



29 NOVIEMBRE A
1 DICIEMBRE

V A L E N C I A
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO



IMPACTO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA FRENTE A LA HEPATITIS C EN EL TRASPLANTE HEPATICO

Dra. M^a Luisa González Diéguez

Servicio Digestivo

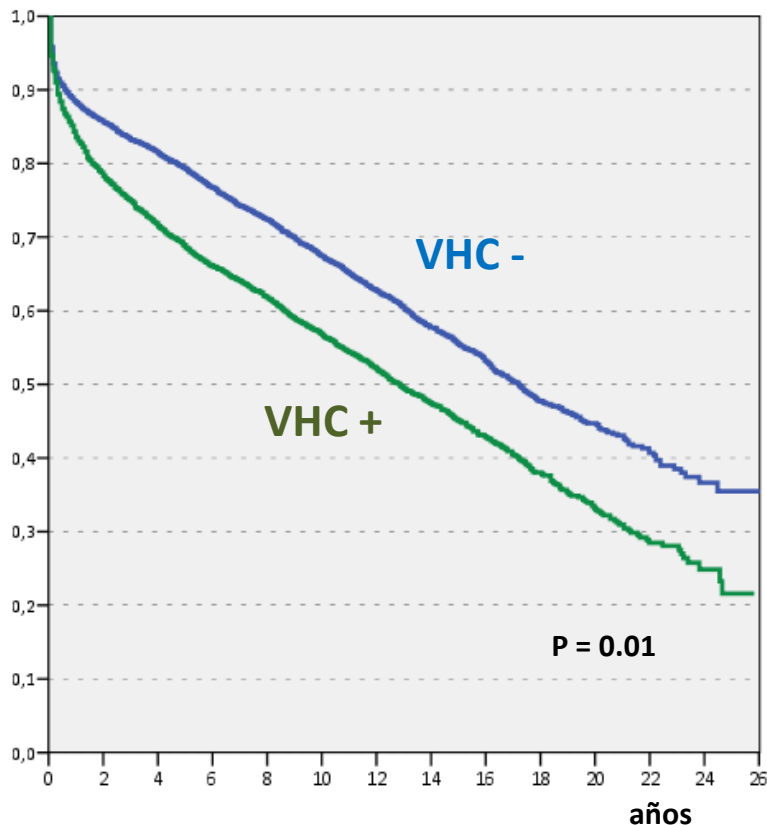
Hospital Universitario Central de Asturias



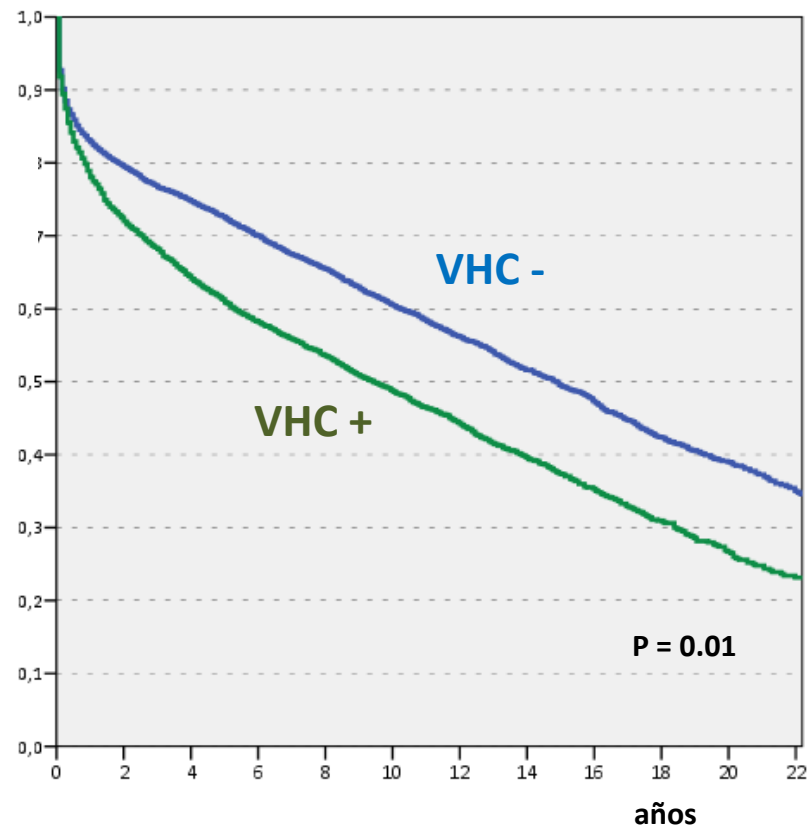
Supervivencia de los pacientes e injertos en adultos con trasplante hepático en función de la serología VHC

Trasplantes electivos: años 1991-2016

PACIENTE



1er INJERTO

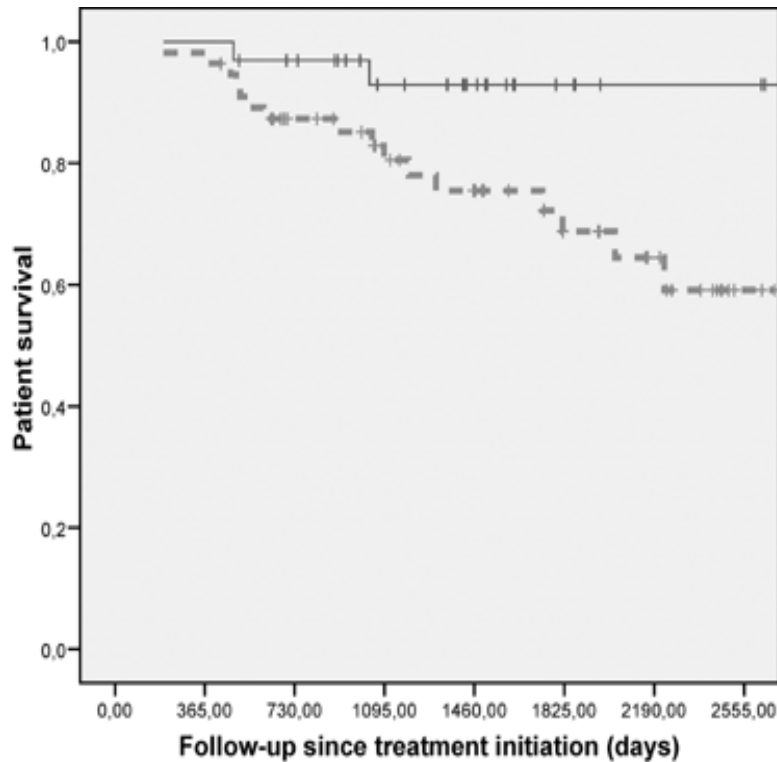


Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años
Cirrosis sin carcinoma AcVHC- (5721):	95.8%	92.3%	88.3%	83.2%	79.3%	67.4%	55.3%
Cirrosis sin carcinoma AcVHC+ (3888):	94.6%	91%	83.6%	74.9%	68.5%	56.6%	45%

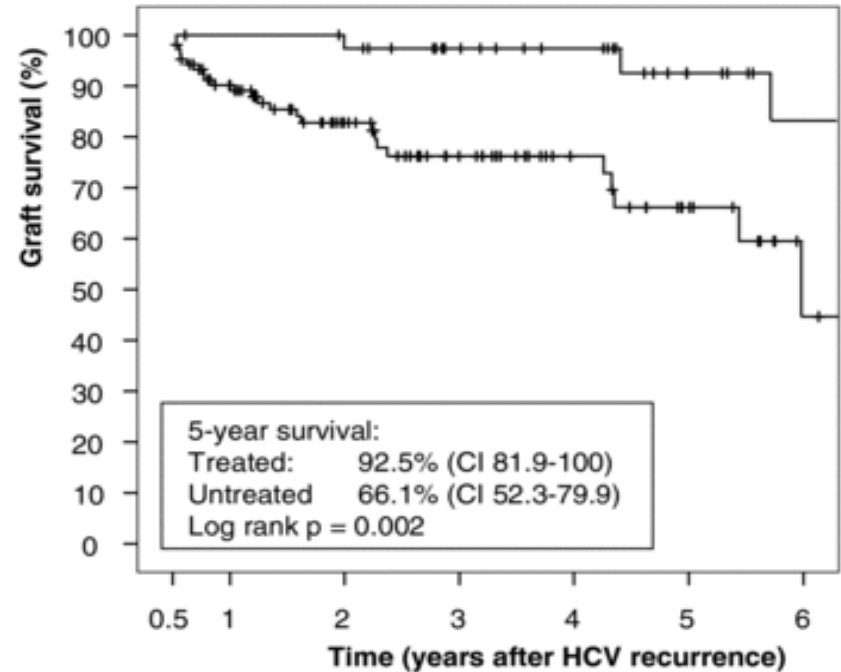
Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años
Cirrosis sin carcinoma AcVHC- (5721):	93.2%	89.2%	83.6%	77.5%	73.5%	61.6%	50%
Cirrosis sin carcinoma AcVHC+ (3887):	92.2%	87.9%	78.4%	68.5%	61.3%	48.9%	37.6%

Impacto de la RVS en pacientes con trasplante hepático tras tratamiento con IFN + RBV

“ La erradicación del VHC se asocia a una mejoría del pronóstico ”

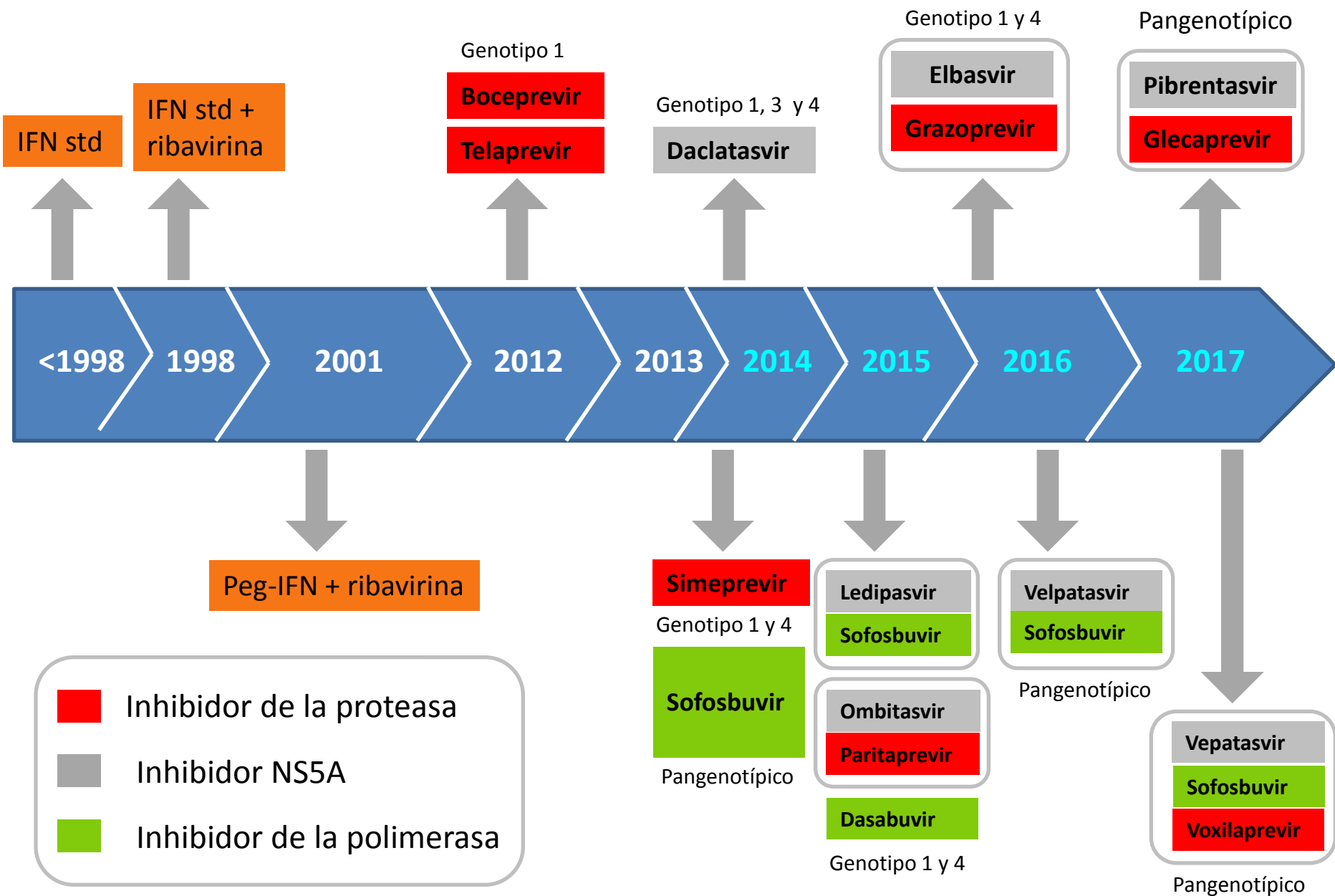


Patients at risk	0,00	365,00	730,00	1095,00	1460,00	1825,00	2190,00	2555,00
SVR	33	33	29	21	14	7	4	4
NR	56	55	42	34	29	19	13	2

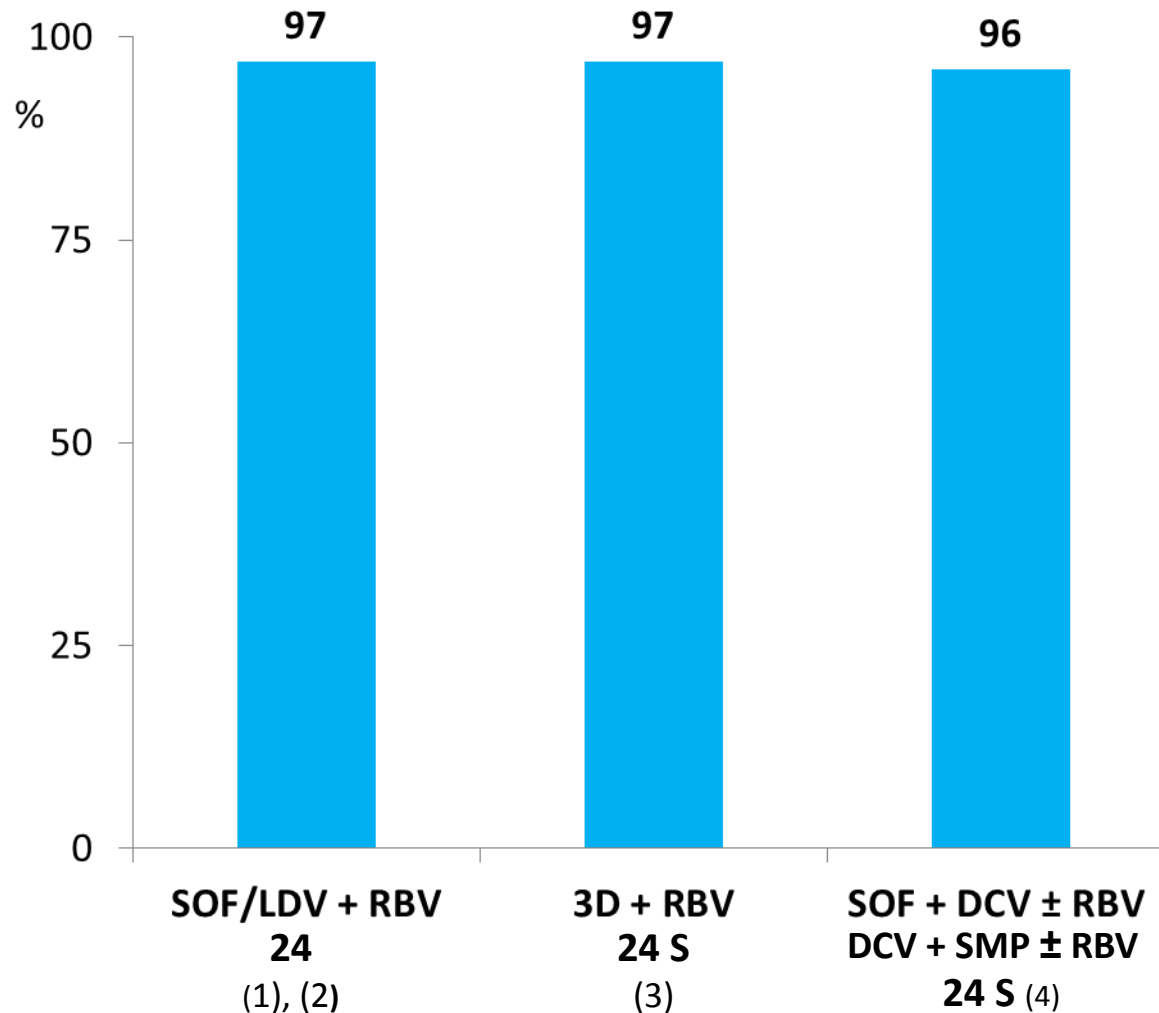


At risk:	0.5	1	2	3	4	5	6
Treated:	40	39	37	29	24	14	9
Events:	0	0	1	1	1	2	3
Untreated:	105	83	55	36	23	13	3
Events:	0	10	16	20	20	23	25

VHC: Evolución del tratamiento antiviral



Tasas de respuesta virológica sostenida con AAD en pacientes con trasplante hepático



(1) Manns et al. Lancet Infect Dis 2016
(2) Charlton et al. Gastroenterology 2015

(3) Kwo et al. N Engl Med 2014
(4) Salcedo et al. Transpl Int 2017

Eficacia de EPCLUSA en pacientes trasplantados hepáticos

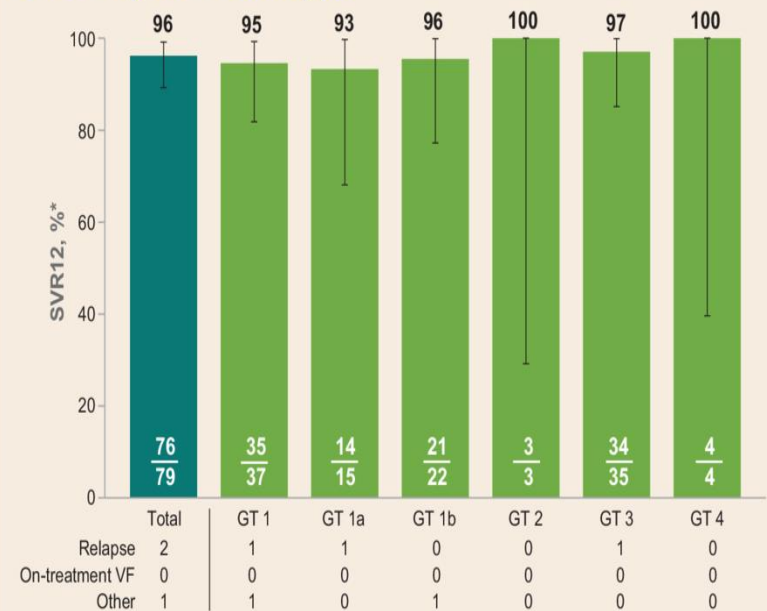


Baseline Demographics, Disease Characteristics, and Treatment History

	SOF/VEL 12 Weeks, N=79	
Demographics	Mean age, y (range)	62 (45–81)
	Mean BMI, kg/m ² (range)	28 (18–39)
	Male, n (%)	64 (81)
	Race, n (%)	
	White	65 (82)
	Asian	12 (15)
	Black	2 (3)
HCV Disease Characteristics	HCV GT, n (%)*	
	1a	15 (19)
	1b	22 (28)
	2	3 (4)
	3	35 (44)
	4	4 (5)
	Fibrosis stage by FibroTest, n (%) [†]	
	F0–1	10 (13)
	F2	35 (44)
	F3	11 (14)
	F4	21 (27)
Missing	2 (3)	
Protocol-defined cirrhosis, n (%)	7 (9)	
Treatment experienced, n (%)	47 (60)	
	With cirrhosis	5 (6)
	Without cirrhosis	42 (53)
	DAA ± PEG + RBV [‡]	4 (5)
	IFN/PEG ± RBV	43 (54)
Transplant Characteristics	Mean time since transplant, y (range)	8.7 (0.3–23.9)
	Immunosuppression use, n (%)	
	Tacrolimus	56 (71)
	Cyclosporine	11 (14)
	Sirolimus	8 (10)
	Everolimus	5 (6)
	Mycophenolate	19 (24)
	Azathioprine	9 (11)
Prednisolone	1 (1)	

*No GT 5 or 6 patients enrolled; [†]Intermediate scores (ie, F1–2 and F3–4) were rounded up (F2 and F4, respectively) in summaries; [‡]DAA regimens: SOF + RBV, boceprevir + peginterferon (PEG) + RBV, and telaprevir + PEG + RBV x2. BMI, body mass index; IFN, interferon.

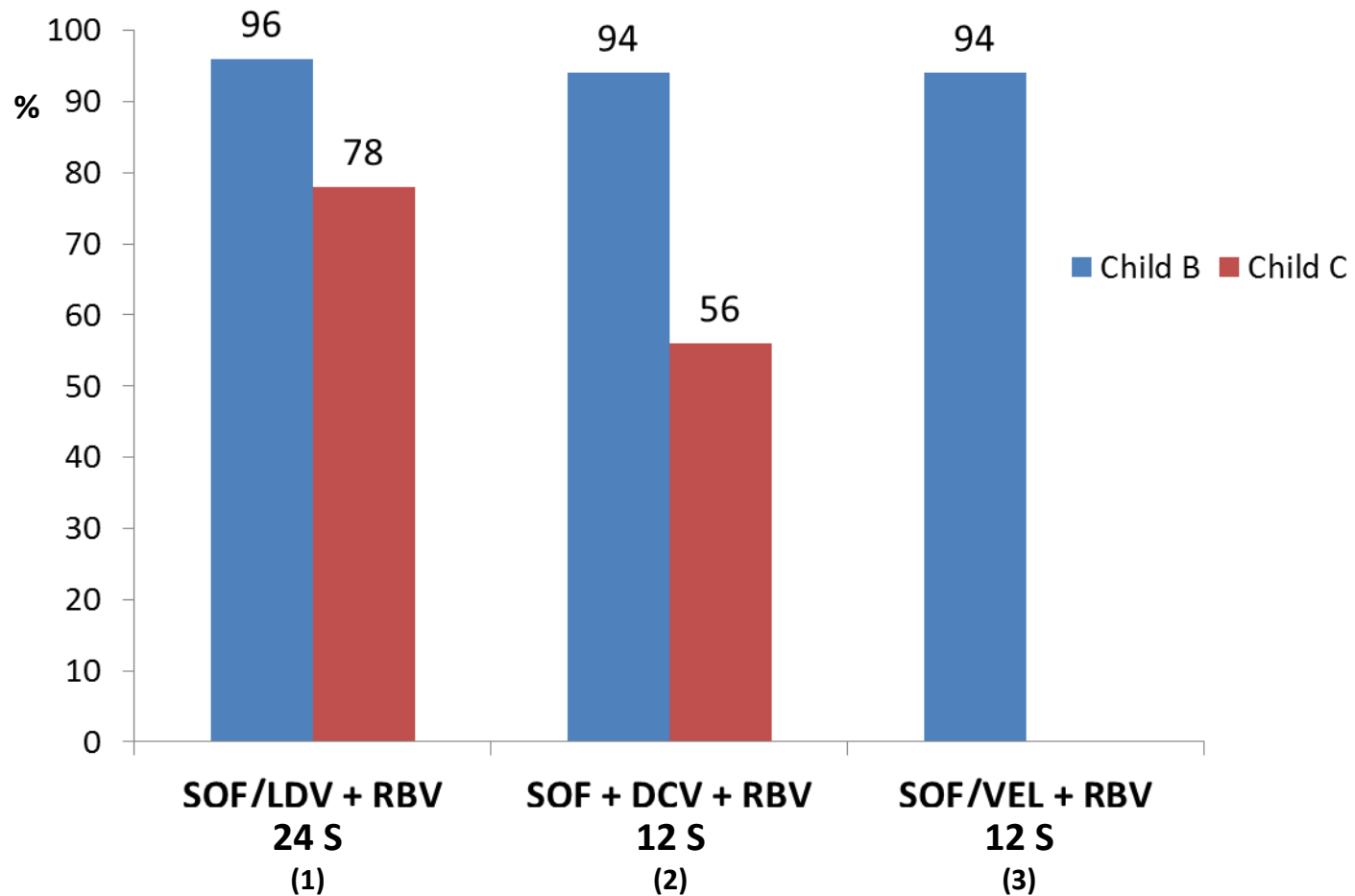
SVR12 by HCV Genotype



*Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). VF, virologic failure.

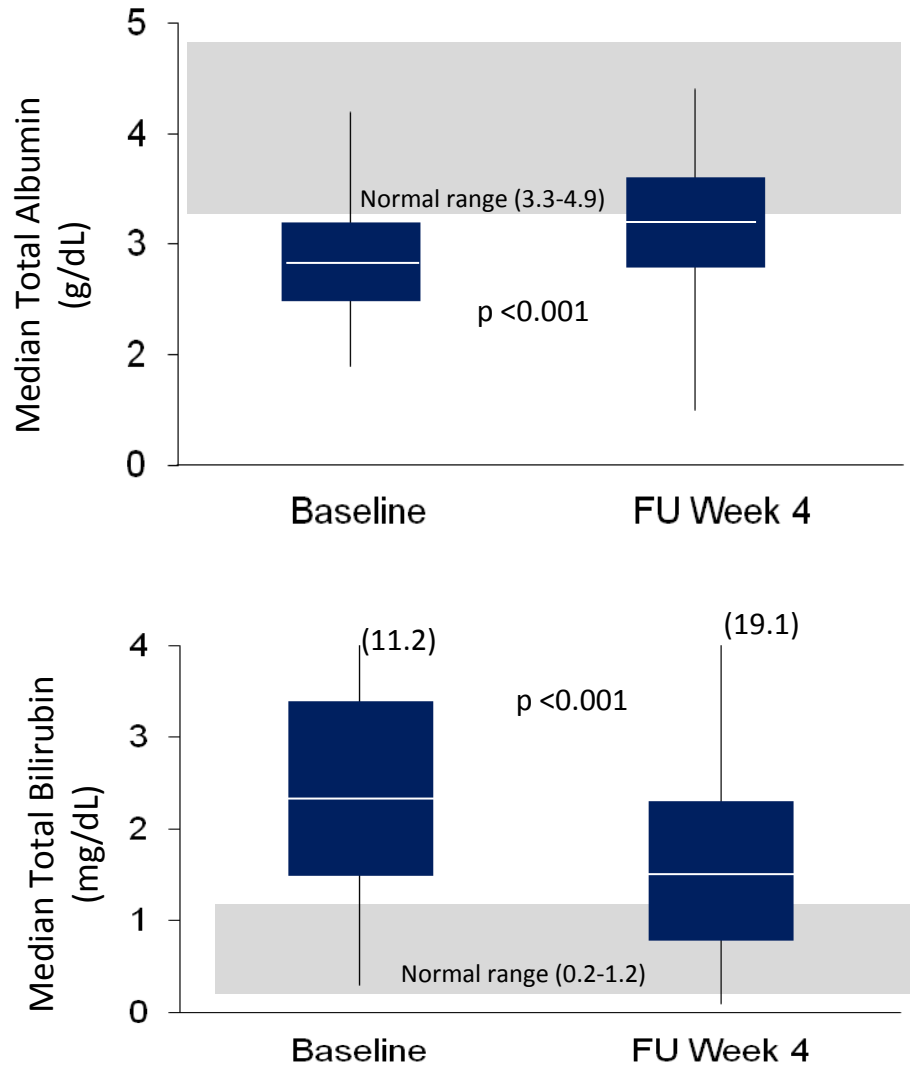
- 18 patients (23%) had a change to immunosuppression regimen for the following reasons:
 - 14 (18%): local institutional guidelines
 - 1 (1%): improvement in organ function
 - 3 (4%): other
- No changes in immunosuppression were needed for rejection or suspected drug-drug interactions

Respuesta virológica sostenida en pacientes con cirrosis descompensada tratados con AAD

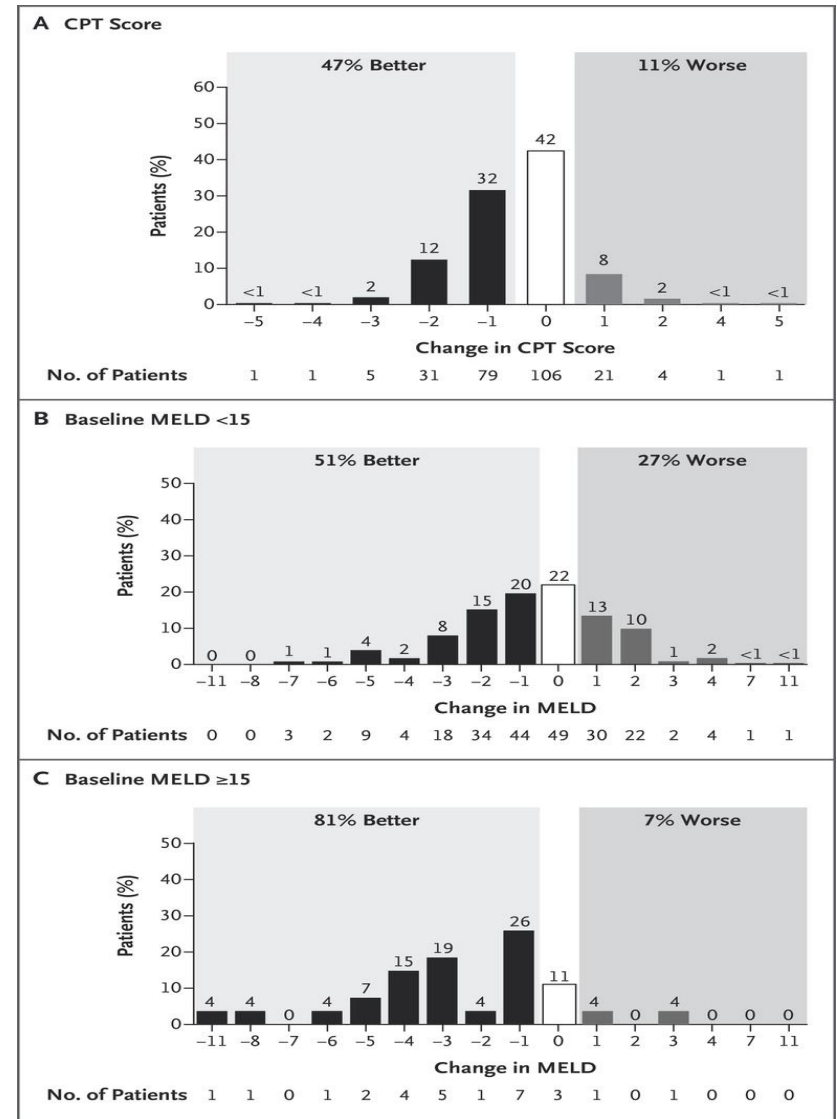


(1) Manns et al. Lancet Infect Dis 2016; (2) Poordar et al. Hepatology 2016; (3) Curry et al. N Engl J Med 2015

Cambios en el Child-Pugh y MELD en pacientes con cirrosis descompensada tratados con AADs

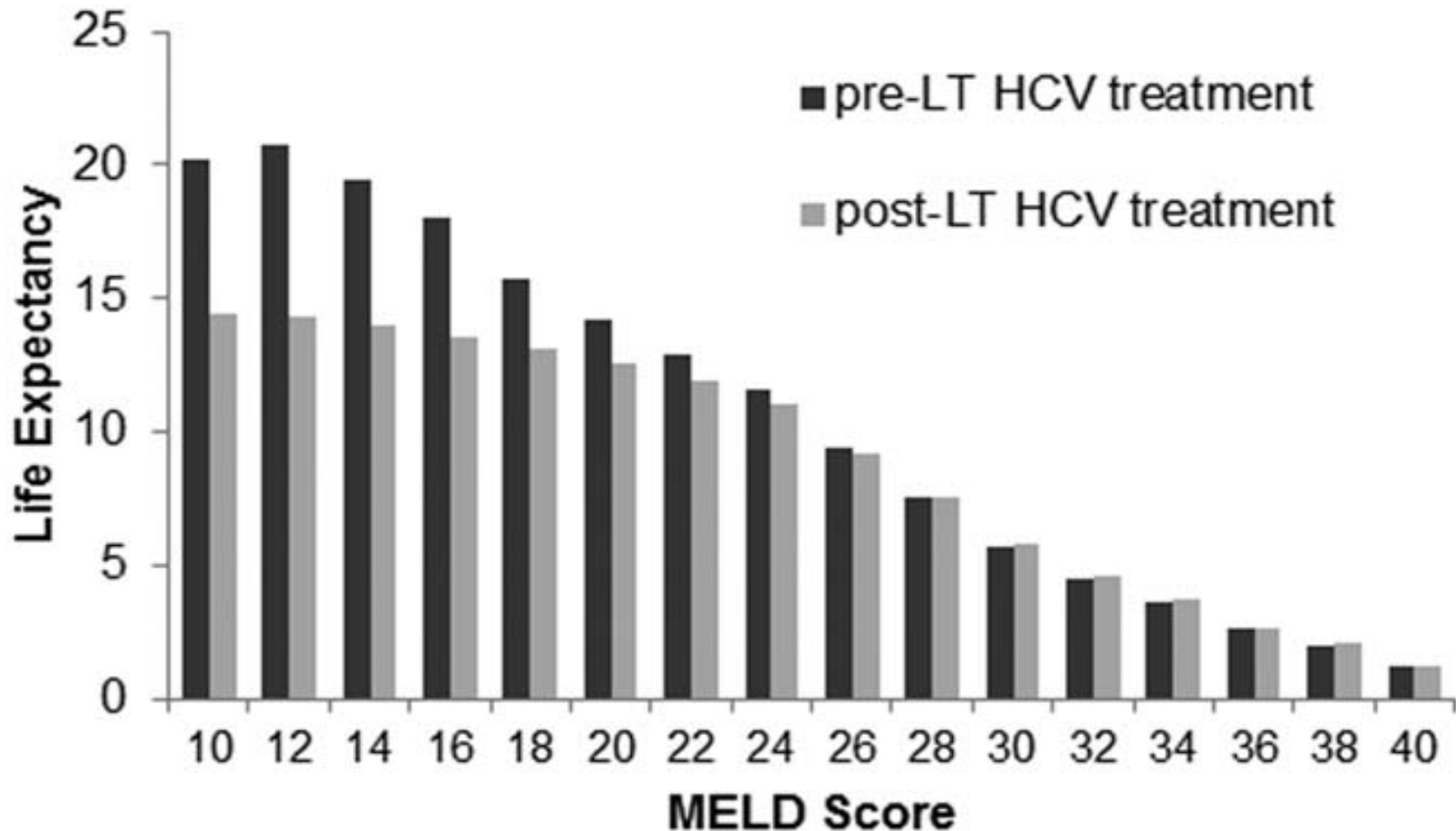


Manns et al. Lancet Infect Dis 2016; 685-697



Curry et al. N Engl J Med 2015; 2618-2628

¿Cuándo debemos tratar a los pacientes cirróticos descompensados en lista de espera de trasplante? ¿Antes o después del trasplante?



Simulation of LT integrated data from recent trials of oral direct-acting antivirals (SOLAR 1 and 2), the United Network for Organ Sharing (UNOS), and other studies.

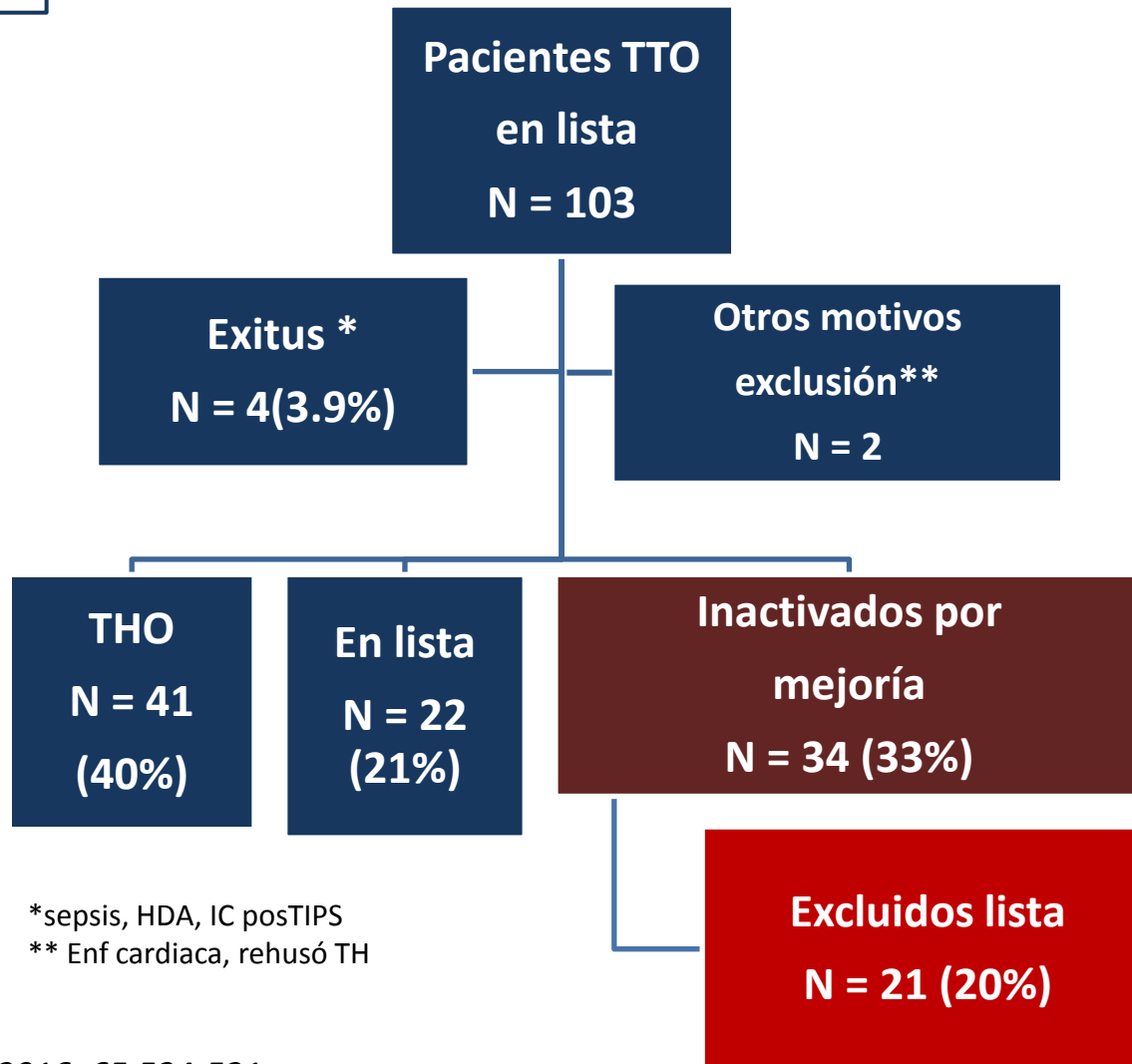
Impacto de los AAD en pacientes en lista de espera para Trasplante Hepático

	Cirrosis Descompensada N (%)	Regimen AADs	RVS	Excluidos de la lista de espera
Coilly A et al.	77 (100%)	SOF+DCV o LDV o SMV ± RBV 12-24 semanas	84%	16%
Belli LS et al.	103 (100%)	SOF+DCV o LDV o SMV ± RBV 12-24 semanas SOF + RBV 24-48 semanas	RVF 98 %	20%
Pascasio JM et al.	171 (72%)	SOF+ DCV o LDV o SMV ± RBV 2D o 3D AbbVie + RBV 12-24 semanas	83-92%	24%

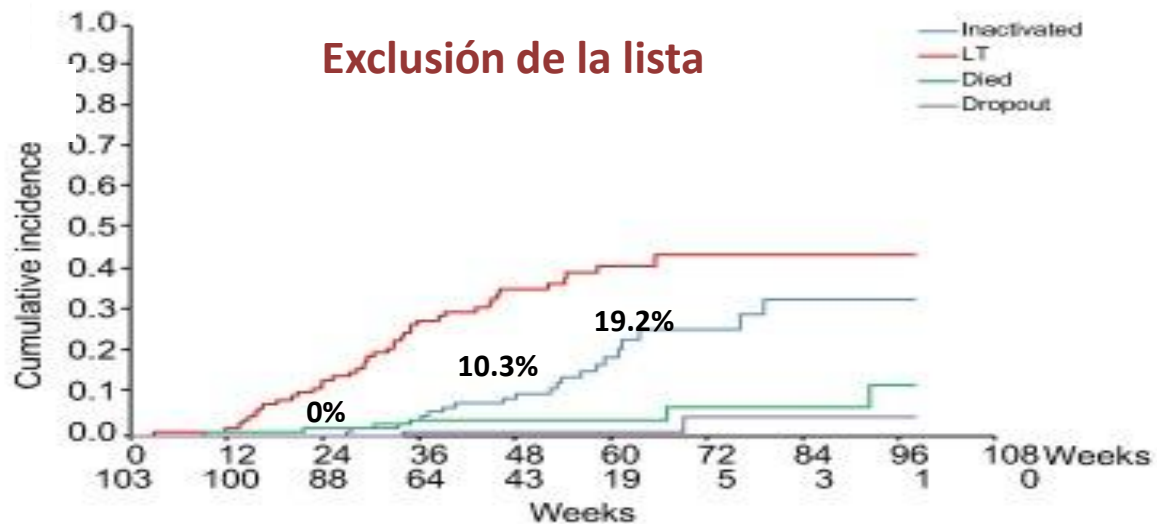
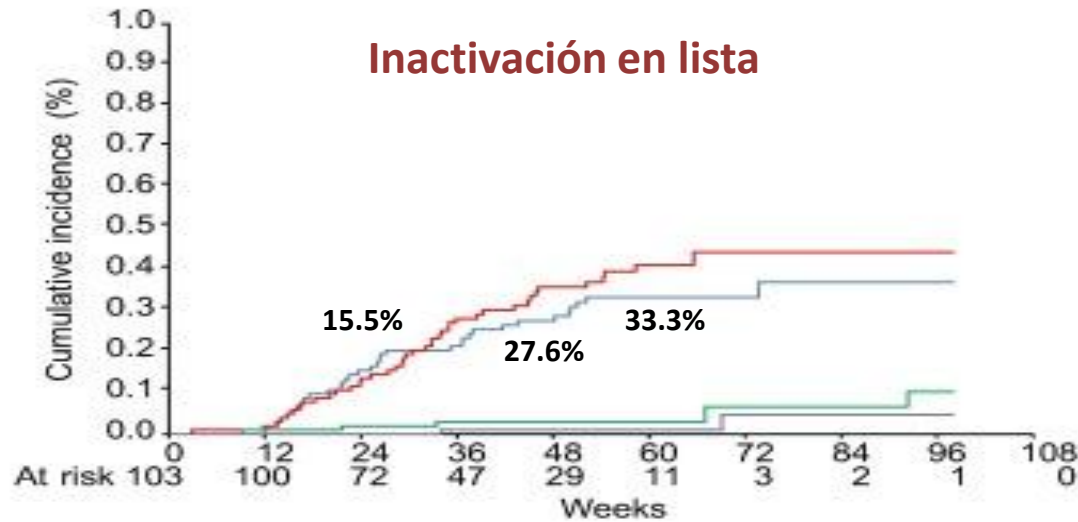
Coilly A et al. AASLD 2015; Belli LS et al. J Hepatol 2016; Pascasio JM et al. J Hepatol 2017

Exclusión de pacientes con cirrosis descompensada en lista de espera para trasplante hepático tras la erradicación viral

Feb/2014-feb/2015
Seguimiento Dic/2015



Probabilidad acumulativa de inactivación y exclusión de la lista de espera

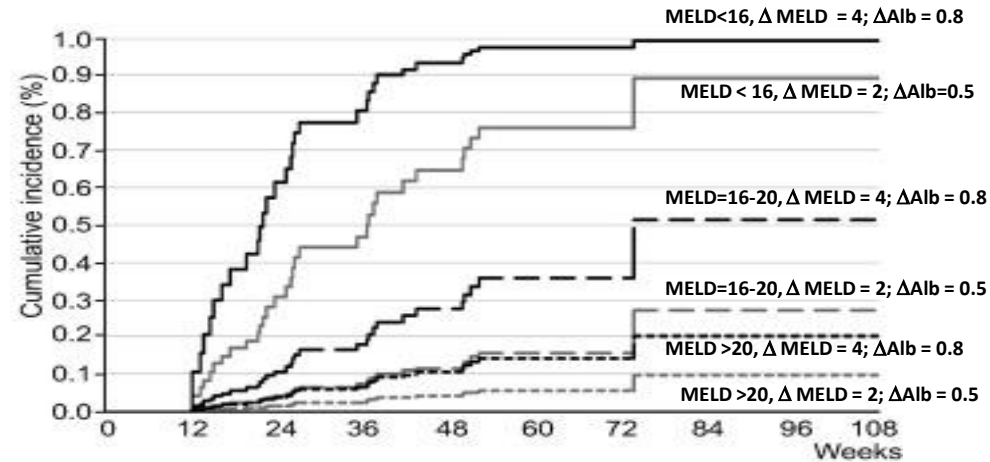


Factores predictores de inactivación en lista de espera

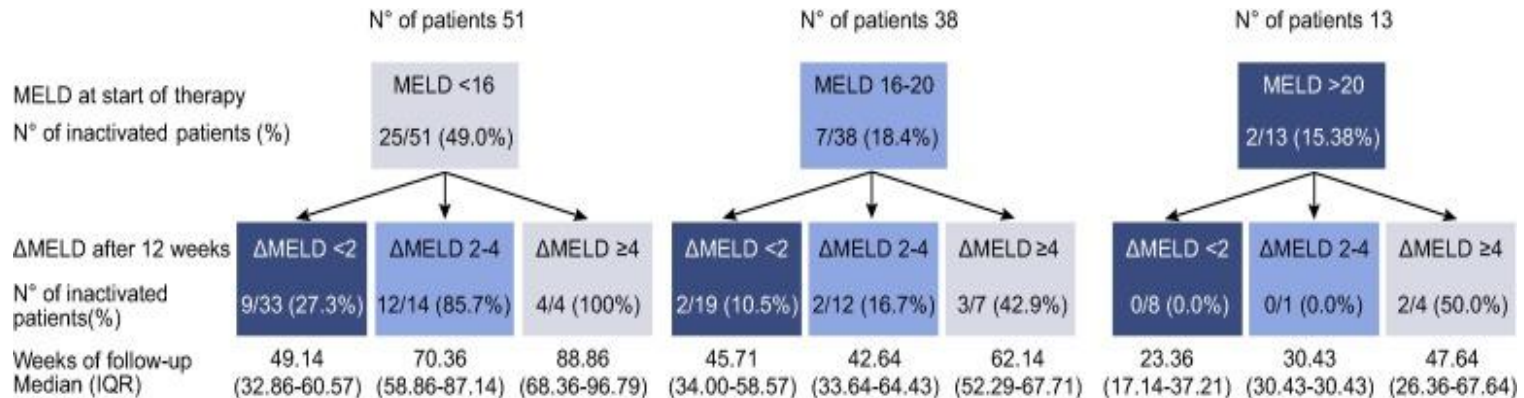
Factores predictores de inactivación por mejoría clínica en el análisis multivariable

Variable	Category	HR (95% CI)	p value
Delta MELD at 12 wk	c.v.	1.349 (1.2-1.516)	<0.0001
MELD at baseline	<16	1	Ref.
	16-20	0.12 (0.036-0.396)	0.0005
	>20	0.042 (0.013-0.138)	<0.0001
Delta albumin at 12 wk	c.v.	0.307 (0.13-0.724)	0.0069

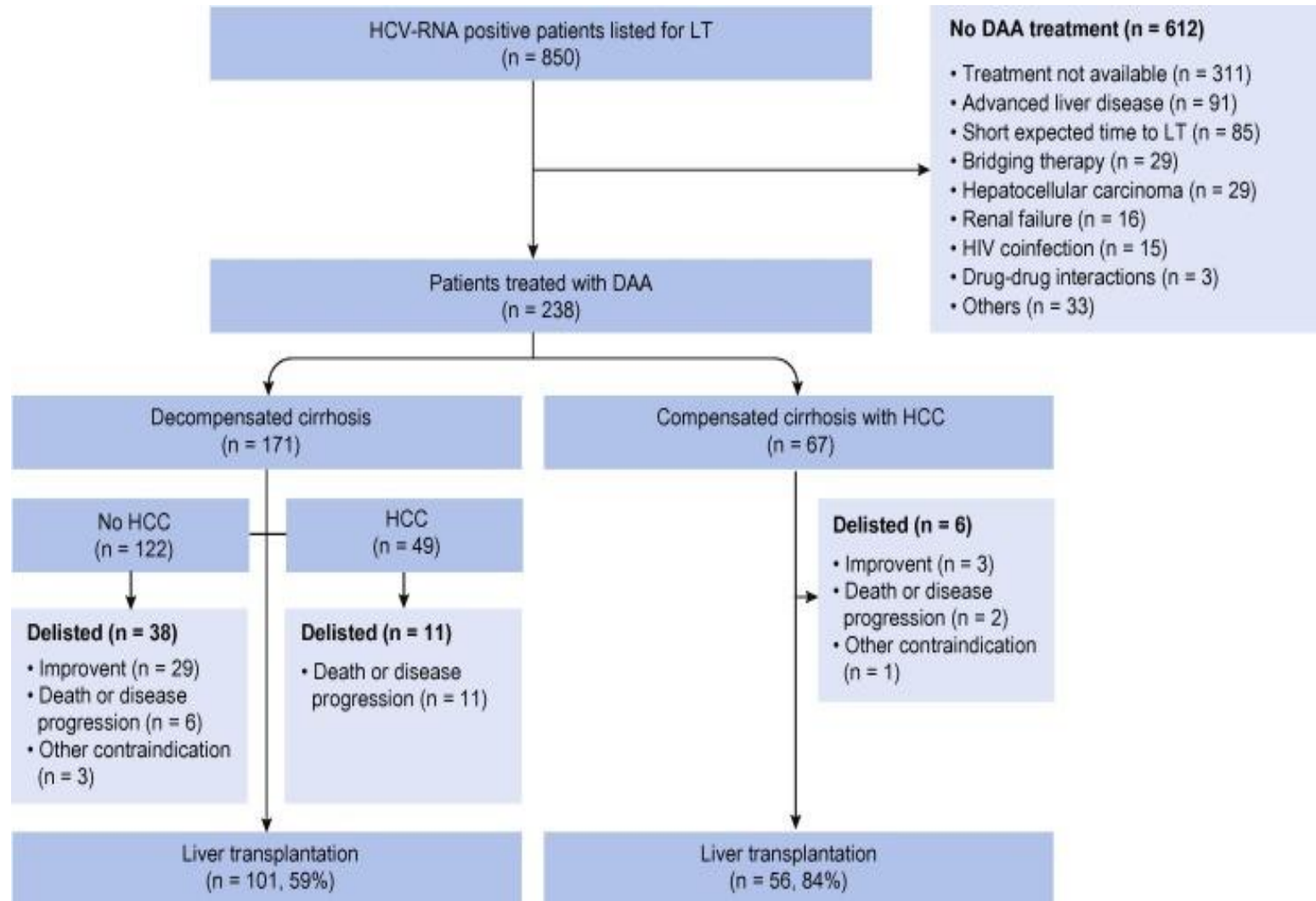
Probabilidad acumulativa de inactivación en función del MELD basal, Delta MELD y Delta albumina



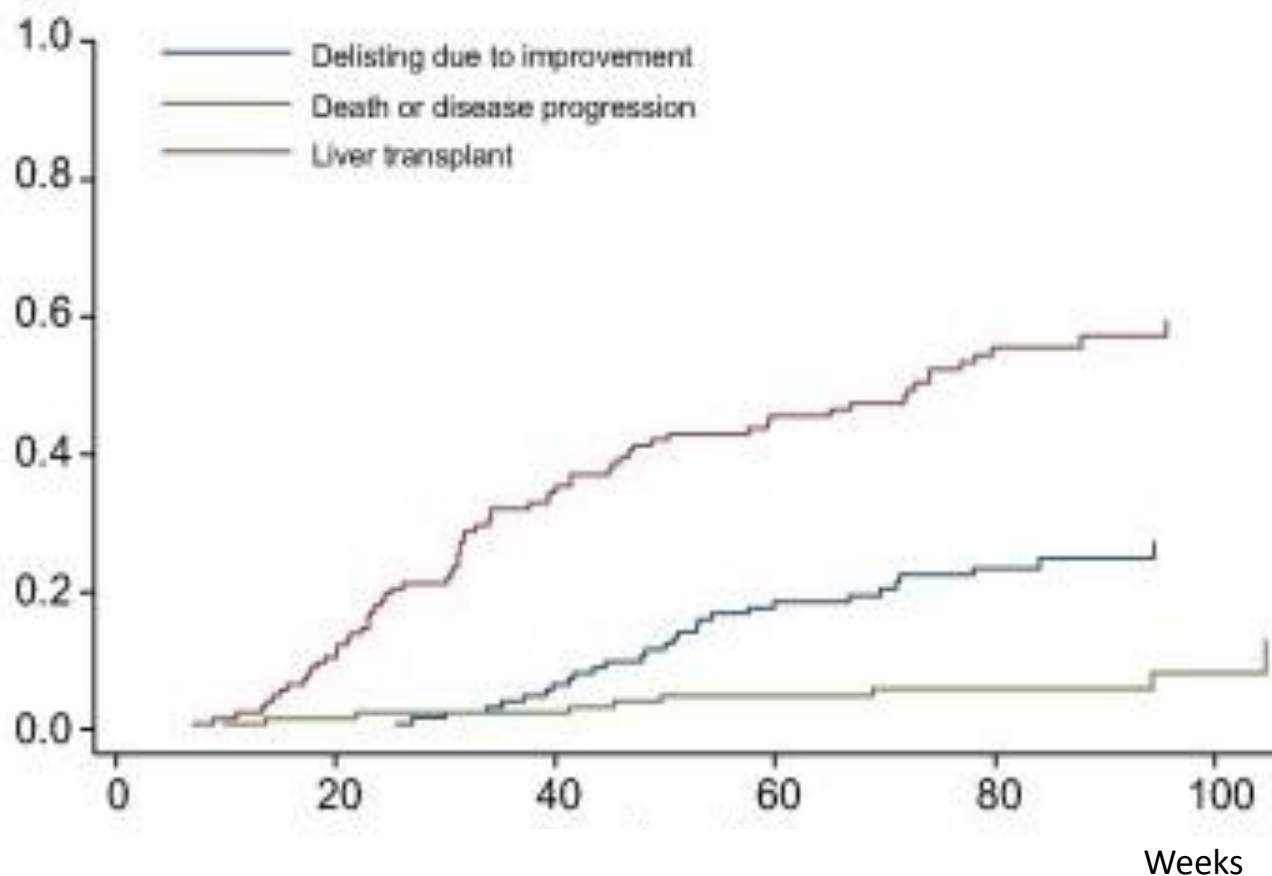
Inactivación de los pacientes en lista en función del MELD basal y Delta MELD



Resultados clínicos de pacientes tratados con AAD en lista de espera para trasplante hepático



Probabilidad acumulativa de trasplante, exclusión de la lista por mejoría, muerte o progresión de la enfermedad hepática



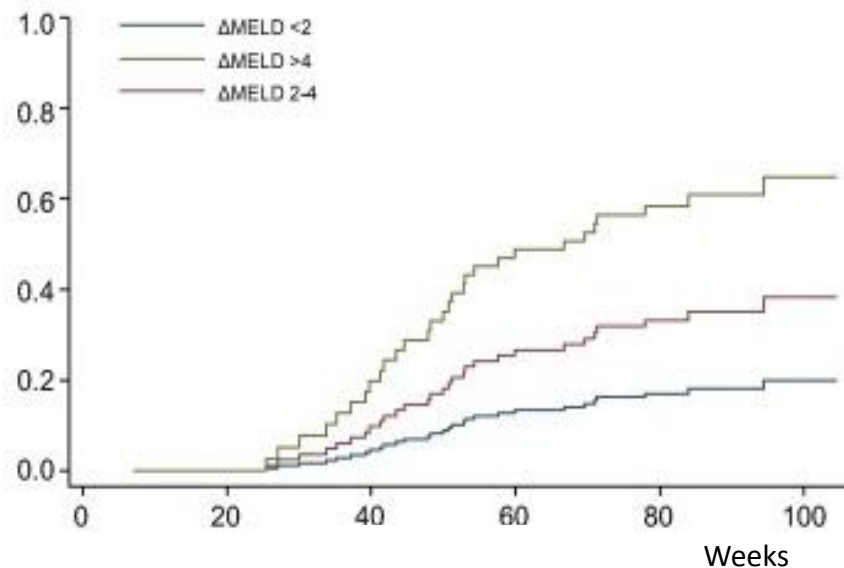
Factores predictores asociados a exclusión de la lista por mejoría

Factores predictores de exclusión de la lista. Análisis multivariable

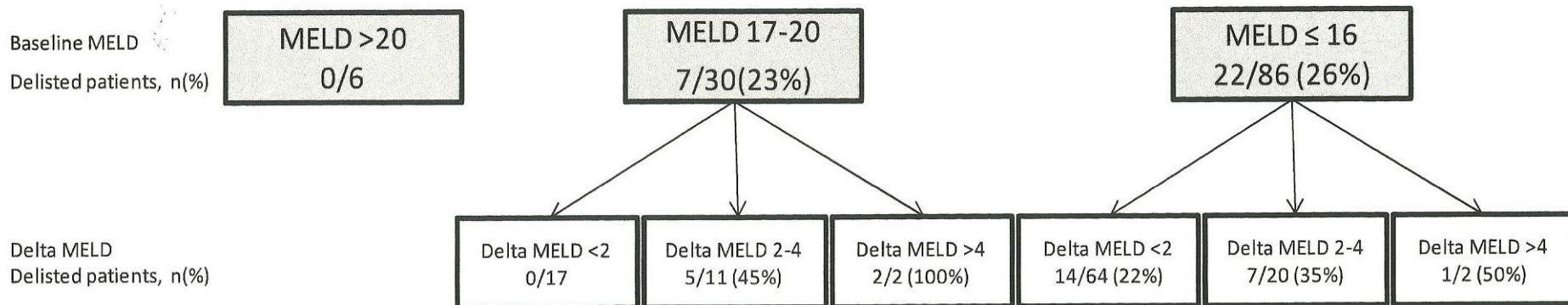
Variable	HR	95% IC	p value
Bilirubin (mg/dL)	0.844	0.651-1.094	0.199
Albumin (g/L)	1.048	0.442-2.487	0.915
INR	0.599	0.110-3.254	0.553
Child-Pugh score	0.931	0.709-1.222	0.606
MELD score	0.929	0.818-1.055	0.256
MELD <16	0.702	0.270-1.828	0.469
MELD <18	0.331	0.072-1.529	0.157
Delta-MELD	1.368	1.129-1.659	0.001
Delta-albumin	1.907	0.783-4.642	0.155

Delta MELD: baseline MELD - end of treatment. Delta Albumin: albumin at end of treatment - albumin at baseline.

Probabilidad acumulativa de exclusión de la lista en función del Delta MELD



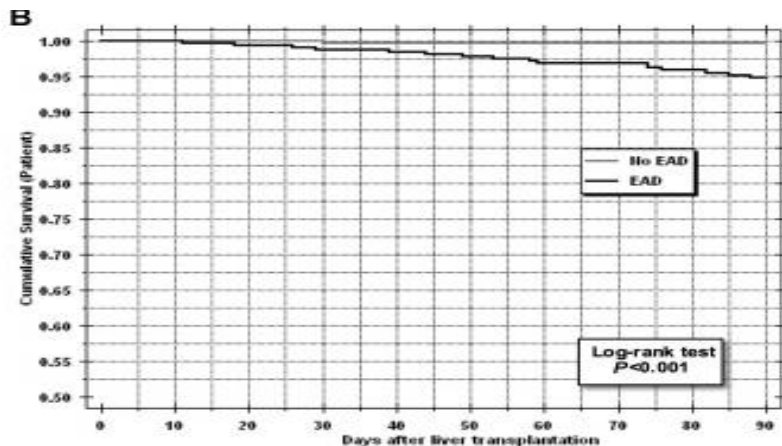
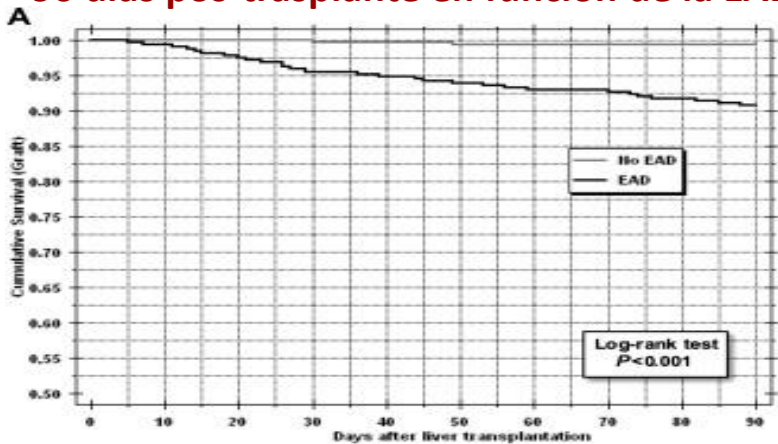
Pacientes excluidos de la lista de espera en función del MELD basal y el Delta-MELD



La negativización de la viremia antes del trasplante reduce la disfunción precoz del injerto en pacientes con hepatitis C

- HCV RNA Positive (n = 526) y HCV RNA Negative (n = 77)
- EAD defined as MELD \geq 19 on day 5 after transplant
- Era 1: November 2002 to March 2009/ Era 2: April 2009 to June 2016

Supervivencia del injerto y del paciente a los 90 días pos-trasplante en función de la EAD



Ninety-day (A) graft and (B) patient survival in EAD (n = 314) versus non-EAD (n = 285) patients.

Factores predictores de EAD en el análisis multivariable

Risk Factor	OR	95% CI	P Values
MELD score at LT > 25*	7.4	4.0-14.3	<0.001
MELD score at LT 15-25*	3.2	2.2-4.8	<0.001
HCV RNA positive at LT	2.7	1.5-5.1	0.002
Donor age > 70 years**	2.0	1.2-3.3	0.01
Macrovesicular steatosis \geq 30%	6.7	1.9-29.1	0.01
Cold ischemia time \geq 8 hours	1.8	1.2-2.5	0.003
Earlier transplant era	1.8	1.2-2.7	0.003

NOTE: EAD defined as MELD \geq 19 on day 5 after transplant.

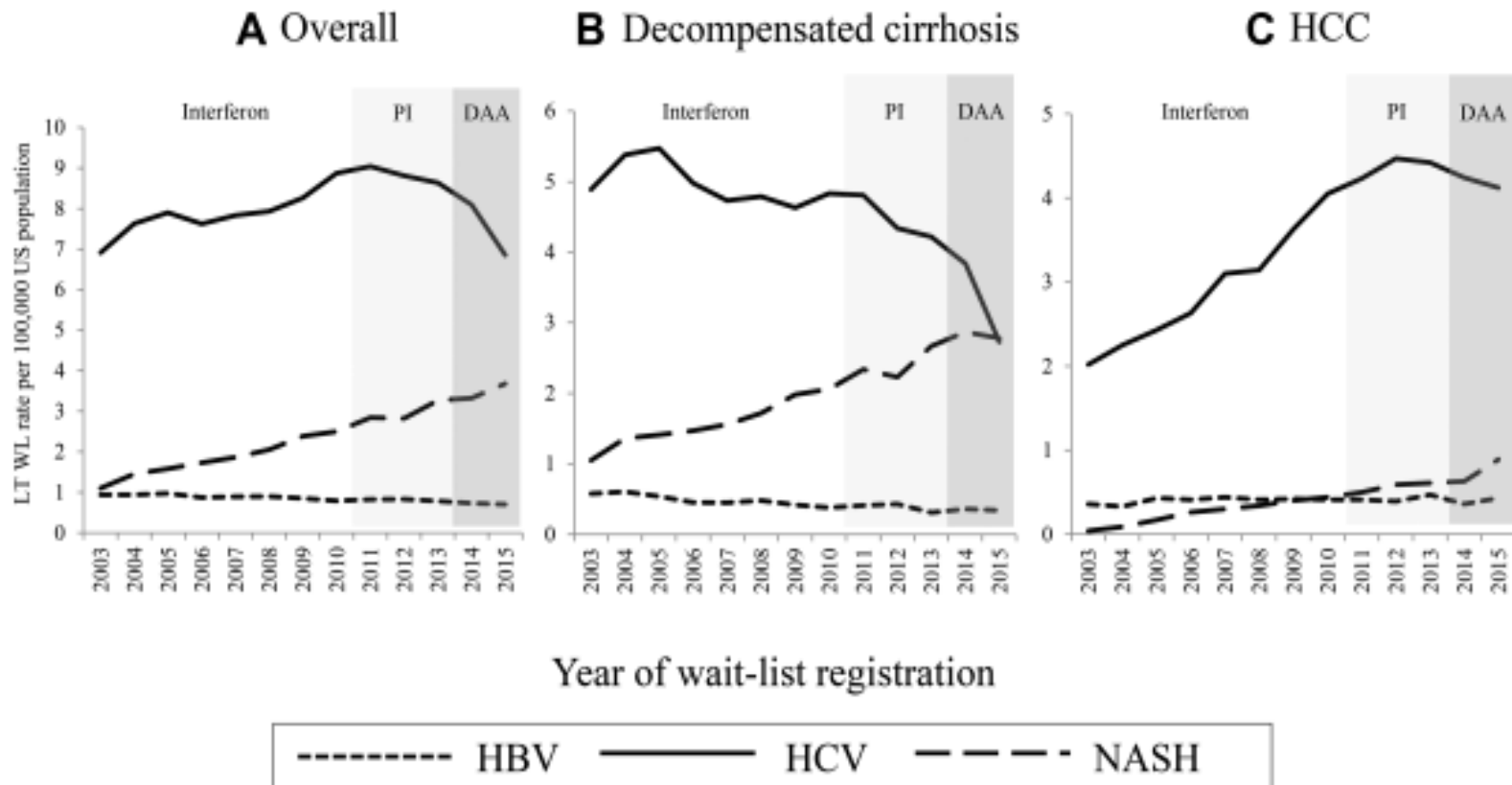
*MELD score < 15 as reference.

**Donor age < 50 years as reference

Cambios en la tasa de pacientes con hepatitis C en lista de espera de trasplante hepático en la era de los AAD

- N = 47.591 recipients (SRTS/OPNT)
- HCV: 33.947 (71,3%)
- HBV: 3.469 (7,3%)
- NASH: 10.175 (21,4%)

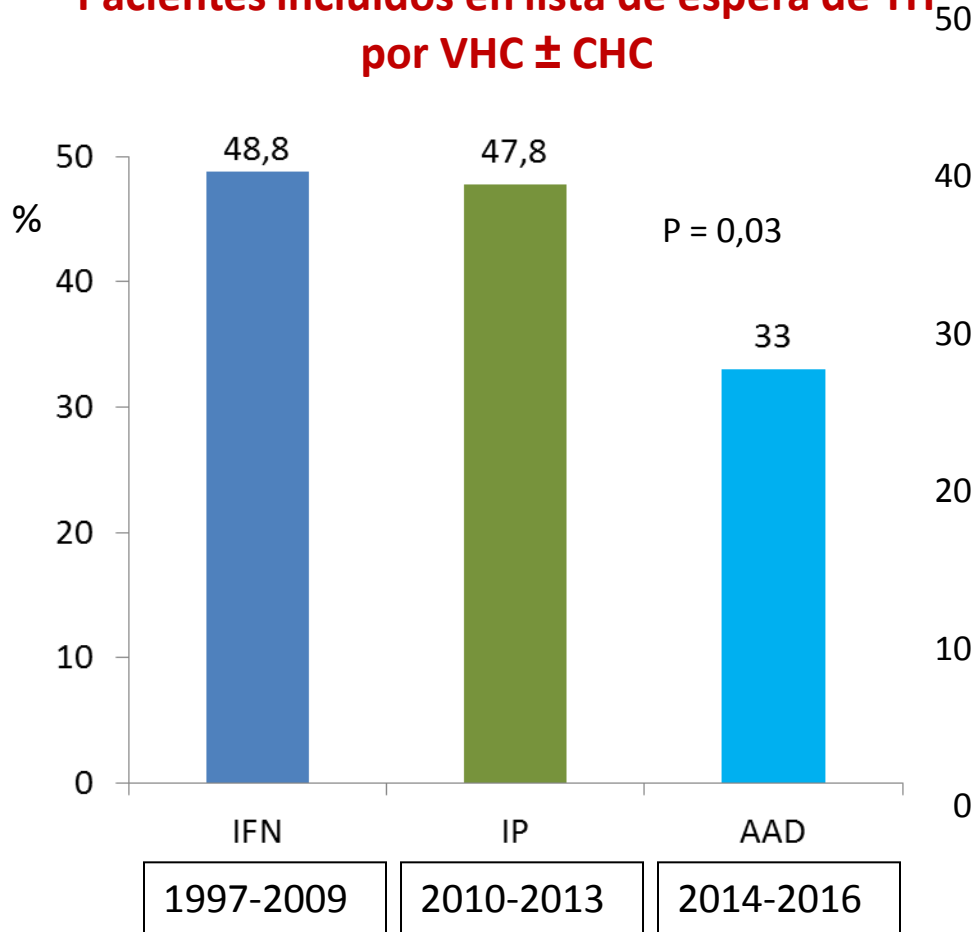
Era 1: IFN (2003-2010)
Era 2: PI (2011-2013)
Era 3: DAA (2014-2015)



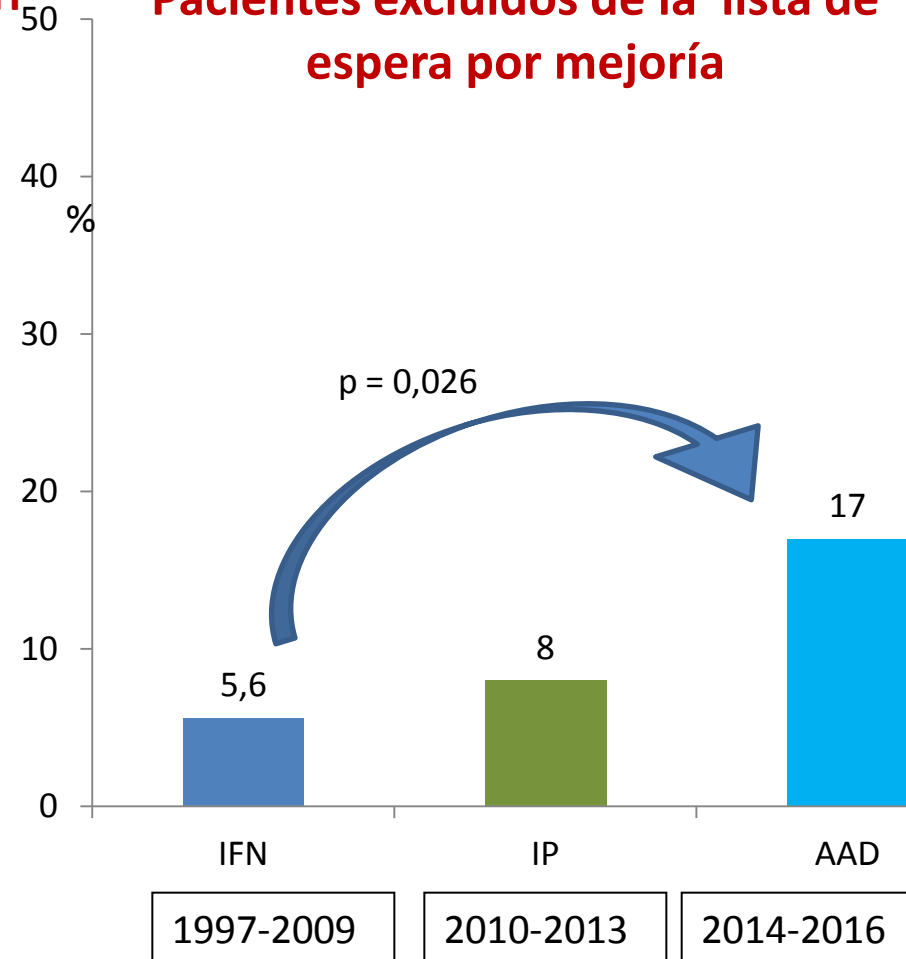
Impacto del tratamiento con AAD en la necesidad de trasplante hepático en pacientes con hepatitis C

- N = 2.379 pacientes incluidos en lista entre 1997-2016
- N = 1.113 (47%) por VHC ± CHC

Pacientes incluidos en lista de espera de TH por VHC ± CHC



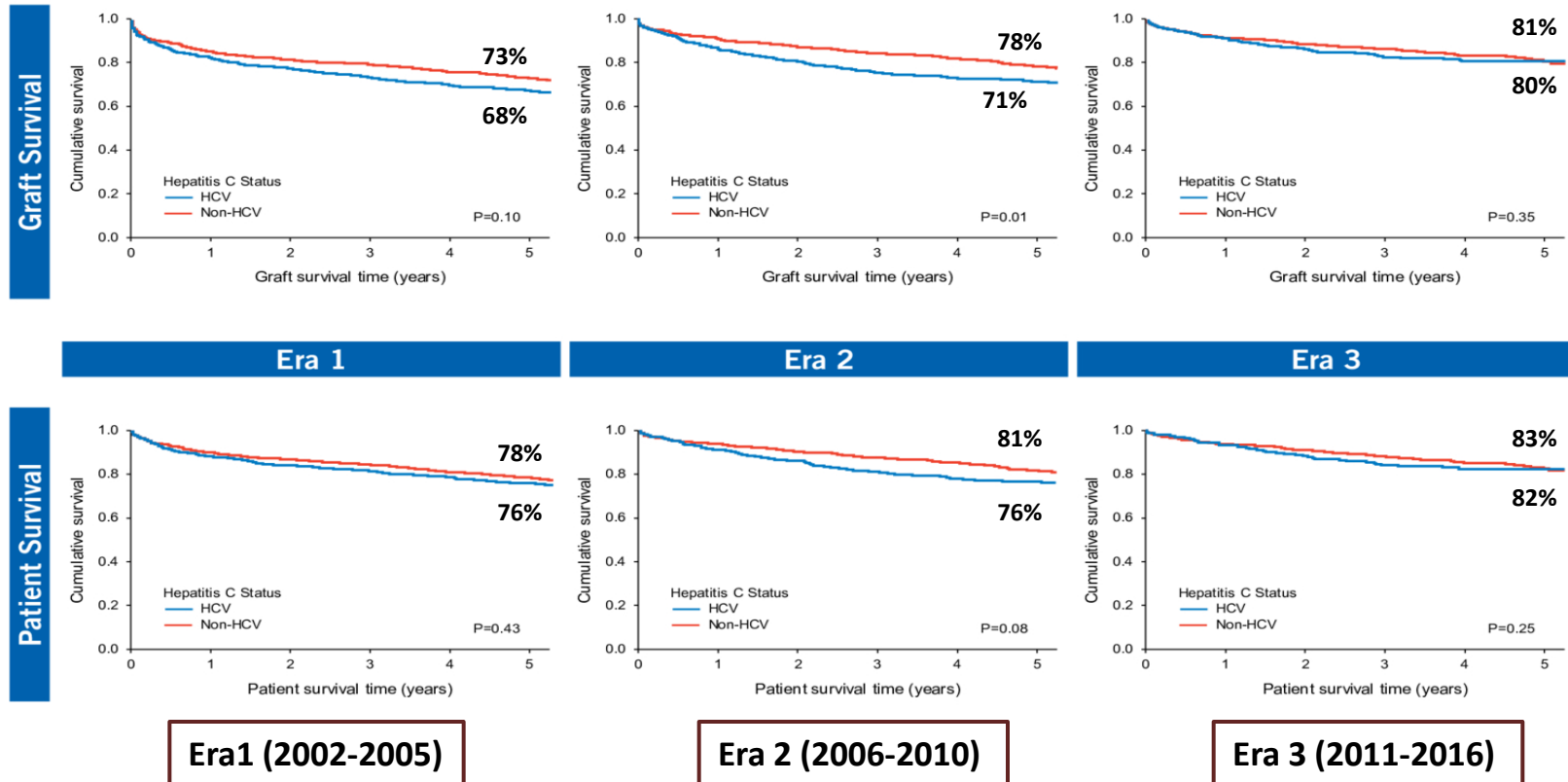
Pacientes excluidos de la lista de espera por mejoría



Impacto de los Antivirales de Acción Directa en la supervivencia de los pacientes trasplantados por VHC

□ N= 4.781 pacientes trasplantados entre 1/2002 and 12/2016

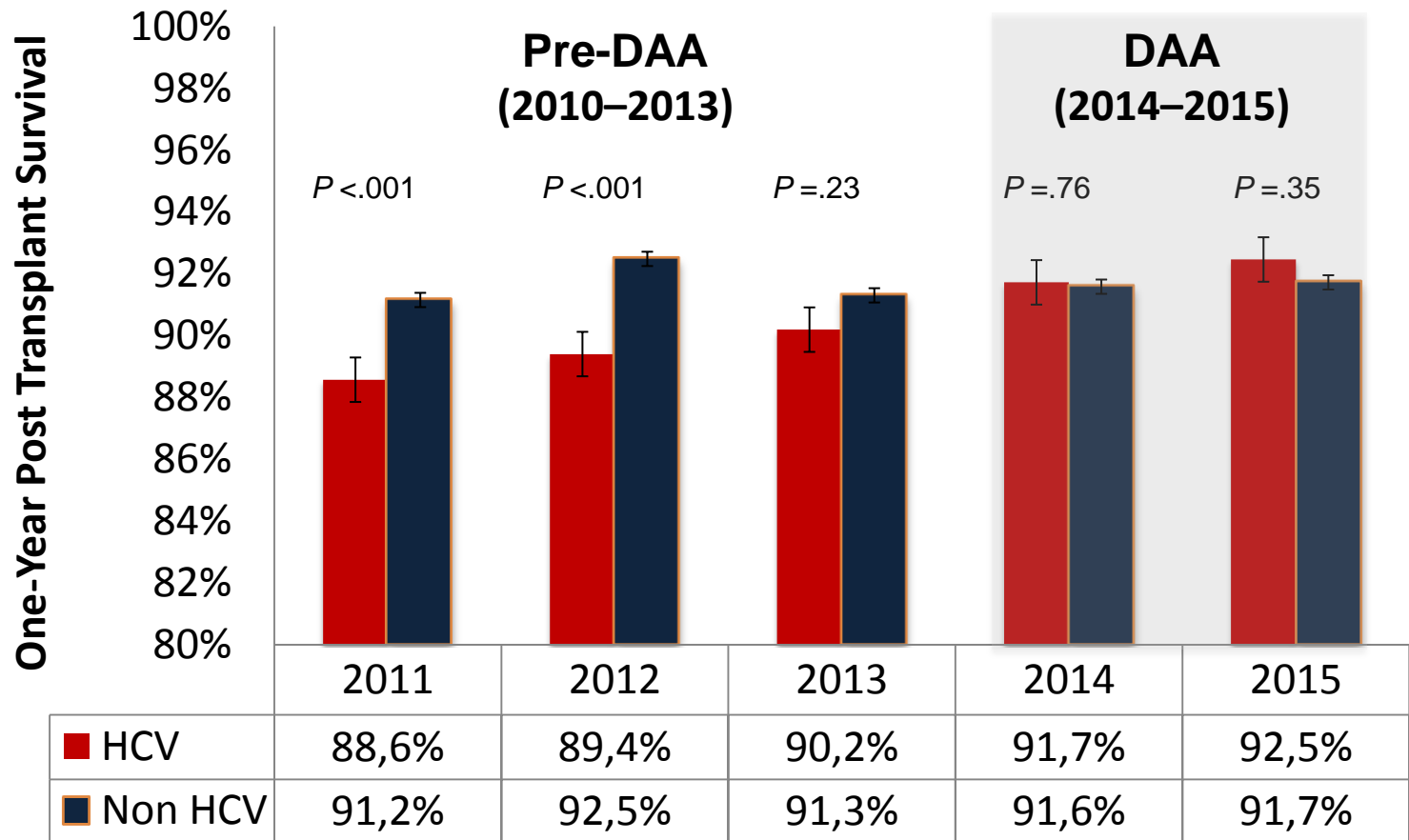
Kaplan Meier Curves of Graft and Patient Survivals



Mejoría de la supervivencia a corto plazo en pacientes con trasplante hepático por VHC en la era de los AAD

- N = 7.527 pacientes Trasplantados sin CHC
- Seguimiento hasta el 31/Dic/16

Patient Survival



Conclusiones

- Los pacientes trasplantados tratados con AAD presentan una tasa de RVS > 95%, similares a la de los pacientes inmunocompetentes.
- Ventajas de tratar con AADs a los pacientes cirróticos descompensados en lista de espera:
 - Probabilidad de exclusión de la lista por mejoría clínica del 20-25%
 - Menor disfunción del injerto en pacientes sin replicación viral post-trasplante
- Los pacientes con cirrosis descompensada y MELD < 20 ptos, tratados en lista de espera, que presentan un Delta-MELD > 2 puntos tienen una mayor probabilidad de ser excluidos de la lista por mejoría clínica.
- En los pacientes con cirrosis descompensada y MELD > 20 y ≤ 27 valorar riesgo/beneficio del tratamiento en lista para prevenir la progresión de la enfermedad y la reinfección del injerto. Deberían mantenerse en la lista con el MELD basal para evitar el “MELD limbo/purgatorio”.
- El porcentaje de pacientes con cirrosis por VHC en lista de espera está disminuyendo de forma significativa.
- Tras la introducción de los AADs los pacientes trasplantados por VHC presentan una supervivencia similar a los pacientes trasplantados por otras etiologías.



29 NOVIEMBRE A
1 DICIEMBRE



V A L E N C I A
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

GRACIAS

