

Le infezioni HCV nel Trapianto di Fegato

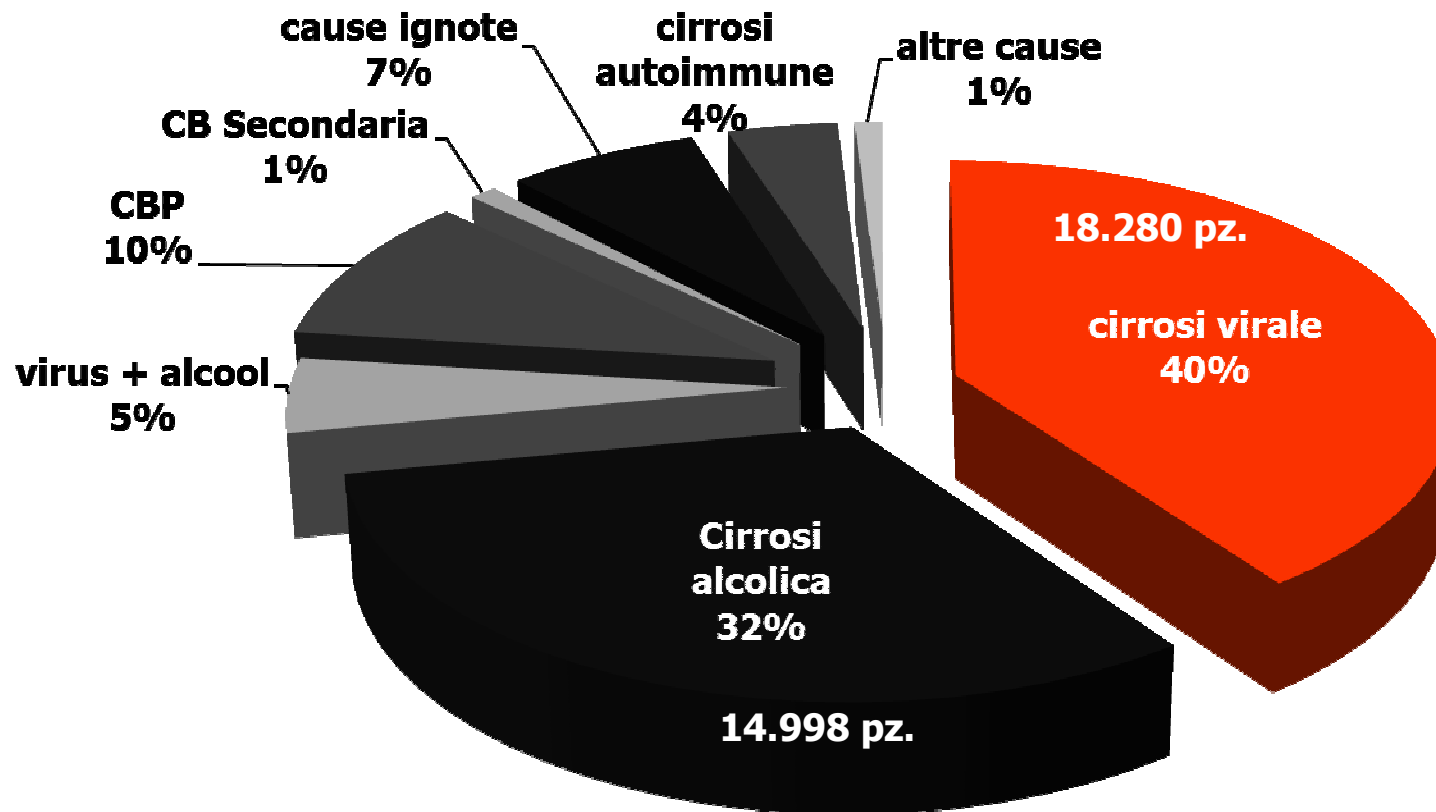
Ivo Avancini
Amb. Trapianti di Fegato

U.O. Multizonale di
Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
APSS – Trento

Meeting 14.10.2011

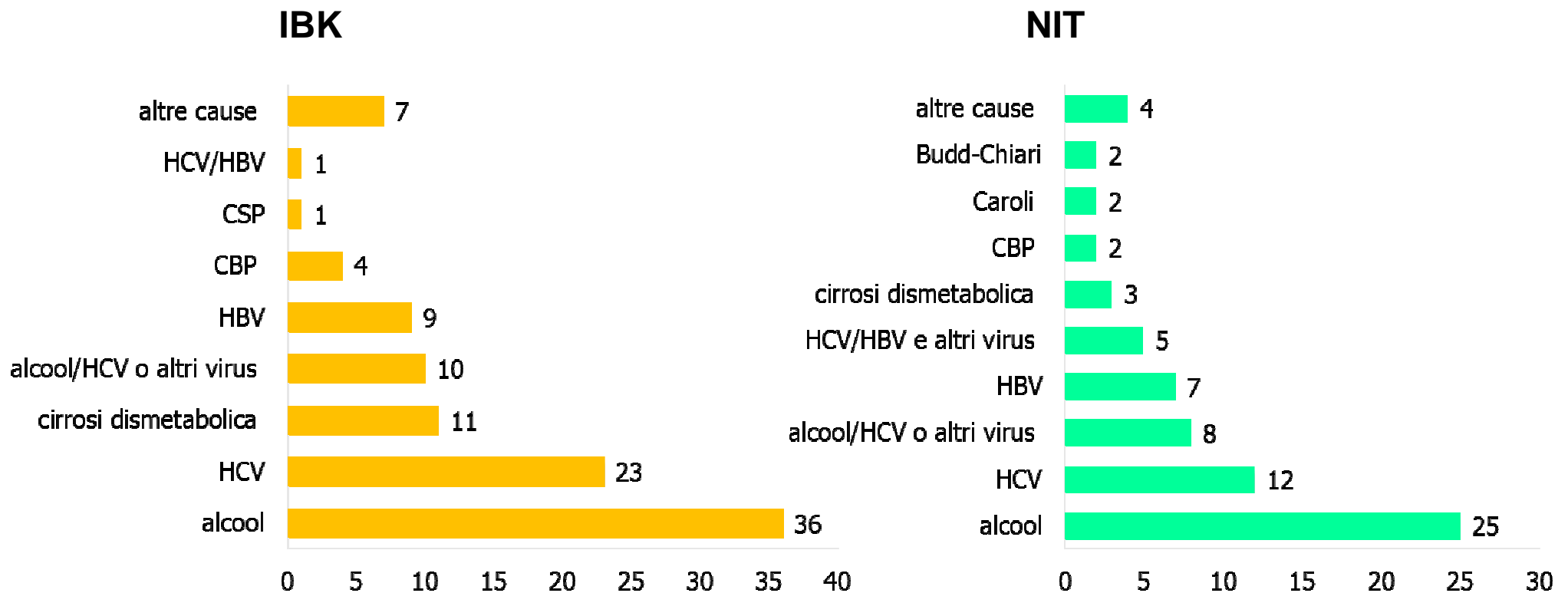
Trapianto epatico (OLT) nell'adulto

Indicazioni di OLT in pz. cirrotici in Europa (1988 – 2009)



Trapianto epatico (OLT) nell'adulto

Pazienti indirizzati al CTF di Innsbruck e ai CTF NIT



Recurrence of Hepatitis C Virus Infection after Orthotopic Liver Transplantation

PAUL MARTIN,¹ SANTIAGO J. MUÑOZ,¹ ADRIAN M. DI BISCEGLIE,⁴ RAPHAEL RUBIN,³ JEANNE G. WAGGONER,⁴
VINCENT T. ARMENTI,² MICHAEL J. MORITZ,² BRUCE E. JARRELL² AND WILLIS C. MADDREY¹

Departments of ¹Medicine, ²Surgery and ³Pathology, Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania 19107; and ⁴Liver Diseases Section, National Institute of Arthritis, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892

Our observations suggest that hepatitis C infection does frequently recur in transplant recipients, but only in a few patients is this a clinically significant problem.

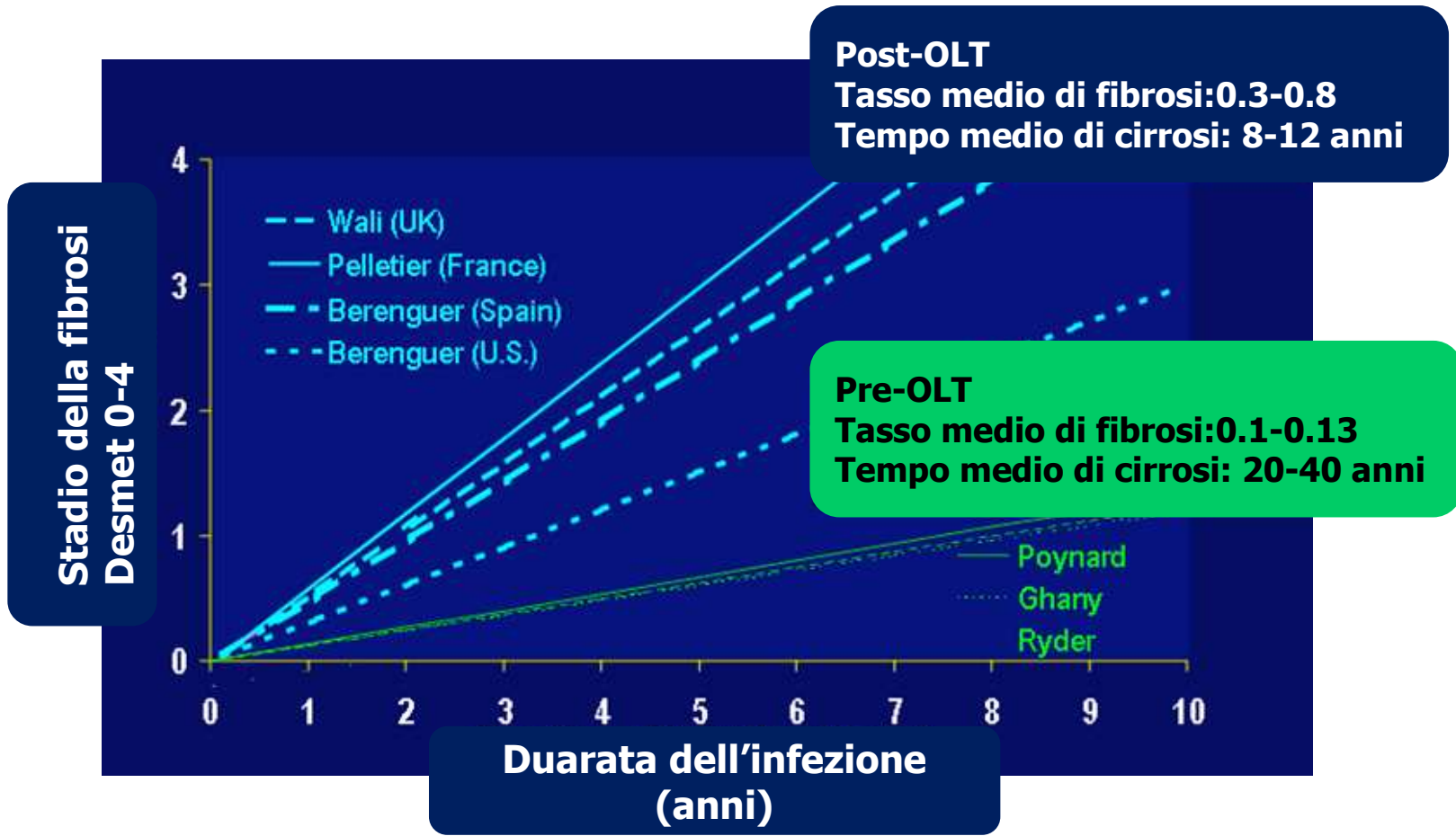
Decorso della Ricorrenza HCV

- **Dopo il trapianto per cirrosi HCV correlata, la ricorrenza di infezione avviene in tutti i pz. viremici al momento del trapianto, con sviluppo, di una epatite (acuta nell'60-80% dei casi nei primi 3 mesi e cronica nell'50-100% dei pz. tra i 6 mesi e i 4 anni post-OLT)**
- **Nel 10% - 30% dei pz. l'epatite progredisce verso la cirrosi in un tempo medio di 5 anni**
- **La progressione fibrotica è accelerata rispetto agli immunocompetenti, sia prima che dopo lo sviluppo di cirrosi ed è associata a riduzione della sopravvivenza del graft e del ricevente**
- **Necessità di ri-trapianto**

Ricorrenza HCV post-OLT: progressione istologica

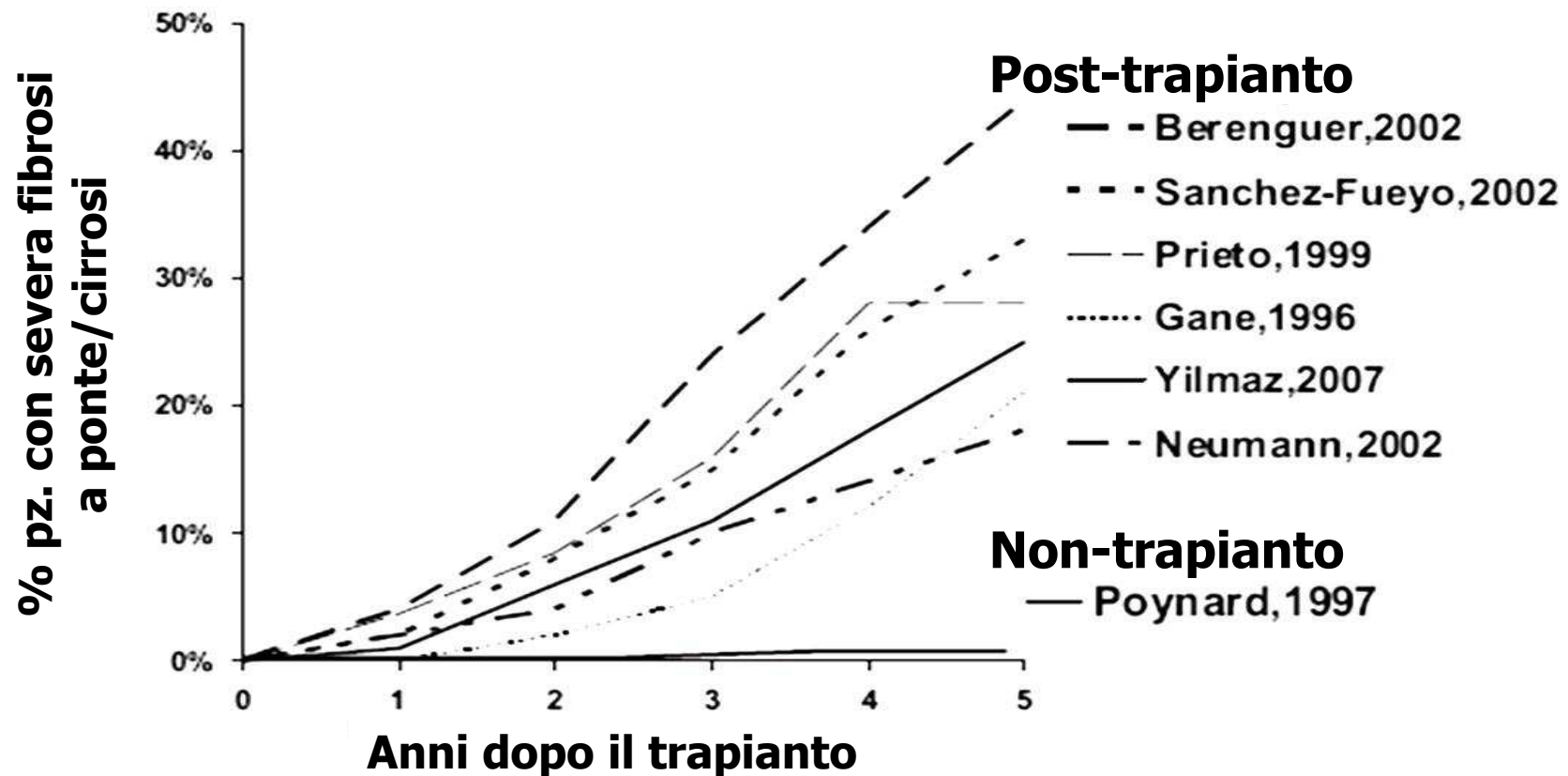
Tasso medio di progressione della fibrosi nei pz. trapiantati con ricorrenza HCV e nei pz. HCV + non trapiantati

Histological Activity Index (HAI). KNODELL HAI modificato da Desmet, et al. (Hepatology 1994;19:1513-20)



Ricorrenza HCV post-OLT: progressione istologica

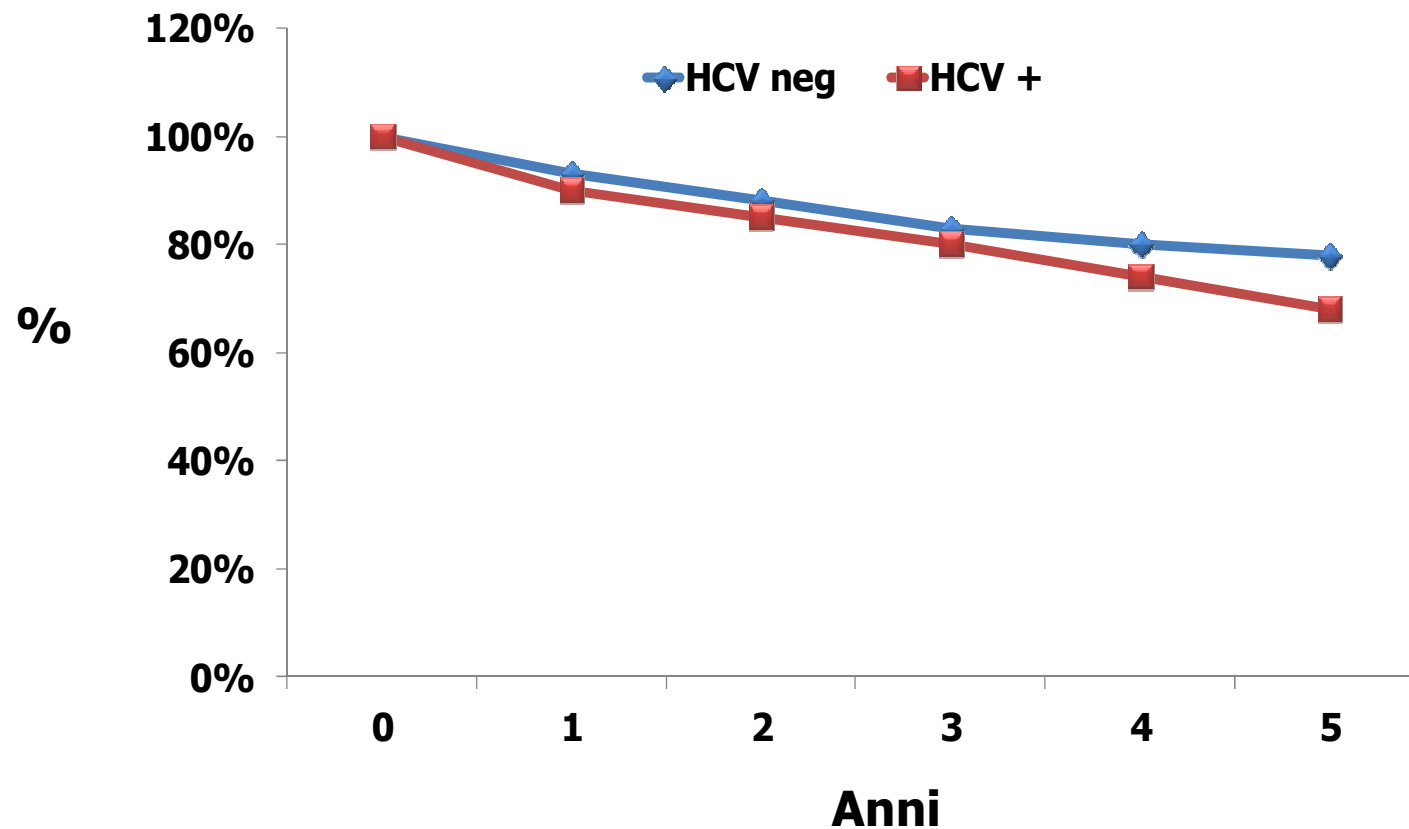
Tasso cumulativo di progressione verso la cirrosi da ricorrenza di HCV nei primi 5 anni dopo il trapianto in vari CTF



Terrault, Norah. (n.d.) HCV Infection in Solid Organ Transplant Recipients. U California, San Francisco.

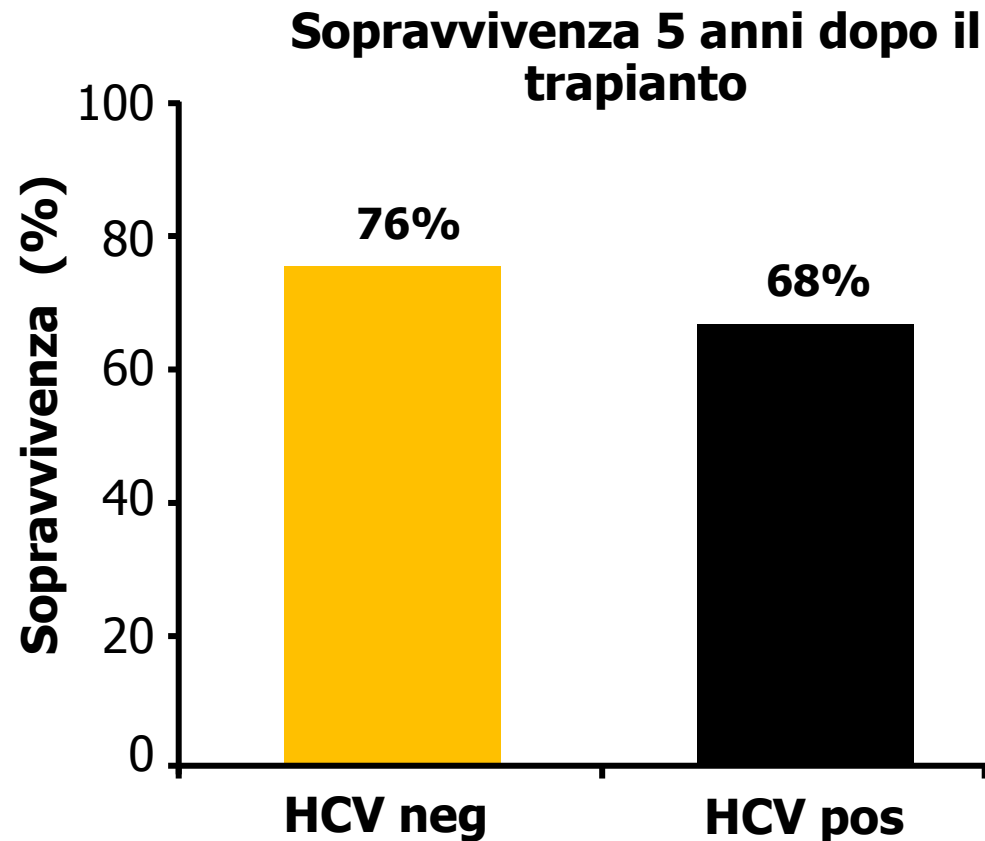
Ricorrenza HCV post-OLT: sopravvivenza

I trapiantati HCV+ hanno una ridotta sopravvivenza rispetto agli HCV negativi



Ricorrenza HCV post-OLT: sopravvivenza

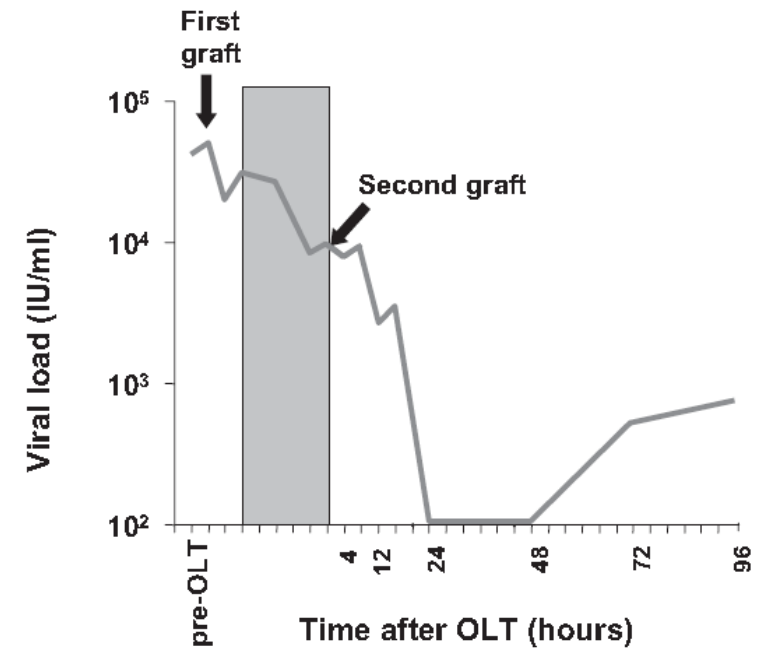
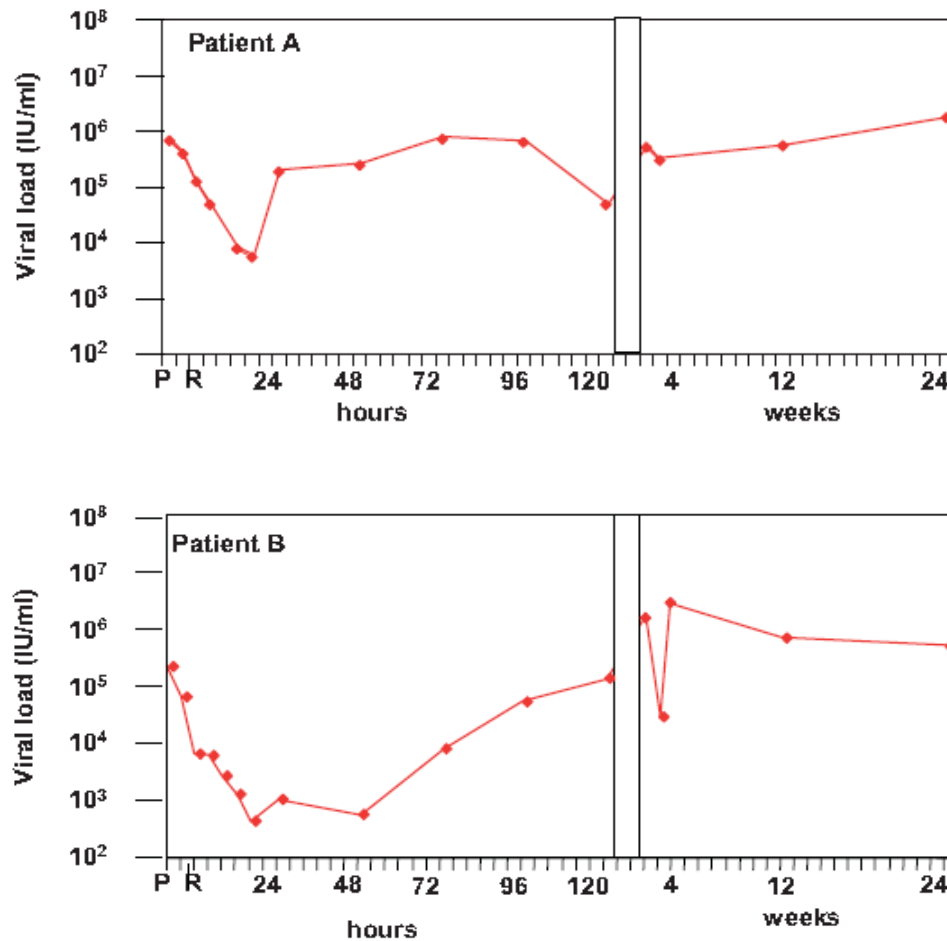
La ricorrenza HCV riduce la sopravvivenza dell'8% a 5 anni dal trapianto



Ricorrenza HCV post-OLT: Cinetica virale

- **Fase anepatica**
- **Fase di riperfusione**
- **Fase di clearance epatica**
- **Fase di replicazione virale**

Ricorrenza HCV post-OLT: Cinetica virale



Virology and pathogenesis of hepatitis C virus recurrence. Ramirez et al., Liver Trans. 2008

Ricorrenza HCV post-OLT: Diagnosi

1. HCV-RNA (PCR)

I sistemi immunoenzimatici (Elisa) non sono sensibili nel pz. immunodepresso e possono revertire da positivi a negativi nel post – trapianto

2. Biopsia epatica (conferma della diagnosi, stadiazione della malattia)

Il quadro istologico può essere difficile da interpretare per la difficoltà a differenziare la ricorrenza HCV dal rigetto acuto, specie se concomitano. I dati clinici (tempo dal trapianto, grado di immunosoppressione, precedenti rigetti) possono concorrere nella diagnosi.

Ricorrenza HCV post-OLT: Diagnosi Istologica

Diagnosi differenziale fra rigetto acuto e ricorrenza HCV

Caratteristiche patologiche	Rigetto acuto	Ricorrenza HCV
Necroinfiammazione lobulare	-	+++
Epatite all'interfaccia	-/+	++
Danno dei dotti biliari	+++	+
Apoptosi	+	+++
Aggregati linfoidi	-	++
Colestasi	+	+
Endotelite della vena centrale	+++	+/-
Steatosi	-	++
Fibrosi	-	++

Liver transplantation for hepatitis C virus infection , Verna EC et al.,
Uptodate

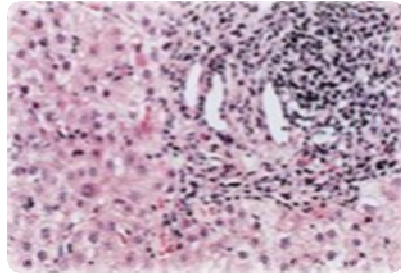
Ricorrenza HCV post-OLT: Diagnosi Istologica

Diagnosi differenziale fra rigetto acuto e ricorrenza HCV

Caratteristiche patologiche	Rigetto acuto	Ricorrenza HCV
Necroinfiammazione lobulare	-	+++
Epatite all'interfaccia	-/+	++
Danno dei dotti biliari	+++	+
Apoptosi	+	+++
Aggregati linfoidi	-	++
Colestasi	+	+
Endotelite della vena centrale	+++	+/-
Steatosi	-	++
Fibrosi	-	++

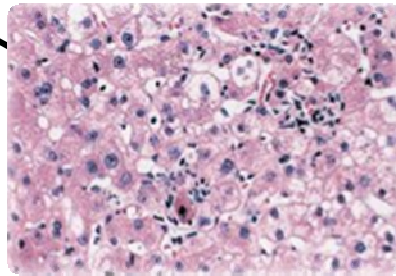
Liver transplantation for hepatitis C virus infection , Verna EC et al.,
Uptodate

Ricorrenza HCV post-OLT. Decorso variabile



Epatite acuta

- AT normali o quasi normali. Minima flogosi epatica (20%)

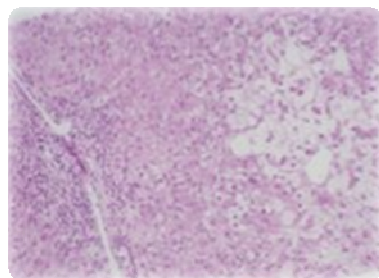


**Epatite cronica
50-100%**

- AT lievemente o moderatamente aumentate. Lieve o moderata flogosi epatica (50%)



ECF 5-10%

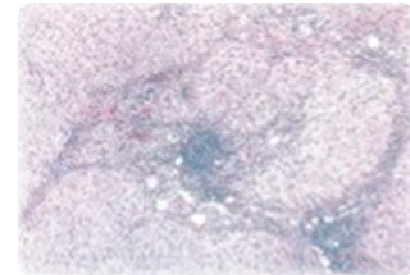


Sopravvivenza
< 50% a un anno

?



**Re-OLT
5-10%**



**Cirrosi 10-30%
a 5 -10 anni**

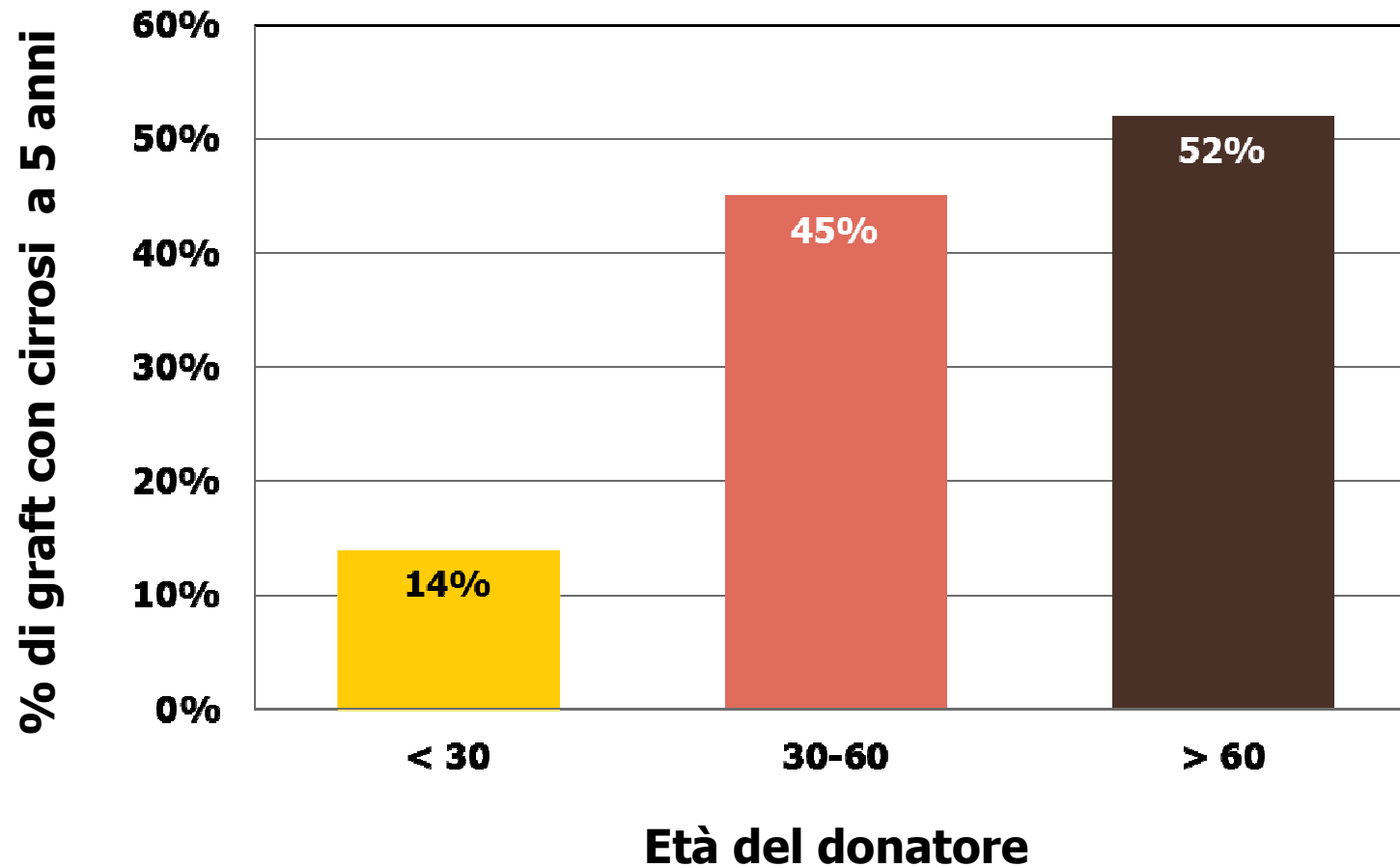
**Quali sono i pz a rischio di
ricorrenza severa ?**

Ricorrenza HCV post-OLT: Variabili

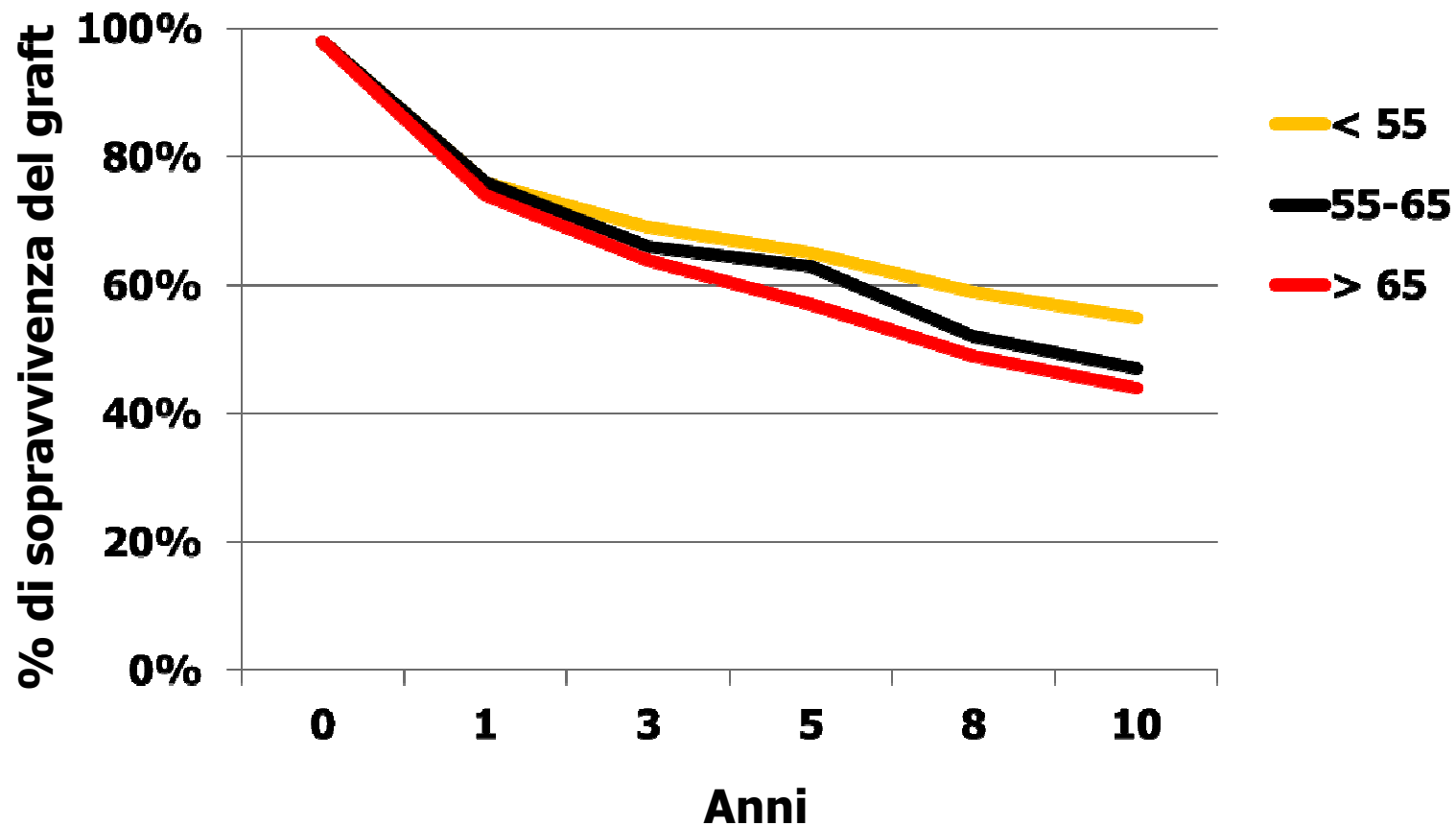
Fattori di rischio di progressione cirrotica

- **Donatore di età superiore a 45 anni**
- **Carica virale pre-OLT e post-OLT**
- **Trattamento del rigetto acuto con alte dosi di cortisone e/o OKT3 (sieri anti-linfocitari)**
- **Ricorrenza precoce (< 6-12 mesi) e severa**
- **Co-Infezione CMV**

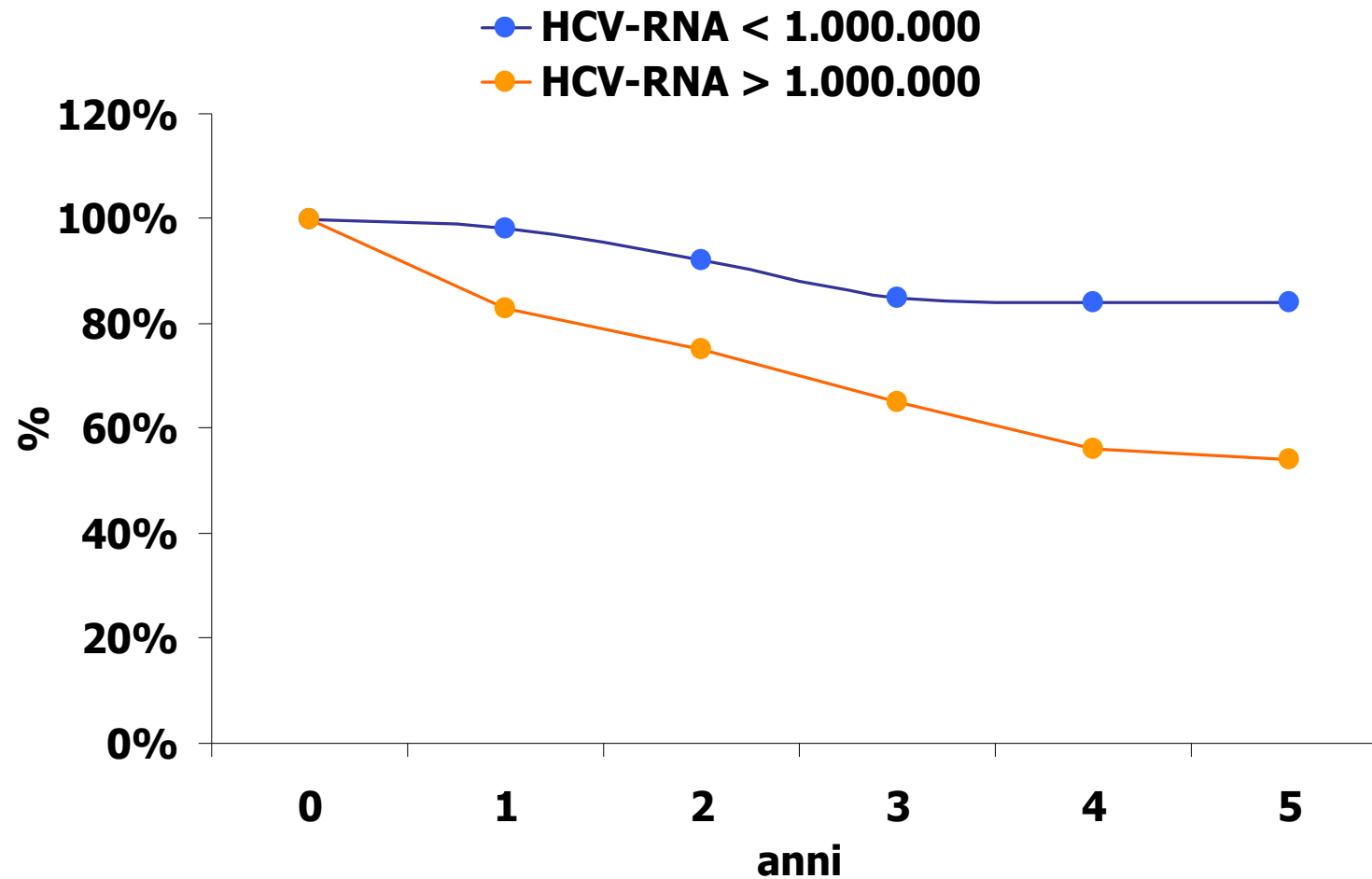
Sviluppo di Cirrosi (F4) da Ricorrenza HCV post-OLT: Età del Donatore



Sopravvivenza del Graft in Rapporto all'Età del Donatore

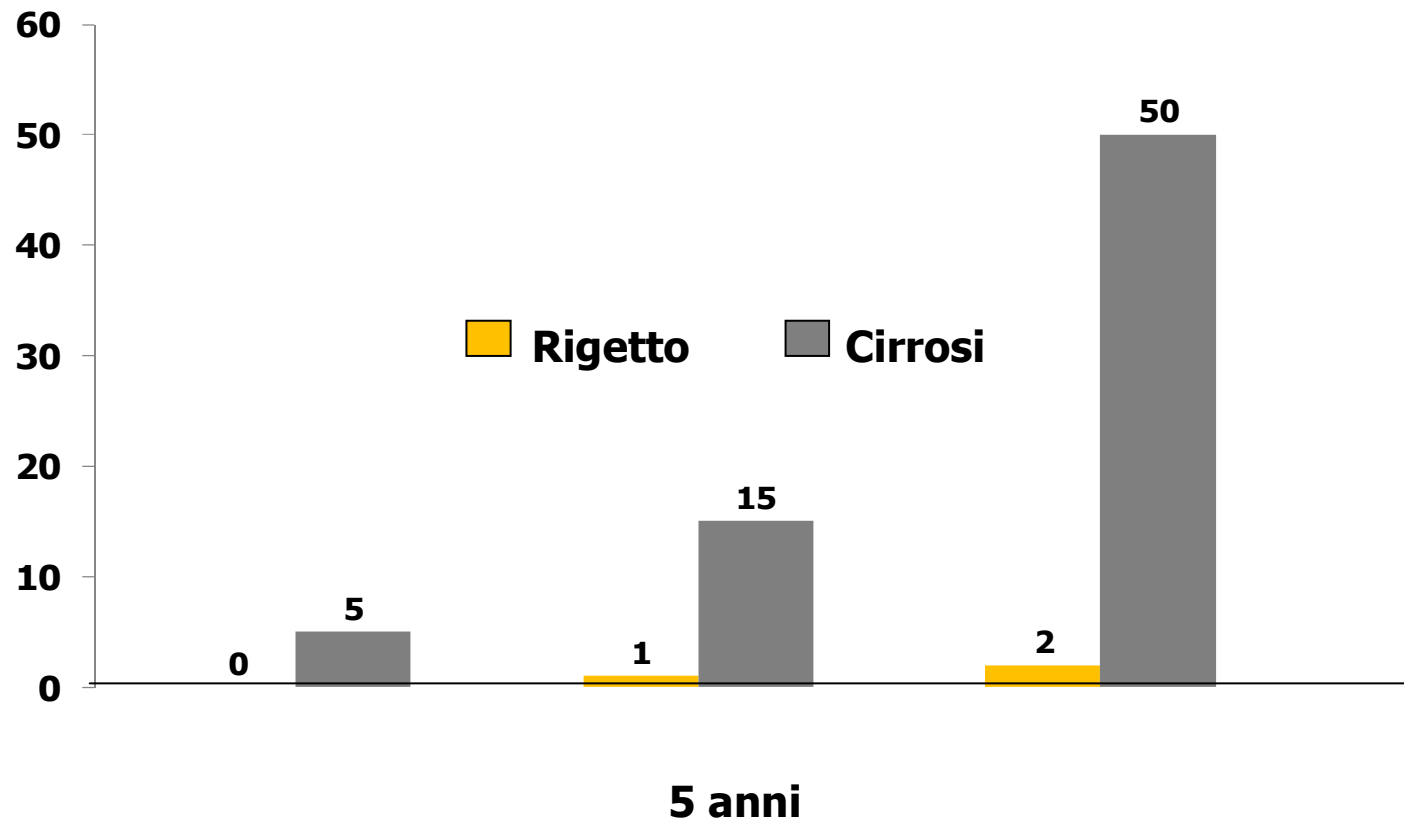


Ricorrenza HCV post-OLT: Variabili (Carica Virale)



Predictors of patient and graft survival following liver transplantation or hepatitis C.
Charlton, M, et al. Hepatology 1998; 4: 104

Ricorrenza HCV post-OLT: Variabili (Terapia anti Rigtto)



Prieto et al. .

Ricorrenza HCV post-OLT: Impatto della Terapia Steroidea ev per il Rigetto Acuto

- **Aumenta da 4 a 100 volte il livello della viremia**
- **Incrementa la frequenza della ricorrenza di epatite acuta**
- **Anticipa la comparsa di epatite acuta ricorrente HCV**
- **Aggrava la severità istologica dell'epatite ricorrente**

Ricorrenza HCV post-OLT: Impatto della della infezione da CMV

Infezione CMV definita come CMV isolato nel sangue (pp65 nei leucociti) e trattato con Ganciclovir. Incidenza del 25% nei pz. HCV trapiantati

	HCV/CMV + 25 pz.	HCV/CMV neg 68 pz.	P
Insufficienza del graft #	52%	19,1%	0.02
Fibrosi (stadio ≥ 2) *	45%	16,4%	0.01
OKT3	4	3	

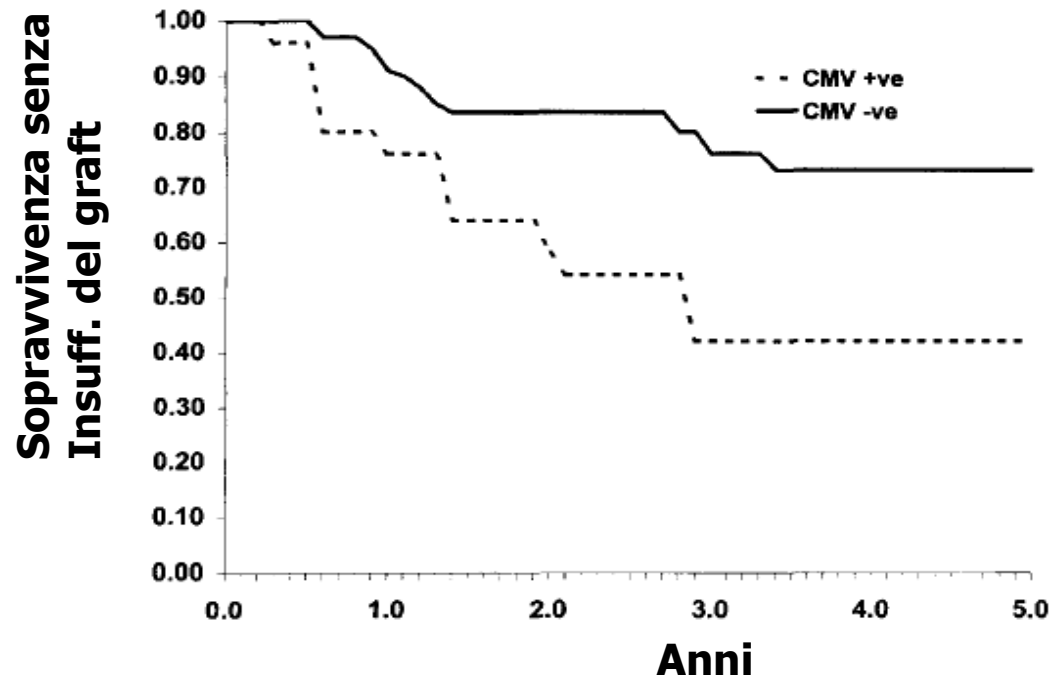
Insufficienza del graft intesa come cirrosi, re-lista, re-OLT e morte)

* Biopsia al IV mese

Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. Burak et al. liver transpl. 2002 Apr;8(4):362-9.

Ricorrenza HCV post-OLT: Impatto della della infezione da CMV

Probabilità di sopravvivenza senza insufficienza del graft significativamente ridotta nei pz. HCV e CMV +



**Come si può migliorare l'esito
Post-trapianto
nella ricorrenza HCV ?**

Outcome

Selezione del Graft

- escludere donatori di età > 45 anni
- LDLT
- IL B28: destinare i fegati di donatore IL28B CC a riceventi HCV +

Immunosoppressione adattata

- esclusione di farmaci antilinfocitari
- lenta riduzione degli steroidi (6-9 mesi)
- evitare l'uso di steroidi in forme lievi di rigetto
- switch da Tacrolimus a Ciclosporina in previsione di trattamento antivirale

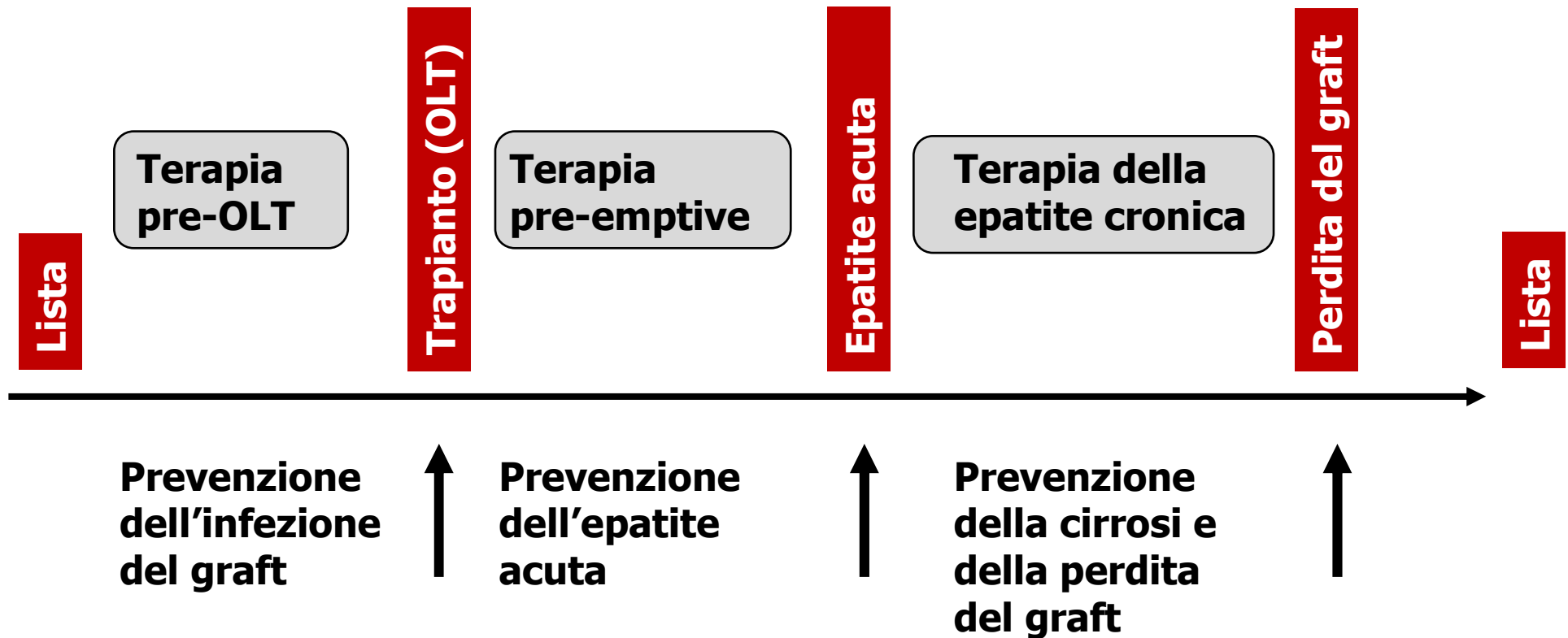
Terapia anti-virale / Prevenzione CMV

Terapia pre-OLT

**Terapia post-OLT precoce
(pre-emptive)**

**Terapia post-OLT
tardiva**

Ricorrenza HCV post-OLT: Strategie Terapeutiche Pre-OLT e Post-OLT



Opzioni di trattamento in Pz. a Rischio o con Ricorrenza di HCV

Post-OLT: pro e contro

	Vantaggi	Svantaggi
Pre-OLT	<p>Riduce o elimina il rischio della ricorrenza</p> <p>Potenziale arresto della progressione della malattia e della necessità di OLT</p>	<p>Limitata tollerabilità e importanti effetti collaterali</p>
Post-OLT Preemptive	<p>Relativamente bassi livelli di viremia</p> <p>Assenza o minimi segni di danno istologico</p> <p>Modulazione CD4 /CD8 HCV specifici</p>	<p>Immunosoppressione massimale Citopenia, anemia. Nei primi due mesi post-OLT meno del 50% ha stabilità clinica ed ematologica</p> <p>Aumentato rischio di rigetto ed infezioni</p> <p>Scarsa applicabilità.</p>
Post-OLT Malattia stabilizzata	<p>Ridotta la dose di immunosoppressione</p> <p>Migliori condizioni cliniche e migliore tollerabilità</p> <p>Basso rischio di rigetto</p>	<p>Alti livelli di viremia , alta percentuale di GN1 o resistenti all'IFN</p> <p>Maggior grado di fibrosi</p>

Opzioni di trattamento in Pz. a Rischio o con Ricorrenza di HVC Post-OLT

Norah A. Terrault Liver Trans. 14: S58-S66, 2008

Tempo e tipo di trattamento	Definizione	Stato corrente
Terapia Pre-OLT	Iniziata prima dell'OLT con lo scopo di arrivare all'OLT HCV-RNA negativi	LARD*: protocollo in corso con PEG-IFN e Ribavirina. Solo pz. selezionati: relapser o naive* (MELD < 18).
Profilassi con HCIG	Iniziata al tempo del trapianto e continuata nel post-OLT con lo scopo di prevenire la ricorrenza	HCIG (policlonali) o anticorpi monoclonali anti-E2. Dosi 20-240 mg/Kg nella fase anepatica e per 14 sett. Post-OLT. Nessuna efficacia virale o biochimica.
Terapia post OLT precoce	Pre-emptive: entro le 8 sett. dopo l'OLT	PEG-IFN + Riba. SVR bassa o modesta (8-18%). Solo in pz. con alto rischio di progressione
Terapia post OLT tardiva	Solo in presenza di porgressione istologica di malattia. «Watch and wait»	PEG-IFN + Riba. SVR predetta dal GN e dalla RVR. La SVR è associata a stabilizzazione dell'istologia e migliore sopravvivenza. Raccomandata: i più alti benefici ai più bassi rischi

Ricorrenza HCV post-OLT: Ritrapianto

- **Quando il trattamento antivirale e la modulazione del trattamento immunosoppressivo non riescono a fermare la progressione della ricorrenza HCV l'unico trattamento per l'insufficienza del graft è il ritrapianto**
- **I pazienti con cirrosi compensata hanno una sopravvivenza del 74% ad un anno. Quando la cirrosi si scompensa la sopravvivenza si riduce al 41% ad un anno e al 10% a tre anni.**
- **Correntemente solo il 25% dei pazienti con cirrosi HCV correlata post – trapianto vengono ritrapiantati (limiti di costo e di outcome)**
- **Il tasso di sopravvivenza del graft e del paziente è inferiore rispetto a quello dopo il primo trapianto: 75% vs 49% a tre anni**

Ricorrenza HCV post-OLT: Ritrapianto

- **L'utilizzo di score prognostici (Rosen, Markmann, Ghobrial) ha permesso di individuare pazienti ad alto rischio di mortalità nei quali l'utilizzo di un nuovo organo appare inopportuno. La migliore selezione ha consentito di raggiungere tassi di sopravvivenza simili ai pazienti non HCV: ad un anno 69 vs 73% e a tre anni 49% vs 55%.**

Futuro

Inibitori delle proteasi

Inibitori della polimerasi

Nuovi interferoni

Analoghi della RBV





Potenziali strategie terapeutiche anti-HCV

Terapia pre-OLT

- **Lo scopo primario è portare il pz. al trapianto HCV-RNA negativo.** Non è noto se la riduzione della carica virale in assenza di risposta porterà dei benefici nel post-trapianto. **Lo scopo secondario, limitato a pochi pz., è di compensare la cirrosi ed evitare l'OLT**
- Negli studi disponibili sono stati usati l'IFN alfa o il PEG-IFN alfa sia da soli che in combinazione con Ribavirina. **Risposta sostenuta nel 33%** (13% nel GN 1 e 50% nei GN 2,3) dello studio Everson (**Low Accelerated Dosage Regime therapy**). Numerosi gli effetti collaterali, fra cui la predisposizione all'infezione.
- **La terapia va limitata a soggetti con lieve scompenso (B7, MELD < 17), possibilmente in accordo con il CTF di riferimento, in soggetti naive o relapser. I pz. già trattati presentano una SVR < 10%. Pz. ideali sono pz. in attesa di un LDLT, pz. in buon compenso listati per HCC**

Potenziali strategie terapeutiche anti-HCV

Terapia post-OLT precoce (pre-emptive)

- **Lo scopo della terapia è di trattare la reinfezione prima che si evidenzi un danno epatico bioumorale e/o istologico (prevenire l'epatite acuta).** L'immunosoppressione è pesante e probabilmente riduce la risposta alla terapia anti-virale.
- **I pz. sono poco tolleranti, in un scadente performance status, con maggiore suscettibilità all'infezione e al rigetto, anemici e con danno renale da ICN**
- Negli studi disponibili sono stati usati l'IFN alfa o il PEG-IFN alfa sia da soli che in combinazione con Ribavirina.
- **Risposta sostenuta numericamente (8-18%).**
- **Numerosi gli effetti collaterali** tali da impedire il dosaggio pieno dei farmaci nella maggioranza dei pz. **(riduzione circa 40%)**
- **Sospensione circa 40%**

Potenziali strategie terapeutiche anti-HCV

Terapia post-OLT tardiva

- **In presenza di segni istologici di progressione: grading 3-4 o staging 2 o superiore** (consensus ILTS Expert Panel, 2003)
- Inizio della terapia in un periodo variabile tra i 6 e i 60 mesi dopo il trapianto: **durata 48 sett. Nei slow responder 72 sett.**
- **Riduzione della terapia:** solo 1/3 dei pz. ha assunto la dose standard per il tempo definito. Citopenia, depressione ed epatite autoimmune le cause più frequenti di riduzione o sospensione. Le cause di citopenia dose-riducete sono ipersplenismo, t. immunosoppressiva (co-trim, Ganc., Micofenolato), e funzione renale alterata.
- Nei trials con solo IFN standard la SVR è stata ottenuta nel 12 %
- **Nei trials con IFN alfa + RIBA o più recentemente con PEG-IFN + Ribavirina la SVR è stata del 20% e 30% rispettivamente**

Terapia Pre-OLT

Norah A. Terrault Liver Trans. 14: S58-S66, 2008

Authors	n	Treatment given	Disease Severity	G1/4	G2/3	G1/4	G2/3	Adverse Events
Crippin et al.	15	IFN, 1 MU tiw or daily, ± RBV, 400 mg daily Median: 8 weeks	Mean CTP: 11.9	18%	100%	—	—	There were 20 severe adverse events in 13 patients.
Thomas et al.	20	IFN, 5 MU daily Median: 14 months	Mean CTP: 10 Mean MELD: 12–13	56%	100%	—	—	There were no dose reductions. 15% had a temporary interruption.
Forns et al.	30	IFN, 3 MU/day, and RBV, 800 mg/day Median duration: 12 ws	50% CTP-A	30%	82%	—	—	50% had dose reductions. 20% discontinued early.
Everson	124	IFN, 1.5–3 MU tiw (n = 119, 5 received Peg-IFN), and RBV, 600 mg daily to 1–1.2 g/day Treatment duration: 6 (G2/3) and 12 months (G1)	Mean CTP: 7.4 45% CTP-A Mean MELD: 11.0	30%	83%	13%	50%	71% failed to achieve full doses. 13% discontinued early.
Iacobellis et al.	66	Peg-IFN alfa-2b, 1.0 mg/kg/week, and RBV, 800–1000 mg daily Treatment duration: 24 ws	6% CTP-A 71% CTP-B Mean MELD: 14.2	30%	83%	7%	44%	59% failed to achieve full doses/duration. 20% discontinued early.
Tekin et al.	20	Peg-IFN alfa-2a, 135 µg/week, and RBV, 1-1.2 g/day Median duration: 48 ws	30% CTP-A 70% CTP-B	45%	—	30%	—	30% discontinued early.

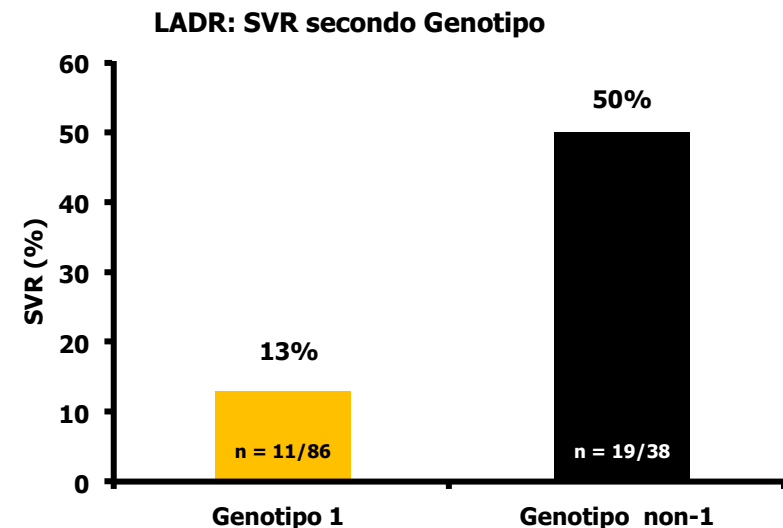
Terapia Pre-OLT

Norah A. Terrault Liver Trans. 14: S58-S66, 2008

Authors	n	Treatment given	Disease Severity	G1/4	G2/3	G1/4	G2/3	Adverse Events
Crippin et al.	15	IFN, 1 MU tiw or daily, ± RBV, 400 mg daily Median: 8 weeks	Mean CTP: 11.9	18%	100%	—	—	There were 20 severe adverse events in 13 patients.
Thomas et al.	20	IFN, 5 MU daily Median: 14 months	Mean CTP: 10 Mean MELD: 12–13	56%	100%	—	—	There were no dose reductions. 15% had a temporary interruption.
Forns et al.	30	IFN, 3 MU/day, and RBV, 800 mg/day Median duration: 12 ws	50% CTP-A	30%	82%	—	—	50% had dose reductions. 20% discontinued early.
Everson	124	IFN, 1.5–3 MU tiw (n = 119, 5 received Peg-IFN), and RBV, 600 mg daily to 1–1.2 g/day Treatment duration: 6 (G2/3) and 12 months (G1)	Mean CTP: 7.4 45% CTP-A Mean MELD: 11.0	30%	83%	13%	50%	71% failed to achieve full doses. 13% discontinued early.
Iacobellis et al.	66	Peg-IFN alfa-2b, 1.0 mg/kg/week, and RBV, 800–1000 mg daily Treatment duration: 24 ws	6% CTP-A 71% CTP-B Mean MELD: 14.2	30%	83%	7%	44%	59% failed to achieve full doses/duration. 20% discontinued early.
Tekin et al.	20	Peg-IFN alfa-2a, 135 µg/week, and RBV, 1-1.2 g/day Median duration: 48 ws	30% CTP-A 70% CTP-B	45%	—	30%	—	30% discontinued early.

Terapia pre-OLT: LADR (Low Accelerating Dose Regimen)

- **Strategia di trattamento anti-HCV in pz. con cirrosi epatica scompensata ad alto rischio**
- **Si inizia con PegIFN alfa-2b e RBV al 50% della dose standard**
 - **Si incrementa al 75% dopo 2 settimane se tollerata**
 - **Si incrementa al 100% dopo 4 settimane se tollerata**



Everson GT, et al. Hepatology. 2005;42:255-262.

Study	OLT: interval (weeks)	Anti-viral therapy, time	N	Predominant genotype	Withdrawals	Virological response	Histological results	Adverse events
Singh et al. ³³	<2	IFN 3MU t.d.s. vs. no treatment 24 weeks	24	1a	N.D.	0 in both groups	HCV recurrence: 50% in the IFN group vs. 42% in the control group (P = N.S.) No difference in severity of recurrence	IFN group: Leukopenia (17%) Headache, asthenia (33%)
Pre-emptive treatment: prospective and randomised studies P. Guillouche; C. Féray								
Sheiner et al. ³⁴	<2	IFN 3MU t.d.s. vs. no treatment 48 weeks	71	1a and 1b	Discontinuation: 14%	ETR: IFN 17% control: 5% (P = N.S.)	Incidence of early recurrence reduced in IFN group: 26% vs. 54% in control group (P = 0.017) No difference in severity of recurrence	IFN group: Thrombocytopenia (17%)
Shergill et al. ³⁶	<6	IFN 3MU t.d.s. OR Peg-IFN 1.5 µg/kg vs. IFN + Ribavirin 600 to 1–1.2 mg/day 48 weeks	44	N.D.	Discontinuation: 41%	ETR: IFN: 5% IFN + RIB 23% SVR: IFN 5% IFN + RIB 18% (P = N.S.)	N.D.	27% serious adverse events Cytopenia, headache with IFN 11 received GFs Haemolytic anaemia with Ribavirin
Chalasani et al. ³⁵	<3	Peg-IFN 180 µg/week vs. no treatment 48 weeks	54	N.D.	Withdrawals: IFN group: 8 (31%) Control group: 9 (32%) Dose reductions: 42%	SVR: IFN: 8% No treatment: 0 (P = N.S.)	HAI score and increase in fibrosis are lower in IFN group But no difference statistically significant	Similar between the 2 groups IFN group: Headache, pyrexia 50% Thrombocytopenia or anaemia 9%

Study	OLT: interval (weeks)	Anti-viral therapy, time	N	Predominant genotype	Withdrawals	Virological response	Histological results	Adverse events
Singh et al. ³³	<2	IFN 3MU t.d.s. vs. no treatment 24 weeks	24	1a	N.D.	0 in both groups	HCV recurrence: 50% in the IFN group vs. 42% in the control group (P = N.S.) No difference in severity of recurrence	IFN group: Leukopenia (17%) Headache, asthenia (33%)
Pre-emptive treatment: prospective and randomised studies P. Guillouche; C. Féray								
Sheiner et al. ³⁴	<2	IFN 3MU t.d.s. vs. no treatment 48 weeks	71	1a and 1b	Discontinuation: 14%	ETR: IFN 17% control: 5% (P = N.S.)	Incidence of early recurrence reduced in IFN group: 26% vs. 54% in control group (P = 0.017) No difference in severity of recurrence	IFN group: Thrombocytopenia (17%)
Shergill et al. ³⁶	<6	IFN 3MU t.d.s. OR Peg-IFN 1.5 µg/kg vs. IFN + Ribavirin 600 to 1–1.2 mg/day 48 weeks	44	N.D.	Discontinuation: 41%	ETR: IFN: 5% IFN + RIB 23% SVR: IFN 5% IFN + RIB 18% (P = N.S.)	N.D.	27% serious adverse events Cytopenia, headache with IFN 11 received GFs Haemolytic anaemia with Ribavirin
Chalasanani et al. ³⁵	13	Peg-IFN 180 µg/week vs. no treatment 48 weeks	54	N.D.	Withdrawals: IFN group: 8 (31%) Control group: 9 (32%) Dose reductions: 42%	SVR: IFN: 8% No treatment: 0 (P = N.S.)	HAI score and increase in fibrosis are lower in IFN group But no difference statistically significant	Similar between the 2 groups IFN group: Headache, pyrexia 50% Thrombocytopenia or anaemia 9%

Trattamento della ricorrenza di epatite HCV post-OLT: Studi Prospettici e Randomizzati

P. Guillouche; C. Féray

Study	OLT treatment interval (months)	Anti-viral therapy, time	N	Genotype 1	STOP therapy	ETR	SVR	Histological results	Adverse events		
IFN vs. Ribavirin monotherapy	Gane et al. ⁴⁰	>6	IFN 3 MU t.d.s. vs. Ribavirin for 12 weeks	30	47%	2 in ribavirin group	IFN group: 46% Rib group: 17% P = N.S.	0	Reduction of inflammation: 21% in IFN group vs. 64% in Rib group, P = 0.05 No improvement of fibrosis	Anaemia, leucopenia	
	IFN monotherapy	Cotler et al. ⁴²	>7	IFN (3MU/day) vs. no treatment for 48 weeks	12	33%	2 discontinuation in IFN group	IFN group: 4 (50%) Control group: 0	IFN: 1 (13%) Control group: 0	Improvement in HAI score in the treated group P = 0.04	Asthenia, Depression
		Chalasani et al. ³⁵	<60	Peg-IFN 180 µg/week vs. no treatment for 48 weeks	67	77%	10 (30%) in treated group vs. 6 (19%) in control group	IFN group: 9 (27%) Control group: 0	IFN group: 4 (12%) Control group: 0	HAI score and fibrosis seemed to be lower in the treated group but P = N.S.	Flu like symptoms

Trattamento della ricorrenza di epatite HCV post-OLT: Studi Prospettici e Randomizzati

P. Guillouche; C. Féray

Study	OLT treatment interval (months)	Anti-viral therapy, time	N	Genotype 1	STOP therapy	ETR	SVR	Histological results	Adverse events
IFN vs. Ribavirin monotherapy									
Gane et al. ⁴⁰	>6	IFN 3 MU t.d.s. vs. Ribavirin for 12 weeks	30	47%	2 in ribavirin group	IFN group: 46% Rib group: 17% P = N.S.	0	Reduction of inflammation: 21% in IFN group vs. 64% in Rib group, P = 0.05 No improvement of fibrosis	Anaemia, leucopenia
IFN monotherapy									
Cotler et al. ⁴²	>7	IFN (3MU/day) vs. no treatment for 48 weeks	12	33%	2 discontinuation in IFN group	IFN group: 4 (50%) Control group: 0	IFN: 1 (13%) Control group: 0	Improvement in HAI score in the treated group P = 0.04	Asthenia, Depression
Chalasani et al. ³⁵	<60	Peg-IFN 180 µg/week vs. no treatment for 48 weeks	67	77%	10 (30%) in treated group vs. 6 (19%) in control group	IFN group: 9 (27%) Control group: 0	IFN group: 4 (12%) Control group: 0	HAI score and fibrosis seemed to be lower in the treated group but P = N.S.	Flu like symptoms

Cont, 2	Study	OLT	Anti-viral therapy, time	N	GN1	STOP therapy	ETR	SVR	Histological results	Adverse events
IFN monotherapy vs. bitherapy	Angelico et al. ⁴⁴	<12	Peg-IFN (180 µg/week) vs. Peg-IFN + Ribavirin for 48 weeks	42	83%	Withdrawals: Monotherapy: 6/21 Bitherapy:7/21 Dose reductions: Monotherapy: 7 Bitherapy: 8	Monotherapy:76 Bitherapy:71	Monotherapy: 38 Bitherapy: 33	Improvement necro-inflammatory score: Monotherapy: (64) Bitherapy: (20) Improvement fibrosis score: Monotherapy: 5/11(45) Bitherapy: 2/10 (20)	Headache Asthenia, Thrombocytopenia, Haemolytic anaemia
Bithierapy with IFN	Kizikisik et al. ³⁹	N.D.	Ribavirin +/- IFN (3MU t.d.s.) vs. no treatment for 12 weeks	19	N.D.	1 (17%) in treated group	0 in each group	0 in each group	N.D.	N.D.
	Ghalib et al. ³⁶	>5	IFN (6MU t.d.s.) + Ribavirin for 24 weeks vs. 48 weeks	10	80%	5 completed treatment	24 weeks group: 3/348 weeks group: 1/2	24 weeks group: 1/348 weeks group: 1/2	N.D.	Flu like symptoms, mild fatigue
	Samuel et al. ⁴³	>48	IFN (3 MU t.d.s.) + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	52	83%	12/28 (43%) in treated group 4 (17%) in control group	Treated group: 32% Control group: 0 P = 0.02	Treated group: 21% Control group: 0 P = 0.04	No significant histological improvement	Anaemia Psychiatric disorders 1 chronic rejection
Bithierapy with Peg-IFN	Carrion et al. ⁴⁶	>6	Peg-IFN (1.5 µg/kg/week) + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	81	90%	Treatment interruptions 39% Dose reductions 49/54	N.D.	Treated group: 18 (33%) Control group: 0	Liver fibrosis progressed >1 stage in 70% of control group vs. 39% of treated group P < 0.01	Anaemia Asthenia, fever

Cont, 2

	Study	OLT	Anti-viral therapy, time	N	GN1	STOP therapy	ETR	SVR	Histological results	Adverse events
IFN monotherapy vs. bitheraPy	Angelico et al. ⁴⁴	<12	Peg-IFN (180 µg/week) vs. Peg-IFN + Ribavirin for 48 weeks	42	83%	Withdrawals: Monotherapy: 6/21 BitheraPy:7/21 Dose reductions: Monotherapy: 7 BitheraPy: 8	Monotherapy:76 BitheraPy:71	Monotherapy: 38 BitheraPy: 33	Improvement necro-inflammatory score: Monotherapy: (64) BitheraPy: (20) Improvement fibrosis score: Monotherapy: 5/11(45) BitheraPy: 2/10 (20)	Headache Asthenia, Thrombocytopenia, Haemolytic anaemia
BitheraPy with IFN	Kizikisik et al. ³⁹	N.D.	Ribavirin +/- IFN (3MU t.d.s.) vs. no treatment for 12 weeks	19	N.D.	1 (17%) in treated group	0 in each group	0 in each group	N.D.	N.D.
	Ghalib et al. ³⁶	>5	IFN (6MU t.d.s.) + Ribavirin for 24 weeks vs. 48 weeks	10	80%	5 completed treatment	24 weeks group: 3/348 weeks group: 1/2	24 weeks group: 1/348 weeks group: 1/2	N.D.	Flu like symptoms, mild fatigue
	Samuel et al. ⁴³	>48	IFN (3 MU t.d.s.) + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	52	83%	12/28 (43%) in treated group 4 (17%) in control group	Treated group: 32% Control group: 0 P = 0.02	Treated group: 21% Control group: 0 P = 0.04	No significant histological improvement	Anaemia Psychiatric disorders 1 chronic rejection
BitheraPy with Peg-IFN	Carrion et al. ⁴⁶	>6	Peg-IFN (1.5 µg/kg/week) + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	81	90%	Treatment interruptions 39% Dose reductions 49/54	N.D.	Treated group: 18 (33%) Control group: 0	Liver fibrosis progressed >1 stage in 70% of control group vs. 39% of treated group P < 0.01	Anaemia Asthenia, fever

Cont, 2

	Study	OLT	Anti-viral therapy, time	N	GN1	STOP therapy	ETR	SVR	Histological results	Adverse events
IFN monotherapy vs. bitherapy	Angelico et al. ⁴⁴	<12	Peg-IFN (180 µg/week) vs. Peg-IFN + Ribavirin for 48 weeks	42	83%	Withdrawals: Monotherapy: 6/21 Bitherapy: 7/21 Dose reductions: Monotherapy: 7 Bitherapy: 8	Monotherapy: 76 Bitherapy: 71	Monotherapy: 38 Bitherapy: 33	Improvement necro-inflammatory score: Monotherapy: 7/11 Bitherapy: 2/10 (64) Improvement (20) Improvement fibrosis score: Monotherapy: 5/11(45) Bitherapy: 2/10 (20)	Headache Asthenia, Thrombocytopenia, Haemolytic anaemia
Bitherapy with IFN	Kizikisik et al. ³⁹	N.D.	Ribavirin +/- IFN (3MU t.d.s.) vs. no treatment for 12 weeks	19	N.D.	1 (17%) in treated group	0 in each group	0 in each group	N.D.	N.D.
	Ghalib et al. ³⁶	>5	IFN (6MU t.d.s.) + Ribavirin for 24 weeks vs. 48 weeks	10	80%	5 completed treatment	24 weeks group: 3/348 weeks group: 1/2	24 weeks group: 1/348 weeks group: 1/2	N.D.	Flu like symptoms, mild fatigue
	Samuel et al. ⁴³	>48	IFN (3 MU t.d.s.) + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	52	83%	12/28 (43%) in treated group 4 (17%) in control group	Treated group: 32% Control group: 0 P = 0.02	Treated group: 21% Control group: 0 P = 0.04	No significant histological improvement	Anaemia Psychiatric disorders 1 chronic rejection
	Carrion et al. ⁴¹	>6	Peg-IFN (1.5 µg/kg/week) + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	81	90%	Treatment interruptions 39% Dose reductions 49/54	N.D.	Treated group: 18 (33%) Control group: 0	Liver fibrosis progressed >1 stage in 70% of control group vs. 39% of treated group P < 0.01	Anaemia Asthenia, fever

Bitherapy with Peg-IFN

18 (33%)
Control group: 0

Rigetto da IFN (standard/PEG) in Trials Prospettici e Randomizzati

Il rigetto cronico è stato inizialmente descritto con l'IFN standard. Meno frequente con la terapia combinata per il probabile effetto immunomodulatore della RBV

Rigetto da IFN (standard/PEG) in Trials Prospettici e Randomizzati

	Study	Anti-viral therapy, time	Acute rejection	Chronic rejection
Pre-emptive treatment	Singh et al. ³³	IFN vs. no treatment 24 weeks	N.S.	N.D.
	Sheiner et al. ³⁴	IFN vs. no treatment 48 weeks	N.S.	0
	Shergill et al. ³⁶	IFN OR Peg-IFN vs. IFN + Ribavirin 48 weeks	18/44 (41%) overall	N.D.
	Chalasani et al. ³⁵	Peg-IFN vs. no treatment 48 weeks	12% IFN 21% control (P = 0.05)	N.D.
Treatment of recurrent hepatitis	Cotler et al. ⁴²	IFN vs. no treatment for 48 weeks	1 in treatment group vs. 0 in control group	N.D.
	Chalasani et al. ³⁵	Peg-IFN vs. no treatment for 48 weeks	12% treated group vs. 0 in control group (P = 0.11) N.S.	N.D.
	Angelico et al. ⁴⁴	Peg-IFN vs. Peg-IFN + Ribavirin for 48 weeks	Monotherapy: 3/21 Bitherapy: 1/21	N.D.
	Kizikisik et al. ³⁹	Ribavirin +/- IFN vs. no treatment for 12 weeks	4/6 (67%) in treated group vs. 3/13 (23%) in control group	1/6 in treated group
	Samuel et al. ⁴³	IFN + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	0	1/28 in treated group N.S.
	Carrion et al. ⁴⁶	Peg-IFN + Ribavirin vs. no treatment for 48 weeks	5 (9%) in treated group vs. 0 in control group	N.D.

Immunosoppressione e Ricorrenza HCV post-OLT

Trials Prospettici e Randomizzati : Tacrolimus vs. Ciclosporina

Immunosuppression regimen	Study	N	HCV recurrence	Rejection	Patient survival
Tacrolimus vs. CsA	Mueller et al. ⁶²	121	N.D.	60% vs. 28% P = 0.05	No difference
	Zervos et al. ⁶³	50	No difference	24% vs. 50% N.S.	No difference
	Martin et al. ⁶⁴	79	No difference	No difference	N.D.
	Berenguer et al. ⁶⁵	90	No difference	No difference	No difference

Nessuna differenza

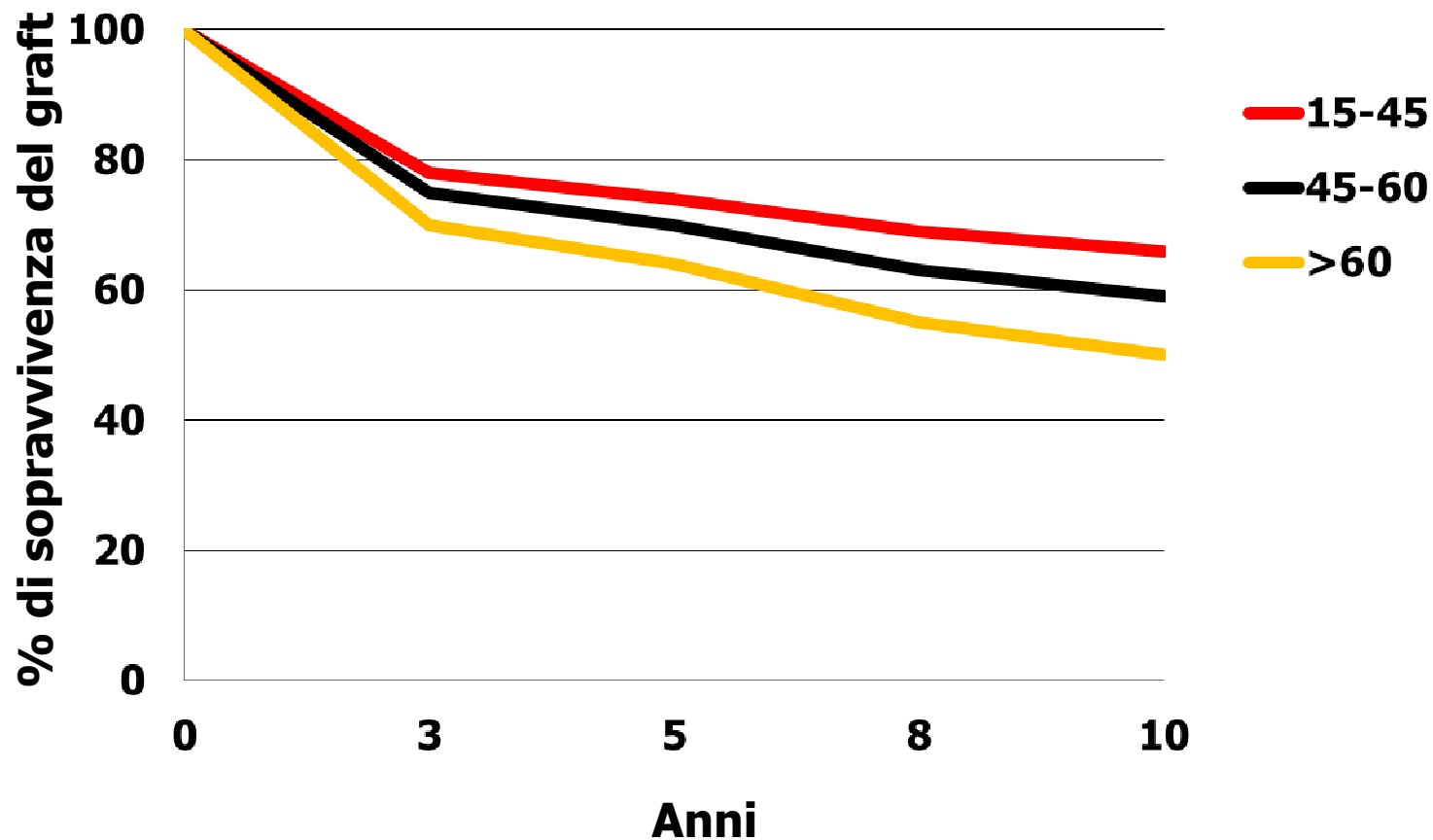
P. Guillouche; C. Féray

CONCLUSIONI:

- Il successo del trattamento dell'infezione HCV (SVR) nei pz. con cirrosi può rallentare l'evoluzione verso lo scompenso e la morte.
- Il trattamento anche se efficace non annulla il rischio di HCC

Nei cirrotici scompensati il trattamento anti-virale è pericoloso e deve essere attuato in ambito trapiantologico (regime LADR)

Sopravvivenza del Graft in Rapporto all'Età del Ricevente



Ricorrenza HCV post-OLT: Variabili

Donatore:

- età del donatore (> 45)
- LDLT (?)

Virus:

- genotipo 1 (?)
- carica virale (pre-OLT e post-OLT)

Fattori post-OLT:

- Immunosoppressione: trattamento di rigetto acuto (con boli di cortisone o con sieri antilinfocitari)
- co-infezione CMV

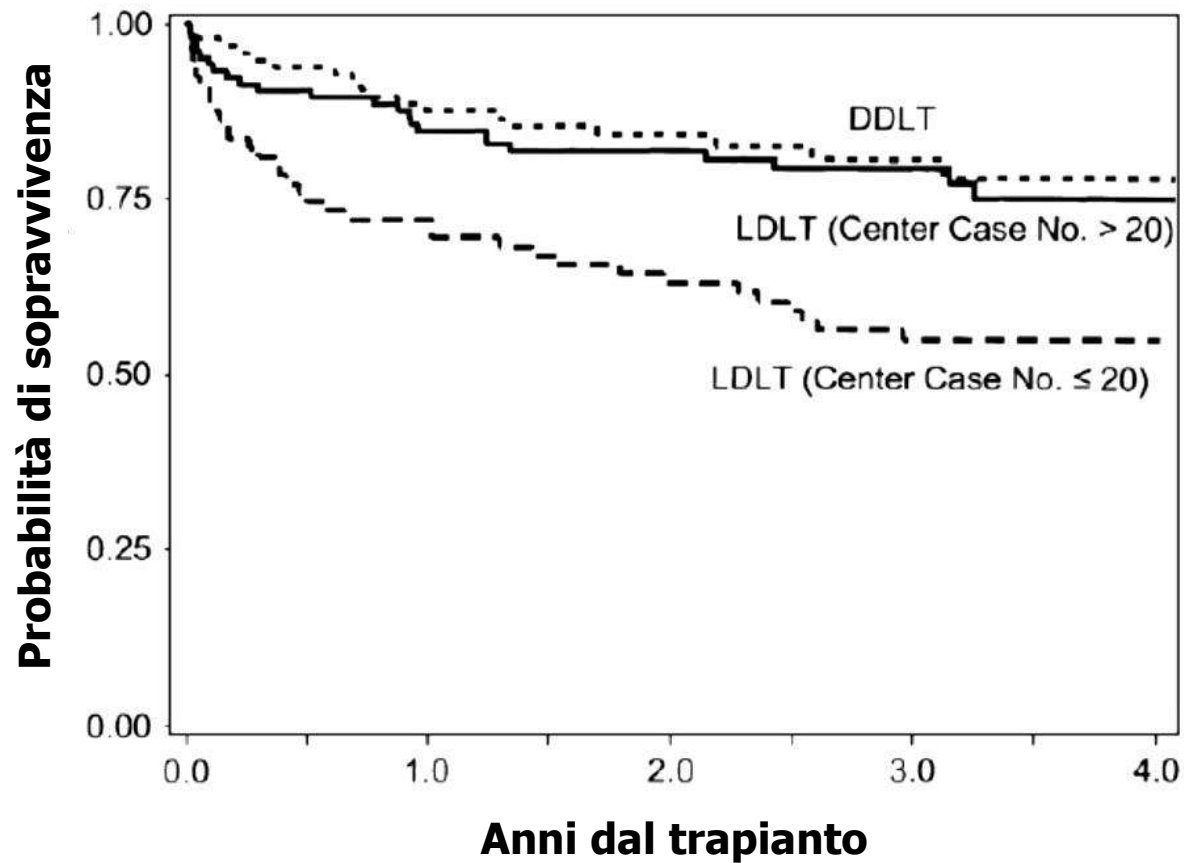
Ricevente:

- età (> 50 anni)
- sesso (F)
- razza (non bianca)

OLT (tecniche operative)

- Ischemia fredda (> 6.5 h)
- Ischemia calda (> 45 m)

Variabili che condizionano il decorso clinico della ricorrenza HCV: LDLT



Terrault NA, et al. Liver Transplantation 2007; 13: 122-129

ERROR: typecheck
OFFENDING COMMAND: 1e

STACK:

```
(7)  
/Title  
( )  
/Subject  
(D:20120507131016+02'00')  
/ModDate  
( )  
/Keywords  
(PDFCreator Version 0.9.5)  
/Creator  
(D:20120507131016+02'00')  
/CreationDate  
(5317841)  
/Author  
-mark-
```