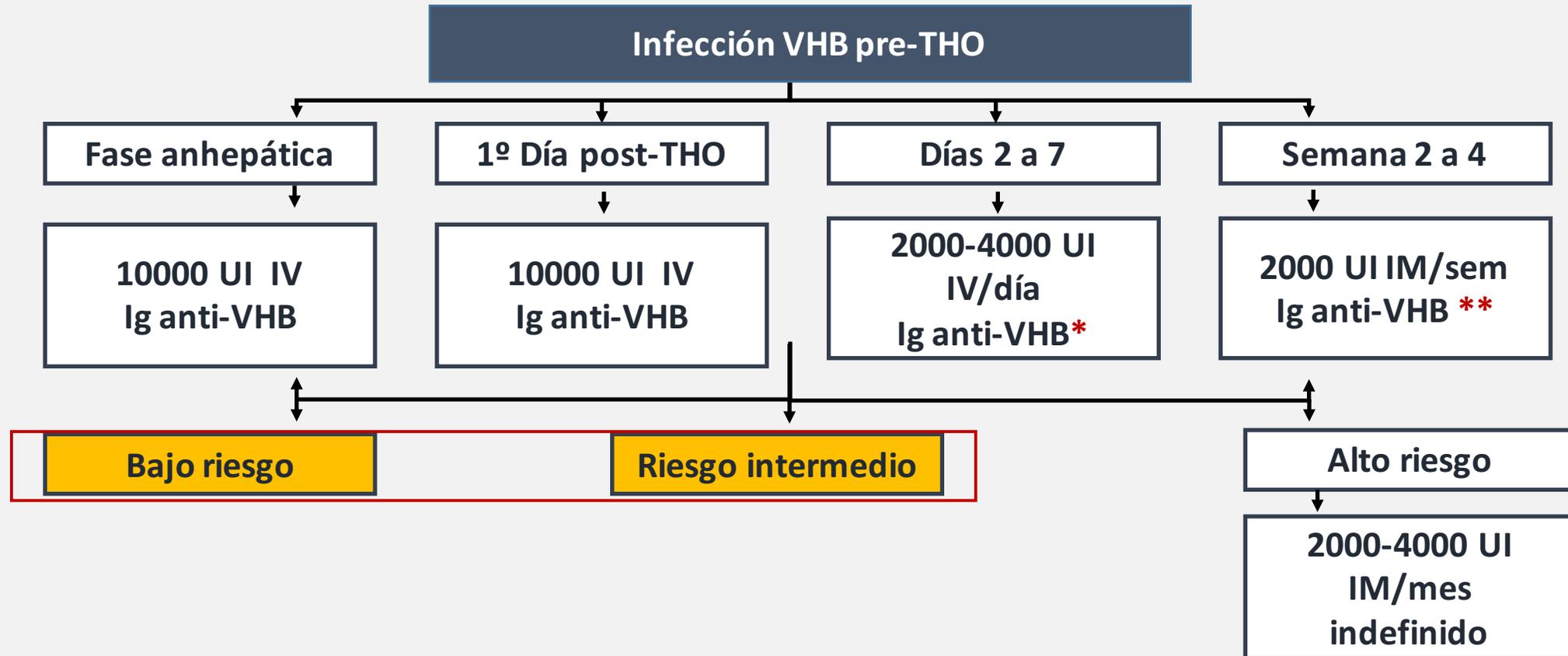
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Conseguir niveles de Anti-HBs > 500 U/L en la primera semana

** **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

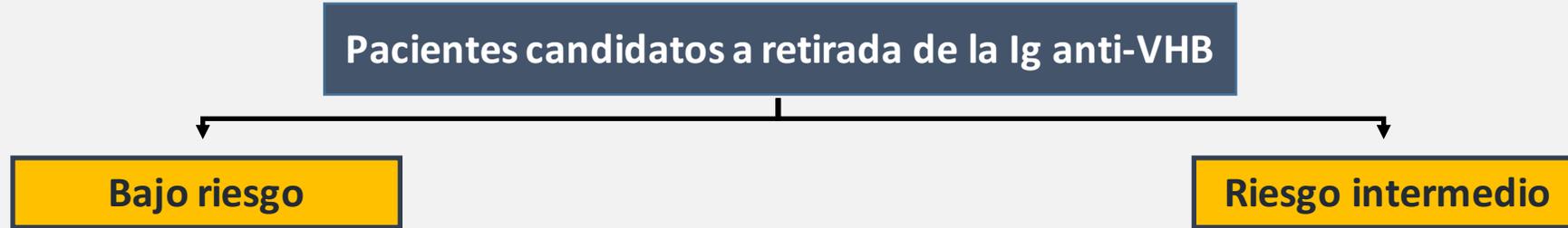
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Conseguir niveles de Anti-HBs > 500 U/L en la primera semana

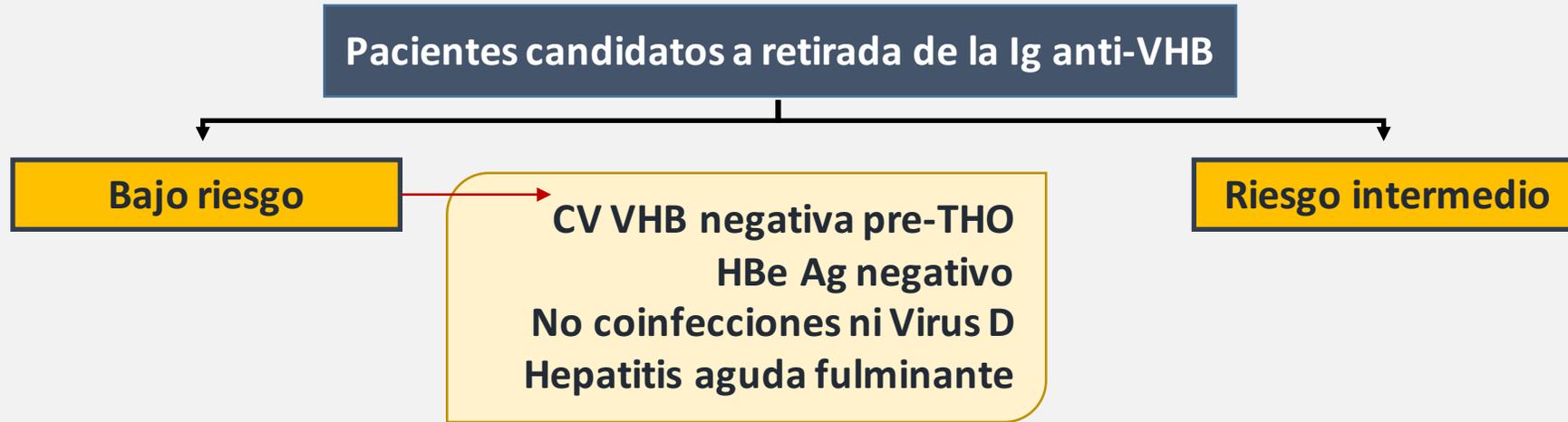
** **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



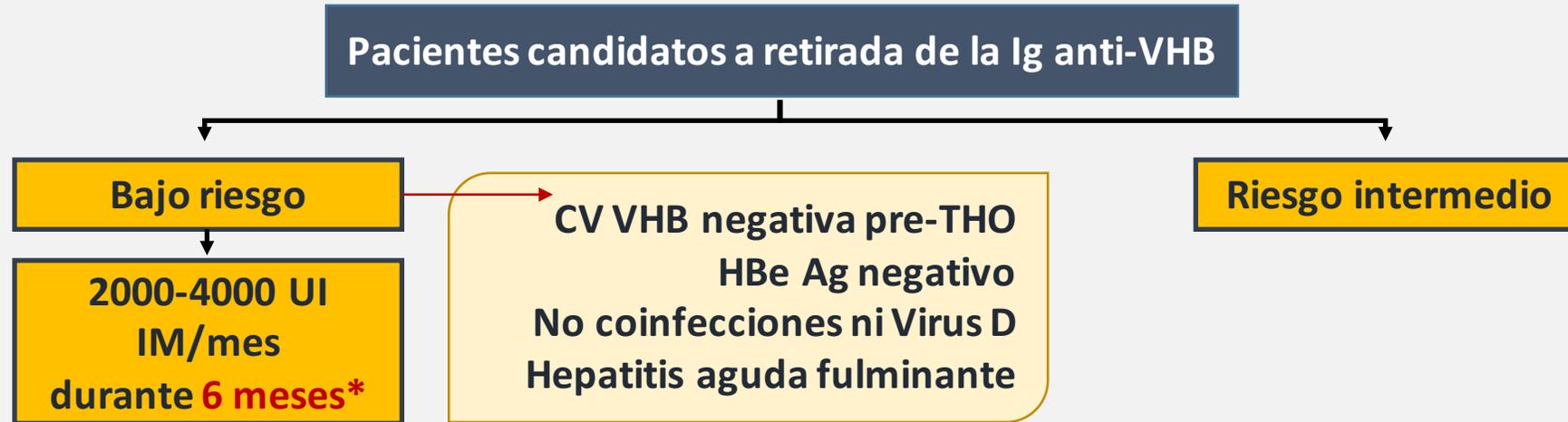
- * **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes
- ** Mínimo 3 veces al año

PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



- * **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes
- ** Mínimo 3 veces al año

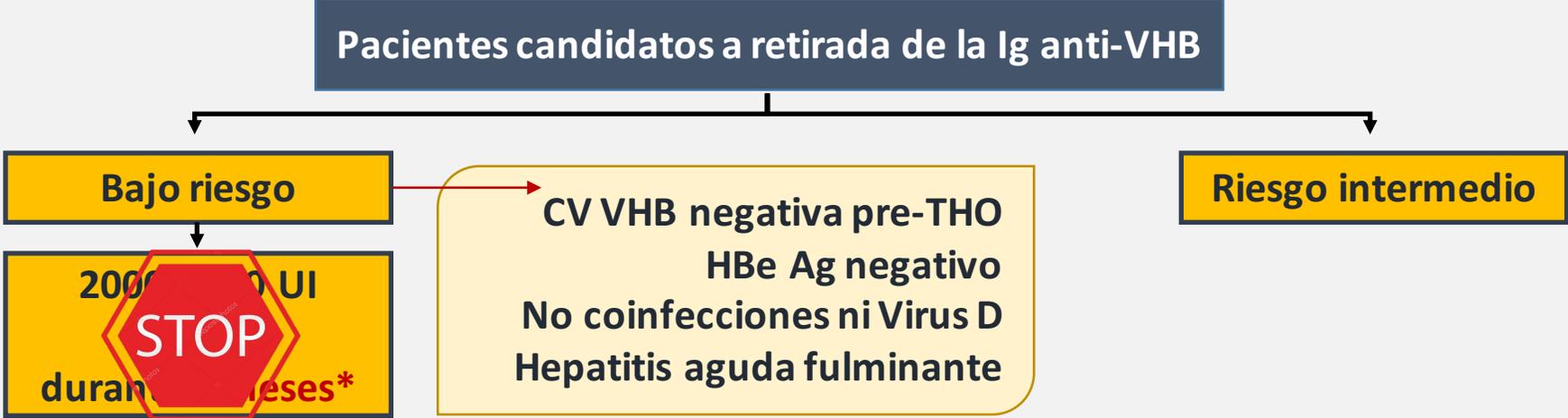
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

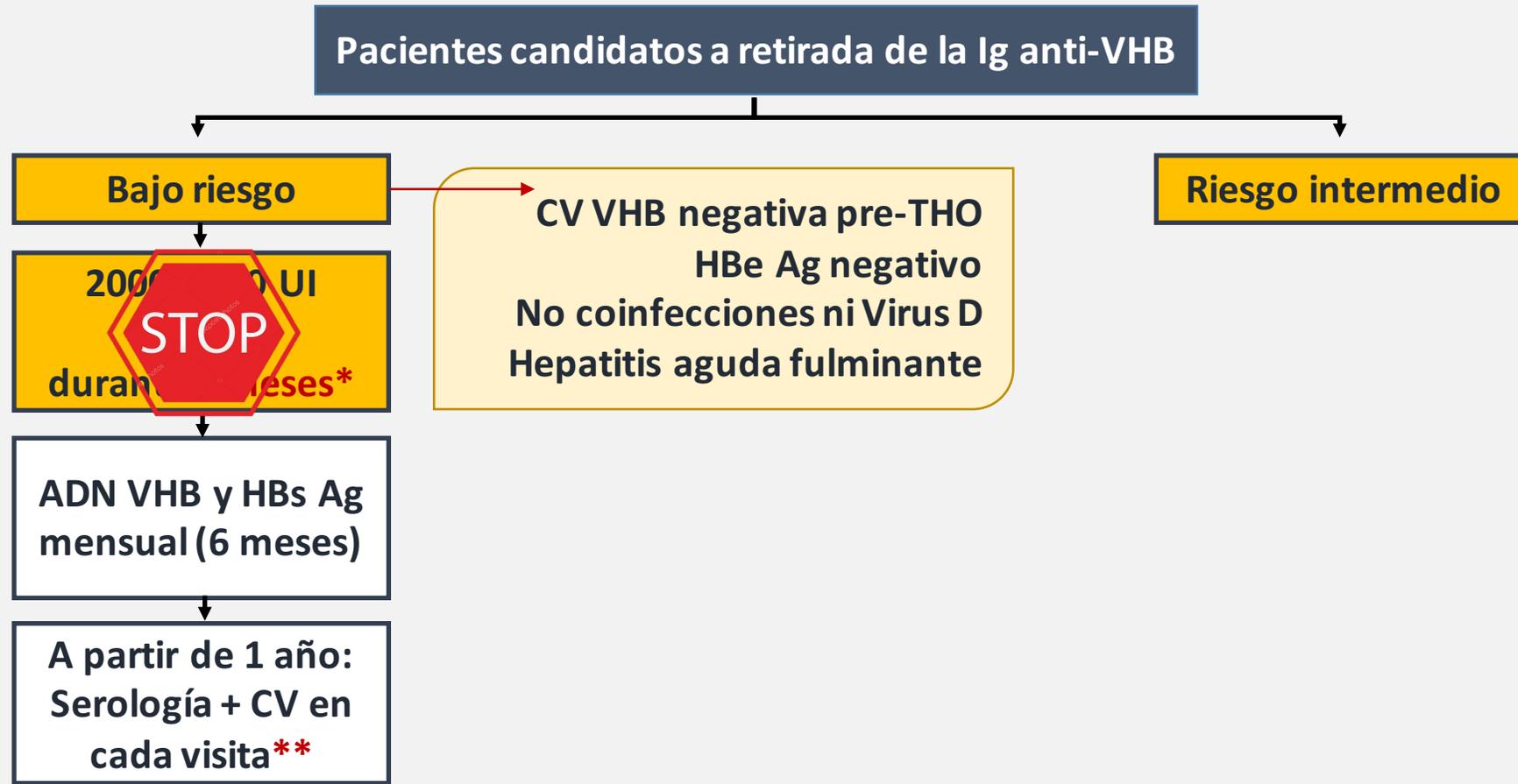
** Mínimo 3 veces al año

PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



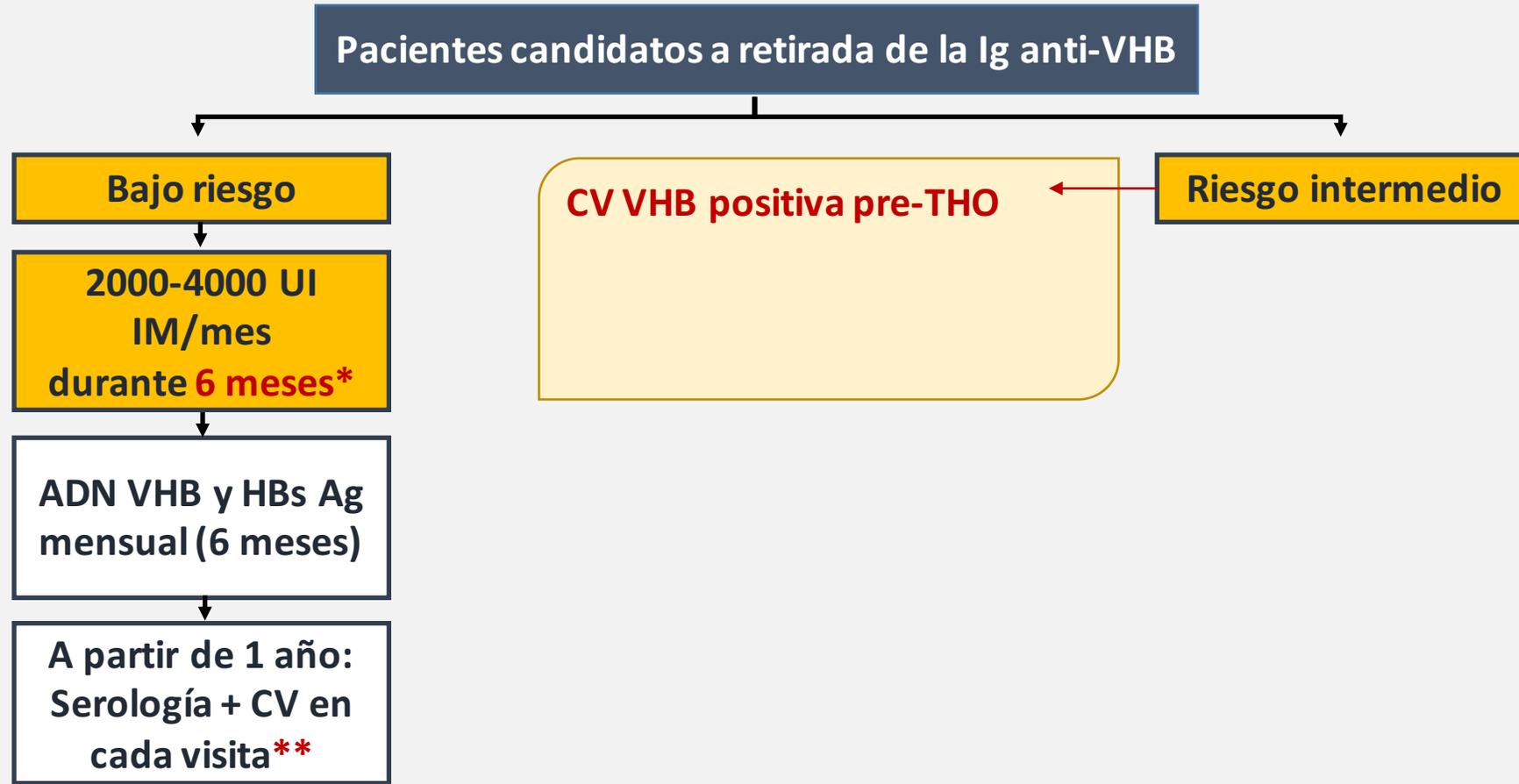
* **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes
** Mínimo 3 veces al año

PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



- * **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes
- ** Mínimo 3 veces al año

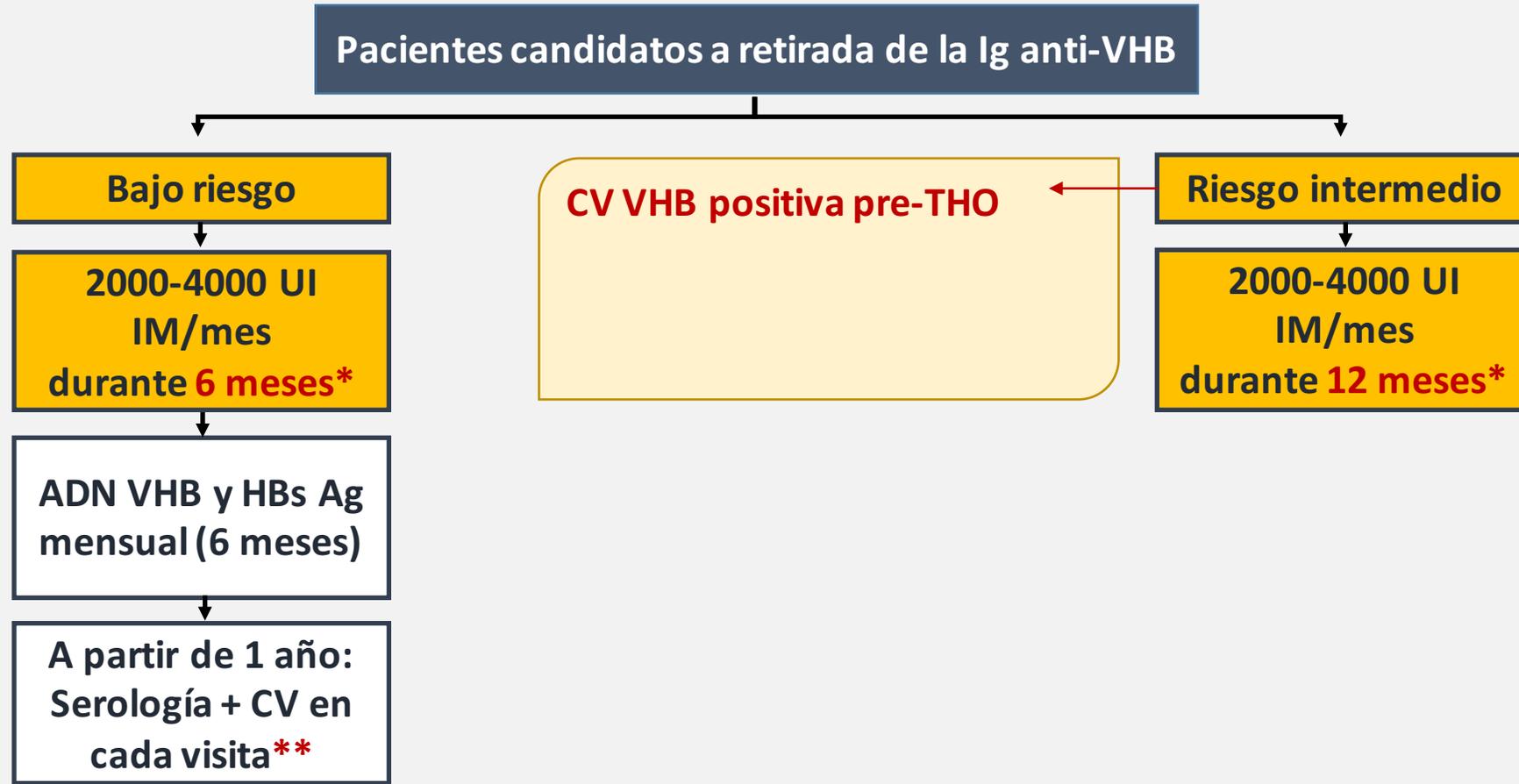
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

** Mínimo 3 veces al año

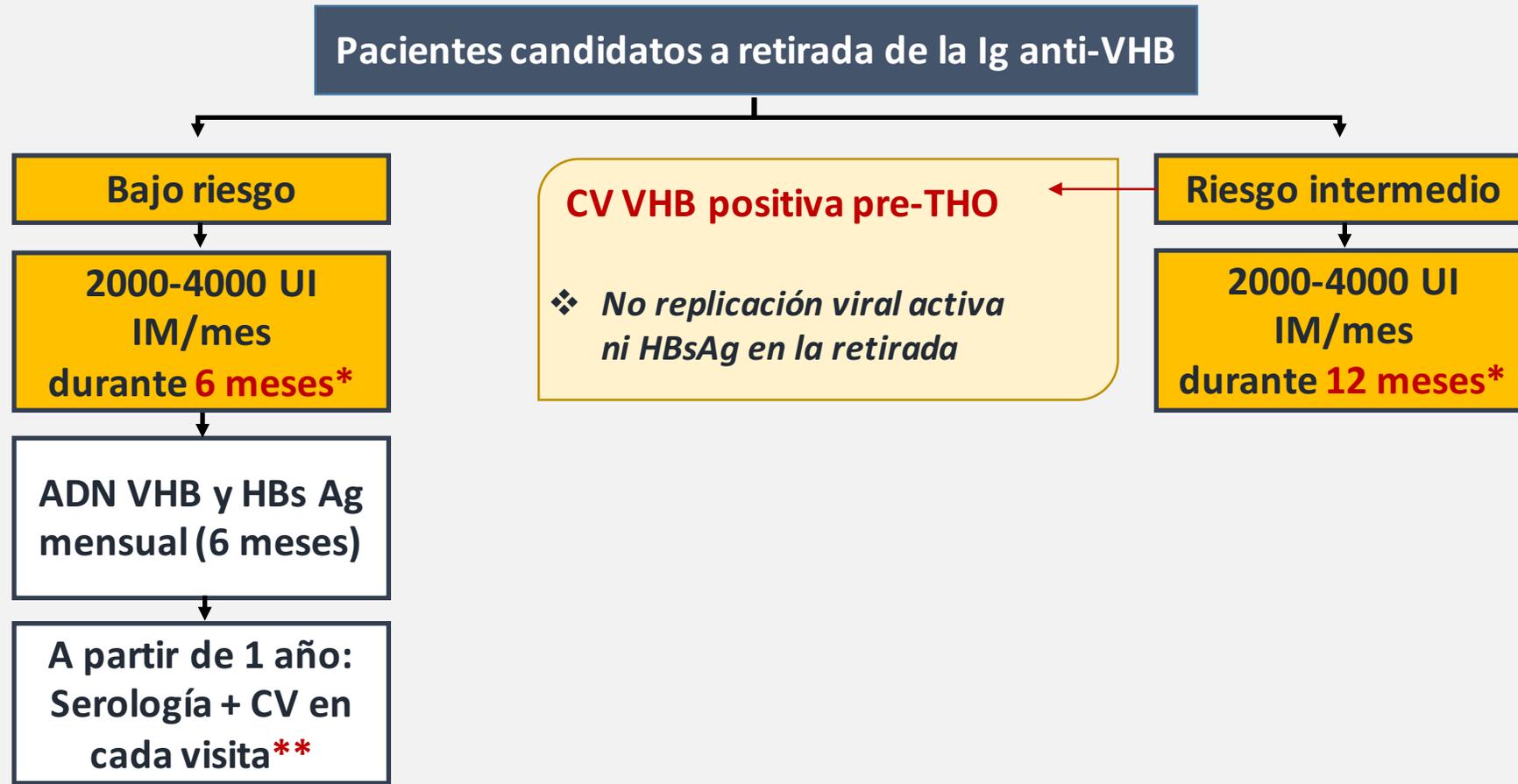
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

** Mínimo 3 veces al año

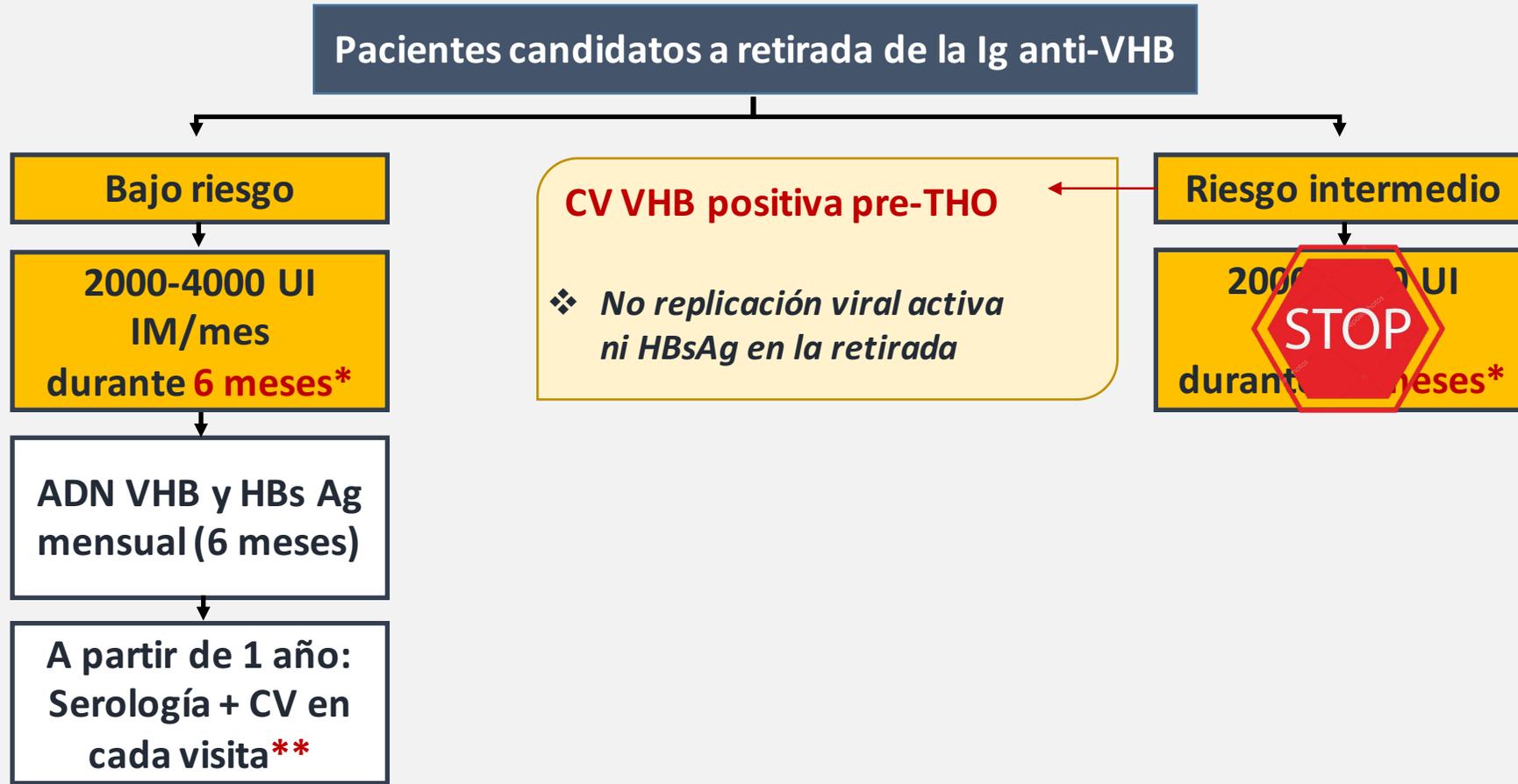
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

** Mínimo 3 veces al año

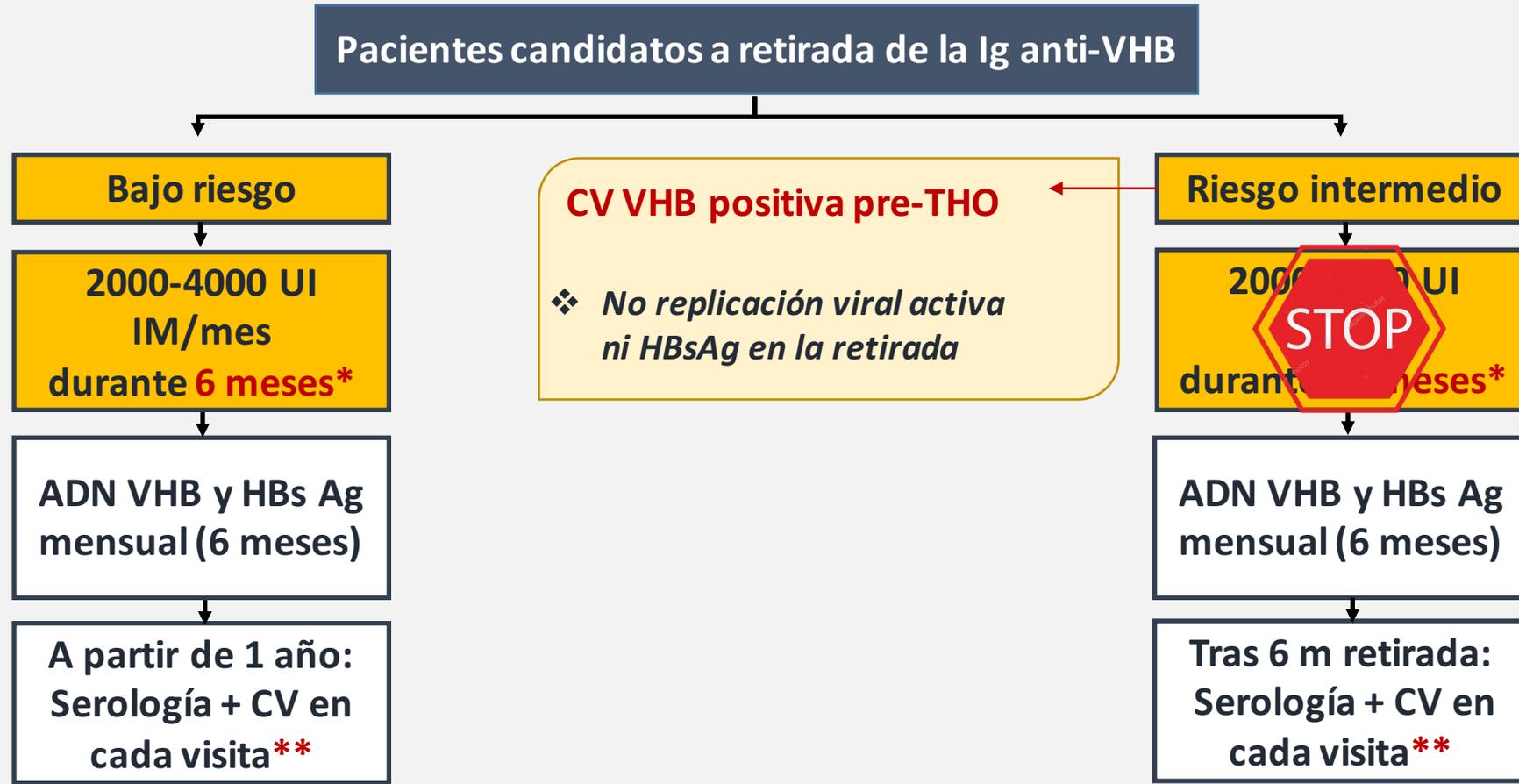
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

** Mínimo 3 veces al año

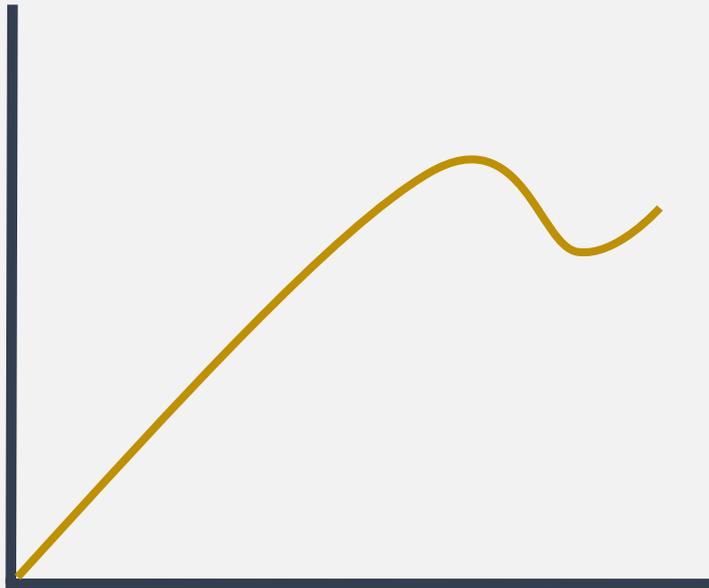
PROTOCOLO DE RETIRADA DE LA GAMMAGLOBULINA



* **Objetivo:** Mantener niveles de Anti-HBs > 100 U/L en el primer mes

** Mínimo 3 veces al año

ANÁLISIS ESTADÍSTICO



ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS

Variables cualitativas N y %

Variables cuantitativas

- Media y DE
- Mediana y rango intercuartílico

ESTADÍSTICO χ^2

- Nivel de significación $p=0.05$

RESULTADOS

RESULTADOS

Infección VHB
pre-THO

29 pacientes incluidos

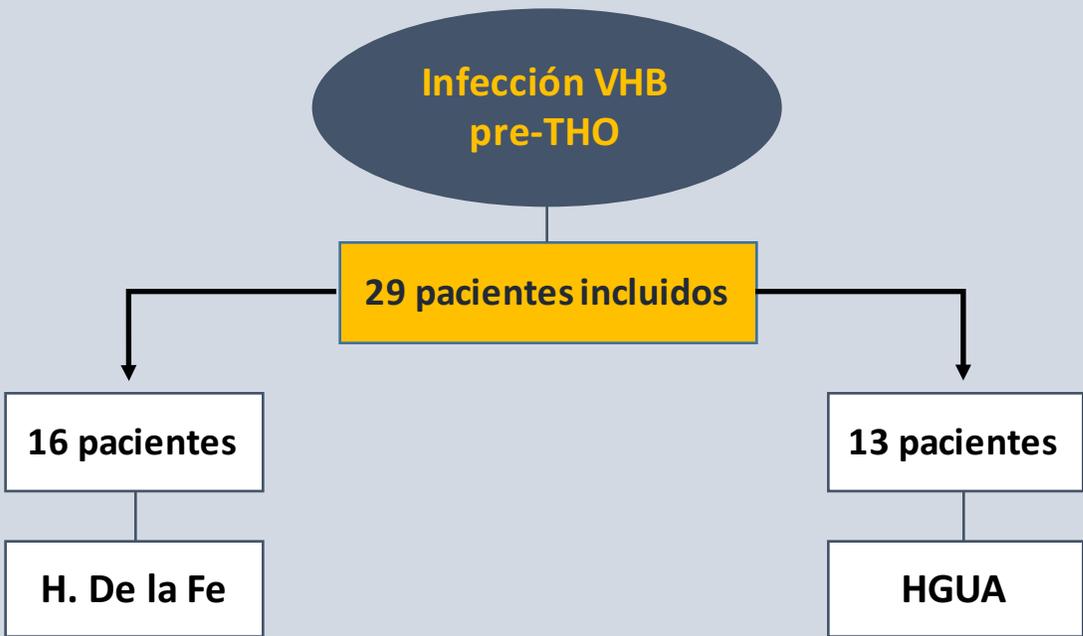
16 pacientes

H. De la Fe

13 pacientes

HGUA

RESULTADOS

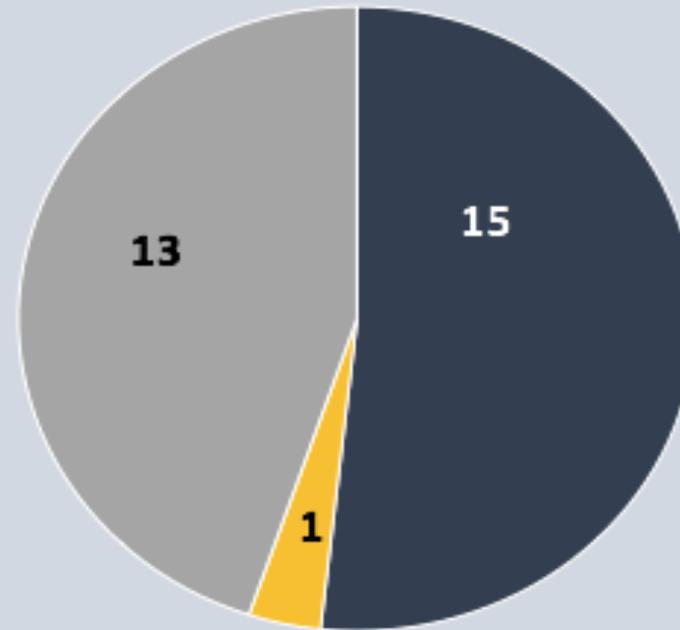


Características pretrasplante N (%) o Mediana (RI)	
Sexo (varón)	28 (96.6%)
Edad (años)	54 (42-60)
Child-Pugh A/B/C (%)	42.9 / 28.6 / 28.6
Meld score	14 (12-19.2)
Alcohol	11 (37.9%)
Coinfecciones	VHD 4 (13.8%)
	VIH 1 (3.4%)
	VHC 2 (6.9%)
Tratamiento previo al THO	Lamivudina 14 (48.3%)
	Lamivudina + Adefovir 1 (3.4%)
	Entecavir 4 (13.8%)
	Tenofovir 10 (34.5%)
HCC	13 (44.8%)
CV VHB (+) preTHO	9 (31%)*

* CV positivas a títulos bajos, excepto 1 paciente con hepatitis aguda fulminante

RESULTADOS

INDICACIÓN DE THO



- Cirrosis hepática descompensada VHB
- Hepatitis aguda fulminante VHB
- Hepatocarcinoma

RESULTADOS

Características post-trasplante N (%) o Mediana(RI)		
HCC en el explante	9/13 (69.2%)	
Recidiva HCC	5/13 (38.5%)	
Éxitus	Causas hepáticas	4 (13.8%)
	Causas extrahepáticas	2 (6.8%)
Terapia combinada inicial post-THO	Lamivudina + Ig anti-VHB	15 (51.7%)
	TDF/ETV + Ig anti-VHB	14 (48.3%)
Cambios en el tratamiento antiviral previo a la monoterapia	Lamivudina → Tenofovir ^{*1}	7 (24.1%)
	Lamivudina → Entecavir ^{*2}	2 (6.8%)
	Entecavir → Tenofovir ^{*3}	1 (3.45)
	Tenofovir → Entecavir ^{*4}	6 (20.7%)
	Tenofovir (sin cambios)	4 (13.8%)
	Entecavir (sin cambios)	3 (10.3%)
	Lamivudina (sin cambios)	6 (20.7%)
Duración de la terapia combinada con Ig anti-VHB (meses)	87 (20-140)	

***1** Cambio de antiviral indicada por retirada de la Ig anti-VHB

***2** Cambio de antiviral indicado en 1 caso por retirada de la Ig anti-VHB y 1 caso por deterioro de la función renal

***3** Cambio de antiviral realizado por decisión clínica

***4** Cambio de antiviral indicado en 3 casos por deterioro de la función renal y otros 3 por hipofosfatemia

RESULTADOS

Monoterapia VS Terapia Combinada N (%) o Media (DE)		
Cambio a monoterapia 20 pacientes (68.9%)	TDF/ETV	18 (90%)
	Lamivudina	2 (10%)
Terapia combinada vs monoterapia ETV/TDF	Terapia combinada (Ig anti VHB) N= 9 (31%)	Monoterapia ETV/TDF N= 18 (62.1%)
HBs Ag (+) seguimiento	1 (11.1%) **	1 (5.5%) **
HBs Ac (+) seguimiento	9 (100%)	5 (27.8%)
CV VHB (+) seguimiento	0 (0%)	0 (0%)
Mediana de seguimiento tras la retirada de la Ig (meses)	29 (15.8-31.8)	

** Positivización transitoria, con negativización posterior

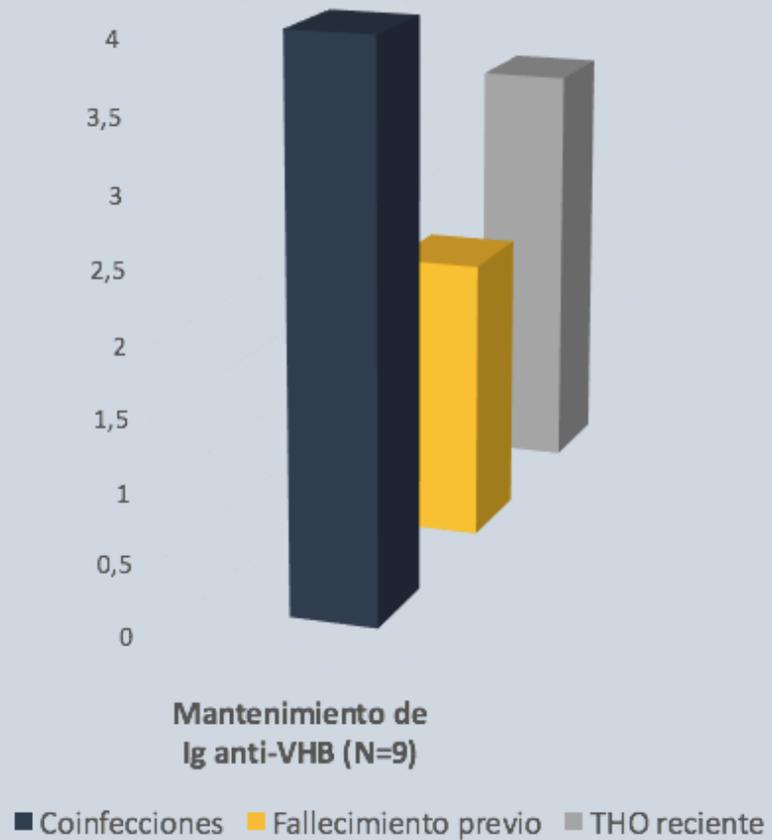
RESULTADOS

Monoterapia VS Terapia Combinada N (%) o Media (DE)			
Cambio a monoterapia 20 pacientes (68.9%)	TDF/ETV	18 (90%)	
	Lamivudina	2 (10%)	
Terapia combinada vs monoterapia ETV/TDF	Terapia combinada (Ig anti VHB)	Monoterapia ETV/TDF	P valor
	N= 9 (31%)	N= 18 (62.1%)	
HBs Ag (+) seguimiento	1 (11.1%) **	1 (5.5%) **	0.853
HBs Ac (+) seguimiento	9 (100%)	5 (27.8%)	0.001
CV VHB (+) seguimiento	0 (0%)	0 (0%)	1
Mediana de seguimiento tras la retirada de la Ig (meses)	29 (15.8-31.8)		

** Positivización transitoria, con negativización posterior

RESULTADOS

MOTIVO PARA EL MANTENIMIENTO DE LA TERAPIA COMBINADA



CONCLUSIÓN

CONCLUSIÓN

- La monoterapia con los nuevos antivirales de tercera generación (ETV/TDF) es eficaz en la prevención de la recidiva VHB, tras la retirada de la gammaglobulina, en aquellos pacientes sometidos a THO con riesgo bajo o intermedio de recurrencia de la infección.

Gracias