

TRATAMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO



*Jornadas de Actualización en
Atención Farmacéutica al Paciente
con Patologías Víricas*

Zoe Mariño

Hospital Clinic. Barcelona

I. Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

Peculiaridades de la infección VHC post TH

Efecto y objetivos del tratamiento.

II. Tratamiento de la Recidiva C post TH

Pasado, presente y futuro

Nuevos fármacos, nuevo escenario: interacciones farmacológicas

Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

Anualmente se realizan más de 1.000 trasplantes hepáticos al año en territorio español.

Tasa de donación ~ 24,1 trasplantes / millón de habitantes
(máximo registro internacional)

La cirrosis hepática por VHC +/- hepatocarcinoma constituyen la primera causa de TH en nuestro medio (~ 25- 30%)



Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

La infección del injerto por VHC es universal.

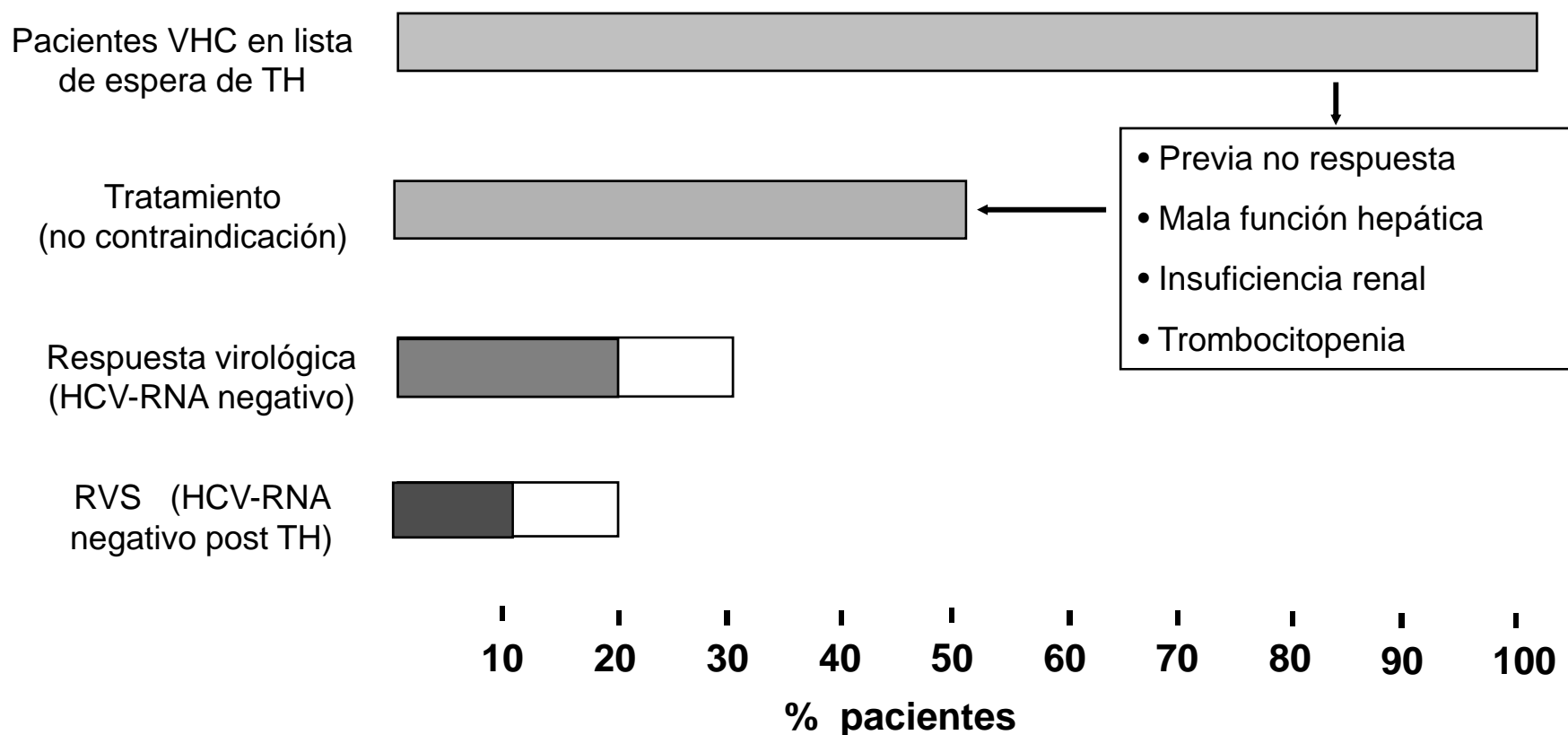
Escenario único: conocimiento del instante de la “primoinfección”.

Estrategias de tratamiento antiviral en lista de espera.

Prevencción de la infección del órgano.

Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

Baja aplicabilidad del tratamiento antiviral en lista de espera.



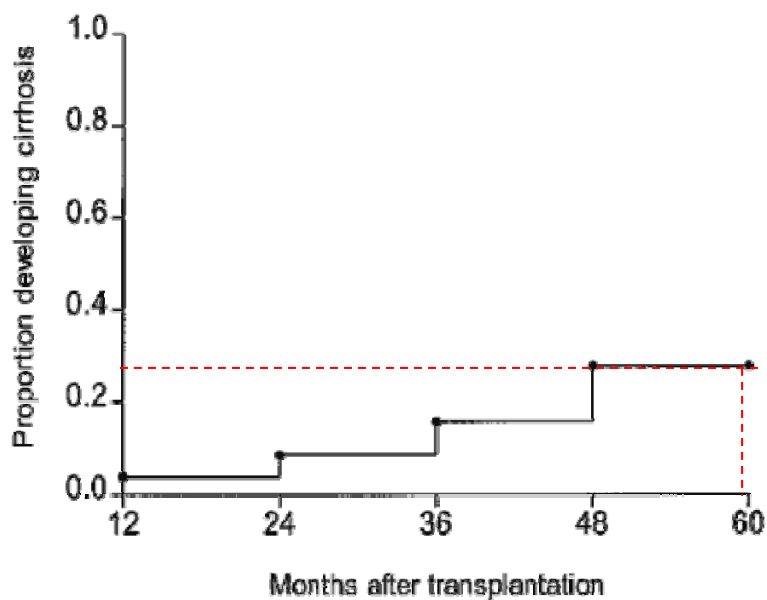
Forns et al, J Hepatol. 2003

Carrón et al, J Hepatol 2009

Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

El daño hepático crónico (VHC) promueve la activación de mecanismos reparadores tisulares: fibrosis.

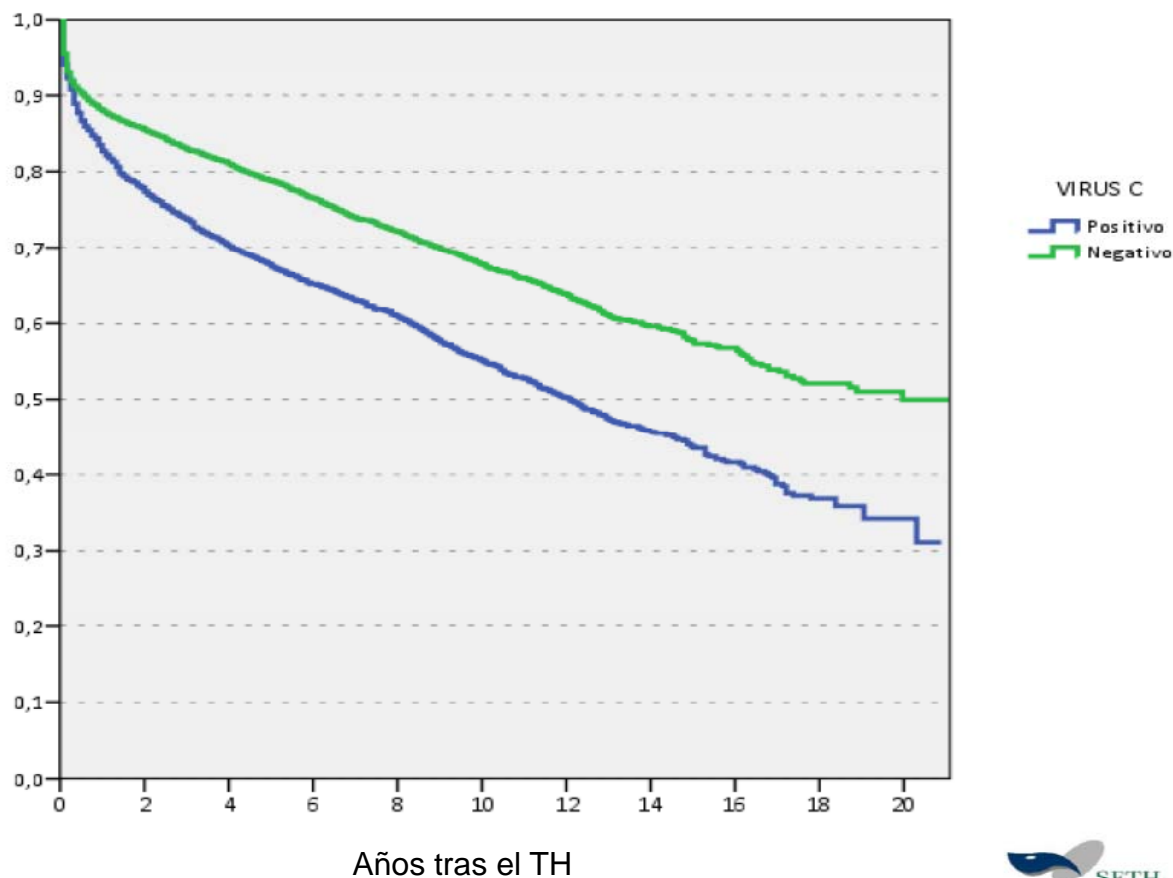
Tasa de fibrosis acelerada en el injerto: ~ 30% pacientes CH en 5 años.



Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

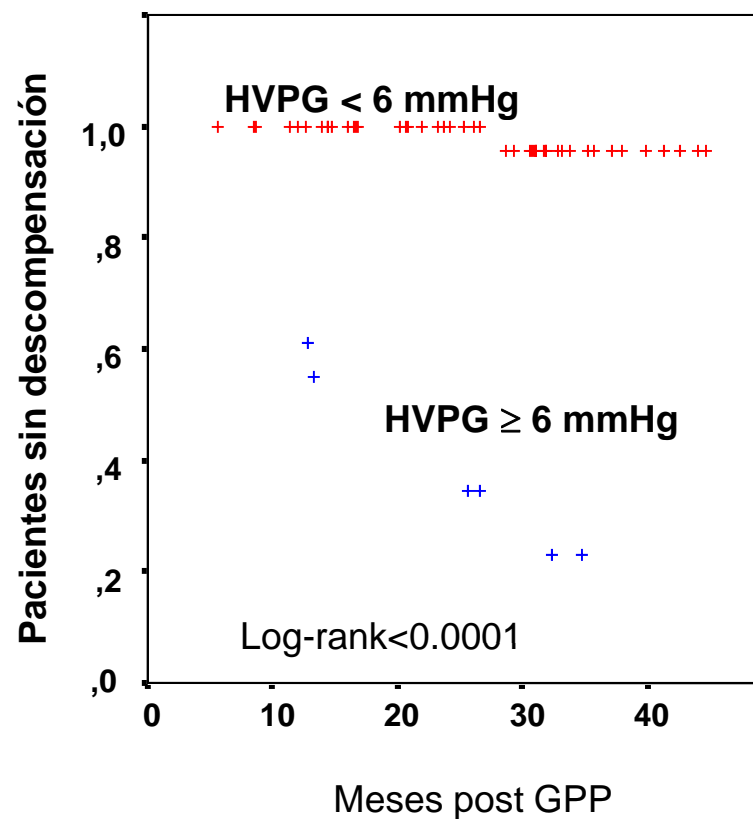
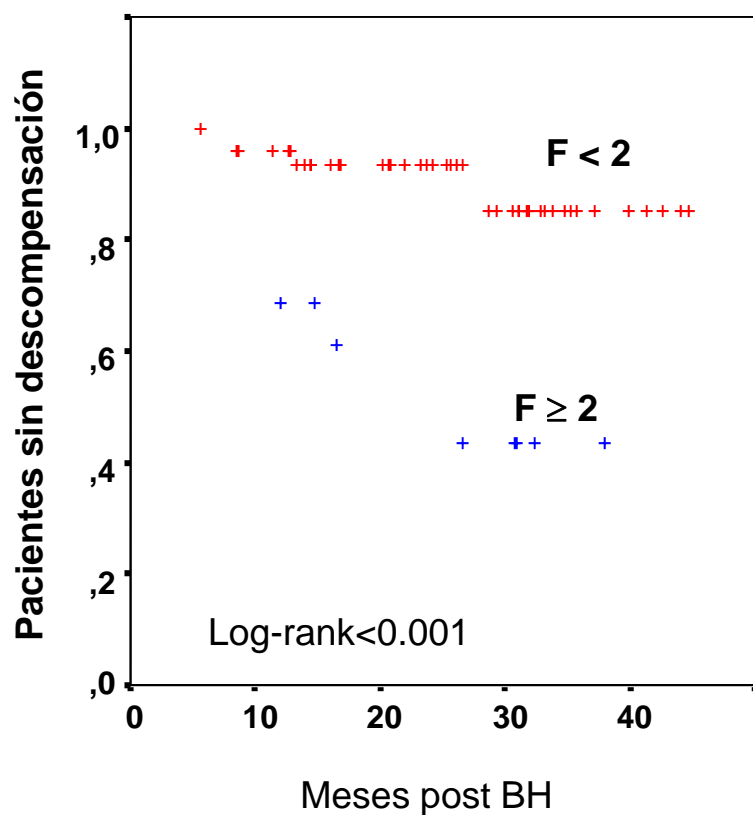
Impacto de la recurrencia VHC sobre la supervivencia

ONT/ RETH (1991-2011)



Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

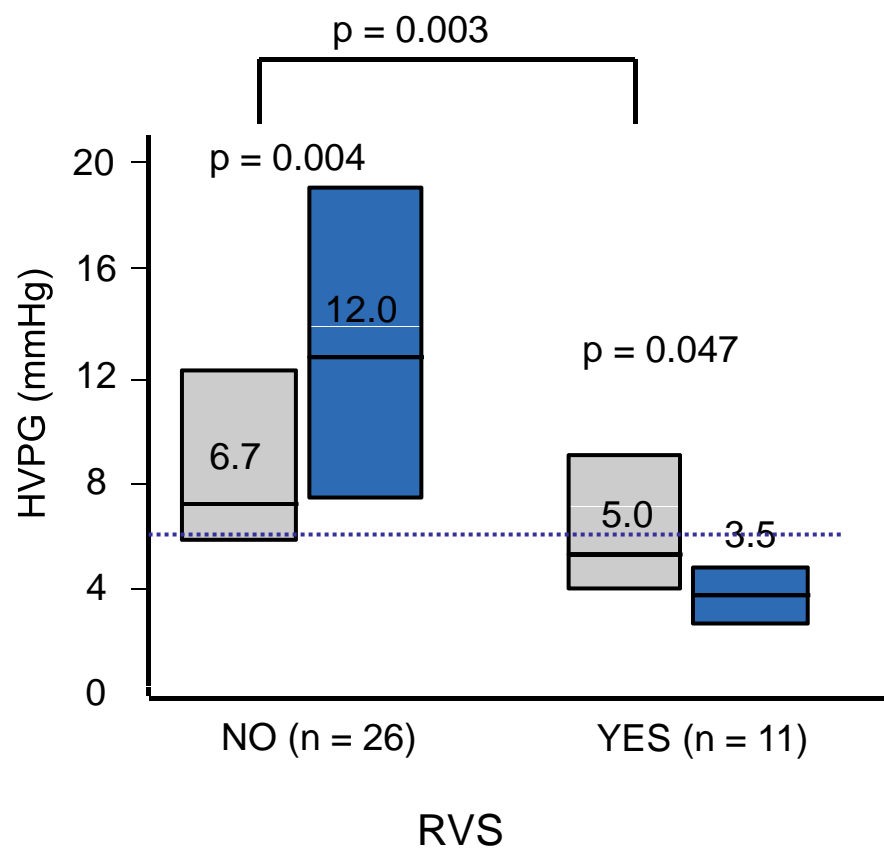
Monitorización de la evolución post TH: biopsia, GPP, FS



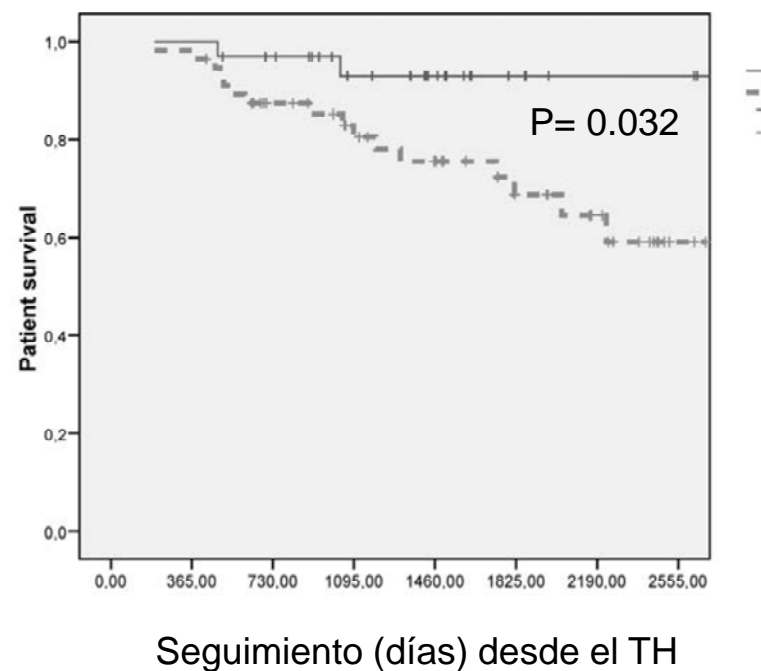
*Blasco et al, Hepatol 2006; Carrión et al, Liver Transpl 2006;
Adebajo et al, Liver Transpl 2012; Crespo et al, Gastroenterol 2012*

Recidiva de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

Efecto de la RVS sobre la progresión de la recidiva



Supervivencia: RVS (n = 33) vs NR (n = 56)



Tratamiento de la Hepatitis C tras el Trasplante Hepático

OPCIONES:

1- Tratamiento estandar: PegIFN + RBV

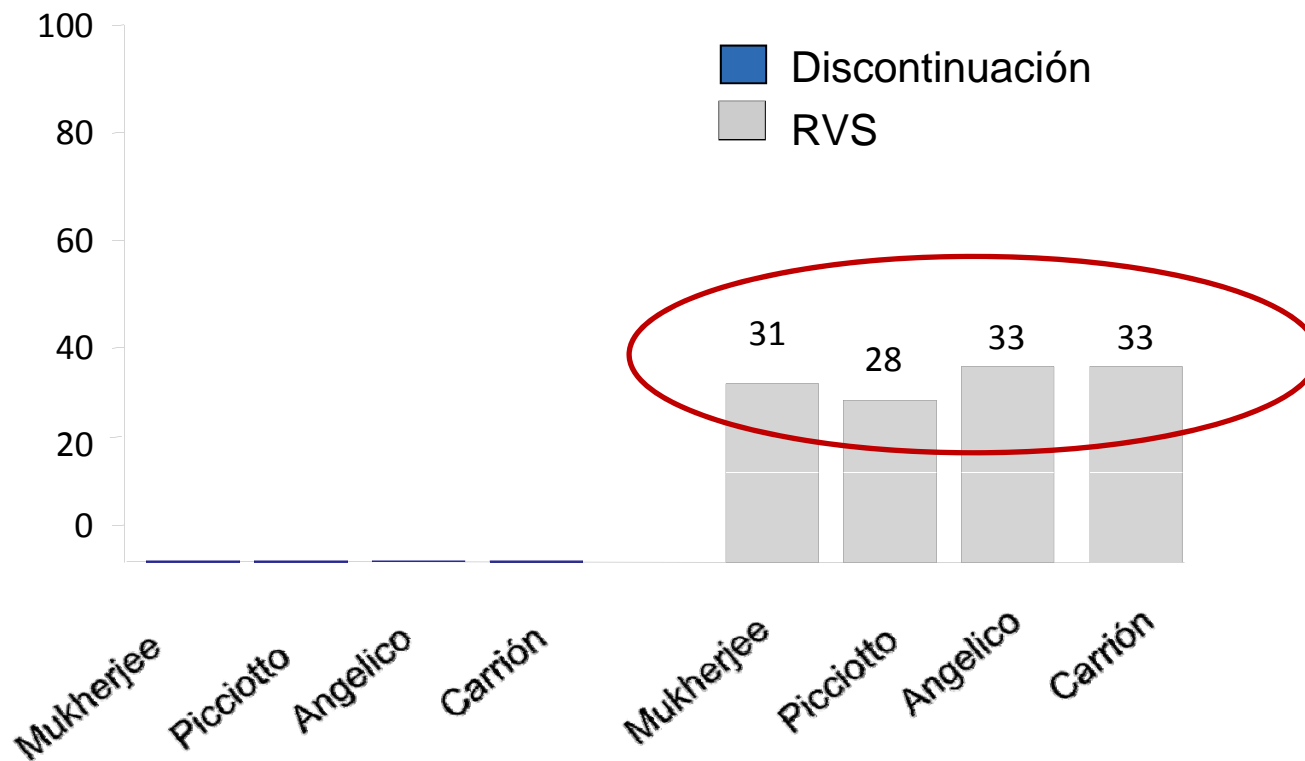
2- Uso Fuera de Indicación de Inhibidores de Proteasa:
Experiencias con telaprevir y boceprevir

3- Uso Compasivo de nuevos fármacos.

4- Ensayos clínicos.

Tratamiento post TH: estandar

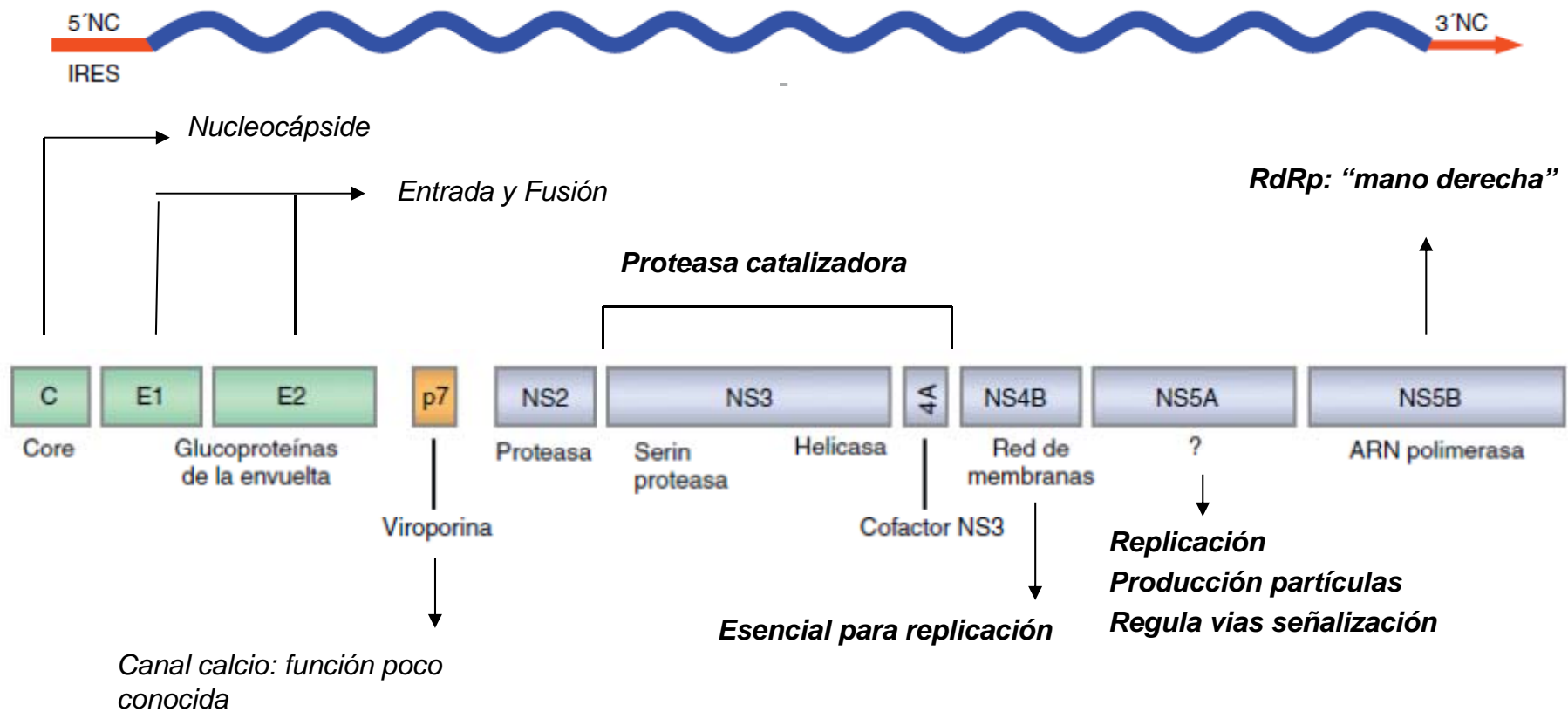
Eficacia del tratamiento (PegIFN + RBV) en pacientes G1 (ITT) ~ 30%



Mukherjee S et al, Transpl Proc. 2003; Picciotto FP et al. J Hepatol 2007; Angelico M et al. J Hepatol 2007; Carrión JA et al. Gastroenterol 2007

Tratamiento post TH: Nuevos Fármacos

Proteínas virales: nuevas dianas, nuevos antivirales



Tratamiento post TH: Nuevos Fármacos

Proteínas virales: nuevas dianas

TLV, BOC, SIM, FLD...

INHIBIDORES DE PROTEASA NS3/4A

- Alta potencia
- Varios genotipos
- Barrera a la R intermedia/ alta

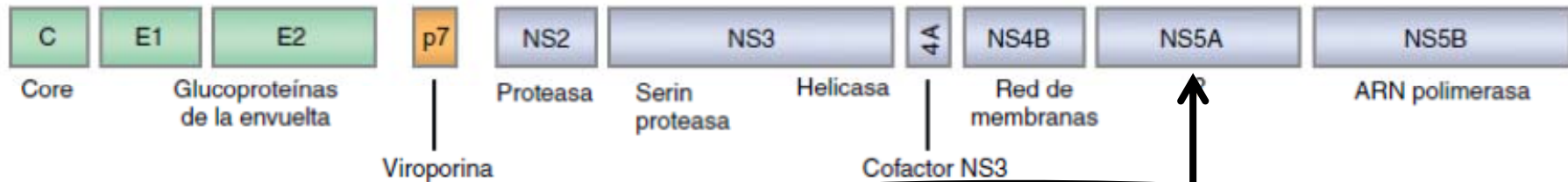
SOF

INHIBIDORES NUCLEOSIDOS NS5B

- Potencia intermedia
- Pangenotipicos
- Barrera a la R alta

INHIBIDORES NO-NUCLEOSIDOS NS5B

- Potencia intermedia
- Limitado cubrimiento genotípico
- Barrera a la R baja

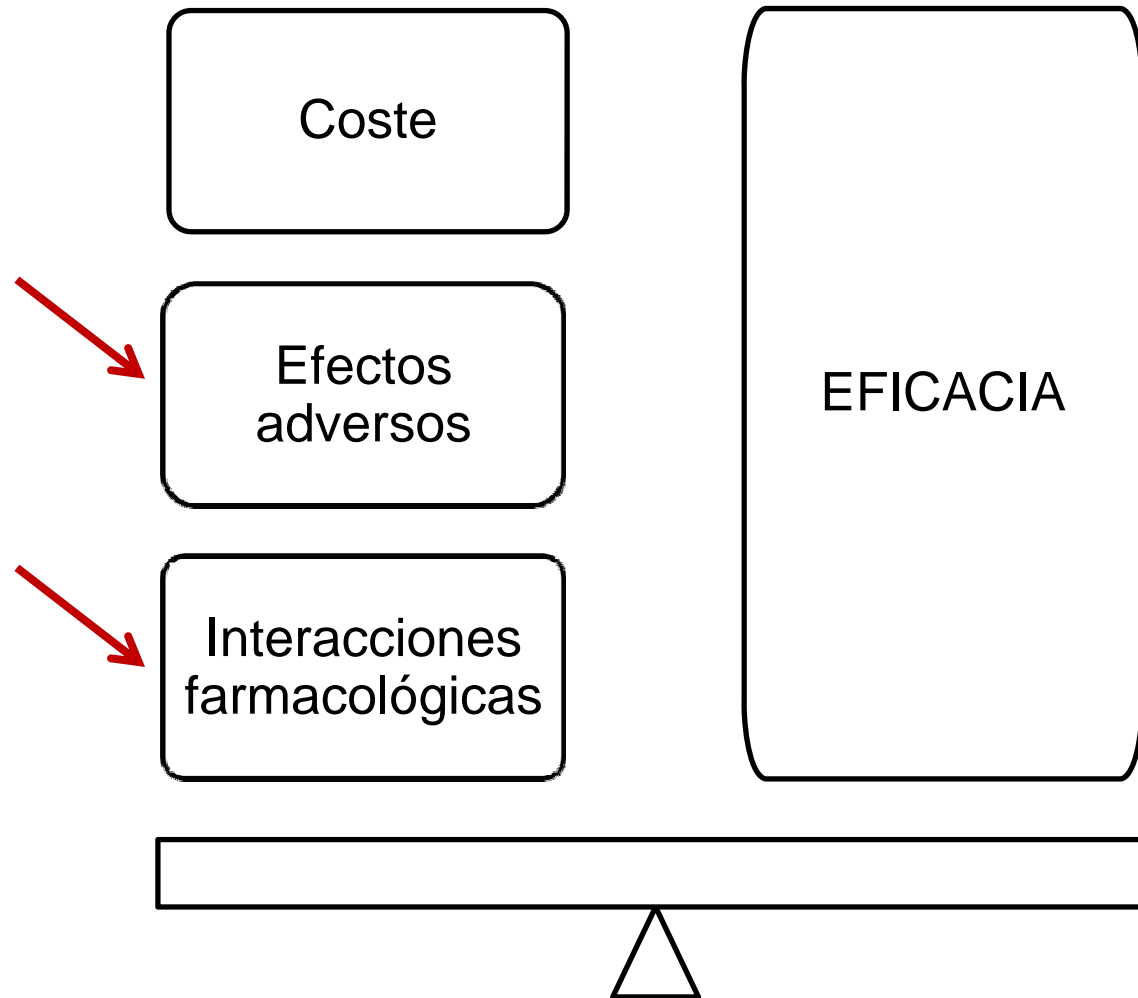


INHIBIDORES DE NS5A

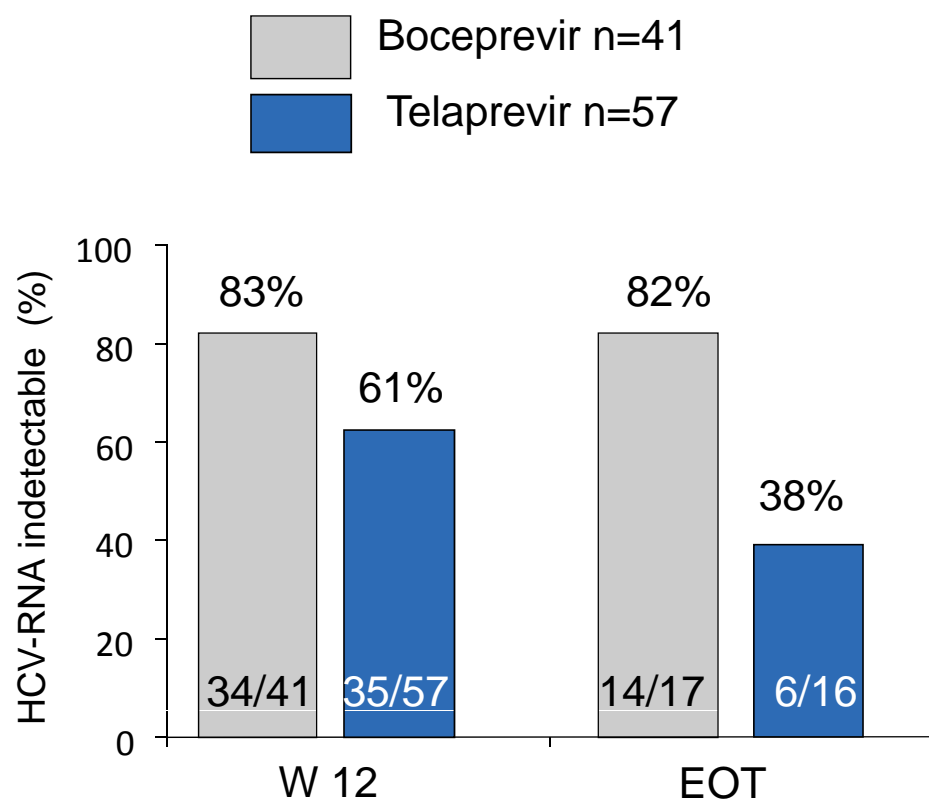
- Alta potencia
- Múltiples genotipos
- Barrera a la R baja/intermedia

DLV

Tratamiento post TH: Nuevos Fármacos



Tratamiento post TH: Off – label (TLV, BOC)



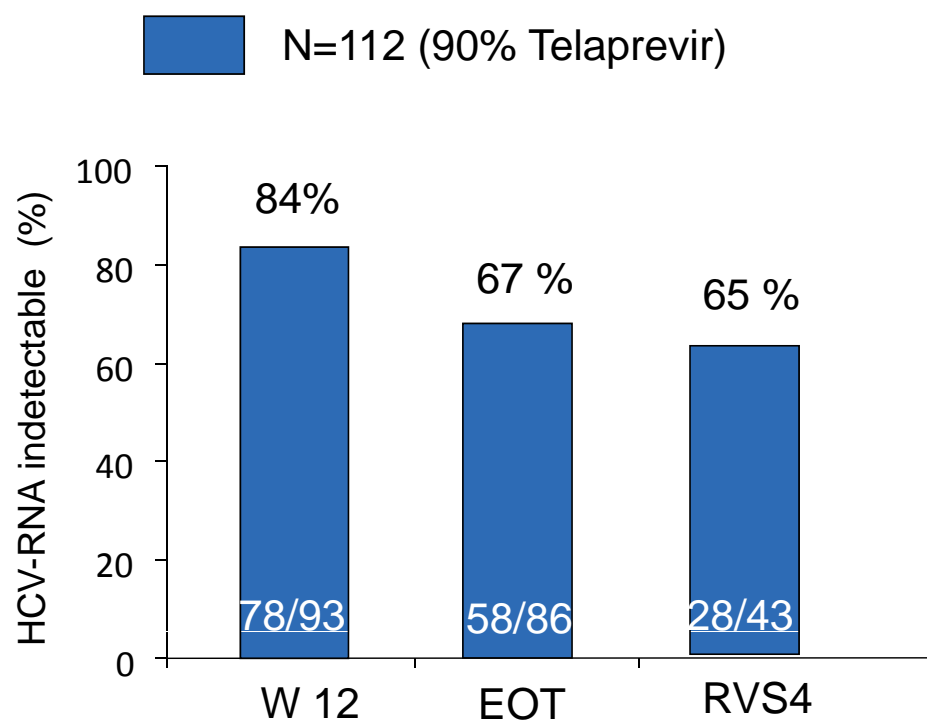
Coilly et al, EASL 2013

- Serie Europea
- Multicéntrico: Francia, Suiza, Bélgica (Mar 2011- Nov 2012)
- Pacientes TH G1, 30% G1a
- Mediana 3,3 años post TH
- ~ 30% previos NR post TH.
- CyA/ TAC ~ 50 %

- **Tasa discontinuación: 44%**
(no R virológica o SAEs)

- 3 muertes en cada grupo (5
infecc graves, 1 trauma)

Tratamiento post TH: Off – label (TLV, BOC)



Verna et al, EASL 2013

- Serie Americana
- Mar 2011- actualidad
- Pacientes TH G1, 55% G1a
- Mediana 3.7 años post TH
- 96% fase de LI (86% <90 días)
- ~ 48% previos NR post TH.
- CyA 65%/ TAC 35%
- F2-4 84%, 10% CH, 11% HCF

- **Tasa SAEs: 38%**

- 2 muertes

Tratamiento post TH: Off – label (TLV, BOC)



Nuestra Experiencia. Hospital Clinic, n=13

Feb 2012- actualidad

Pacientes TH G1, naive

BOC (n=3), TLV (n=10)

IMS: CyA 2/ TAC 10/ EVL 1

Eficacia:

W4: 1/3 (BOC, w8), 6/10 (TLV)

W12: 3/3 (BOC), 8/9 (TLV), 1 Discont

EOT y SVR12: 1/1 (BOC), 2/2 (TLV)

BT (n=2): W4 y W24 (TLV)

D/C SAE (neutropenia): 1 (W8)* SVR12

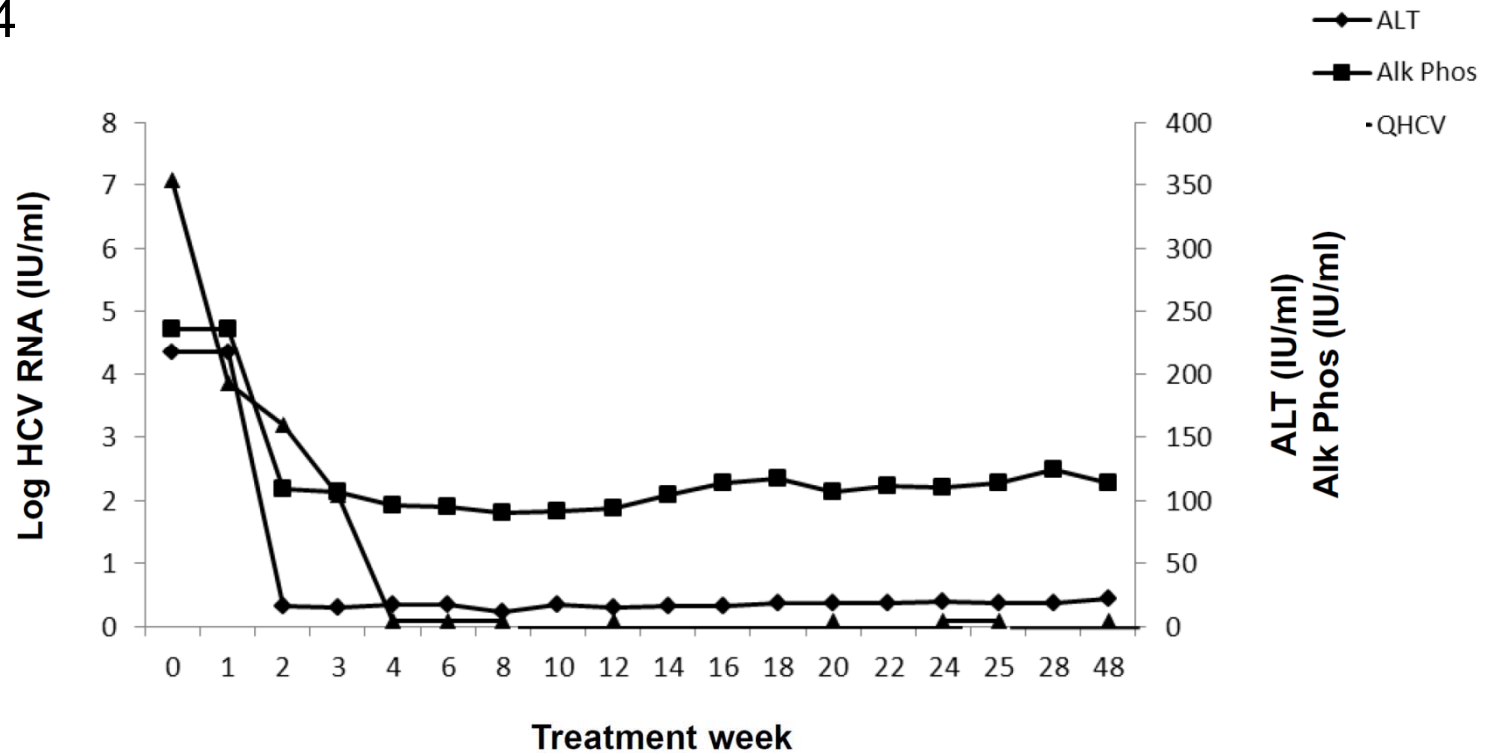
Uso de GSF (n=4), EPO (n=6), Tx (n=2)

Tratamiento post TH: compasivos

HCF, 6 meses post TH, G1b, contraindicación para PegIFN.

Daclatasvir (NS5A) 60 mg/d + Sofosbuvir (NS5B NI) 400 mg/d
(24 semanas)

RVS 24



Tratamiento post TH: compasivos

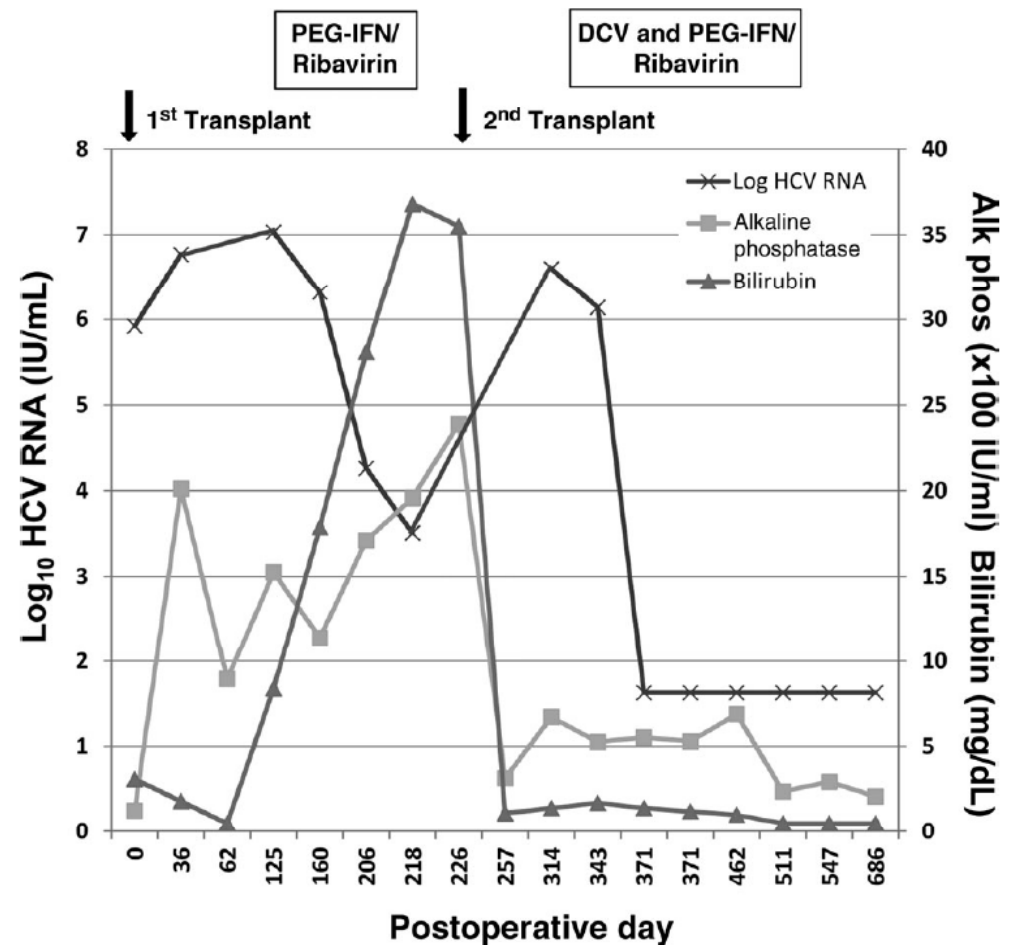
Case Report of Successful Peginterferon, Ribavirin, and Daclatasvir Therapy for Recurrent Cholestatic Hepatitis C After Liver Replantation

Daclatasvir (NS5A) + PR (24 semanas)

G1b con recurrencia severa post- Re TH (previa NR post TH)

IMS con CyA y Prednisona

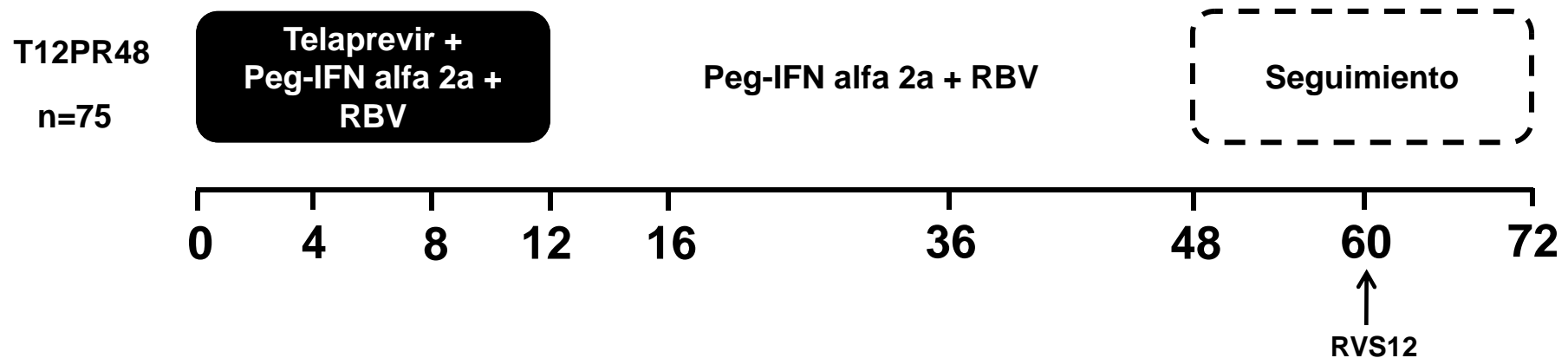
RVS 24



Tratamiento post TH: ensayos clinicos

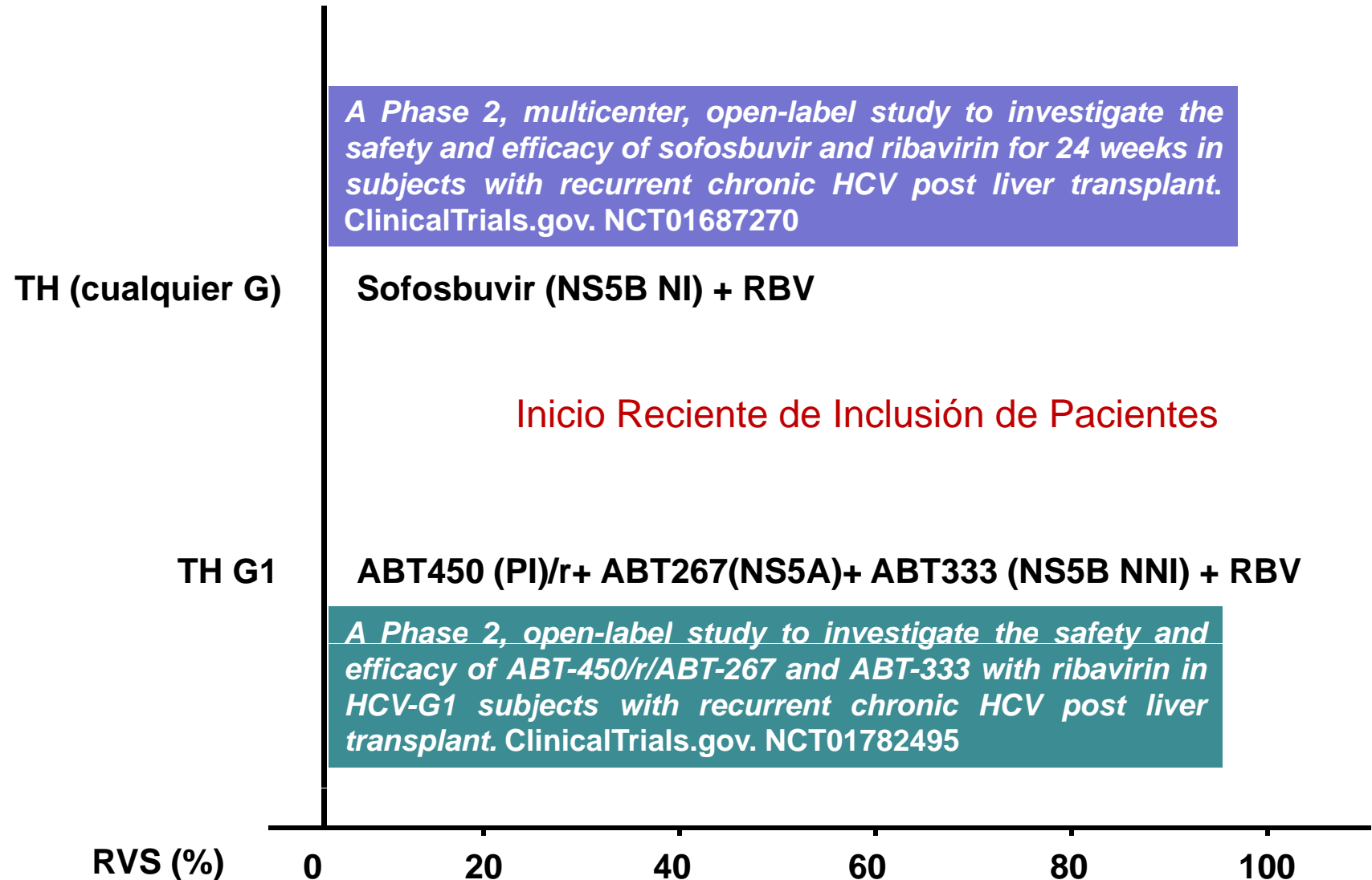
Inicio: Q4 2011

Finalización: Q2 2014



- REPLACE (*Clinicaltrials.gov: NCT01571583*):
 - Estudio fase IIIb multicéntrico abierto, pacientes VHC trasplantados naive, con dosis estable de TAC/ CyA

Tratamiento post TH: ensayos clinicos



Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas

Tratamiento del TH:

- Farmacos inmunosupresores
- Profilaxis antibiótica
- Antihipertensivos
- Antidiabéticos
- Antilipemiantes
- etc

Tratamiento antiviral y relacionados:

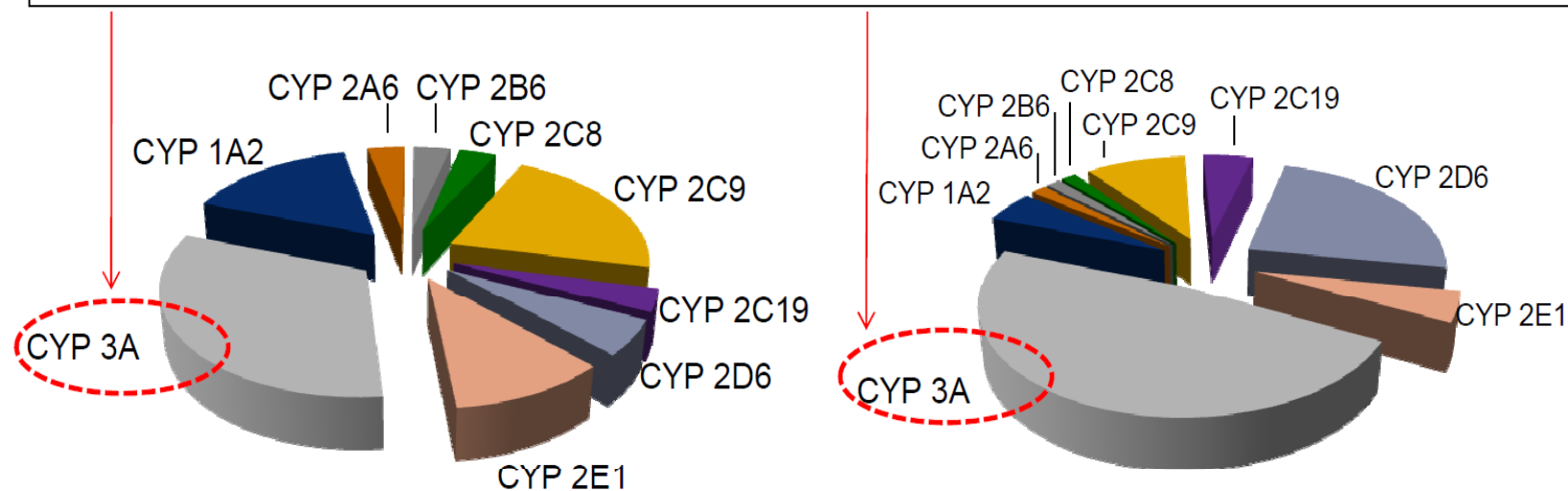
- PegIFN
- Ribavirina
- IP (TLV/ BOC)
- Estimulantes de colonias (EPO, GSF...)

Tratamiento de los efectos adversos:

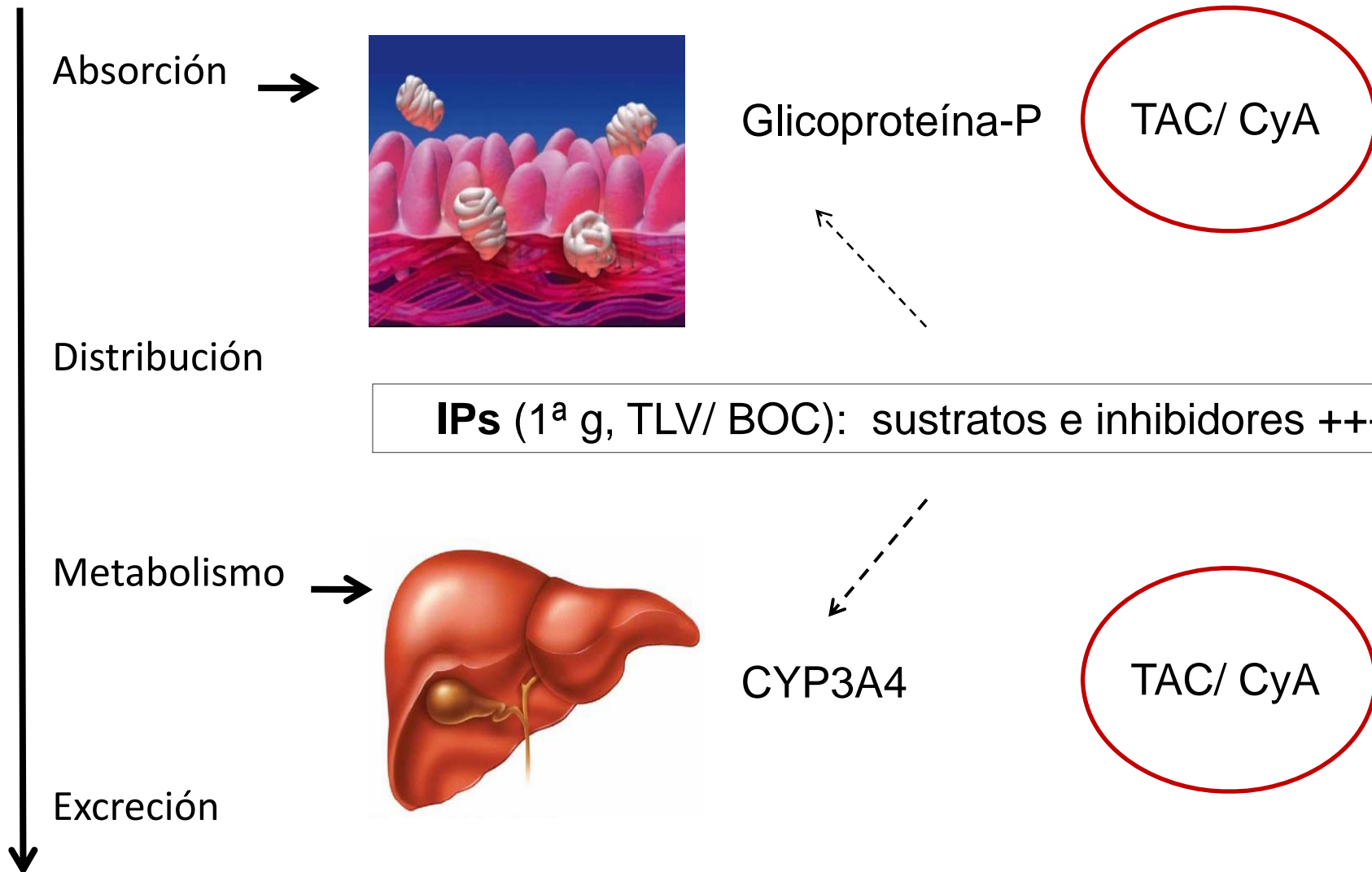
- Antidepresivos
- Antitérmicos
- Antihistamínicos
- Antieméticos
- Antibióticos
- etc

Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas

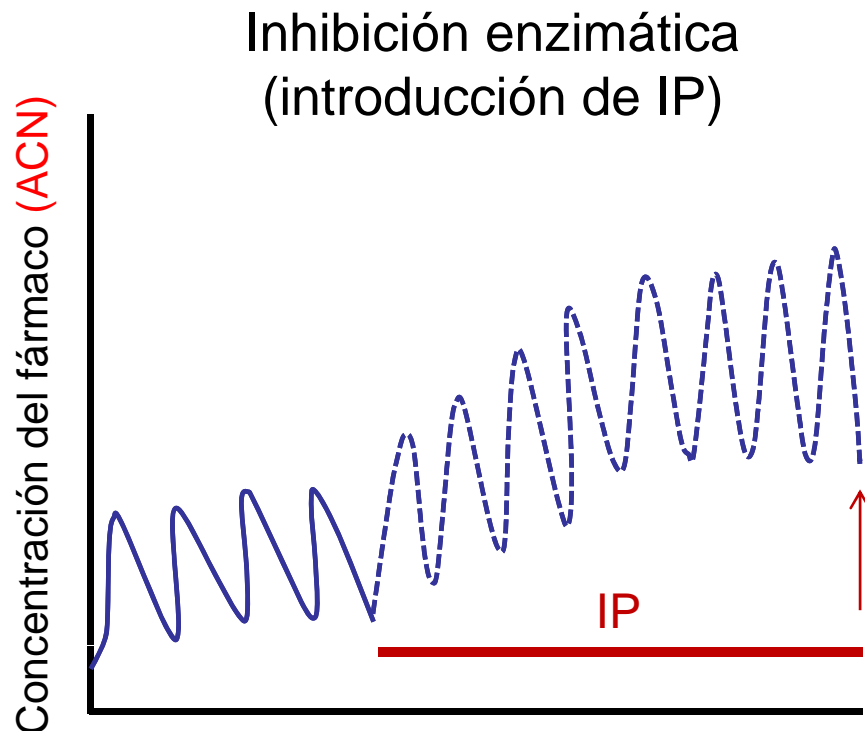
Las isoenzimas CYP3A son las más abundantes en el hígado y las responsables mayoritarias del metabolismo de los fármacos



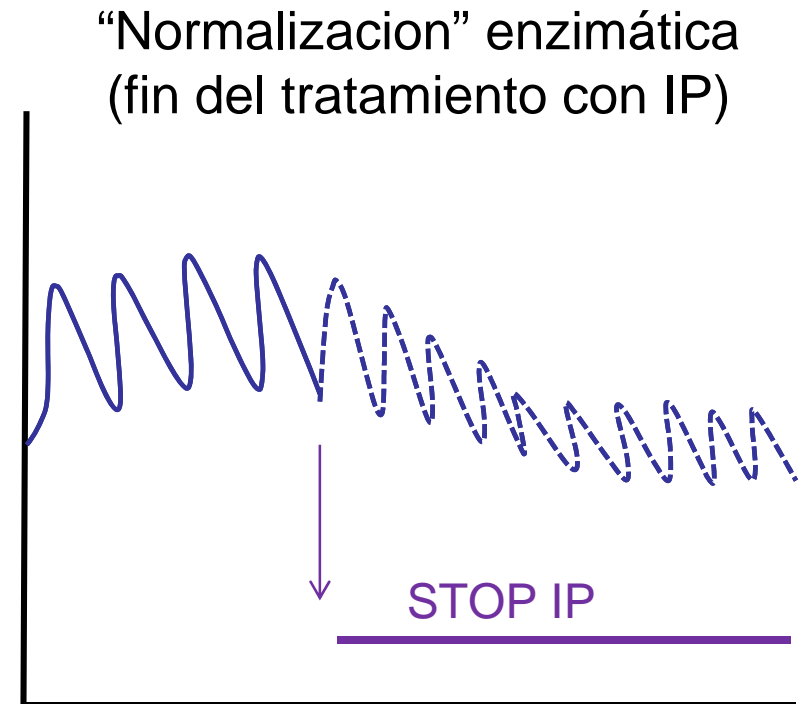
Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas



Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas

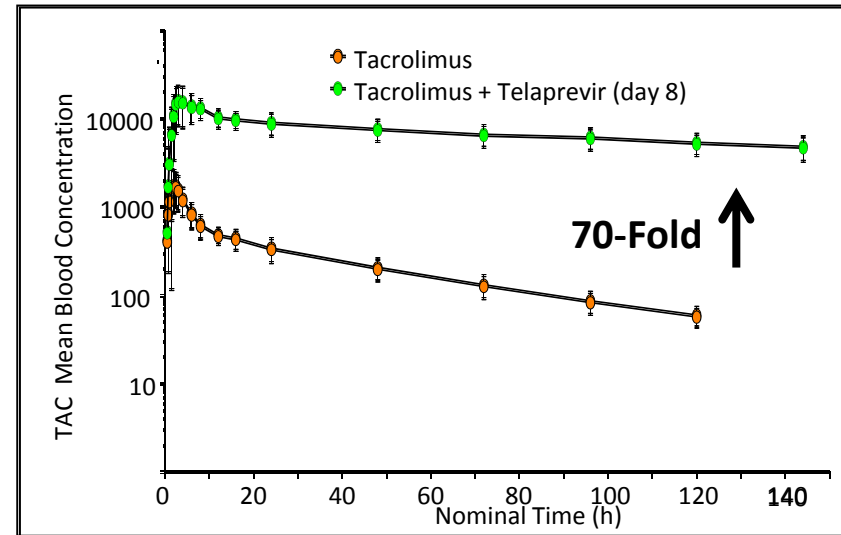
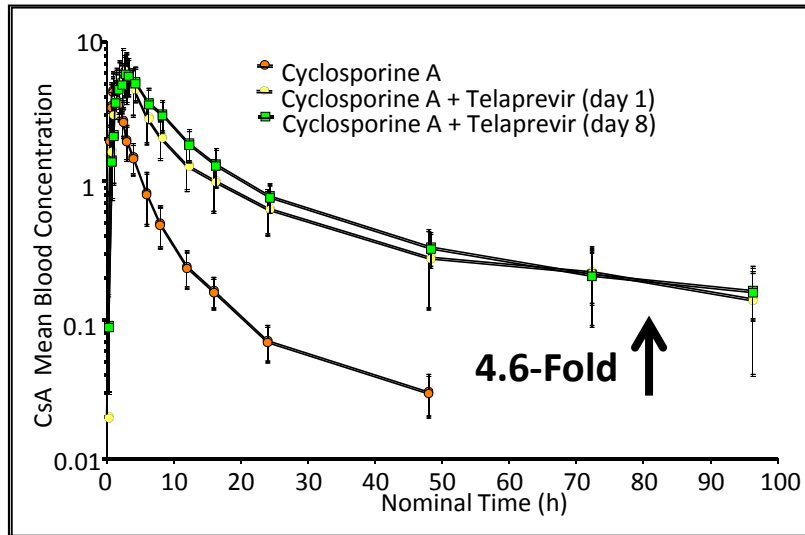


Aumento niveles de ACN:
HTA, IR, neurotoxicidad,
sobreinmunosupresión....

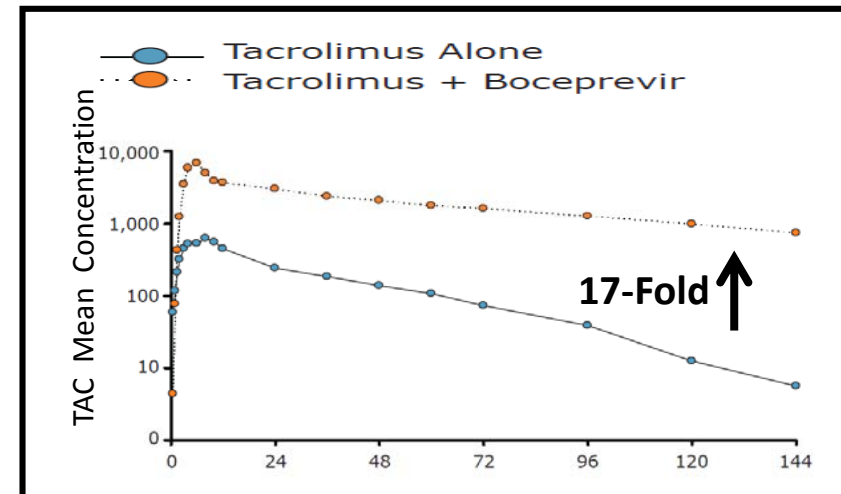
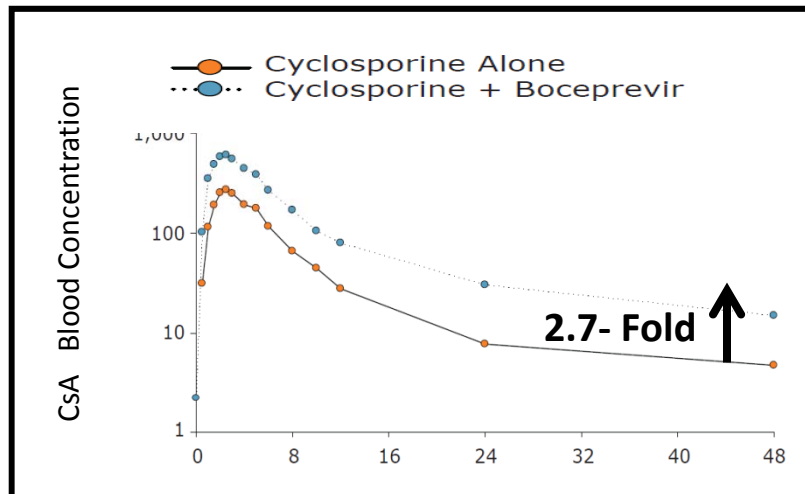


Disminución niveles de ACN:
Aumento del riesgo de rechazo

Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas



Garg et al, Hepatol 2011



Hulskotte et al, Hepatol 2012

Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas

RECOMENDACIONES EN TRATAMIENTO TRIPLE

CAMBIO DOSIS IMS DESDE EL PRIMER DIA DE IP

TELAPREVIR:

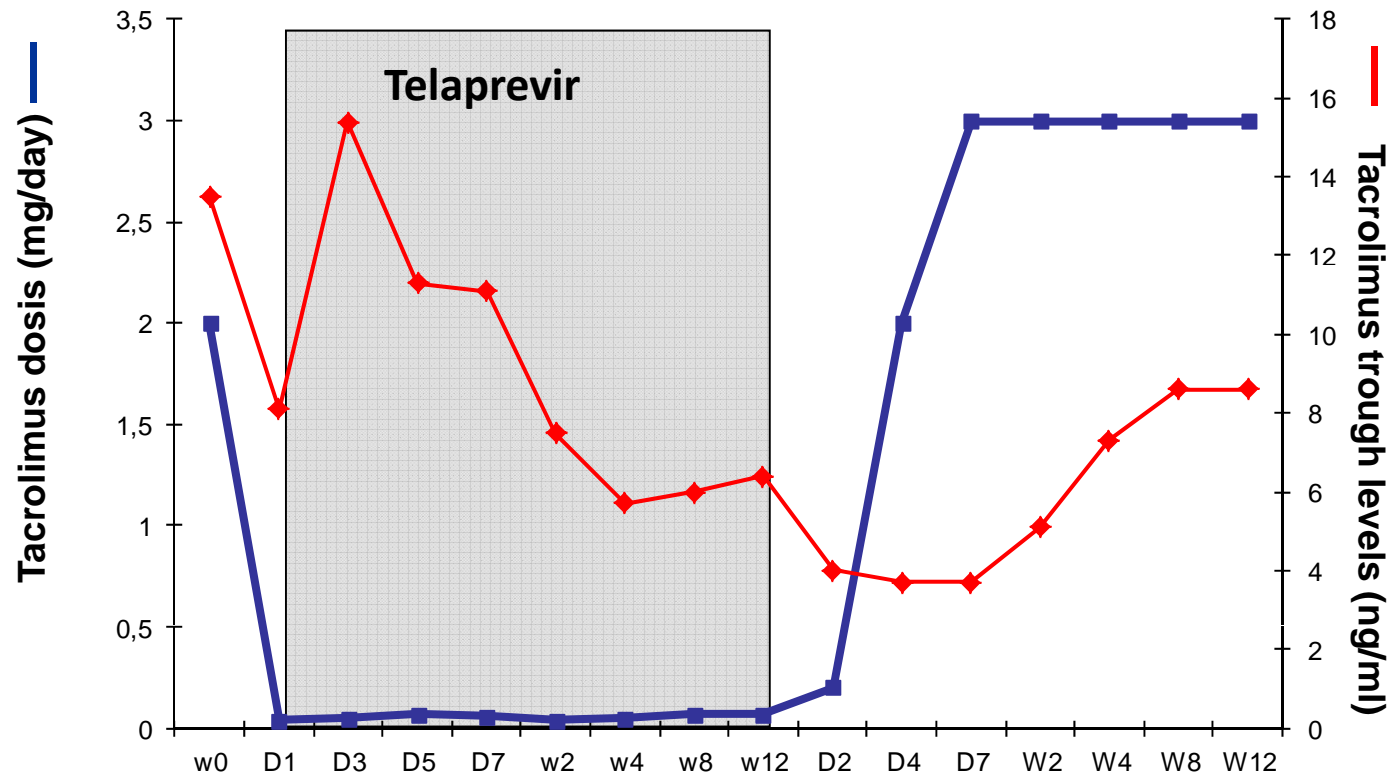
CYA: reducir a ~ 1/ 4 (200 mg/d → 50 mg/d)
TAC: reducir a ~ 1/ 30 (2 mg/d → 0.2 mg c/ 2-3 d
o bien 0.5 mg/ semana)

BOCEPREVIR:

CYA: reducir a ~ 1/ 2 (200 mg/d → 100 mg/d)
TAC: reducir a ~ 1/ 8 (4 mg/d → 0.5 mg/d)

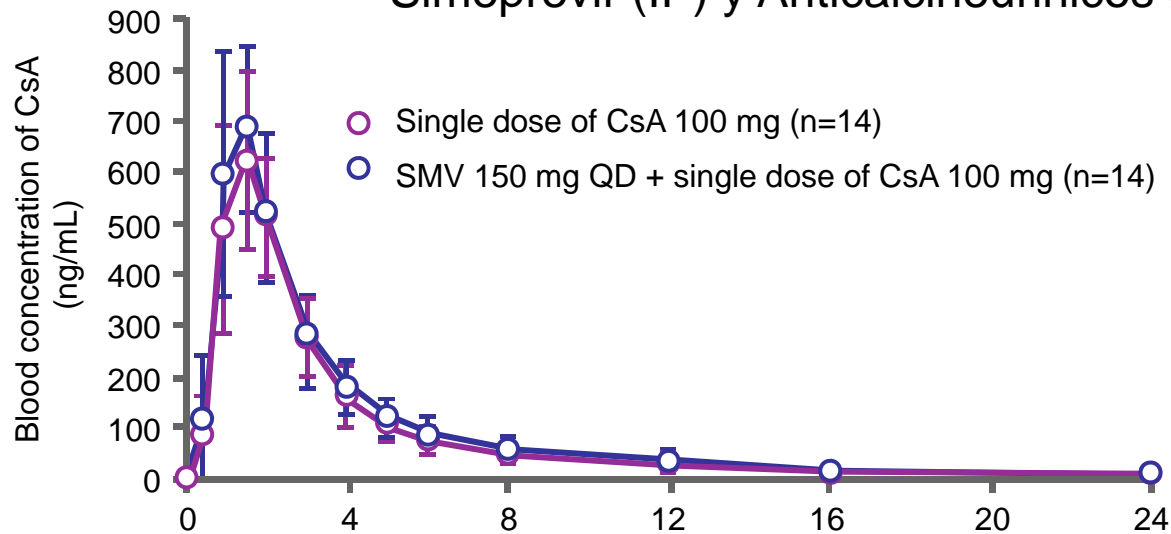
- Control de niveles cada 24-48hs durante la primera semana o hasta equilibrio
- Reinstaurar la dosis inicial desde el mismo día de suspensión del IP y control semanal al menos 1 mes.

Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas

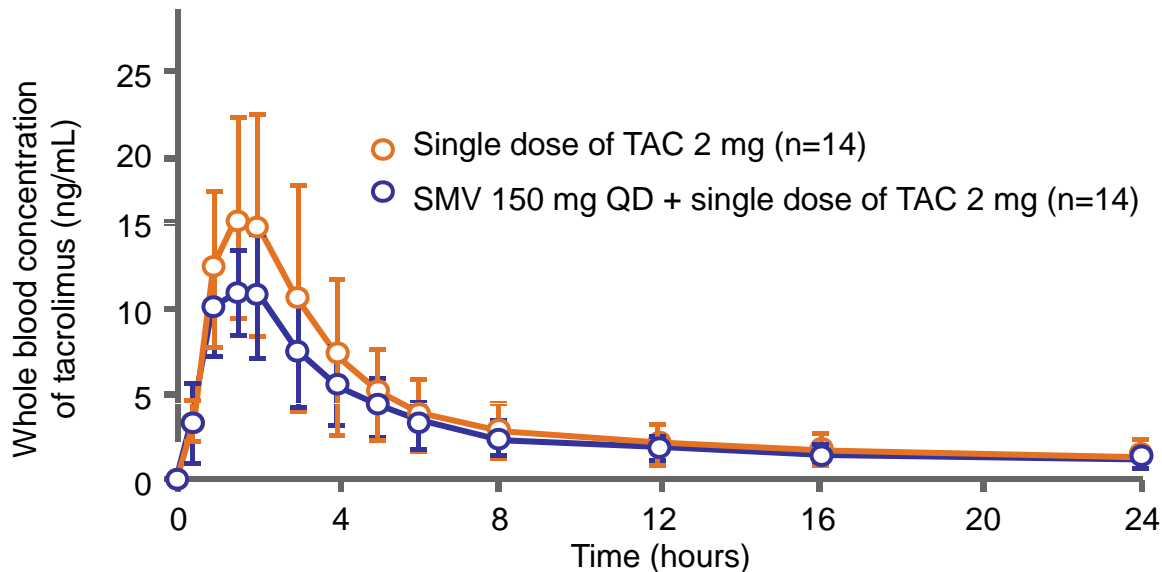


Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas

Simeprevir (IP) y Anticalcineurínicos (TAC, CyA)



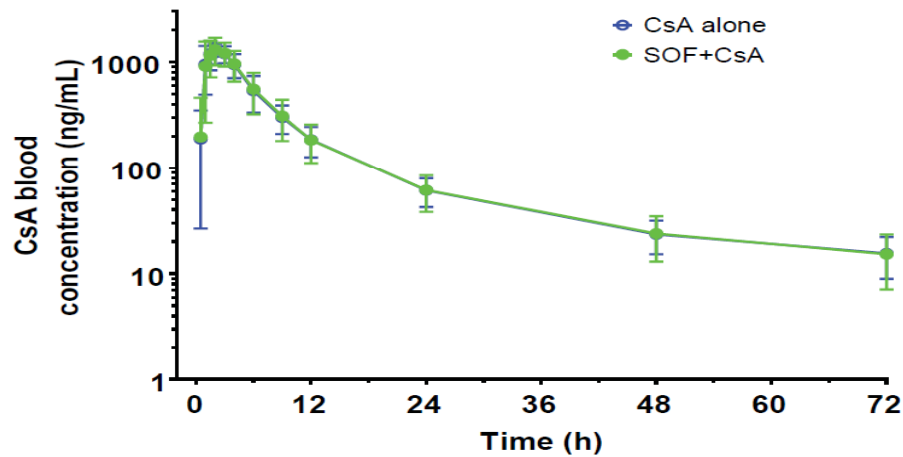
	CsA	SMV QD + CsA
C_{max} , ng/mL	619.7	720.6
AUC_{last} , ng.h/mL	2013	2399



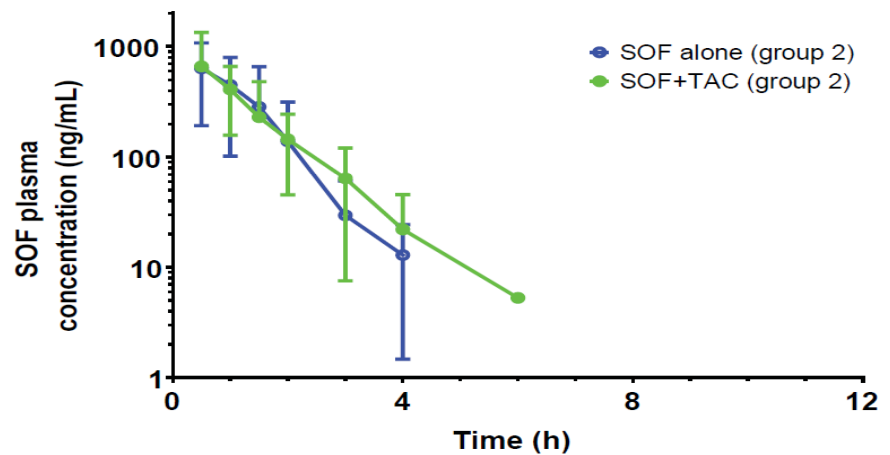
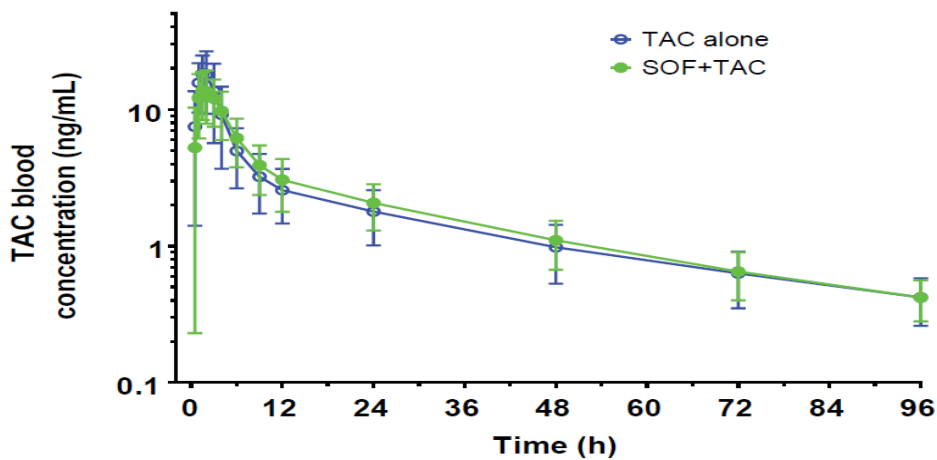
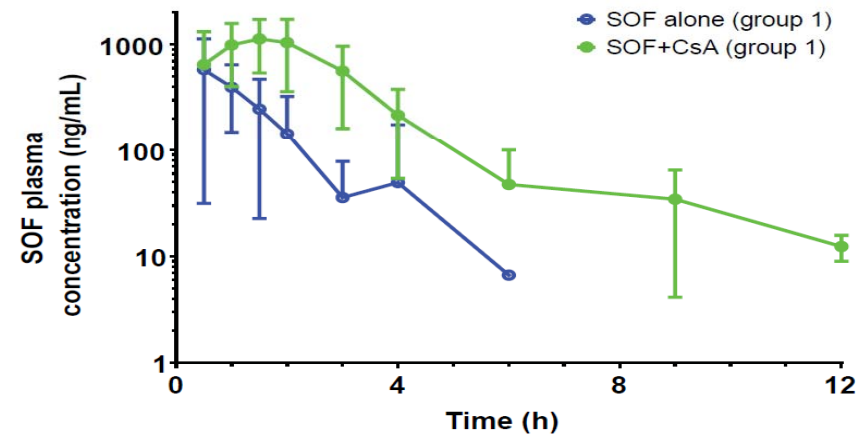
	TAC	SMV QD + TAC
C_{max} , ng/mL	15.23	11.63
AUC_{last} , ng.h/mL	124.3	102.9

Tratamiento post TH: Interacciones Farmacológicas

[CyA] y [TAC] con/ sin Sofosbuvir
(NS5B NI)



[SOF] con/ sin CyA o TAC



Tratamiento post TH: Ejemplo

Además de los fármacos inmunosupresores... hay muchos más....



Varón 64 años, TH CH VHC hace 3 años.

G1b, 1.2 mill UI/L

IMS con **TAC** 2mg/ día (niveles ~ 6 ng/ml)

Biopsia: F3











Otras:

- HTA: **amlodipino** 10 mg/ día + **enalapril** 5 mg/ día
- DM: **metformina** 850 mg/ 12hs, Hb glicada 6%
- Hipercolesterolemia: **simvastatina** 20 mg/ día
- HBP: **tamsulosina** 0.4 mg/día
- Sde depresivo: **mirtazapina** 15 mg/día
- **Omeprazol** y **paracetamol** ocasional.
- Infusiones naturales “**hepatoprotectoras**” (??)

Inicia tratamiento triple con Telaprevir + PegIFN + RBV

Tratamiento post TH: Ejemplo

<http://www.hep-druginteractions.org> + FH

Fármaco	Metabolismo mayoritario	Efecto del Telaprevir	Acción
Simvastatina	CYP3A4		Cambio por pravastatina hasta fin IP/ suspensión
Amlodipino	CYP3A4		Reducción dosis a 5 mg/día y monitorización de TA
Enalapril	CYP2D6/ CYP3A4		Sin cambios
Omeprazol	CYP2C19		Sin cambios
Paracetamol	CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A		Sin cambios
Metformina	X		Sin cambios
Mirtazapina	CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4		Reducción de dosis a 10 mg/día. Monitorizar
Tamsulosina	CYP3A4/ CYP2D6		Reducción de dosis. Monitorización
Sustancias naturales	???		Suspension hasta fin de tratamiento con IP
Tacrolimus	CYP3A4		Ajuste de dosis

Conclusiones:

- La recurrencia de la Hepatitis C post TH es la primera causa de pérdida del injerto e impacta de forma notable sobre la supervivencia. Hasta la fecha, el tratamiento conseguía tasas de curación ~ 30%.
- Los nuevos fármacos antivirales suponen un notable aumento en la eficacia e impactarán en el pronóstico de los pacientes trasplantados por VHC. Sin embargo, conllevan un nuevo escenario de efectos adversos y notables interacciones farmacológicas.
- La planificación farmacológica previa es indispensable para evitar toxicidad y favorecer la adherencia, la tolerancia y los resultados.